



L'Hémophilie et ses traitements : actualités et perspectives

Hemophilia and its treatments : where are we now, where do we go?

L'hémophilie est une maladie hémorragique congénitale, héréditaire, touchant les garçons. Dans les formes sévères, elle se manifeste tôt par des atteintes articulaires sources de handicap. Les hémorragies engageant le pronostic vital sont possibles. Les traitements de l'hémophilie évoluent et la thérapie génique permet d'en entrevoir la guérison.

Hemophilia is a congenital, hereditary, hemorrhagic disease affecting boys. In severe forms, symptoms appear early and may lead to disability. Bleeding life-threatening are possible. Hemophilia treatments are evolving dramatically while gene therapy allows to the hope of curing the disease.

L'Hémophilie : description et épidémiologie

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire due à un déficit congénital en un facteur de coagulation.

Les principales complications hémorragiques

Les hémophiles ont peu d'hémorragies extériorisées : ils saignent principalement dans leurs articulations, et la répétition de ces saignements, appelés hémarthroses, provoque des dégâts articulaires précoces pouvant conduire, chez les hémophiles non traités à de graves handicaps moteurs (figures 1&2). Les autres complications sont des hématomes superficiels ou profonds. Ces derniers peuvent être dangereux par leur importance (risque d'anémie) ou par leur localisation : hématomes intra-cérébraux, hématomes comprimant des nerfs ou des vaisseaux. La maladie touche de façon quasi-exclusive les personnes de sexe masculin. Les femmes sont très rarement hémophiles, par contre, elles peuvent être « conductrices », c'est-à-dire porteuses du gène, qu'elles peuvent transmettre à leur descendance. Il sera responsable de l'hémophilie chez la moitié de leurs enfants mâles, tandis qu'une fille sur deux sera à son tour conductrice. Le diagnostic est le plus souvent fait dans la première enfance. La précocité du diagnostic dépend de la gravité : dans les formes sévères, le diagnostic est fait en général au cours des deux premières années de

vie, car les premières complications apparaissent avec l'apprentissage de la marche.

Épidémiologie

L'hémophilie touche une enfant sur 10 000 naissances (un garçon sur 5000) quel que soit le pays ou l'ethnie. En France, le nombre d'hémophile est d'environ 5000 dont la moitié sont porteurs de la forme sévère. On estime qu'il y a 400 000 hémophiles dans le monde, mais seulement 25% sont diagnostiqués (et traités lorsque cela est financièrement possible). L'hémophile non traité a une espérance de vie moyenne de 25 ans. Un hémophile peu ou mal traité développe plus ou moins rapidement un handicap ostéo-articulaire majeur. Un hémophile correctement traité peut mener une vie quasi normale.

Historique des avancées

Du bras à bras aux concentrés de facteurs anti-hémophiliques

L'hémophilie est due à l'absence ou la déficience de de facteurs de coagulation appelés facteurs antihémophiliques. Il en existe deux : le facteur VIII ou facteur antihémophilique A, dont l'absence ou la baisse est responsable de 80% des hémophilies et le facteur antihémophilique B, ou facteur IX, qui est absent chez 20% des hémophiles. On devrait donc dire les hémophilies : hémophilie A et B. Les symptômes sont identiques mais les traitements diffèrent. Les premiers traitements de

Auteur



Jean-François SCHVED

Professeur d'Hématologie à la Faculté de médecine de Montpellier dont il est Vice-doyen en charge des relations internationales. Membre de la Société Française d'Hématologie dont il a été pendant 8 ans Président du Conseil Scientifique, de la CoMETH (Coordination médicale pour l'étude et le traitement de l'hémophilie) dont il a été président pendant 6 ans, et de la Société Américaine d'Hématologie.

