HÉMOPHILIES: DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE, NOUVELLES THÉRAPEUTIQUES

Sandra Le Quellec, MD, PhD

Unité d'hémostase clinique, Hospices Civils de Lyon Laboratoire d'hématologie, Hospices Civils de Lyon EA 4609-Hémostase et Cancer, Université Claude Bernard Lyon I sandra.le-quellec@chu-lyon.fr

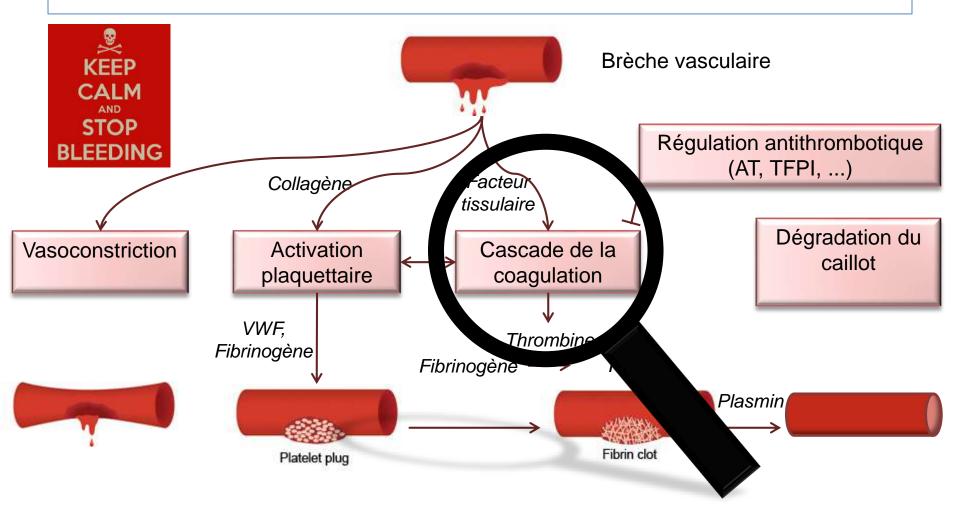






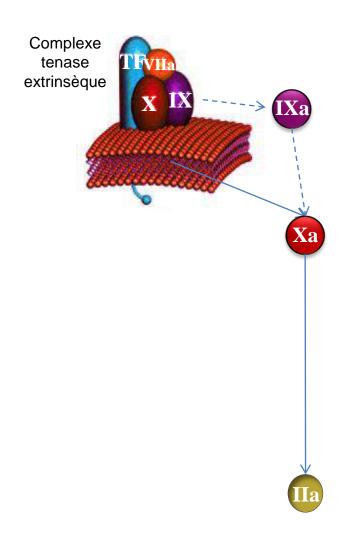


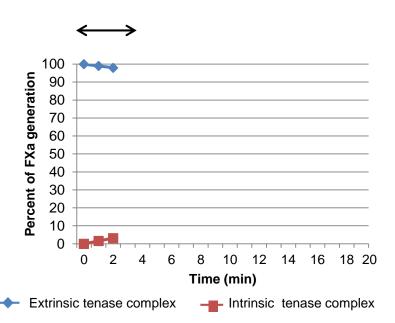
Hémostase

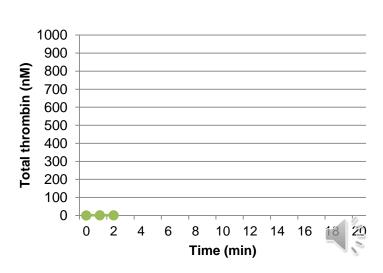


Coagulation

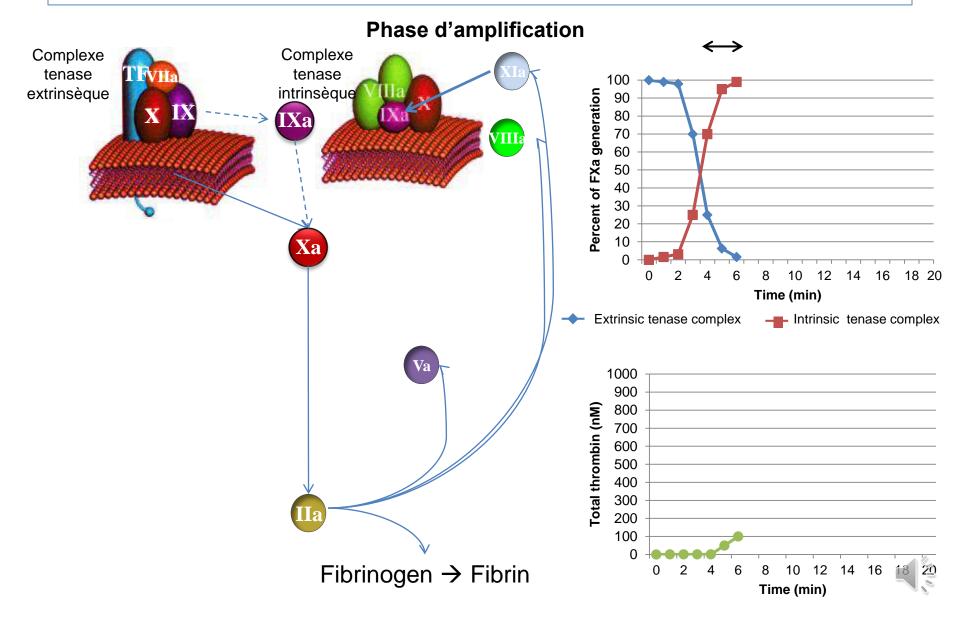
Phase d'initiation



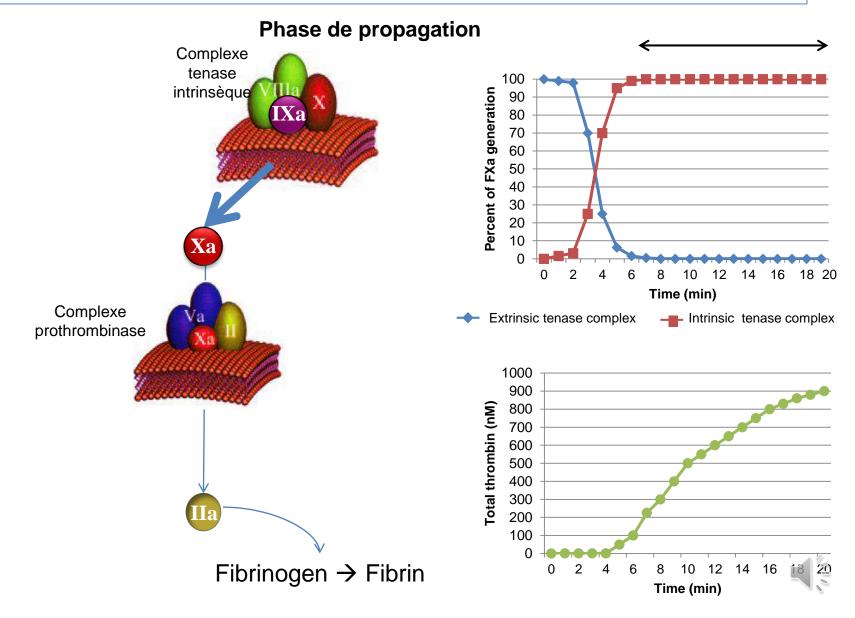


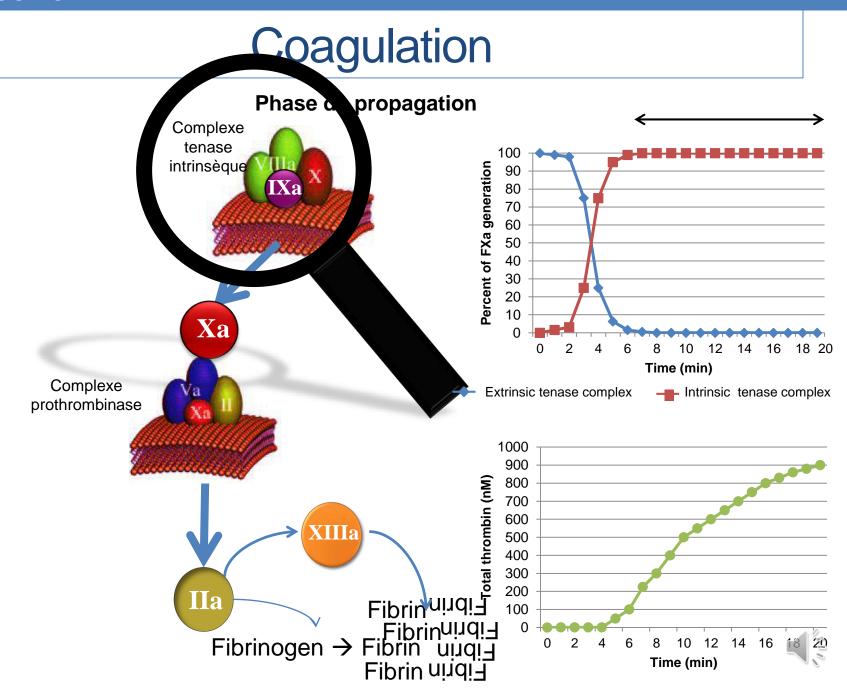


Coagulation

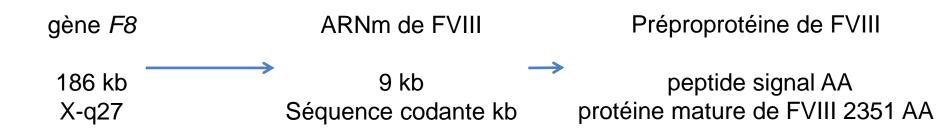


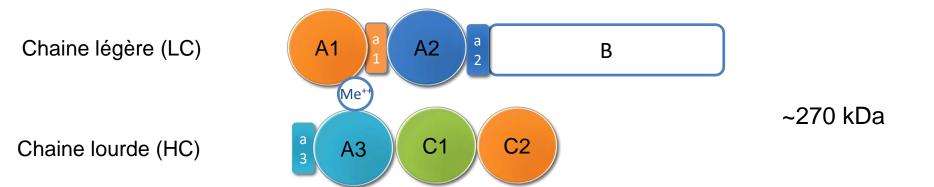
Coagulation





Facteur VIII: synthèse et structure



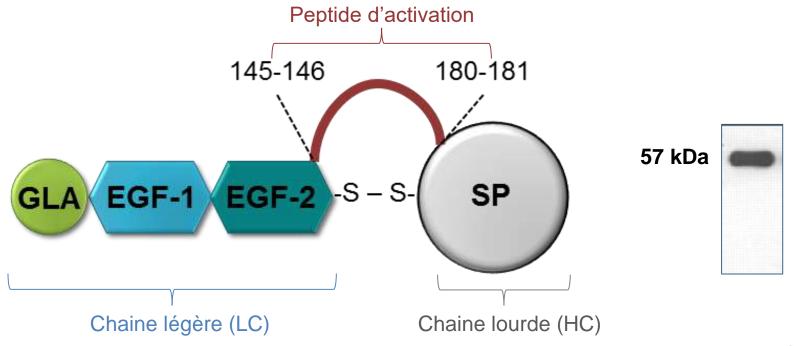




Facteur IX: synthèse et structure

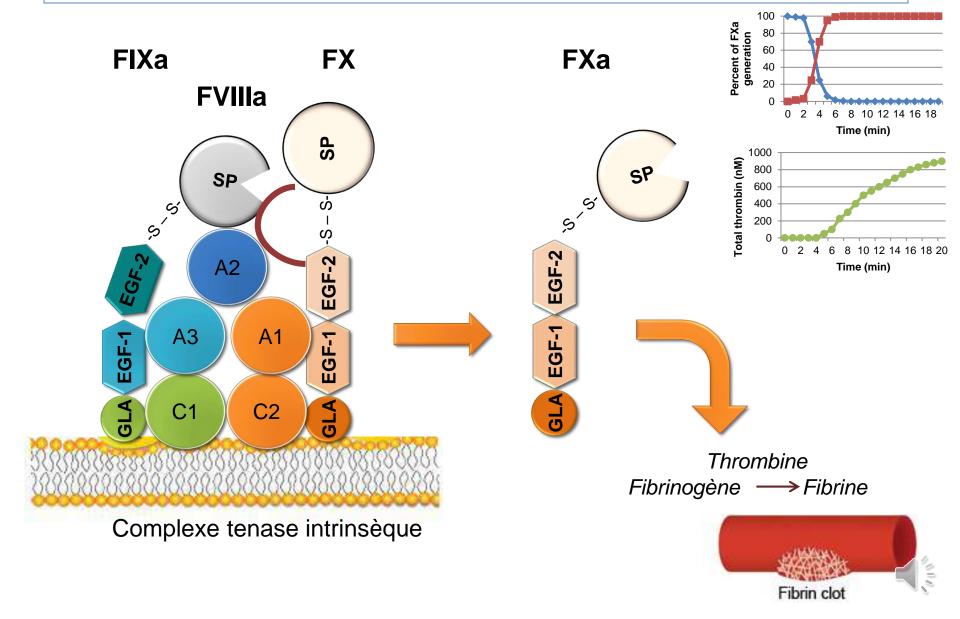
gène F9 ARNm de FIX Préproprotéine de FIX

33.5 kb
2.8 kb
3.5 peptide signal 47 AA
2.7 protéine mature de FIX 415 AA

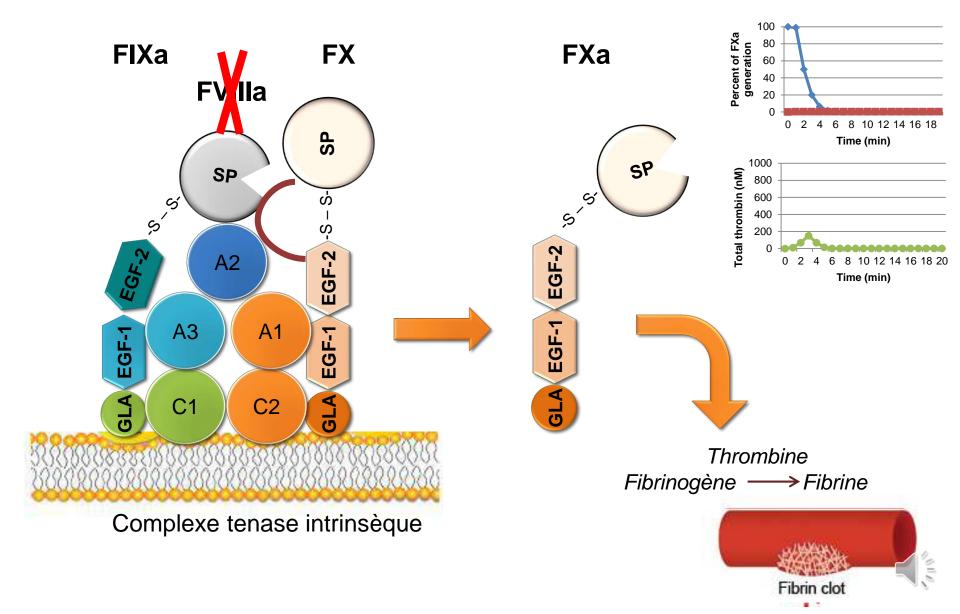




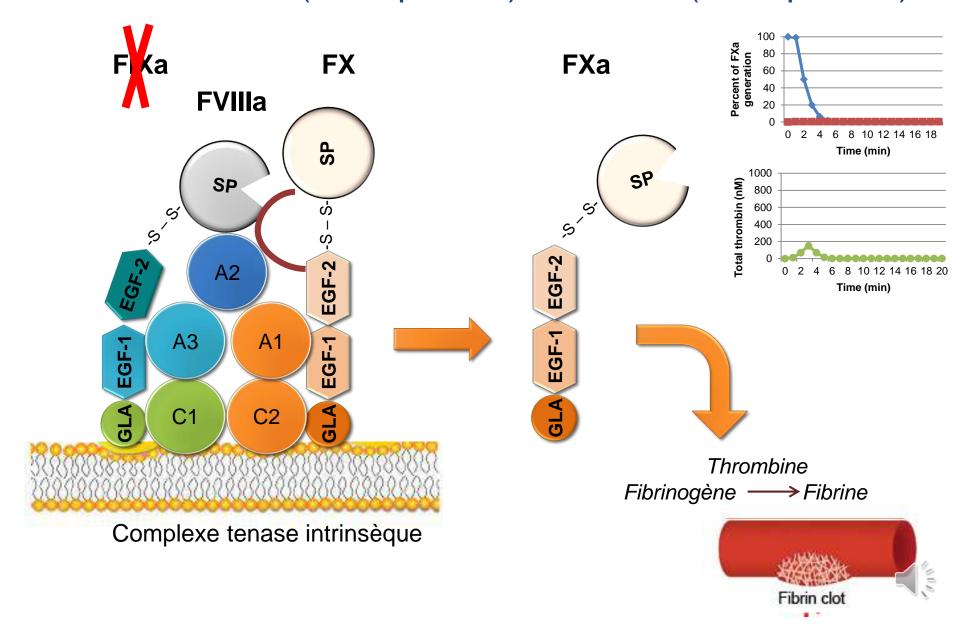
FIXa active le FX, avec l'aide du FVIIIa



Déficit en FVIII (hémophilie A) ou en FIX (hémophilie B)



Déficit en FVIII (hémophilie A) ou en FIX (hémophilie B)



Hémophilies : description

	Hémophilie A	Hémophilie B
Facteur déficitaire	Facteur VIII	Facteur IX
Gène atteint	F8 : Xq27	F9: Xq28
Transmission génétique	→ transmission récessive liée à l'X → Mutation de novo dans ~ 30% des cas	



Hémophilies : classification

Phénotype hémorragique corrélé à la sévérité du déficit en FVIII/FIX :

