

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 6 novembre 2018
Hôpital cantonal de Genève

Traitement actuel et futur de l'hémophilie

Dr F. Boehlen

Il y a 2 hémophilies, l'hémophilie A (HA) qui est une déficience en fact VIII, et l'hémophilie B (HB) qui est une déficience en facteur IX.
L'HA c'est 85% des hémophilies, l'HB c'est 15%.

La prévalence c'est 1 naissance sur 10'000, et en Suisse ce sont 750 hémophiles...

Selon le taux de facteur VIII ou IX présent (N= 50-100%), on qualifie l'hémophilie de sévère (<1%), modérée (entre 1 et 5%), légère (entre 5 et 40%).

La transmission est génétique, récessive par le chromosome X (mutation sur le gène F8 ou F9)...La femme est habituellement protégée par son 2e X intact (sauf s'il y a mariage consanguin), alors que l'homme est malade s'il est atteint...

Les femmes transmettent, les hommes sont malades...

Dans 1/3 des cas il n'y a cependant pas d'antécédents familiaux...

Plus rarement il existe une hémophilie A acquise (auto-anticorps contre le facteur VIII) dont on ne parlera pas aujourd'hui.

Les patients avec une hémophilie sévère saignent au moindre traumatisme, font des hémarthroses des saignements musculaires (ilio-psoas) et de hémorragies intracérébrales...1-2 x / mois mais aussi parfois 1-2x/ semaine.

Les patients avec une hémophilie modérée saignent après un traumatisme ou lors d'une petite intervention chirurgicale.

Les patients avec une hémophilie légère saignent lors de traumatisme important et de chirurgie...

Dans la balance entre coagulants et anticoagulants on a d'un côté les facteurs I, V, VII, VIII, X, XI, XII, et XIII et de l'autre côté l'antithrombine (AT), la protéine C (PC), la protéine S (PS), et le tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

Pour rééquilibrer la balance on peut substituer le déficit en facteur VIII ou IX...

D'abord en transfusant du sang complet (1940), puis du plasma frais congelé (1950), puis des cryoprécipités de plasma (1960), des concentrés de F VIII plasmatiques (1970), et depuis 1990 du F VIII recombinant de 1^{ère}, 2^{ème} puis 3^{ème} génération.

Actuellement la substitution en F VIII ou IX se fait à la demande dès le début des symptômes, et avant une intervention chirurgicale, ou alors en prophylaxie pour éviter les hémorragies (maintenir un taux de facteur minimal).

Malheureusement, l'injection nécessite une voie veineuse et la demi-vie étant d'une 10aine d'heures, l'injection doit se répéter 3x/ semaine.

(Très vite les enfants apprennent à se faire eux-mêmes les injections sans aide...).

Il faut malheureusement rappeler le drame des produits sanguins contaminés entre les années 80 et 90 avec 90% des hémophiles infectés par le virus de l'hépatite C et 25% des hémophiles décédés de SIDA.

C'est seulement fin des années 80 que l'on a pu effectuer une « inactivation virale » des produits sanguins et depuis les années 90 avoir des produits recombinants issus du génie génétique.

Pour l'avenir se dessinent des facteurs à ½ vie prolongée soit en les couplant à une protéine de fusion (FcIgG, albumine) soit en les « pégylant »

La pégylation permet d'augmenter la demi-vie de présence active d'une molécule thérapeutique en la liant au polyéthylène glycol (PEG), soluble dans l'eau, rapidement éliminé de l'organisme et non toxique (wiki).

Au lieu de devoir effectuer 3 injections par semaine, on peut arriver à s'en sortir avec 2 injections...(ça ne paraît pas beaucoup, mais c'est quand même 52 injections de moins chaque année...et ça compte pour les patients...).

L'autre avantage c'est qu'en maintenant un rythme de 3 injections par semaine, on parvient à des taux résiduels plus élevés et on autorise par exemple la pratique de sports extrêmes voire de compétitions.

Alex D.
Hémophile A sévère



2015 : tour de France
2018 : tour de Romandie
2018 : championnat d'Europe
du contre-la-montre (5^{ème})

Chris B.
Hémophile B sévère



2017 : premier hémophile à gravir
l'Everest

Pratiquement on passe de 3x/ semaine à 2x/ semaine ou 1 jour sur 3 pour le facteur VIII, et on passe de 2x/semaine à 1x/ semaine voire 1x /15 jrs pour le facteur

IX...malheureusement toujours par voie iv. (le spray nasal, ou les comprimés pour le moment ne marchent pas !).

30% des patients développent des anticorps inhibant les facteurs VIII ou IX injectés...

Pour contrer ces anticorps, a été développé un anticorps monoclonal « emicizumab » court-circuitant l'activation des facteurs IXa et X par le facteur VIII....remplaçant en quelques sorte l'action du facteur VIII.

C'est un traitement prophylactique qui nécessite une injection sous cut. 1x/semaine voire moins souvent.

C'est efficace chez les hémophiles A avec et sans inhibiteurs...

