



RÉFÉRENCES

1. Milliner DS. siRNA Therapeutics for Primary Hyperoxaluria: A Beginning. *Mol Ther*. 2016; 24 (4): 666-667.
2. Setten RL, Rossi JJ, Han SP. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(6):421-446.
3. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, *et al*. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1):11-21.
4. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, *et al*. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyrria. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2289-2301.
5. Devresse A, Cochat P, Godefroid N, Kanaan N. Transplantation for primary hyperoxaluria type 1: designing new strategies in the era of promising therapeutic perspectives. *Kidney Int Rep*. 2020; 5 (12): 2136-2145.
6. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, Koren MJ, O'Riordan WD, Cochat P, *et al*. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med*. 2021; 384(13):1216-1226.
7. Sas DJ, Magen D, Hayes W, Shasha-Lavsky H, Michael M, Schulte I, *et al*. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med*. 2022; 24(3):654-662.
8. Mini Michael, J. G., Hadas Shasha-Lavsky, John C. Lieske, Yaacov Frishberg, Eva Simkova, Anne-Laure A. Sellier-Leclerc, Arnaud Devresse, Fitsum Guebre Egziabher, Sevcen A. Bakaloglu, Chebl Mourani, Rola Saqan, Richard F. Singer, Richard G. Willey, Bahru A. Habtemarian, Ishir Bhan, Tracy McGregor, Daniella Magen. ILLUMINATE-C, a Single-Arm, Phase 3 Study of Lumasiran in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1 and CKD Stages 3b-5, Including Those on Hemodialysis. *Presented at ASN Kidney Week 2021* (2021).
9. Seidah NG, Prat A. The Multifaceted Biology of PCSK9. *Endocr Rev*. 2022; 43(3):558-582.
10. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, *et al*. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017; 376(1):41-51.

La révolution thérapeutique de l'hémophilie

Cédric Hermans

Cliniques universitaires Saint-Luc, Unité d'Hémostase - Thrombose/hémophilie, B-1200 Bruxelles

Conséquence d'un déficit de production par le foie du facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) de la coagulation sanguine, l'hémophilie se caractérise par des hémorragies profondes qui affectent essentiellement les articulations et les muscles. Survenant spontanément chez les patients sévèrement atteints (FVIII et FIX < 1 %), ces hémorragies sont responsables d'une destruction des articulations et d'une arthropathie douloureuse et invalidante.

Le traitement « classique » de l'hémophilie est une thérapie dite de substitution dont le but est de maintenir chez les patients hémophiles sévères une quantité minimale de FVIII ou FIX dans le sang afin d'empêcher les hémorragies spontanées. Cette thérapie a évolué au cours du siècle dernier faisant appel initialement à du sang total, puis à du plasma et finalement des concentrés de FVIII et FIX d'origine plasmatique (Figure 1).

Ces premiers succès thérapeutiques ont été ternis par le drame de la contamination de milliers de patients hémophiles par les virus HIV et de l'hépatite C. L'introduction de techniques de sécurisation des concentrés de facteurs plasmatiques et surtout le développement de concentrés de FVIII et FIX synthétiques produits par biotechnologie, rendu possible par le clonage des gènes du FVIII et FIX, ont permis aux patients d'avoir accès à des traitements dénués de risques infectieux.

La nécessité d'administrer ces concentrés de facteurs par voie intraveineuse, leur courte demi-vie plasmatique justifiant des traitements fréquents (jusqu'à plusieurs fois par semaine), leurs concentrations fluctuantes et leur immunogénicité se soldant chez certains patients par le développement d'anticorps neutralisants, représentent autant d'obstacles au traitement efficace et bien toléré de l'hémophilie.

De multiples innovations thérapeutiques au cours des deux dernières décennies ont révolutionné la prise en charge des patients hémophiles. Il s'agit de concentrés de facteurs synthétiques produits par biotechnologie et dotés d'une demi-vie prolongée (Figure 1). Obtenus par fusion avec l'albumine ou le fragment Fc des immunoglobulines ainsi que par pégylation, les concentrés à demi-vie prolongée réduisent le nombre d'administrations intraveineuses.

Leurs avantages sont indéniables parmi les patients hémophiles B chez lesquels les concentrés de FIX à demi-vie prolongée sont administrés toutes les semaines voire toutes les 3 semaines alors que pour les patients hémophiles A, les concentrés de FVIII à demi-vie prolongée doivent être en moyenne administrés 2 fois par semaine. Le développement d'un FVIII modifié à demi-vie ultra-prolongée, fusionné au fragment Fc des immunoglobulines et « découplé »



du facteur von Willebrand endogène (BIVV001), nourrit l'espoir d'un traitement intraveineux une fois par semaine.

Pour les patients hémophiles A, la plus grande innovation est sans conteste le développement d'un anticorps bispécifique capable de mimer l'action du FVIII au sein de la cascade de la coagulation. Cet anticorps (emicizumab / Hemlibra®) met en contact le FIXa et le FX de la coagulation et joue le rôle de catalyseur de la coagulation assumé normalement par le FVIII (Figure 1).

Administré par voie sous-cutanée, doté d'une longue demi-vie, non reconnu par les anticorps dirigés contre le FVIII présents chez certains patients, ce traitement révolutionne le traitement de l'hémophilie A. Il permet en effet de maintenir une activité hémostatique constante équivalente à celle rencontrée chez les patients hémophiles A dits mineurs (FVIII proche de 15 %) moyennant des injections sous-cutanées hebdomadaires ou mensuelles. Cet anticorps bispécifique s'impose de plus en plus comme le traitement de référence des patients hémophiles A sévères et modérés. Ces derniers n'ont recours à des injections intraveineuses adjuvantes de FVIII qu'en cas d'accident ou de geste invasif justifiant une normalisation de la coagulation (FVIII > 50 %).

Une autre approche innovante très originale consiste à agir sur l'équilibre délicat de la cascade de la coagulation en réduisant les concentrations ou en inhibant les freins endogènes de la coagulation. Il s'agit principalement de l'antithrombine et du TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). Soumise à moins

d'inhibition, la coagulation des patients hémophiles traités par ces « rebalancing agents » est davantage active. Ces traitements s'avèrent sans distinction efficaces chez les patients avec déficit en FVIII ou FIX, avec ou sans anticorps neutralisants. Les résultats des essais cliniques en cours sont prometteurs. Des cas de thromboses ont toutefois été rapportés et préoccupent la communauté.

Finalement, ces dernières années ont démontré la possibilité de guérir l'hémophilie par la thérapie génique (Figure 1). Il s'agit d'introduire dans les hépatocytes les gènes des FVIII ou FIX véhiculés jusqu'au foie par des vecteurs viraux dotés d'un tropisme hépatique. Ces vecteurs sont administrés aux candidats en une seule administration intraveineuse. Cette approche a démontré sa faisabilité et son succès chez certains patients, surtout ceux qui présentent un déficit en FIX. La variabilité de la réponse totalement imprévisible, une réaction hépatique parfois sévère justifiant le recours à une immunosuppression parfois longue, des risques d'intégration dans le génome qui ne sont pas totalement exclus, représentent, parmi d'autres, des obstacles à une banalisation de cette approche très prometteuse.

Ces multiples innovations changent fondamentalement la prise en charge et les perspectives d'épanouissement de chaque patient hémophile. Le grand défi est d'identifier pour chaque patient l'option thérapeutique la plus appropriée, qu'elle soit validée ou en cours d'étude. Il s'agit aussi et surtout de faire en sorte qu'un nombre croissant de patients hémophiles à travers le monde ait accès à ces traitements efficaces et plus faciles à utiliser.

FIGURE 1. Innovations du traitement de l'hémophilie