Sévérité	HA/HB mineure/atténuée	HA/HB modérée	HA/HB sévère
Taux résiduel de FVIII/FIX	5-<40 UI/dI (%)	1-<5 UI/dI (%)	<1 UI/dI (%)
Survenue des Saignements	Provoquée (chirurgie, traumat	tisme)	Spontanée
Nb de saignements/an	n<4		n>24
Age médian au diagnostic	58,9 mois	13,7 mois	6,3 mois

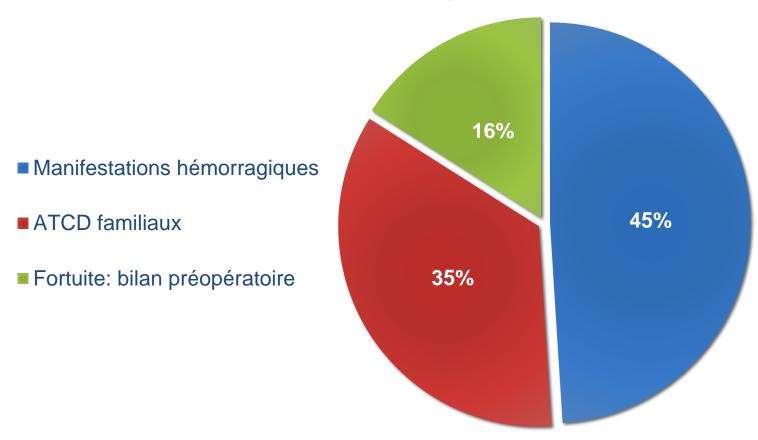
Sévérité identique au sein d'une même famille

Hémophilies : épidémiologie

	Hémophilie A	Hémophilie B
Prévalence France		
Total, n (%)	6263 (100)	1446 (100)
Sévère, n (%)	1918 (31)	373 (26)
Modérée, n (%)	838 (13)	381 (26)
Mineure/atténuée, n (%)	3507 (56)	692 (48)
Incidence	1/5000 garçons	1/25000 garçons
	Incidence similaire dans toutes les régions du globe Pas de prédisposition ethnique	
% d'hémophilie	80-85	15-20

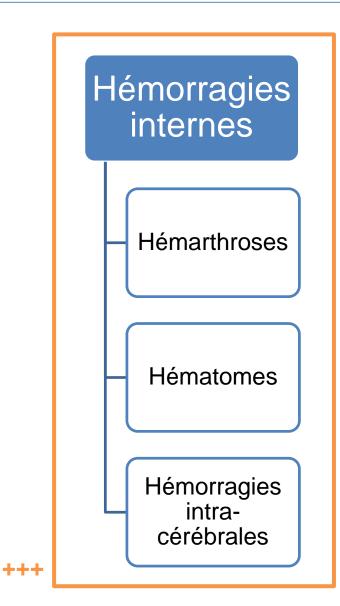
Hémophilies : diagnostic

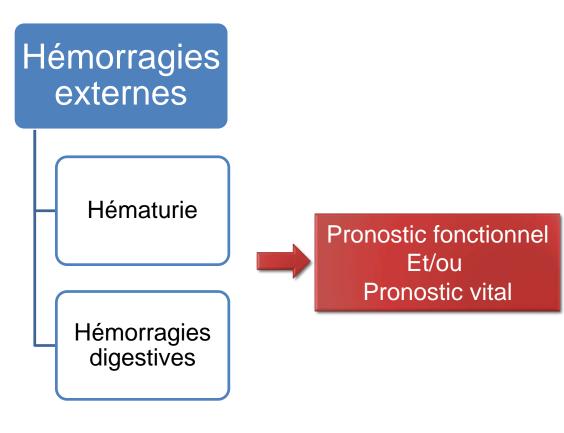
Circonstances diagnostiques













- Hémarthroses = saignement intra-articulaire++ (60-75%)
 - Genoux>coudes>chevilles
 - Douleurs, gonflement articulation, impotence fonctionnelle, perte de mobilité
 - Atteinte du pronostic fonctionnel
 - Répétition des saignements → articulation cible → arthropathie hémophilique







Hémarthroses répétées



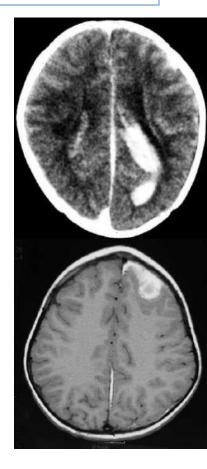
- Hématomes= saignement intra-musculaire:
 - Tous les muscles peuvent être atteints : membres++
 - Diagnostic clinique +/- échographie: douleurs, chaleur, augmentation du volume d'un membre
 - Complications → atteinte du pronostic fonctionnel +/- vital :
 - Compression vasculo-nerveuse :
 - Syndrome des loges
 - Asphyxie sur hématome plancher de la bouche
 - Déglobulisation :
 - Hématome du psoas, hématome quadriceps/fessiers