A signaler quelques cas de thromboses chez des patients ayant reçu de façon concomitante l'emicizumab en même temps que d'autres facteurs de la coagulation « procoagulants ».

Actuellement il n'y a pas de tests permettant d'évaluer et de monitorer l'effet de l'emicizumab.

On peut aussi agir sur les inhibiteurs de la coagulation...soit avec un inhibiteur puissant de l'antithrombine (AT)...actuellement le siRNA(ALN-AT3) qui est un ARN interférantréduisant l'expression de l'AT.

Il s'administre 1x/ semaine en sous cut. et peut être utilisé aussi bien dans l'hémophilie A que B avec ou sans inhibiteur ainsi que dans d'autres déficits de la coagulation.

Ensuite il y a les inhibiteurs du TFPI (tissue factor pathway inhibitor) par des anticorps (concizumab) administrés sous cut ou iv.

Et finalement la thérapie génique, soit le transfert de gènes codant pour les facteurs VIII ou IX...mais c'est compliqué et ça ne marche pas encore chez les humains même s'il y a de bons résultats chez l'animal...

Il faut d'abord identifier les gènes déficients, ensuite par le biais d'un lentivirus il faut introduire le gène dans le noyau de la cellule et remplacer le gène déficient, et ensuite on réinjecte la cellule modifiée dans l'organisme.

Le gène du facteur IX est très petit, celui du facteur VIII est très grand et difficile à incorporer dans les cellules virales .

Il y a quand même quelques bons résultats chez l'homme grâce au transfert du virus contenant le gène non muté dans le foie...le facteur de coagulation est normalisé ou augmenté pendant quelques mois, mais il y a une réaction de l'organisme contre le virus avec perte de l'effet après un certain temps...

Malgré les grands progrès de ces dernières années on retiendra que 80% des hémophiles dans le monde ne sont pas traités car...

- Pas moyen de faire le diagnostic
- Peu de médecins et d'infirmières formés
- Produits trop chers



WFH

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPLILIE
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

Et ailleurs...

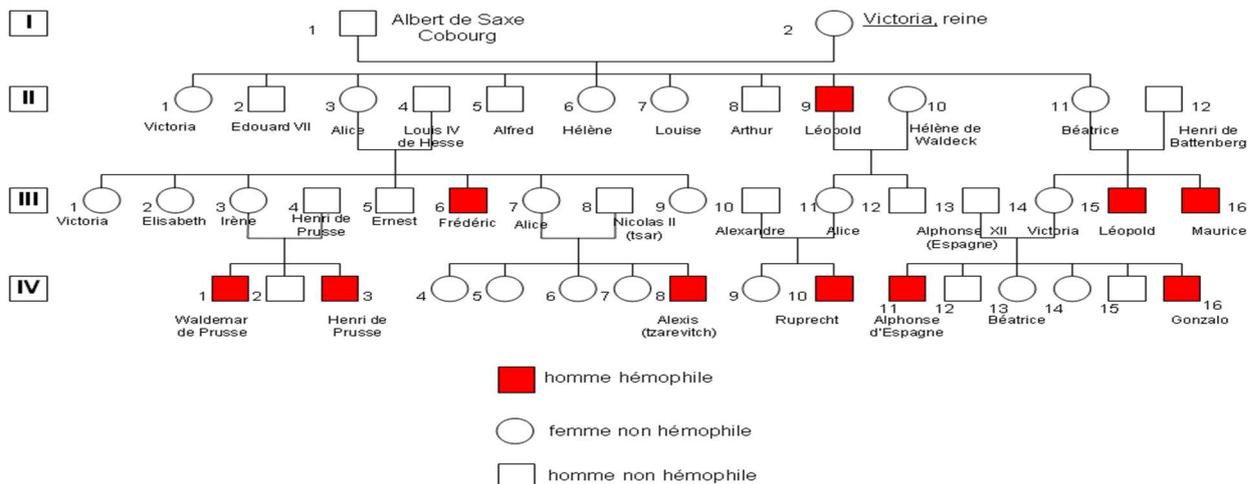


On nous rappelle l'importance du swiss hemophilia network et des autres associations mondiales et locales...

Très bon colloque du point de vue didactique

Pour la petite histoire on nous rappelle l'arbre généalogique de la reine Victoria :

Arbre généalogique simplifié des descendants de la reine Victoria
-(1819-1901) -Reine du Royaume-Uni et de Grande-Bretagne





Les quatre filles de la princesse Alice d'Angleterre. De gauche à droite : Irène (épouse Henri de Prusse), Victoria (épouse Louis de Battenberg), Elisabeth (épouse le grand-duc Serge de Russie), et enfin Alix (épouse le Tsar Nicolas II)

En ce qui nous concerne, médecins de 1^{er} recours on nous rappelle que face à un patient qui fait des hématomes ou qui saigne trop facilement il faut faire INR, PTT, Fibrinogène et plaquettes, et que même avec des plaquettes normales il faut rechercher une dysfonction plaquettaire pouvant être induite par exemple par les SSRI (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)...

Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch