

Contrôler la coagulation des patients souffrant d'hémophilie: un état des lieux

Cédric Hermans¹, Dominique-Jean Bouilliez²

1. Hématologie, Cliniques Universitaires St-Luc, UCL

2. Rédaction VCP



▼
Cédric Hermans

Le traitement de l'hémophilie, une des maladies hémorragiques héréditaires les plus fréquentes, a considérablement évolué grâce notamment aux progrès de la biotechnologie. Parmi les développements notables, on peut citer de nouvelles thérapies substitutives sous forme de concentrés de facteurs dotés d'une demi-vie prolongée et de multiples thérapies dites non substitutives, telles que l'emicizumab, qui permettent une prophylaxie efficace moyennant des injections sous-cutanées peu fréquentes, ou encore la thérapie génique, qui offre la perspective d'une guérison à long terme. Ces traitements visent à améliorer et faciliter la prévention des accidents hémorragiques tout en améliorant la qualité de vie, avec à terme, la perspective d'une guérison.

Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique congénitale rare liée au chromosome X, qui se manifeste par un déficit en facteurs de coagulation. Elle se divise en deux types: l'hémophilie de type A, due à un déficit en facteur VIII (FVIII) et l'hémophilie de type B, résultant d'un déficit en facteur IX (FIX). Les déficits en facteurs de coagulation sont causés par des variations pathogènes dans les gènes F8 et F9. Si la maladie est le plus souvent héritée d'un membre atteint dans la famille, les cas sporadiques d'hémophilie A et B ne sont pas rares. La prévalence mondiale, essentiellement masculine, de l'hémophilie est estimée à environ 1/125.000 personnes. Parmi celles-ci, environ 418.000 hommes souffrent de formes sévères souvent non diagnostiquées. Les taux normaux de ces facteurs sont de 50 à 150% des valeurs normales alors qu'en cas d'hémophilie, l'activité résiduelle de ces facteurs est comprise entre 1 et 40% de la normale [1].

La **gravité** de l'hémophilie est déterminée par l'activité résiduelle des facteurs de coagulation [2]:

- Hémophilie **sévère**: activité résiduelle < 1% de la normale. Les patients présentent des saignements articulaires (hémarthroses) spontanés fréquents, responsables d'une arthropathie irréversible affectant essentiellement les chevilles, genoux et coudes. Lorsqu'ils ne sont pas traités, les patients présentant une forme sévère d'hémophilie peuvent saigner jusque 50 fois par an [3].
- Hémophilie **modérée**: activité résiduelle de 1-5%. Les saignements articulaires se produisent après des traumatismes modérés, plus rarement de manière spontanée (1-5 fois/an lorsque les taux sont <24%, 0-1 fois par an lorsque les taux sont compris entre 25 et 49%).
- Hémophilie dite **mineure**: activité résiduelle de 6-40%. Les saignements surviennent uniquement en cas de traumatisme ou de chirurgie.

Les hémorragies affectent dans près de 90% des cas le système musculosquelettique [4] et sont responsables de déficits fonctionnels et de handicaps. Les hémorragies internes (cérébrales) ne sont pas rares.

Des complications qui vont au-delà du saignement

Si les saignements musculaires et articulaires sont les principales complications de la maladie [5], il ne faut pas oublier que les **hémorragies internes** peuvent mettre la vie en danger et qu'ils provoquent des douleurs importantes ainsi qu'une arthropathie chronique avec handicap [1], une impotence fonctionnelle et la nécessité de recourir à une chirurgie orthopédique [1]. Ces saignements limitent les activités physiques des patients qui en souffrent ainsi que la possibilité de faire du sport [5]. Enfin, la maladie a un impact majeur sur la scolarité, la productivité au travail et le choix d'une carrière [6], sans compter un impact financier [1], psychosocial, familial et psychologique important [5].

La thrombine au centre des débats

Lorsque le clou plaquettaire est formé, sa structure doit être consolidée par les mailles d'un filet de fibrine issu de la transformation du fibrinogène en fibrine sous l'action d'une enzyme: la thrombine (FIIa). Celle-ci ne peut circuler dans le sang sous sa forme enzymatique et existe donc sous une forme inactive: la prothrombine (FII). Son activation résulte d'une série d'activations d'autres molécules enzymatiques (facteurs de la coagulation) qui elles aussi circulent dans le sang sous forme inactive (**Figure 1A**). La cascade de la coagulation est initiée par la libération de facteur tissulaire et son interaction avec le facteur VIIa. Il en résulte la formation d'une petite quantité de thrombine. La boucle d'amplification impliquant les facteurs XI, IX et VIII renforce la cascade de coagulation, favorisant la génération d'une quantité importante de thrombine et la formation d'un thrombus stable. Cette boucle d'amplification est particulièrement importante dans les tissus au sein desquels peu de facteur tissulaire est physiologiquement présent tels que les muscles et les articulations. Ceci explique pourquoi les patients hémophiles qui ne peuvent compter sur une boucle d'amplification efficace présentent des hémorragies musculaires et articulaires. Même si le traitement classique de l'hémophilie repose sur l'administration de facteurs VIII ou IX exogène, de nombreuses nouvelles options thérapeutiques reposent

sur la restauration de la génération de thrombine (**Figure 1B**) [7].

De quelles options thérapeutiques dispose(ra)-t-on?

Traitement de remplacement

Ce traitement, qui doit être régulièrement renouvelé, vise à remplacer par voie IV les facteurs de la coagulation déficients. Ce traitement est confronté à plusieurs limites:

- La **disponibilité**. Les facteurs de la coagulation peuvent être purifiés au départ du plasma de donneurs ou idéalement produits synthétiquement par biotechnologie.
- **L'administration intraveineuse**, qui impose un bon accès veineux et complique l'administration notamment chez les jeunes enfants.
- La **répétitivité des injections** car ces traitements administrés par voie IV ont une courte demi-vie et un effet fluctuant.
- Leur **immunogénicité**, certainement pour le facteur VIII.

Des ambitions majeures

Idéalement, le traitement de l'hémophilie devrait permettre une prophylaxie chez tous les patients avec une charge thérapeutique minimale, l'absence de saignement, y compris infraclinique, sans effet secondaire ni risque particulier, tout en permettant une qualité de vie optimale. En un mot, l'objectif actuel est de passer du stade de survie à celui d'une hémostase normale (**Figure 2**) [8].

Pour y arriver, plusieurs étapes ont déjà été franchies ou sont en passe de l'être: les FVIII et FIX à demi-vie plus longue, les anticorps bispécifiques (FVIII) passant notamment par la voie SC plutôt qu'IV, les thérapies non-substitutives qui rééquilibrent l'hémostase et la thérapie génique qui permettrait une production endogène de ces facteurs à la suite d'une injection unique [9].

FVIII et FIX à demi-vie prolongée

Plusieurs équipes se sont penchées sur l'amélioration de la demi-vie de ces facteurs de coagulation, soit par PEGylation (FVIII et FIX), soit par fusion avec le Fc (FVIII et FIX), soit par fusion avec l'albumine (FIX).

Ces techniques ont permis de multiplier le temps de demi-vie par 1,5 avec l'EHL FVIII (*extended half-life* FVIII) et par 4,5 avec l'EHL FIX, ce qui permet de réduire la fréquence des injections, d'obtenir des taux de base plus élevés, une meilleure adhérence, moins de saignements et une charge thérapeutique moins lourde (10).

Une avancée remarquable dans le traitement de l'hémophilie A a récemment été réalisée avec la mise au point d'un facteur modifié ultra-long (F)VIII. Tirant parti de l'expertise acquise grâce à la fusion sur des fragments d'immunoglobuline Fc, en déconnectant le FVIII du facteur de von Willebrand endogène et en bénéficiant de la prolongation pharmacocinétique fournie par l'ajout de polypeptides hydrophiles, l'efanesoctocog alfa ouvre une nouvelle ère dans le traitement de l'hémophilie A (11). Ce traitement administré une fois par semaine permet de maintenir la concentration de facteur VIII proche de la normale (40) pendant plusieurs jours après son administration. Il offre aussi une meilleure prévention des saignements moyennant des injections hebdomadaires (12).

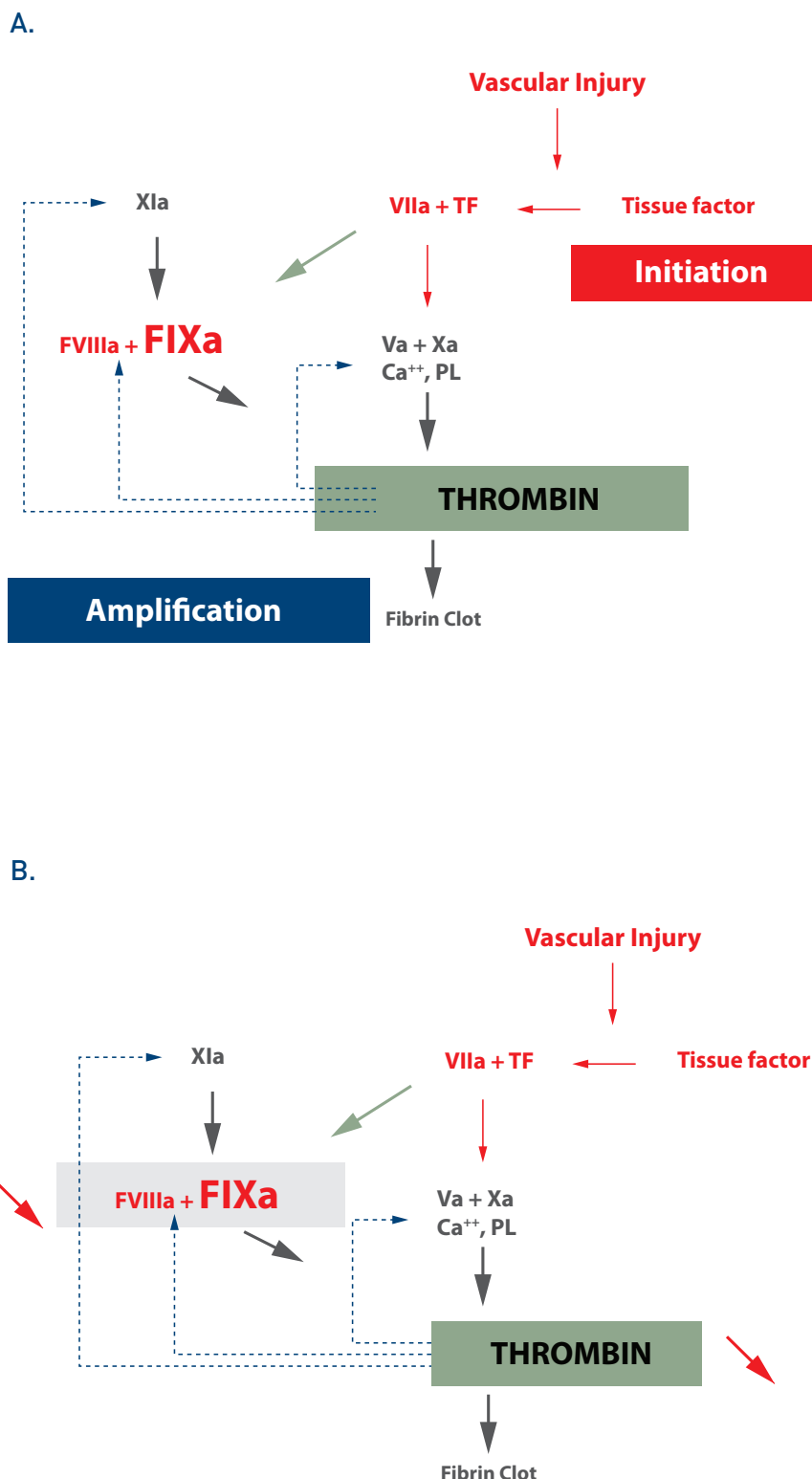
Mimer l'action du FVIII avec un anticorps bispécifique

Anticorps monoclonal humanisé qui se lie au facteur IX activé et au facteur X pour mimer la fonction du FVIII activé manquant (**Figure 3**), l'émicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le facteur VIII (13), ce qui lui permet d'éviter le développement d'anticorps dirigés contre ce facteur VIII (14).

Administrés par voie SC, les agents mimant le FVIII possèdent une longue demi-vie, ce qui permet de réduire le nombre d'injections et d'obtenir des taux constants sans fluctuations (14), même en cas d'hémophilie avec inhibiteurs (15). Ils sont indépendants du vWF et n'ont qu'une immunogénicité limitée (14). Enfin, ils ont aussi l'avantage d'être accessibles aux populations ayant des moyens limités (16,17).

Ces anticorps bispécifiques offrent de nombreuses possibilités (18), ce qui s'est traduit notamment par le développement de Mim8

Figure 1 ▼
Modèle révisé de la cascade de coagulation
A: chez la personne normale.
B: en cas d'hémophilie (7).



(19) et de NXT007 (20) qui permettent de générer plus de thrombine que l'émicizumab. Enfin, la recherche s'oriente aujourd'hui vers des FVIII-mimétiques administrés par voie orale (21).

Rééquilibrer la cascade de coagulation en ciblant les inhibiteurs physiologiques
L'excès de thrombine engendre un risque de thrombose et son manque, un risque de saignement. Cependant, la thrombine n'est pas mesurée en routine.

La cascade de coagulation est sous le contrôle strict d'inhibiteurs physiologiques: l'antithrombine qui inhibe le FIIa (la thrombine), le FXa et le FIXa, le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) qui inhibe le FVIIa/facteur tissulaire et le FXa, et la protéine C activée (APC) qui inhibe les FVa et FVIIIa (**Figure 4**) (22).

Ces inhibiteurs peuvent être ciblés par le fitusiran, un petit ARN interférant qui réduit la production de l'antithrombine dans le foie, par la serpine-PC qui inhibe l'APC et par le concizimab et le marstacimab, qui tous deux

inhibent le TFPI (23). Ils sont tous administrés par voie SC, sont dotés d'une demi-vie variable (jours-mois) et ont l'avantage de générer de la thrombine de manière stable indépendamment des FVIII/FIX, d'agir pour la plupart rapidement et de réduire la sévérité de l'hémophilie (22). De plus, ils n'ont pas de réaction croisée avec les inhibiteurs des FVIII/FIX, offrent des cibles différentes et sont très attractifs pour les patients avec/sans inhibiteurs. Enfin, ils pourront probablement être utilisés dans d'autres pathologies rares de la coagulation et pourraient être accessibles aux pays à faible revenu car ils ne demandent que peu de monitoring (dosage des taux antithrombine et de TFPI). Enfin, les injections sont moins fréquentes et ils peuvent être stockés sans grandes difficultés (22).

A contrario, ils peuvent provoquer des thromboses et doivent être maniés avec précaution en cas de chirurgie ou de traumatisme. Ils ne sont par ailleurs pas mesurables en situation aiguë, possèdent un mode d'action complexe, ne sont pas flexibles et leur supériorité par rapport aux autres agents prophylactiques n'a pas été démontrée. Enfin, on ne dispose pas de données chez la femme, ni chez les enfants (22).

Pour conclure, on peut signaler qu'un essai clinique de phase II a montré l'efficacité et l'innocuité du rondaptivon pegol, un aptamère (= oligonucléotide synthétique) se liant au facteur de von Willebrand (VWF), dans le traitement de l'hémophilie A non sévère. Augmentant les taux plasmatiques de VWF/

Figure 2 ▼
L'objectif ultime: obtenir une hémostase normale et une réelle qualité de vie (8).

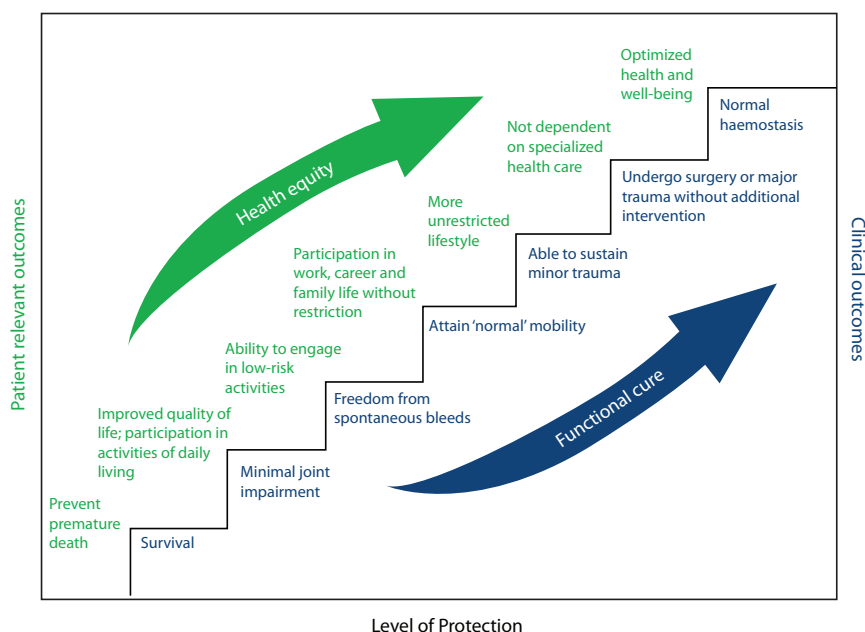
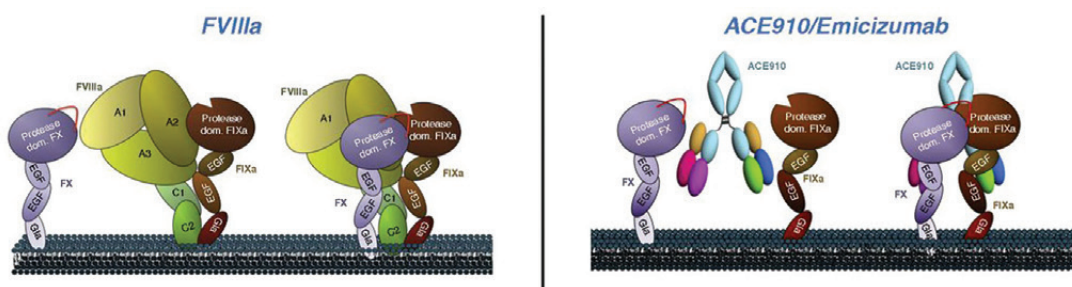


Figure 3 ▼
Mode d'action de l'émicizumab (13).



FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A, il constitue un traitement prometteur pour ces patients [24].

Et la thérapie génique?

Le développement de vecteurs viraux adéno-associés (AAV) a permis d'initier des essais cliniques de phase précoce pour l'hémophilie B puis pour l'hémophilie A [25]. Il est aujourd'hui établi qu'il est possible de guérir l'hémophilie B et A par thérapie génique. Toutefois, les obstacles à la thérapie génique demeurent nombreux. Citons de multiples critères d'exclusion limitant le nombre de patients éligibles, la variabilité de la réponse et son imprévisibilité (surtout pour l'hémophilie A), la perte de la réponse dans le temps (du moins pour l'hémophilie A) et l'impossibilité de répéter la procédure.

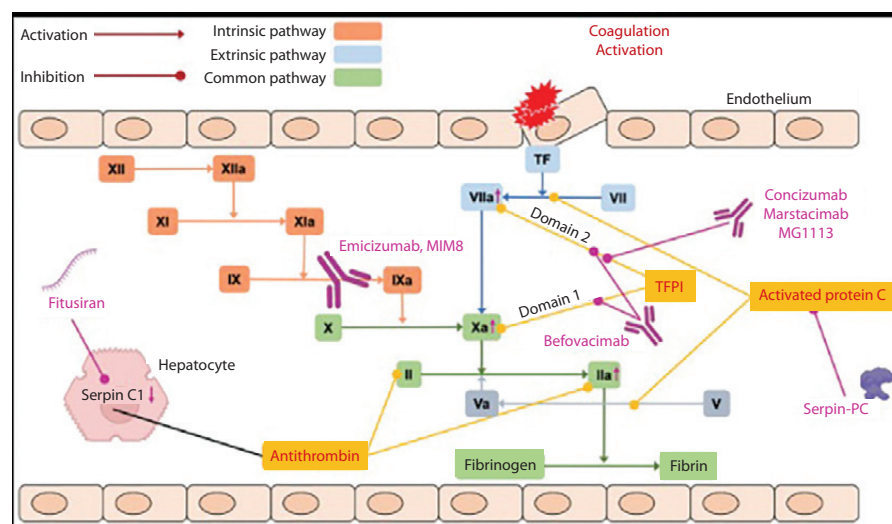
Plus récemment, une thérapie génique pour l'hémophilie A à l'aide de cellules souches hématopoïétiques autologues transduites par un vecteur lentiviral a permis d'obtenir une expression stable du facteur VIII, l'activité du facteur VIII étant corrélée au nombre de copies du vecteur dans le sang périphérique [26, 27]. Il est probable que le développement de nouveaux variants de FVIII pourrait améliorer l'efficacité de la thérapie génique de l'hémophilie A. L'avenir pourrait passer par des variants du facteur VIII résistant à l'APC [28]. Quant à l'hémophilie

B, les perspectives de guérison par édition génique sont prometteuses, de même que la perspective de faire produire du FIX endogène par des lymphocytes B modifiés [29].

de développer des anticorps neutralisants. Aujourd'hui, les facteurs à demi-vie prolongée se sont imposés en tant que nouvelle stratégie, ainsi que les anticorps bispéci-

Figure 4 ▼

Mécanismes d'action des inhibiteurs de la cascade [22].



En résumé

Si l'administration régulière et prophylactique des facteurs déficitaires de la coagulation (FVIII et FIX) a longtemps été le traitement de référence de l'hémophilie, cette approche se heurte à la contrainte de la répétition des injections IV et pêche par une efficacité limitée et par le risque

de développer des anticorps neutralisants. L'évolution thérapeutique repose de plus en plus sur des approches thérapeutiques non-substitutives et disruptives, notamment avec les agents modifiant le contrôle physiologique de la coagulation ou encore la thérapie génique, plus prometteuse pour l'instant dans l'hémophilie B que dans l'hémophilie A.

Références

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158.
2. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, et al. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia. 2011 Jan;17(1):41-4.
3. McDaniel M. Treatment of hemophilia A and B. National Hemophilia Foundation 2013;1-9.
4. Rodriguez-Merchan EC. Hemophilic arthropathy: how to diagnose subclinical bleeding early and how to orthopedically treat a damaged joint. Expert Rev Hematol. 2023 Jul-Dec;16(9):651-658.
5. Berntorp E, LeBeau P, Ragni MV, et al. Quality of life in a large multinational haemophilia B cohort (The B-Natural study) - Unmet needs remain. Haemophilia. 2022 May;28(3):453-461.
6. van Balen EC, Wesselo ML, Baker BL, et al. Patient Perspectives on Novel Treatments in Haemophilia: A Qualitative Study. Patient. 2020 Apr;13(2):201-210.
7. Gailani D, Broze GJ Jr. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. Science. 1991 Aug 23;253(5022):909-12.
8. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. Haemophilia. 2020 Jan;26(1):17-24.
9. Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. Br J Haematol. 2016 Jan;172(1):23-31.
10. Zanon E, Porreca A, Napolitano A, Simion C, Simioni P. FVIII half-life products: A real-world experience. Thromb Res. 2025 May;249:109306. doi: 10.1016/j.thromres.2025.109306. Epub 2025 Mar 14. PMID: 40147314.
11. Hermans C, Pierce GF. Ultra-Long factor VIII: a major step forward toward a hemophilia-free mind. J Thromb Haemost. 2024 Jul;22(7):1844-1846.
12. von Drygalski A, Chowdhury P, Kulkarni R, et al. Efanescocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2023 Jan 26;388(4):310-318.
13. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. Nat Med. 2012 Oct;18(10):1570-4.
14. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? Blood. 2017 Dec 7;130(23):2463-2468.
15. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):809-818.
16. Alcedo Andrade PE, Mannucci PM, Kessler CM. Emicizumab: the hemophilia A game-changer. Haematologica. 2024 May 1;109(5):1334-1347.
17. Lambert C, Meité N, Kouassi GK, et al. Nonreplacement therapy for hemophilia in low-income countries: experience from a prospective study in Ivory Coast. Res Pract Thromb Haemost. 2022 Dec 28;7(1):100033.
18. Wang Q, Chen Y, Park J, et al. Design and Production of Bispecific Antibodies. Antibodies (Basel). 2019 Aug 2;8(3):43.
19. Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, et al. A factor VIIIa-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. Blood. 2021 Oct 7;138(14):1258-1268.
20. Koga H, Yamano T, Betancur J, et al. Efficient production of bispecific antibody by FAST-IgTM and its application to NXT007 for the treatment of hemophilia A. MAbs. 2023 Jan-Dec;15(1):2222441.
21. Lund J, Bjelke J, Granata D, et al. Novel FVIIIa-mimetic molecule with the potential to be the first oral treatment for severe hemophilia A. ISTH 2024. Abstract#OC21.1.
22. Gualtierotti R, Pasca S, Ciavarella A, et al. Updates on Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Sep 23;15(10):1183.
23. Wichaiyo S. Advances in Development of Drug Treatment for Hemophilia with Inhibitors. ACS Pharmacol Transl Sci. 2024 Nov 8;12(12):3795-3803.
24. Ay C, Kovacevic KD, Kraemmer D, et al. The von Willebrand factor-binding aptamer randoptin pegol as a treatment for severe and nonsevere hemophilia A. Blood. 2023 Mar 9;141(10):1147-1158.
25. Arruda VR, Doshi BS. Gene Therapy for Hemophilia: Facts and Quandaries in the 21st Century. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020 Sep 1;12(1):e2020069.
26. Srivastava A, Abraham A, Aboobacker F, et al. Lentiviral Gene Therapy with CD34+ Hematopoietic Cells for Hemophilia A. N Engl J Med. 2025 Jan 30;392(5):450-457.
27. Mahlangu J. Could Lentivirus Overcome the AAV Gene-Therapy Challenges in Hemophilia A? N Engl J Med. 2025 Jan 30;392(5):507-508.
28. Sternberg AR, Martos-Rus C, Davidson RJ, et al. Pre-clinical evaluation of an enhanced-function factor VIII variant for durable hemophilia A gene therapy in male mice. Nat Commun. 2024 Aug 21;15(1):7193.
29. Pipe S, Reding M, Chin B, et al. Become-9: A Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Study of be-101 for the Treatment of Adults with Moderately Severe or Severe Hemophilia B. ASH 2024. Poster. Blood 144 (2024) 2593.1-2593.2.