Hématome psoas

- Hémorragies intra-cérébrales :
 - Peut survenir à tout âge
 - Tous types d'hémorragie cérébrale : sous-durale, extradurale, intraventriculaire
- Hémorragies intra-cérébrales chez le nouveau-né hémophile:
 - Incidence : 3,5-10% (x 40-80 par rapport à la population générale)
 - Peut survenir dans les premiers jours de vie





céphalhématome



Hématome du cordon sur PV ombilicale



Hématome du sclap sur ponction de sang foetal



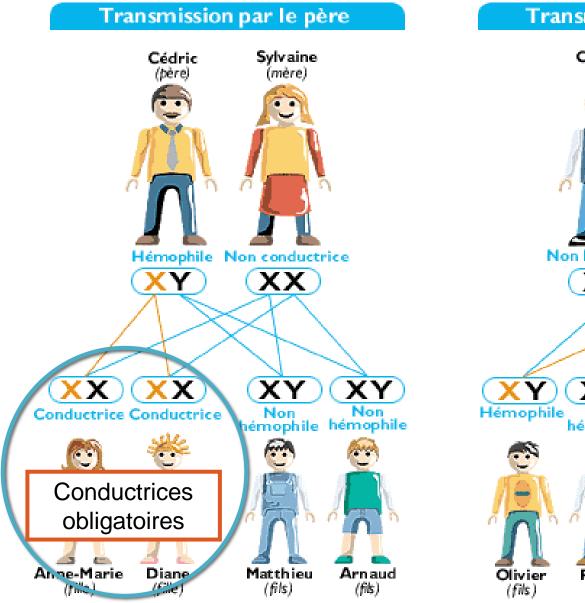
Hématome du scalp sur ventouse

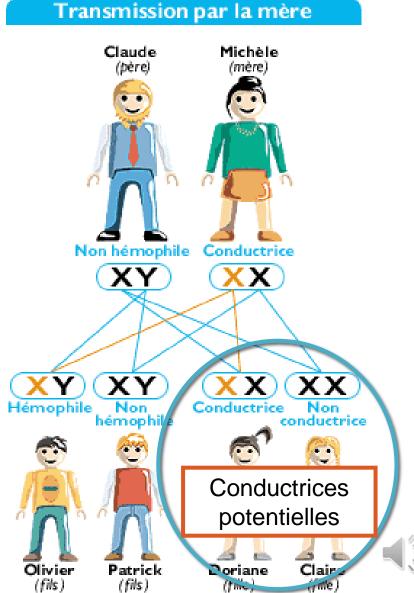


Hématome de la main sur PV périphérique

 Autres symptomatologie chez le nouveau-né

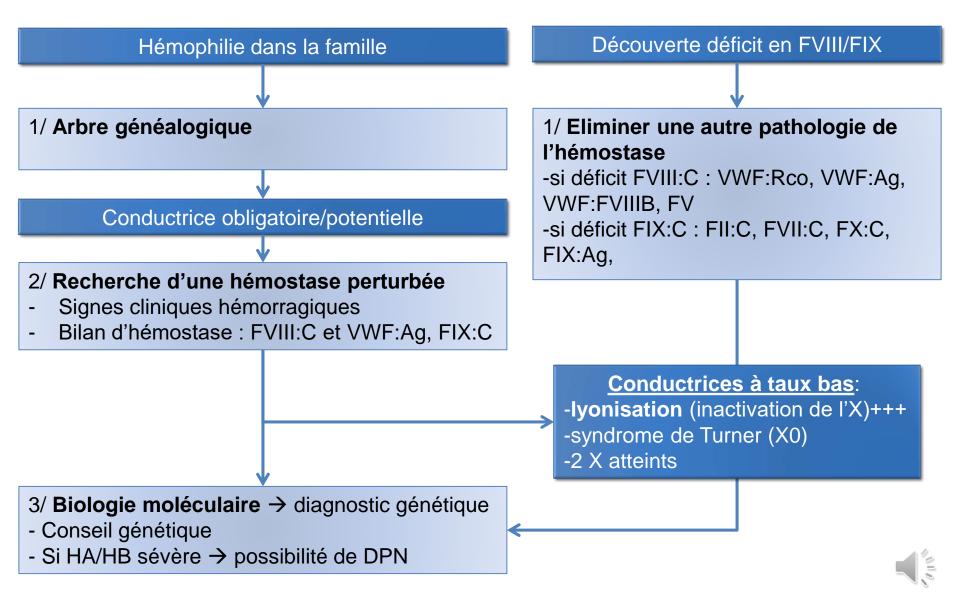
Hémophilie: transmission récessive liée à l'X





(fils)

Dépister les conductrices



Le diagnostic pré-natal

Conductrice d'hémophilie sévère

1/ détermination du **sexe fœtal** étude de l'ADN fœtal dans le sang maternel

Garçon

Garçon hémophile 2/ diagnostic génétique chez le garçon à naître: ponction de villosités choriales (11-12 SA)/ amniocentèse (>14 SA)

3/ Proposition d'IMG/Précautions spécifiques pour la naissance

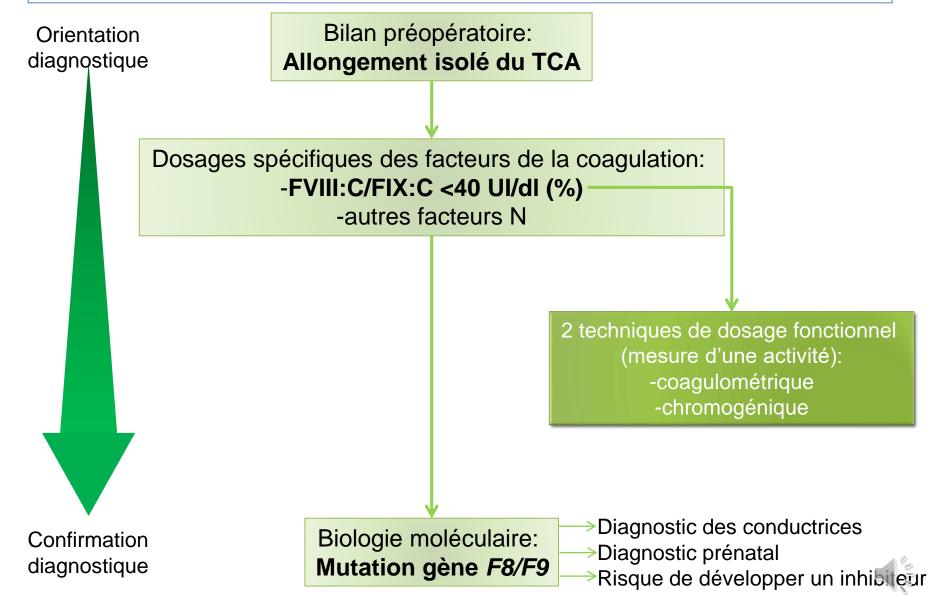


Prise en charge multidisciplinaire, protocole personnalisé écrit:

- Maternité de niveau II/III
- Accouchement voie basse autorisée mais pas de manœuvre traumatique (pas de forceps/ventouses)
- Dosage de FVIII/FIX sur cordon ombilical et sang périphérique
- Surveillance clinique, hospitalisation 5-6 jours

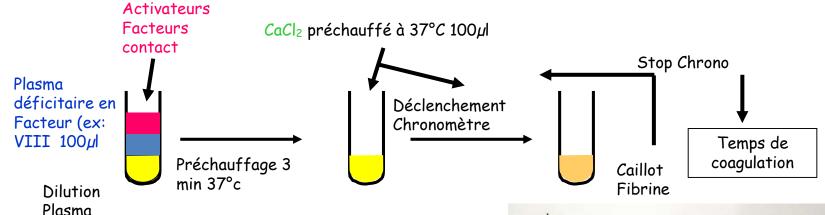


Diagnostic biologique



Dosage coagulométrique (chronométrique)

- = test coagulométrique = one-stage assay (95% des labos)
- Exemple du dosage du facteur VIII:

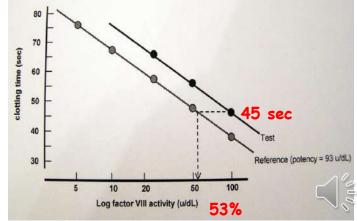


Principe: mesure d'un TCA sur un mélange (plasma patient+plasma déficient en FVIII

→ Attention à la présence d'héparine

Patient 100µl

→ Attention à l'interférence des ACC lupiques



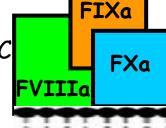
Dosage chromogénique (colorimétrique)

Exemple du dosage du FVIII:



- Activation du FVIII par la IIa
- · FXa généré proportionnellement au FVIII

1/ Incubation 5min à 37°C



FXa

Substrat chromogène + inhibiteur IIa

2/ Incubation 5min à 37°C

Avantages:

- insensible à l'héparine
- insensible au ACC lupique
- meilleur CV

Inconvénient:

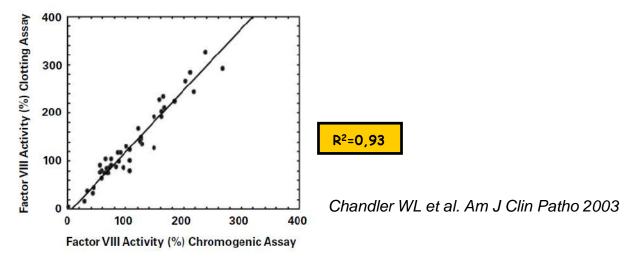
- plus coûteux

Mesure de la densité optique



Coagulométrique vs chromogénique

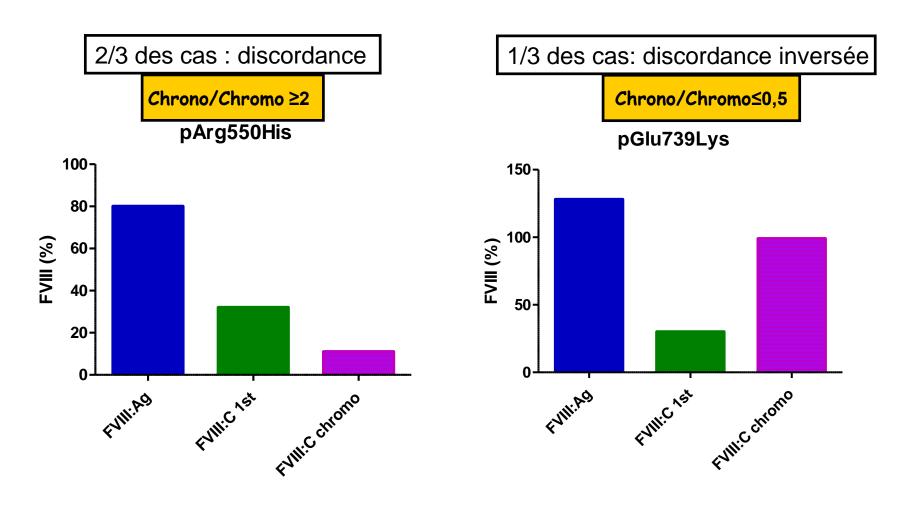
Bonne corrélation entre les 2 techniques:



- Discordances observées:
 - En présence d'héparine
 - En présence d'ACC lupique
 - Lors de dosage de certains concentrés de FVIII recombinants
 - Chez certains hémophiles (fonction du type de mutation responsable)



Coagulométrique vs chromogénique



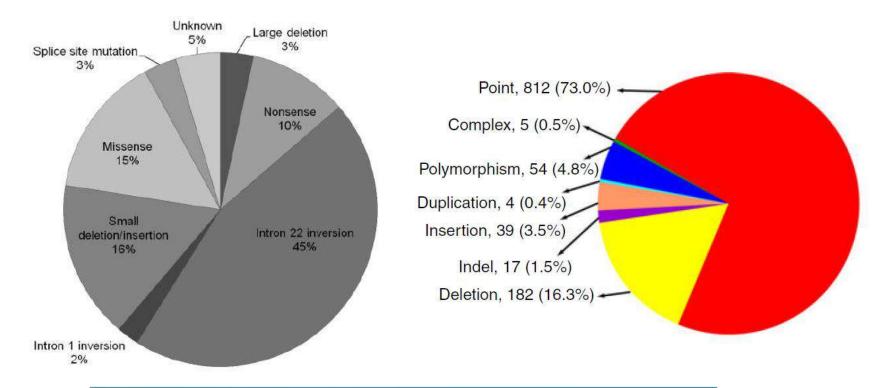
Dosage chromogénique ~ phénotype hémorragique



Biologie moléculaire

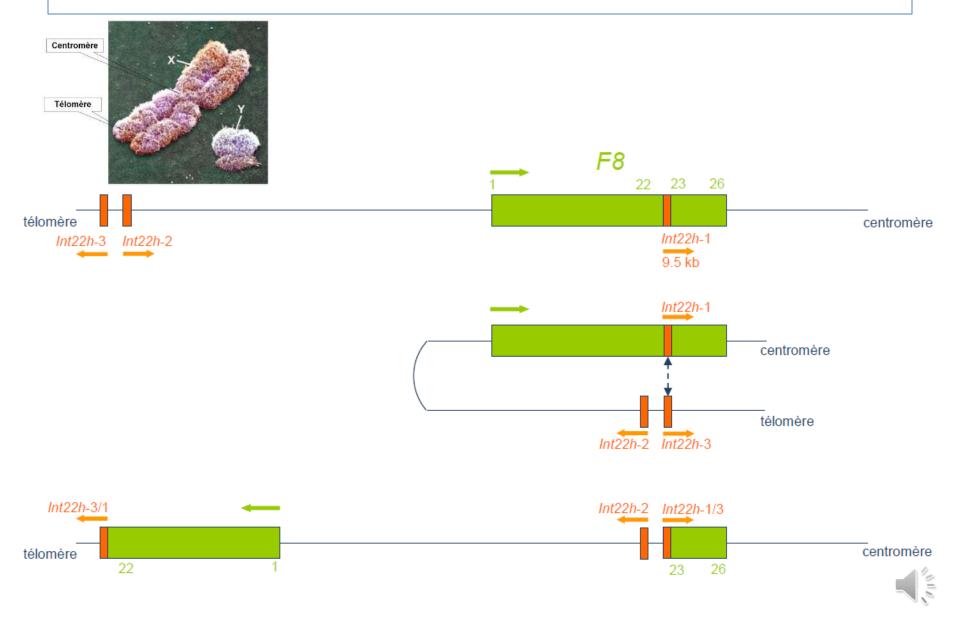
Mutations responsables d'HA

Mutations responsables d'HB



Mutations corrélées au degré de sévérité de l'hémophilie

Inversion de l'intron 22



Diagnostics différentiels

Hémophilie A

- Maladies de Willebrand
 - Type 3
 - Type 2N
- Déficit combiné en FV+FVIII
- Hémophilie acquise

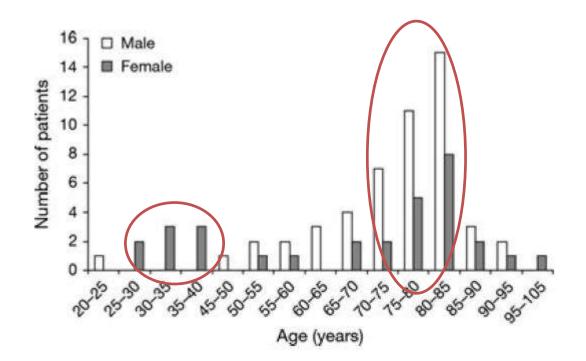
Hémophilie B

- Carence vitamine K
- Insuffisance hépato-cellulaire



Diagnostic différentiel: hémophilie acquise

- Maladie hémorragique acquise: auto-anticorps anti-FVIII
- Symptômes : hématomes sous-cutanés extensifs
- Epidémiologie :
 - 1 cas pour 1-4 millions d'individus
 - 2 pics d'âge : post-partum et >70 ans







Diagnostic différentiel: hémophilie acquise

Pathologies sous-jacentes:

	Green, 1981 (N=215), %	Morrison, 1993 (N=65), %	Collins, 2007 (N=172),%
Idiopathique	46,1	55,0	63,3
Auto-immunes	18,0	17,0	16,7
Néoplasie	6,7	12,0	14,7
Maladie de peau	4,5	2,0	3,3
Médicaments	5,6	3,0	NR
Grossesse	7,3	11,0	2,0
Autres	11,8	NR	NR

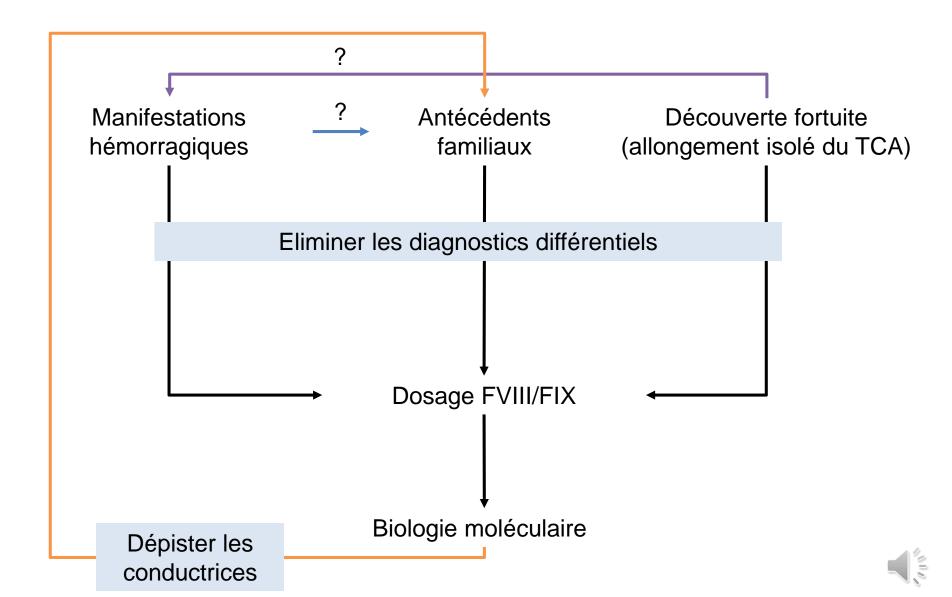
Traitement

Traitement hémostatique (ssi pronostic fonctionnel/vital)	Traitement immunosuppresseur	Traitement étiologique
Agents bypassants: -aPCC (FEIBA®) -rFVIIa (Novoseven®)	Corticoides + cyclophosphamide (/rituximab)	Chimiothérapie, Arrêt médicament responsable,

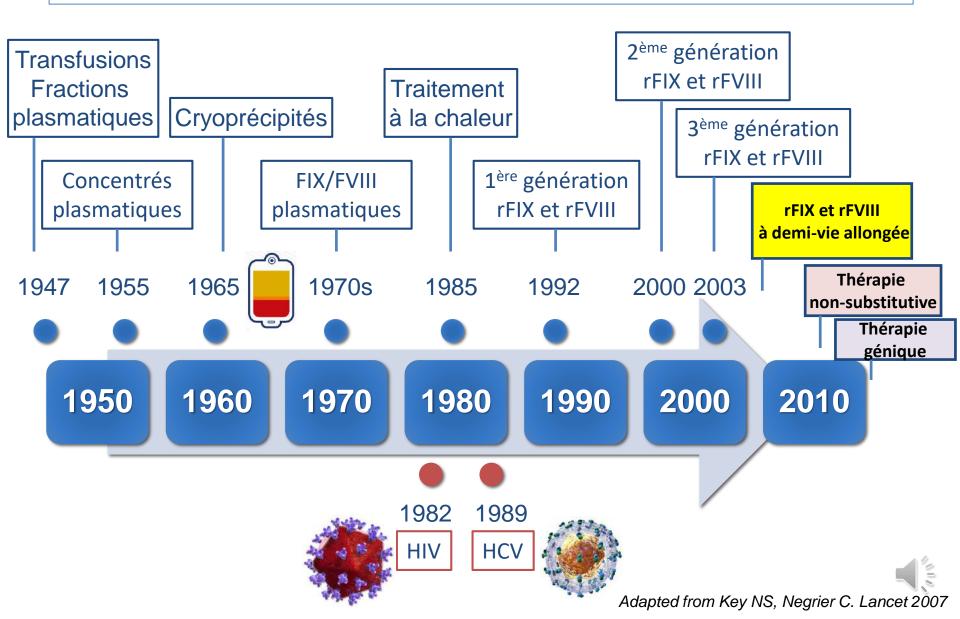


rFVIII porcin

Résumé de la démarche diagnostique



Evolution thérapeutique de l'hémophilie



Complication: infections

Pathogène	Prevalence	Années
Virus enveloppés		
HIV	80%1	
HBV	75%-90% ²	1970s-milieu1980s
HCV	75%-90% ³	
Virus non-enveloppés		
Parvovirus B19 (PVB19)	93%4	Continuous
HAV ⁵	Sporadique	1991, 1995/96, 1997
Entités non virales		
CJD, vCJD ⁶	Non rapporté	2000s

^{1.} Hilgartner MW. Semin Hematol. 1991;28(suppl 1):6-9; 2. Schimpf K. Semin Thromb Hemost. 2002;28(suppl 1); 15-24; 3. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C: Epidemiology. Prevalence of HCV. Available at http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c_training/edu/epidem-prev-table1.htm. Accessed February 4, 2003; 4. Azzi et al. Transfus Med Rev. 1999;13:194-201; 5. Fischer et al. Transfus Med Rev. 2001;15(2 suppl 1):27-39; 6. Brown P. BMJ. 2001;322:841-844.