Expertise :

hémostase et ses maladies (thromboses, maladies hémorragiques), aide au développement de centres de traitements des maladies hémorragiques dans les pays émergents.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

Centre de Traitement de l'Hémophilie, Hôpital St Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34095 Montpellier jf@schved.fr

MOTS CLÉS

HÉMOPHILIE, MALADIES HÉMORRAGIQUES, FACTEURS ANTI-HÉMOPHILIQUES, ANTICORPS MONOCLONAUX, THÉRAPIE GÉNÉRIQUE.

KEY WORDS

HEMOPHILIA, HEMORRHAGIC DISEASE, ANTIHEMOPHILIC FACTORS, MONOCLONAL ANTIBODIES, GENE THERAPY.

Figure 1 : volumineux hématome du mollet chez un hémophile.



Figure 2 : atteinte articulaire sévère chez un jeune hémophile.





l'hémophilie avaient comporté la transfusion de sang faite de bras à bras. Dans les années 50 a été utilisé de plus en plus fréquemment le plasma frais congelé, puis sont arrivés produits issus du fractionnement du plasma : les cryoprécipités contenant du facteur VIII et les fractions appelées PPSB contenant du facteur IX. Ils étaient donc préparés à partir de dons de sang ou de plasma. Ces produits ont permis entre 1960 et 1980, de faire passer l'espérance de vie des hémophiles de 25 à 55 ans. Malheureusement, dans ce grand moment d'espoir, les années 80 ont été les années noires de l'hémophilie du fait de la transmission par le sang et les dérivés sanguins du virus du SIDA mais aussi de l'hépatite. Les hémophiles ont payé un lourd tribut à ce drame sanitaire. Dans les années 90 sont apparus deux nouveaux types de traitements de l'hémophilie : des concentrés de facteurs antihémophiliques (FAH) pour chacune des hémophilies : concentrés de facteur VIII pour les hémophiles A, concentrés de facteur IX pour les hémophiles B. Deux sources de FAH sont possibles : les dérivés plasmatiques sécurisés, issus de dons de sang ou de plasma comme précédemment, mais pour lesquels tous les virus présents ou potentiels ont été éliminés par divers procédés (chauffage, solution de solvants-détergents, nanofiltration), et des produits issus du génie génétique synthétisés par des cellules mises en culture, citées dans le **tableau 1**. Ils sont appelés FAH recombinants. Ces deux types de produits sont encore actuellement à la base du traitement de l'hémophilie.

Du traitement à la demande à la prophylaxie.

Les traitements ont encore amélioré la durée de vie des hémophiles qui, de nos jours, dans les pays pouvant fournir tous les produits nécessaires, rejoint pratiquement celle d'une population normale. Ceci n'est pas suffisant : l'objectif est maintenant de prévenir les atteintes articulaires qui se développent encore chez l'hémophile traité de façon classique, c'est-à-dire à la demande. Le principe du traitement à la demande est d'injecter du FAH à dose suffisante dès les premiers signes d'hémarthrose ou autre saignement. Pour cela, le patient dispose des médicaments à son domicile, et le plus souvent apprend à se l'injecter lui-même par voie veineuse. Si cette stratégie a permis l'amélioration de la survie et de la qualité de vie, elle s'avère incapable d'empêcher l'apparition de lésions articulaires parfois encore sévères. C'est pourquoi, à l'initiative des médecins scandinaves qui en ont démontré l'efficacité, s'est développée une nouvelle stratégie : le traitement dit prophylactique, qui consiste à injecter régulièrement des FAH, 2 à 3 fois par semaine, dès le plus jeune âge et en l'absence même de signes hémorragiques. Il est acquis que cette approche est la seule permettant de prévenir l'atteinte articulaire. Dans les années 2000, en France, la prophylaxie s'est généralisée chez les enfants hémophiles sévères, avec des modalités différentes. Si son efficacité est indiscutable, elle a plusieurs inconvénients : son coût très élevé, car les FAH, quelle que soit leur origine, sont chers, et le mode d'administration, la voie intraveineuse est le seul mode possible actuel pour apporter de FAH. Or il est rarement possible de faire, au long cours, deux à trois injections intraveineuses par semaine chez un enfant, d'où la nécessité de recourir aux chambres implantables, les mêmes que celles utilisées pour les chimiothérapies. Outre ces difficultés, il faut signaler une complication redoutée de ces traitements dits substitutifs : l'apparition d'un inhibiteur, qui touche 10 à 15% des hémophiles A, et pose des problèmes thérapeutiques difficiles. Chez

ces patients se développent des anticorps dirigés contre le produit qu'on leur injecte. La conséquence est l'inefficacité du produit injecté et la nécessité de recourir à des médicaments différents, de maniement plus délicat : le facteur VII activé recombinant (Novoseven®) ou le complexe prothrombinique activé (Feiba®). Les hémophiles porteurs d'inhibiteurs le savent et sont traités en conséquence. Mais ici des progrès spectaculaires récents sont venus changer totalement la prise en charge. Il s'agit d'anticorps monoclonaux, et d'autres approches qui vont probablement révolutionner les traitements de l'hémophilie.

Nouveautés en cours et à venir

Les progrès thérapeutiques en cours et à venir concernent les produits utilisés pour traiter et surtout pour prévenir les hémorragies (**tableau 1**). Les progrès se dessinent dans trois directions :

Amélioration des facteurs anti-hémophiliques actuels.

Les FAH actuels ont deux inconvénients majeurs : ils ne sont utilisables que par voie intraveineuse et ont une demi-vie courte, ce qui nécessite la répétition des injections. Toute une partie de la recherche s'oriente donc vers la synthèse de produits à demi-vie prolongée, ce qui est déjà atteint pour le facteur IX dit F IX- Fc, où la demi-vie a été allongée de 5 fois, et avec moins de succès à ce jour pour le facteur VIII, dont la demi-vie a été prolongée de 1,5 fois. Des travaux récents nous annoncent un nouveau facteur VIII à demi-vie très prolongée (4 à 5 fois). En parallèle, une partie des recherches s'oriente vers la production de concentrés F VIII ou de F IX injectables par voie sous-cutanée. À plus long terme, la voie orale pourrait être envisagée

Utilisation de produits dits non substitutifs.

Un anticorps appelé emicizumab a été synthétisé. Sa configuration, avec deux points d'attache, un sur le facteur IX, un autre sur le facteur X lui permet de se substituer au facteur VIII. Il est actuellement commercialisé sous le nom d'Helimbra® utilisé pour le traitement des hémophiles avec inhibiteur, puisque cet anticorps n'est pas reconnu par l'inhibiteur. Ce médicament étant un anticorps s'injecte par voie sous-cutanée et a une demi-vie très longue : la posologie actuelle est d'une injection par semaine, mais il semble qu'une posologie à double dose permette de passer à une injection toutes les deux semaines voire, avec des doses plus élevées encore, à une fois par mois. Une extension d'indication est probable : ce produit pourra probablement aussi être utilisé chez l'hémophile sans inhibiteur – il a déjà l'autorisation aux US - laissant entrevoir un traitement, coûteux certes, de l'hémophilie A se résumant à une injection sous-cutanée tous les 7, 15 ou 30 jours. D'autres approches sont en cours d'études cliniques : le concizumab qui est un anticorps dirigé contre un inhibiteur naturel de la coagulation le TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) qui aurait les mêmes avantages : utilisable chez les hémophiles avec ou sans inhibiteur, injectable par voie sous-cutanée une fois par semaine. Une autre possibilité pour abaisser le taux de TFPI est l'utilisation, de produits qui en bloquent la synthèse. Ces médicaments sont, eux aussi, utilisables en injections sous-cutanées hebdomadaires. Enfin un troisième type de produit est en cours d'essais cliniques : le fitusiran qui est un oligonucléotide induisant un déficit en antithrombine. L'effet de ce déficit induit est,

chez l'hémophile, de diminuer de façon spectaculaire le nombre d'épisodes de saignements. Là encore une injection sous-cutanée hebdomadaire suffira. Quelle que soit la voie de développement qui prendra l'avantage sur les autres, un progrès est acquis : le traitement prophylactique de l'hémophilie abandonnera la difficile voie veineuse répétée pour des injections sous-cutanées, au plus hebdomadaires. Il s'agit pour les hémophiles d'une véritable révolution.

la thérapie génique : vers la guérison de l'hémophilie ?

L'hémophilie est une maladie génétique : le gène qui permet la synthèse du facteur VIII ou du facteur IX est déficient, et ces facteurs ne sont plus ou plus assez synthétisés. La thérapie génique se propose de réapprendre à l'organisme du patient à fabriquer le facteur déficient, en lui injectant le gène du facteur manquant, associé à un virus rendu inoffensif qui permet au gène d'entrer dans les cellules du foie et de s'insérer

dans l'ADN de ces cellules qui dès lors produisent le facteur déficient. Annoncée depuis une quinzaine d'années, la thérapie génique est enfin accessible : plusieurs essais cliniques sont en cours avec des résultats prometteurs puisque avec un recul de 1 à 6 ans, des hémophiles sévères ont vu les signes de la maladie s'atténuer considérablement voire disparaître, tandis que dans le sang, les dosages montraient l'apparition du facteur jusque-là absent. Dans certaines études, le taux atteint était proche de la normale. Certes, avant de parler de guérison, il reste à savoir combien de temps se maintiendra la production de facteur par l'organisme, et à s'assurer de l'innocuité de ces traitements, mais l'espoir généré par ces résultats est important.

En conclusion, il est clair que les quelques années à venir vont révolutionner le traitement et la prise en charge de l'hémophilie. Qu'il nous soit permis d'ajouter... dans les pays qui auront les moyens de financer ces traitements.

Dérivés Plasmatiques

Factane®

Octanate®

Dérivés Plasmatiques

Benefix®

Mononine®

Octanate®

Recombinants	Cellule	Molécule
Advate®	CHO	Entière
Novoeight®	CHO	B tronqué
Refacto®	CHO	B délété
Afstyla®	CHO	Simple Chaîne
Kovaltry®	BHK	Entière
Nuwiq®	HEK	B délété
Elocta®	HEK	Fusion Fc

Recombinants	Cellule	Molécule
Benefix® modifiée	CHO	Non
Rixubis® modifiée	CHO	Non
Alprolix®	HEK	Fusion Fc

Références

- Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S et al.,** Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014; 124: 3398-408.
- Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV et al.** Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia. *Blood* 2014; 123: 317-25.
- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.** Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018; 379: 811-822.
- Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG et al.** Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1994-2004.
- Schved JF.** Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Hématologie [13-021-B-10], 2008.
- Schved JF.** Traitements de l'hémophilie. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Hématologie [13-021-B20], 2009.
- Shapiro AD, Mitchell JS, Nasr S.** The future of bypassing agents for hemophilia with inhibitors in the era of novel agents. *J Thromb Haemost* 2018; 13: 2362-2374.
- Weyand AC, Pipe SW.** New therapies for hemophilia. *Blood.* 2019 ; 133: 389-398.

Tableau 1 : traitements disponibles.

Pour les recombinants est donné la cellule sur laquelle ces facteurs sont produits : CHO (cellule d'ovaire de hamster chinois; BHK : cellules de rein de hamster coréen; HEK : cellules embryonnaires humaines. Pour les dérivés plasmatiques, la molécule F VIII ou F IX est la molécule entière naturelle. Pour les recombinants, la molécule peut être entière ou amputée d'une partie non fonctionnelle (délétée ou tronquée). Enfin, sur certains facteurs recombinants ont été greffés des chaînes, comme le fragment Fc qui permet d'allonger la demi-vie de la molécule. La molécule dite «simple chaîne» a une configuration tri-dimensionnelle un peu particulière visant là aussi à augmenter la demi-vie.