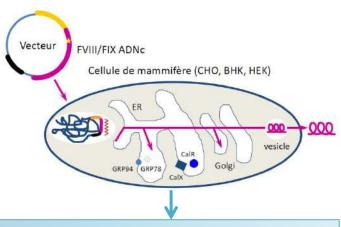


Les concentrés de facteurs

Concentrés de FVIII/FIX d'origine plasmatique



Concentrés de FVIII/FIX d'origine **recombinante**



Double inactivation virale

+ Purification

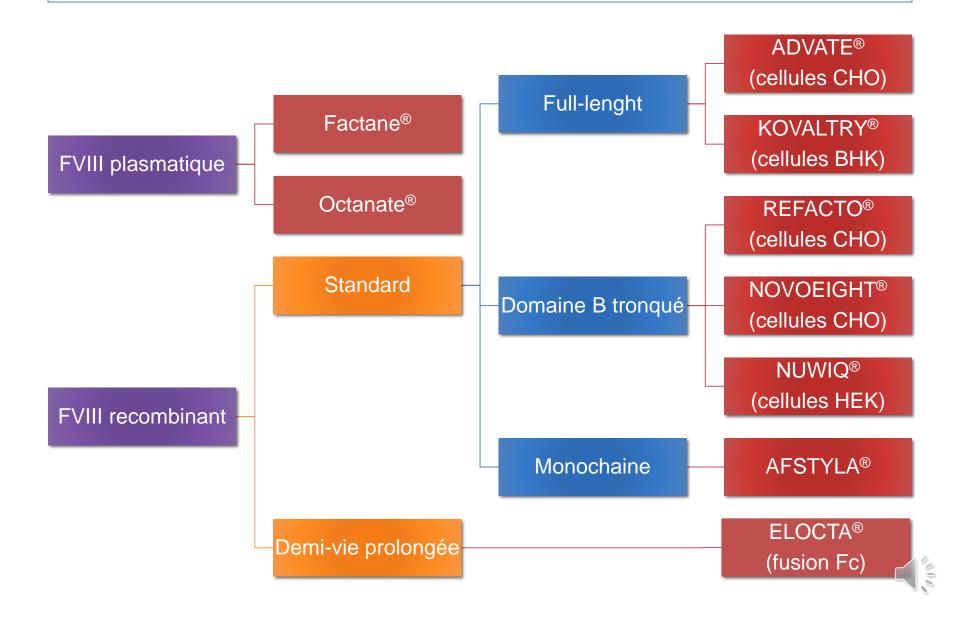


Voie intraveineuse

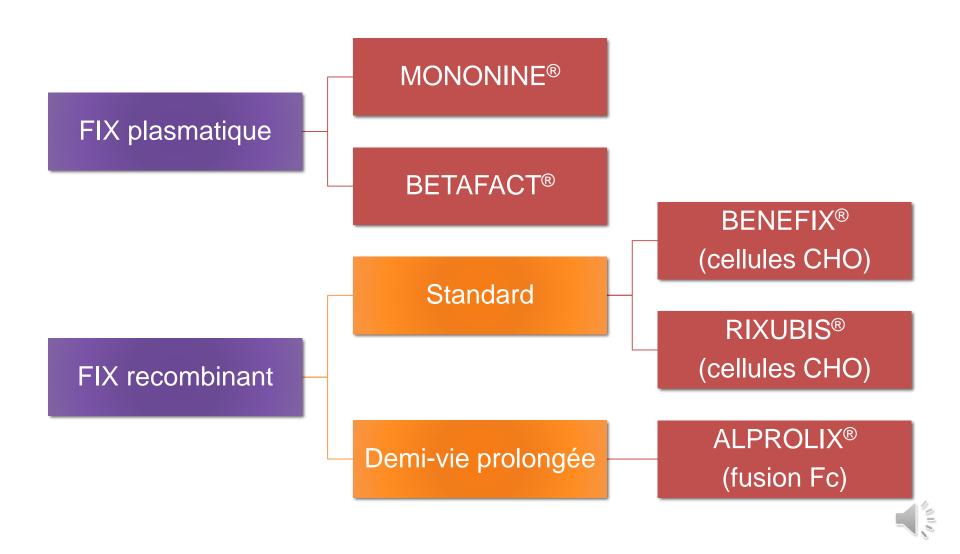




Les concentrés de FVIII



Les concentrés de FIX



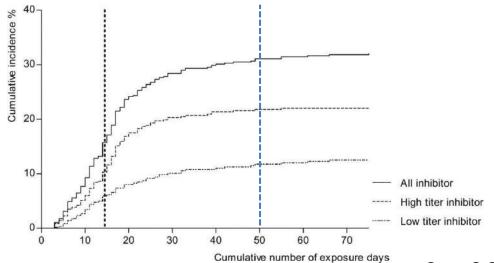
Complication: « inhibiteurs »

- = Développement d'allo-anticorps anti-FVIII ou anti-FIX
- Épidémiologie:
 - Jusqu'à 30% des HA développent des anti-FVIII
 - 3-5% des HB développent des anti-FIX→réactions anaphylactiques + syndrome néphrotique!
- Activité inhibitrice :
 - Méthode Bethesda: 1 unité Bethesda (UB) = quantité d'inhibiteur qui neutralise 50% de l'activité FVIII:C

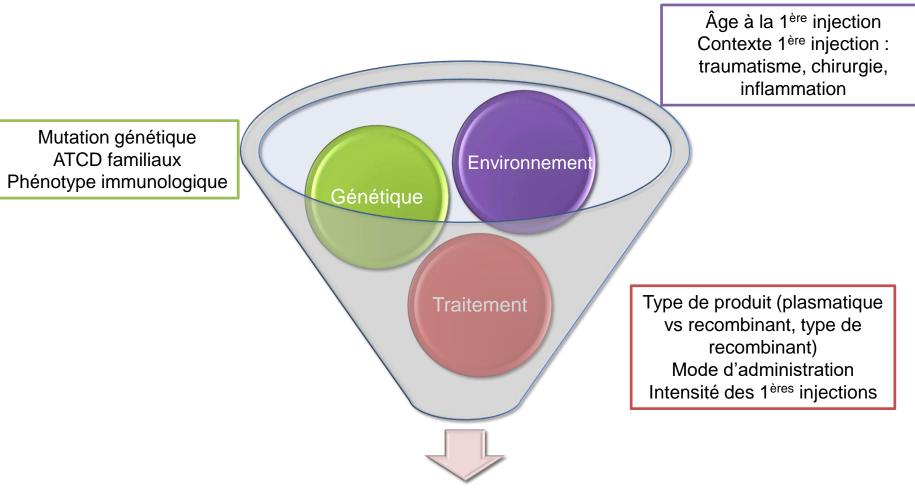
Survenue <50 JCPA

Faible répondeur <5 UB/ml

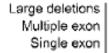
Fort répondeur >5 UB/ml



Complication: « inhibiteurs »



Complication: « inhibiteurs »



Nonsense Nonsense light chain Nonsense non-light chain

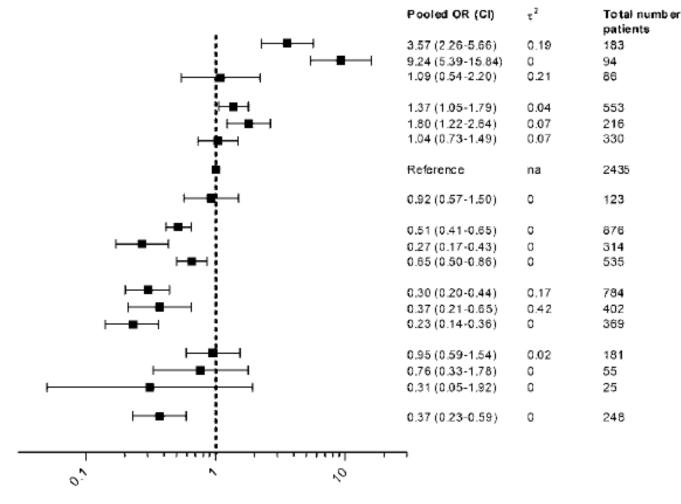
> Intron 22 inversion Intron 1 inversion

Small deletions/insertions In poly-A-runs Outside poly-A-runs

Missense Missense light chain Missense non-light chain

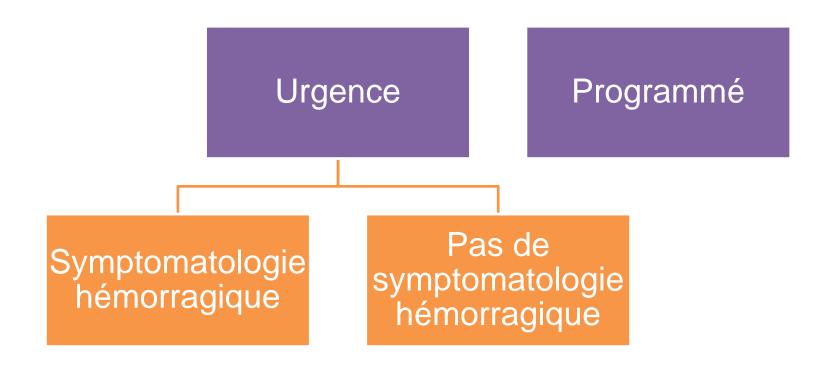
Splice site mutation Conserved splice site Non-conserved splice site

Unknown



OR (95% confidence interval)

Contexte d'accueil d'un patient hémophile



Précautions chez un hémophile (toute sévérité confondue):

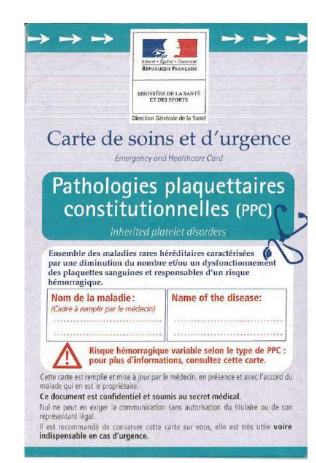
- -pas d'IM
- -pas de procédure invasive sans traitement substitutif!!!



La CARTE de soins et d'urgence









La CARTE de soins et d'urgence

Identité patient

Données médicales patient

Titulaire de la carte Nom Bugs Prénoms Buwwy Né(e) le O1/01/1940 Adresse Téléphone Date: Signature du titulaire ou de son représentant légal Téléphone En cas d'urgence contacter le(s) personne(s) de l'entourage (People to contact in case) 1. Nom Prénom Adresse 2. Nom Prénom Téléphone: Adresse 3. Nom Prénom Téléphone: Adresse Téléphone: Téléphone: Adresse Téléphone: Téléphone: Adresse Téléphone: Téléphone: Téléphone: Adresse Téléphone: Télé	hémorragique élevé, Injecter immédiatement 50 UI/kg de concentrés de facteur VIII Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte: (Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician who filled in this card)
--	--



La CARTE de soins et d'urgence

- Charles	sicians in charge of treatment of the cardholder)
	entre de traitement de hémophilie
	Unité d'hémostase clinique
Adre	sse: 59, bd Pine b
Télép	ohone (standard): 04.72.11.88.00
> Le	centre de traitement
Nom	1
Télép	phone aux heures ouvrables :
> Le	médecin
Nom	•
Télép	phone :
> Tél	léphone en cas d'urgence $+33(0)911$
2. 56	ervice d'urgence de proximité :
Nom	t
Adre	sse:
Télép	phone :
3. M	édecin traitant :
Nom	
	sse: GBB



Contacter le centre de traitement de l'hémophilie:

- -de votre patient
- -de votre établissement



Traitement: contexte

Prise en charge d'une hémorragie aïgue: traitement à la demande

Traitement dans le cadre d'une chirurgie

Prévention de l'apparition des saignements: prophylaxie



Traitement d'une hémorragie aigue

« petits moyens »

Antalgie adapté à l'EVA

Contre-indication à l'aspirine, AINS

- Cryothérapie
- Colle biologique, pommade hémostastique HEC®,
- acide tranexamique EXACYL[®] (locale, per OS, IV)

Traitement substitutif

- Hémophilie A:
 - concentrés de FVIII
 - HA mineure : DDAVP après test thérapeutique
- Hémophilie B:
 - concentrés de FIX
- HA ou HB avec inhibiteurs:
 - Agents bypassants
 - aPCC FEIBA®
 - rFVIIa NovoSeven®



Traitement d'une hémorragie aigue

- Dose et fréquence d'administration des traitements substitutifs dépendent:
 - Du poids du patient
 - De la sévérité de la maladie
 - De la sévérité de l'hémorragie : importance et siège
 - Des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule

Facteurs	Facteur VIII	Facteur IX	
Caractéristiques PK Taux de récupération Demi-vie	2 (+1U/kg = +2% FVIII:C) 12 h	0.7-1 (+1U/kg=+0.7-1% FIX:C)* 20h	
Doses à administrer si hémor. mineure si hémor. majeure	20-40 U/kg/perfusion 50 U/kg/perfusion	30-60 U/kg/perfusion 80-120 U/kg/perfusion	
Fréquence des En fonction de l'importance de l'hémorragie et de son siège: /8-24h		En fonction de l'importance de l'hémorragie et de son siège : /12-24h	

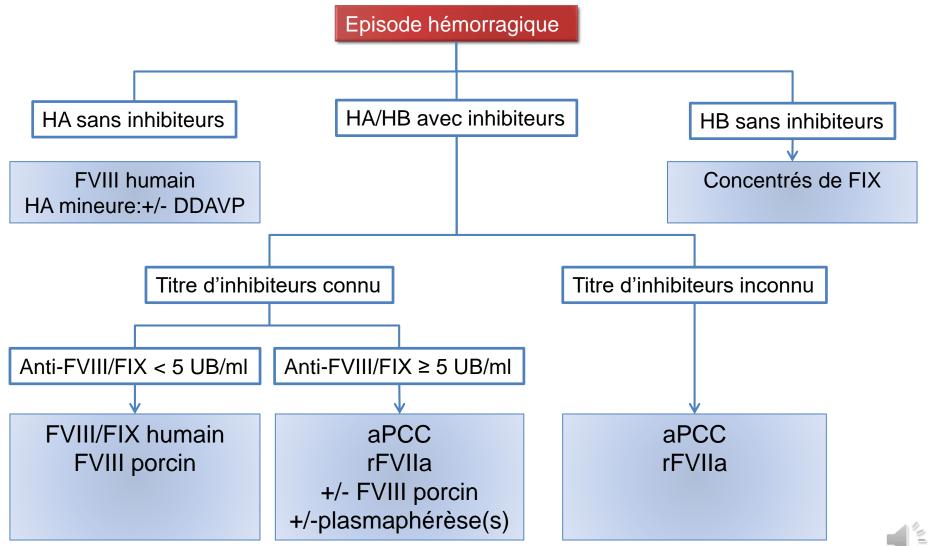
^{*} Taux de récupération des concentrés de FIX recombinants < FIX plasmatiques

Traitement d'une hémorragie aigue

- Dose et fréquence d'administration des traitements substitutifs dépendent:
 - Du poids du patient
 - De la sévérité de la maladie
 - De la sévérité de l'hémorragie : importance et siège
 - Des caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule

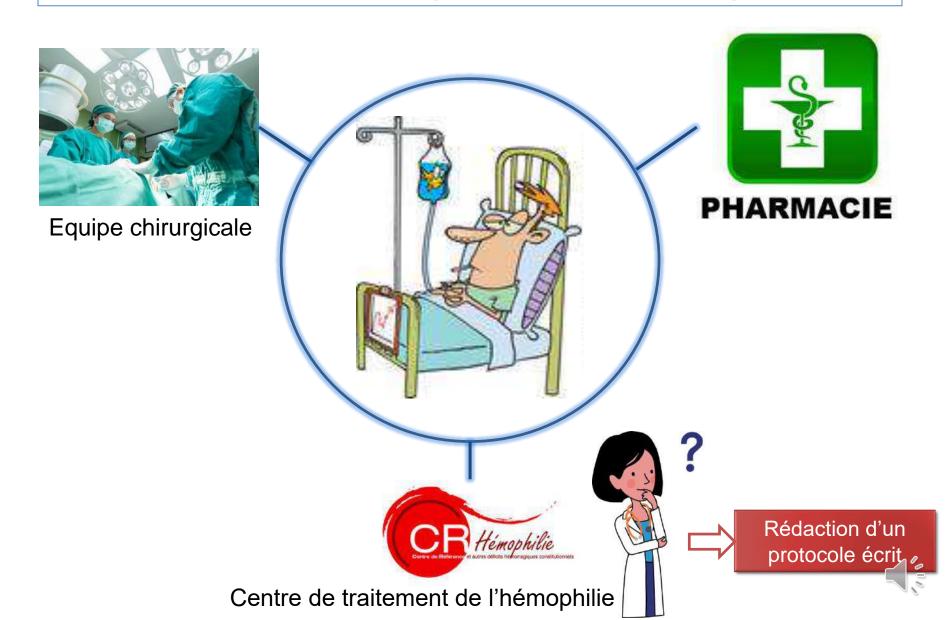
Facteurs	rFVIIa NOVOSEVEN®	aPCC FEIBA®
Caractéristiques PK Taux de récupération Demi-vie	4-6 h	-
Doses à administrer si hémor. mineure si hémor. majeure	90-240 µg/kg/perfusion 90-240 µg/kg/perfusion	50-100 U/kg/perfusion 50-100U/kg/perfusion
Fréquence des injections	En fonction de l'importance de l'hémorragie et de son siège: /2h puis espacer	En fonction de l'importance de l'hémorragie et de son siège : /8-12h (<200U/kg/j)

Résumé traitement d'une hémorragie aigue





Prise en charge d'une chirurgie



Prise en charge d'une chirurgie

- Les niveaux de substitution et la durée de substitution dépendent :
 - Du type et de la sévérité de l'hémophilie
 - Du <u>niveau hémorragique de la chirurgie</u> :

Surgery grades	Example	Risque hémorragique majeur
Grade 1 (minor)	Excision of lesion of skin; drainage of breast abscess	Neurochirurgie Orthopédie : articulaire
Grade 2 (intermediate)	Primary repair of inguinal hernia; excision of varicose vein(s) of leg; tonsillectomy/adenotonsillectomy; knee arthroscopy	Thoracique Cardiaque ORL, stomato, ophtalmo Vasculaire
Grade 3 (major)	Total abdominal hysterectomy; endoscopic resection of prostate; lumbar discectomy; thyroidectomy	Risque hémorragique mineur
		Orthopédie : extra-articulaire Viscérale
Grade 4 (major+)	Total joint replacement; lung operations; colonic resection; radical neck dissection Neurosurgery Cardiovascular – surgery	Urologie ORL, stomato, ophtalmo Vasculaire

Niveau et durée de substitution

		HEM OPHILIA A		HEMOPHILIA B
TYPE OF HEMORRHAGE	DESIRED LEVEL (IU/DL)	DURATION (DAYS)	DESIRED LEVEL (IU/DL)	DURATION (DAYS)
Surgery (major)				
• Pre-op	80-100		60-80	
Post-op	60–80 40–60 30–50	1–3 4–6 7–14	40–60 30–50 20–40	1-3 4-6 7-14
Surgery (minor)				
• Pre-op	50-80		50-80	
• Post-op	30–80	1-5, depending on type of procedure	30–80	1-5, depending on type of procedure

Guidelines for the management of surgery of hemophilia. WFH 2012

Pour HA et HB	Chirurgie à risque hémorragique majeur	Chirurgie à risque hémorragique modéré	
Niveau de substitution (taux résiduel)	80-110% sem 1 post chir 50-80% sem 2 et 3 post chir	50-80%	
Durée de substitution	21 jours	10 jours	
Basée sur le délai de cicatrisation	Surveillance biologique : Hb, FVIII:C / FIX:C (technique coag ou chromo en fonction du produit utilisé)		

Traitement au long cours



- Éducation thérapeutique ++ :
 - Pendant les consultations
 - Programmes d'éducation thérapeutique du patient, partenariat avec l'AFH



Rééducation par kinésithérapie, prise en charge psychologique

Chez les hémophiles sévères : prophylaxie



Prophylaxie : définitions

- = "Treatment by intravenous injection of factor concentrate in anticipation of and in order to prevent bleeding" (Erik Berntorp et al. Haemophilia 2003)
- Révisions de la définition de la prophylaxie par le réseau PEDNET (Donadel-Claeyssens S. et al., Haemophilia 2006)

Prophylaxie primaire

Regular continuous treatment started before the age of 2 years, i) after the first joint bleed, or ii) without previous joint bleed

Prophylaxie secondaire

- A. Regular continuous (long-term) treatment started after ≥ 2 joint bleeds or at an age > 2 years
- B. Intermittent regular (short-term) treatment because of frequent bleeds. "Target joint" and "re-bleed" are other terms often used, but not precisely defined yet



Prophylaxie: objectifs

- Réduire le nombre d'épisodes hémorragiques
- Prévenir ou retarder la survenue d'une arthropathie
- Protéger l'articulation de sa détérioration
- Prévenir les saignements à risque vital/fonctionnel
- Améliorer le phénotype hémorragique de sévère à modéré
- Améliorer la qualité de vie
- Maintenir un taux résiduel de FVIII:C/FIX:C ≥1% (plus haut?)



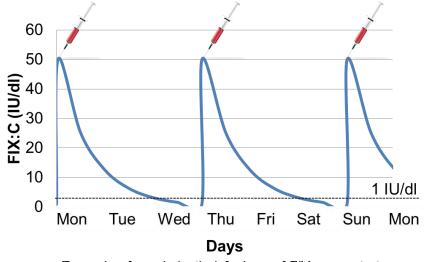
Prophylaxie: principes de base

Hémophilie A

- Considérant:
 - Récupération = 2
 - Demi-vie = 9-13h
- → 2-3 injections/semaine

Hémophilie B

- Considérant:
 - Récupération =1
 - Demi-vie= 18-24h
- →1-2 injections/semaine





Prophylaxie: avantages et inconvénients

Avantages

- Réduction des hémorragies
- Réduction des complications articulaires
- Diminution du risque d'inhibiteurs
- Amélioration activité sportive
- Meilleure vie sociale
- Diminution absentéisme école/travail

Inconvénients

- Coût
- Qualité de vie → observance?
- Complications de PAC

Prophylaxie: optimisation du traitement

Approche clinique:

- Taux de facteur similaire mais phénotype hémorragique ± différent
- → la dose pourrait être basée sur le phénotype hémorragique et la réponse clinique au traitement.

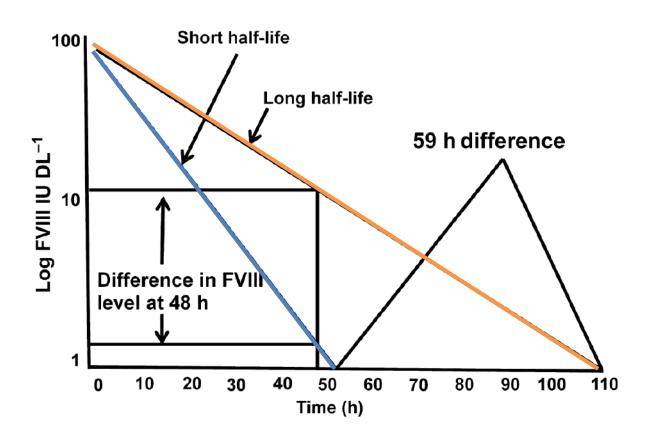
Approche pharmacocinétique:

- 2 à 3 injections / semaine: objectif taux résiduel FVIII:C/FIX:C > 1 UI/dL
- Ia dose et la fréquence des injections pourrait être basée selon les données individuelles de PK

Marqueurs biologiques (tests globaux de l'hémostase):

- Corrélation significative entre la capacité de génération de thrombine et la symptomatologie hémorragique (Dargaud Y et al. Thromb Haemost 2005)
- →La mesure de génération de thrombine pourrait être utile pour déterminer un régime de prophylaxie individualisé.

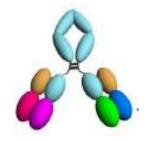
Individualisation de la prophylaxie : la PK



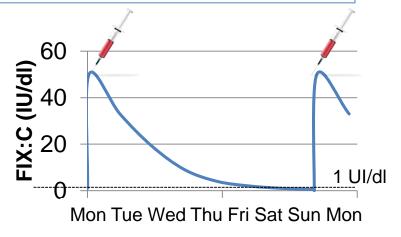
Nouvelles thérapeutiques

Facteurs à demi-vie prolongée

Anticorps bispécifique



Thérapie génique médiée par les AAV



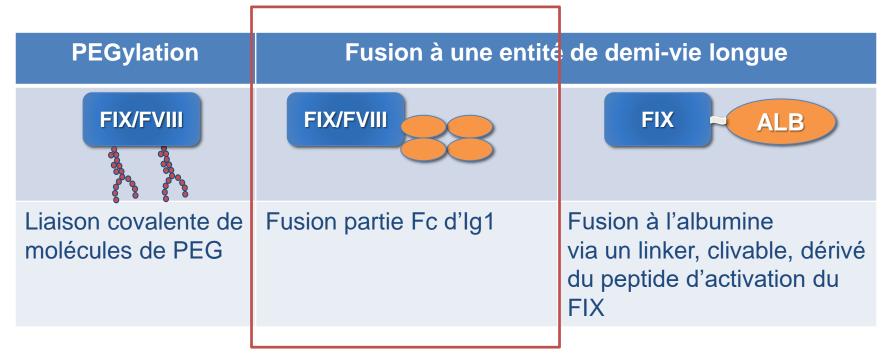


Thérapies non substitutives



Allongement de la demi-vie

Technologies communes pour allonger la T1/2 des FVIII et FIX:



Actuellement disponibles en France



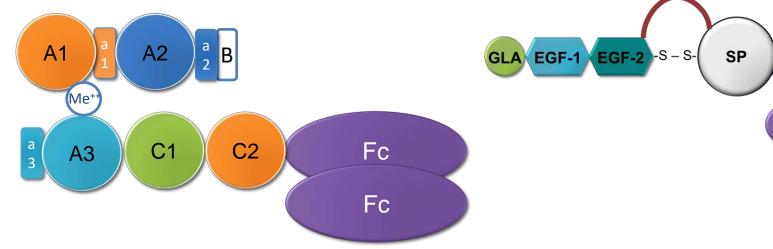
Fusion au fragment Fc des Ig

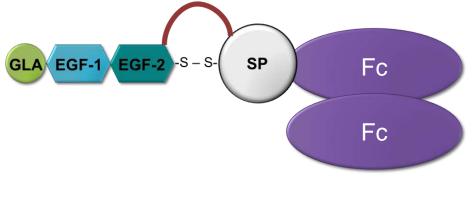
<u>rFVIIIFc</u>: → ELOCTA®

rFVIII domaine B délété, fusionné de manière covalente au fragment Fc des IgG1 humain

rFIXFc : → ALPROLIX®

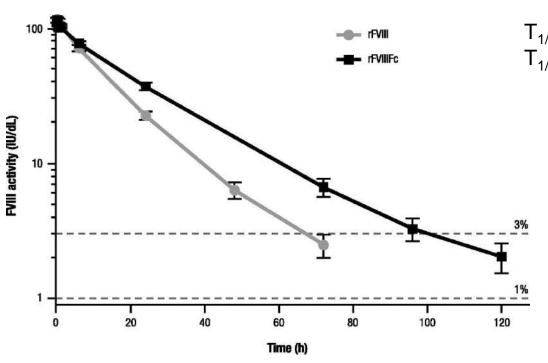
rFIX fusionné de manière covalente au fragment Fc des IgG1 humain







Efraloctocog alfa, ELOCTA®

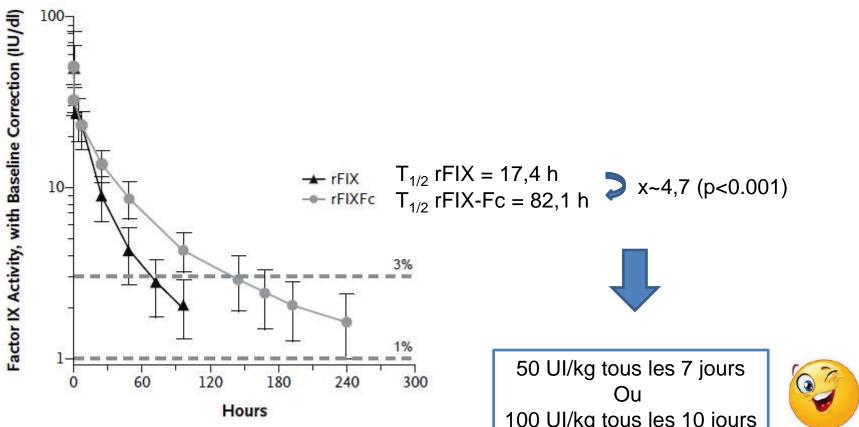


 $T_{1/2}$ rFVIII = 12,4 h $T_{1/2}$ rFVIII-Fc = 19 h x1,5 (p<0.001)



ELOCTA® 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours

Eftrenonacog alfa, ALPROLIX®



100 UI/kg tous les 10 jours

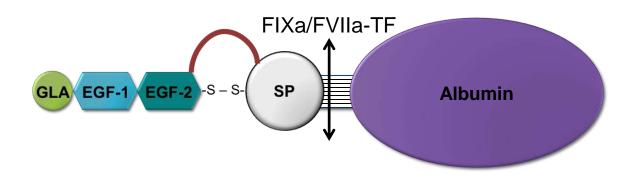


Ces données cliniques montrent que la fusion au Fc n'est pas aussi efficace pour le FVIII que pour le FIX

Fusion à l'albumine du FIX

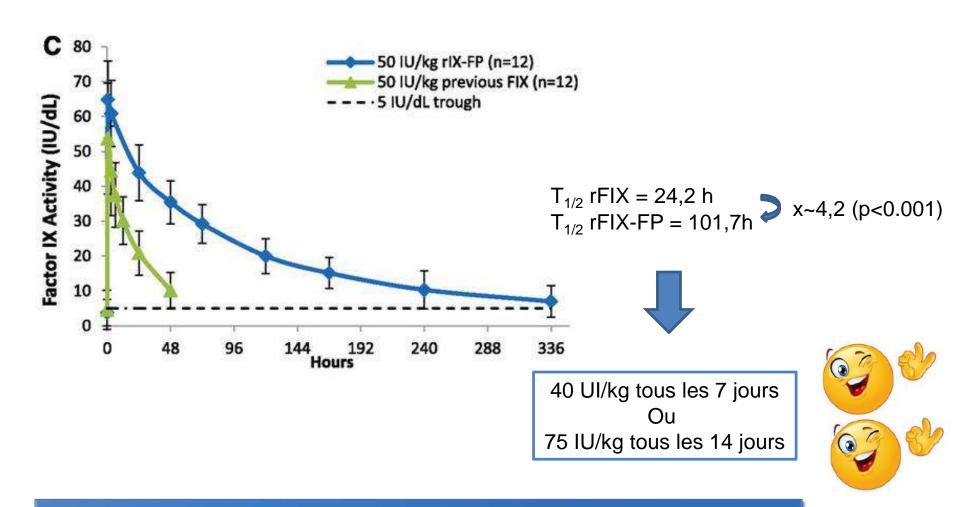
<u>rFIX fusionné à l'albumine (rFIX-FP): → IDELVION®:</u>

L'albumine est fusionnée à la partie C-terminale du rFIX, après une séquence linker, qui est clivable par le FXIa ou le complexe FT/FVIIa, au moment de l'activation du rFIX





Albutrepenonacog alfa, IDELVION®

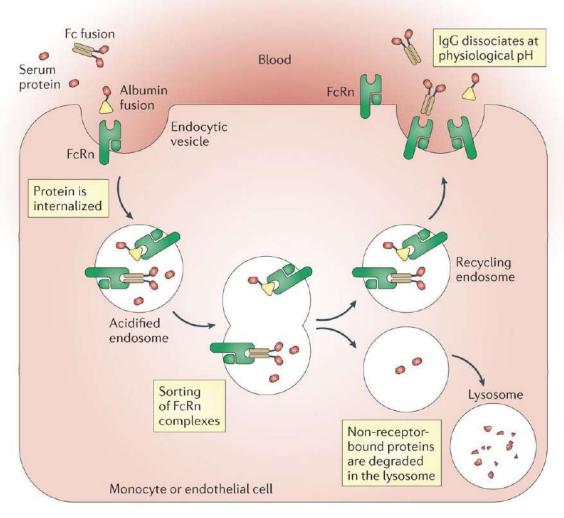


Il n'existe pas d'équivalent pour le FVIII



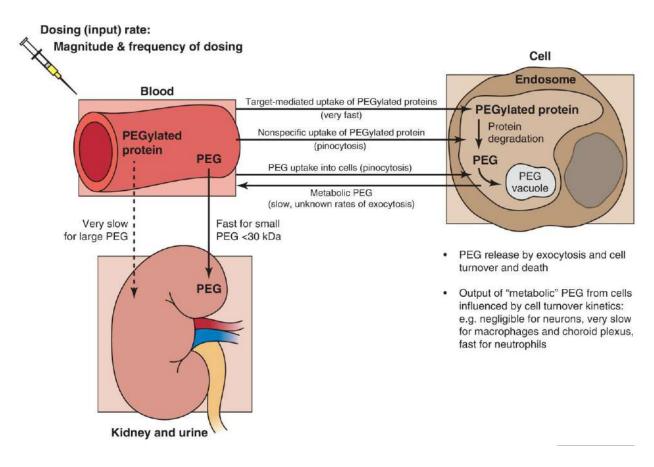
Mécanisme d'allongement de la demi-vie des fusions

Recyclage via les récepteurs cellules FcRn





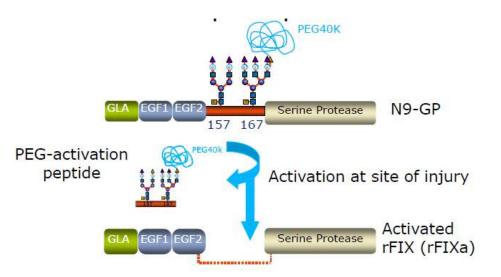
Mécanismes d'allongement de la demi-vie par PEG

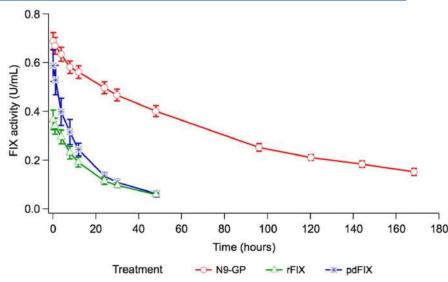


- Diminution de la clairance rénale
- Protection contre la protéolyse intracellulaire par diminution de la diffusion transmembranaire

(glyco)PEGylation du FIX

nonacog beta pegol, N9-GP, REFIXIA®





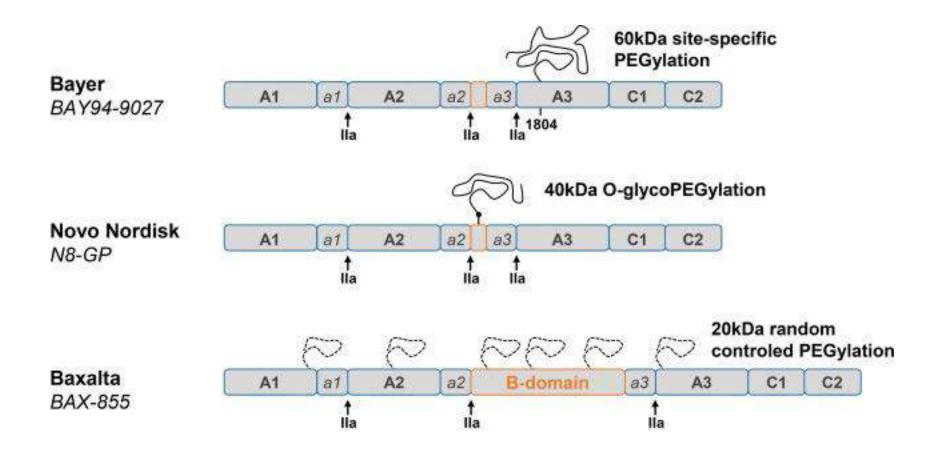
$$T_{1/2}$$
 rFIX = ~18 h
 $T_{1/2}$ N9-GP = 92,7h \Rightarrow x~5 (p<0.001)



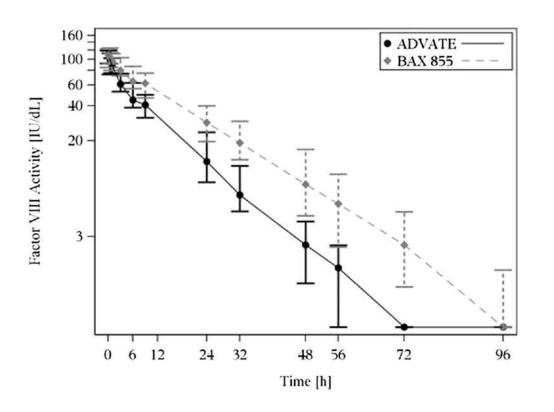
40 UI/kg tous les 7 jours Ou 80 IU/kg tous les 14 jours



PEGylation du FVIII



PEGylation du FVIII : BAX855, ADYNOVI®



$$T_{1/2}$$
 rFVIII = ~ 10,4h
 $T_{1/2}$ BAX-855 = 16 h $X1,5$ (p<0.001)



ADYNOVI® 40-50 UI/kg tous les 3 à 4 jours

Etude de toxicité animale : vacuolisation tubulaire rénale après injection de fortes doses de PEG

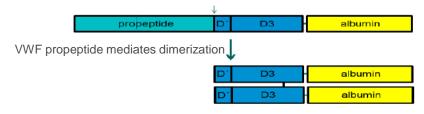
Ces données cliniques montrent que la PEGylation n'est pas aussi efficace pour le FVIII que pour le FIX



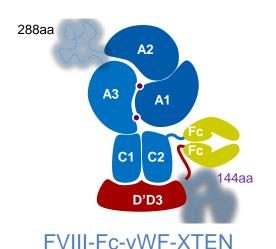
Nouveaux concepts d'allongement de la demi-vie

Pour l'hémophilie A

La voie du VWF?

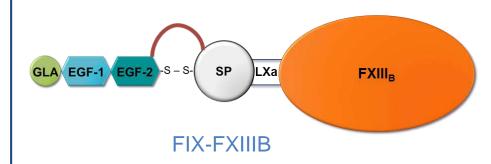


Coadministration rD-D3'-FP+FVIII



Pour l'hémophilie B

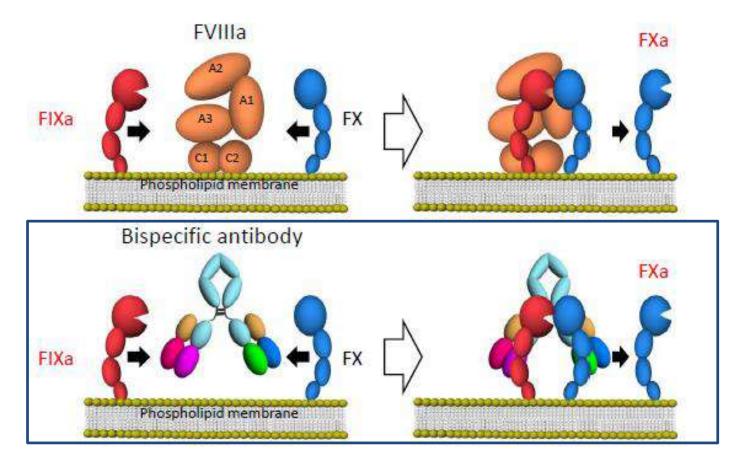
D'autres fusions





ACE-910,emicizumab HEMLIBRA®

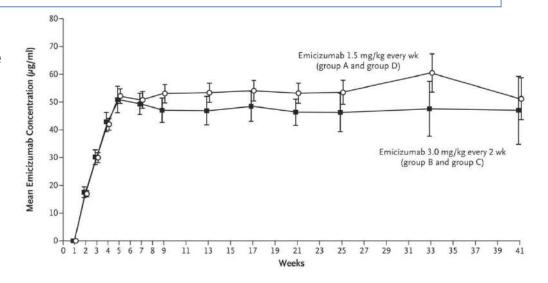
- Ac bispécifique mimant le FVIIIa → supporte l'interaction entre FIXa et FX
 - Applicable à l'HA seule avec ou sans inhibiteurs





emicizumab HEMLIBRA®

- Administration sous-cutanée
 - 1,5 mg/kg x 1/sem
 - ou 3 mg/kg x 1 /14j



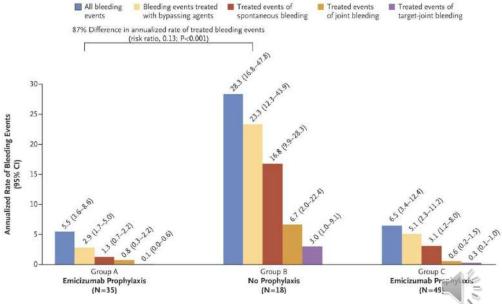
 Réduction du nombre de saignement

• Amélioration de la qualité de vie state of Bleeding Events

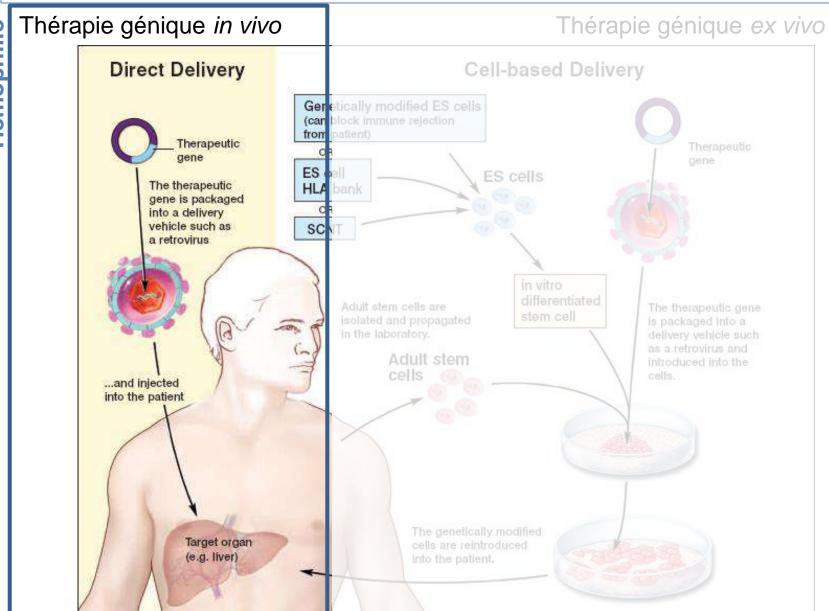






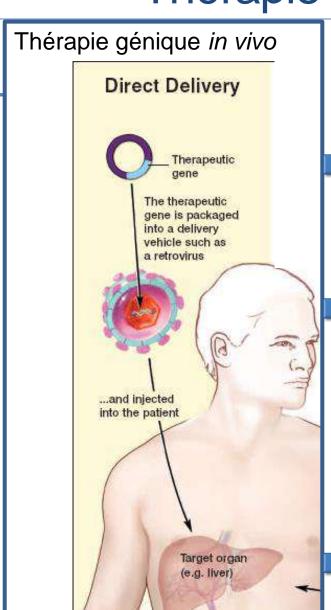


Thérapie génique somatique





Thérapie génique somatique



ADNc F9 ou F8 (domaine B-délété)

Vecteur : virus adéno-associé (AAV)

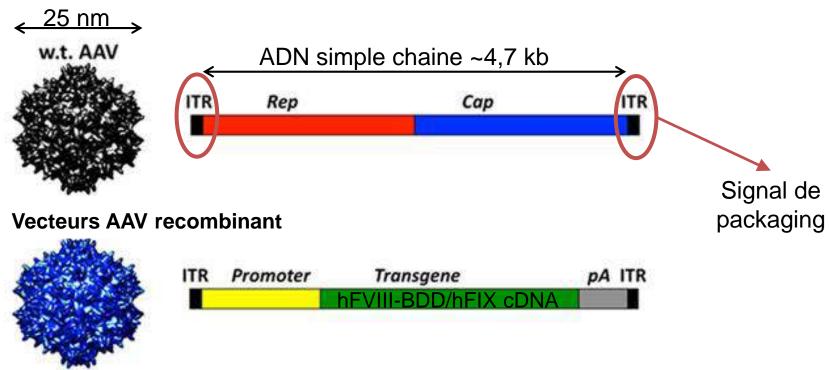
- Requiert un virus helper pour se répliquer
- Non pathogénique chez l'Humain
- Capable de transduire les cellules en division et les cellules quiescentes

Organe cible: foie



Vecteurs AAV recombinant

Virus non-enveloppé



First successful gene therapy clinical trial for HB

scAAV2/8-LP1-hFIXco

Low dose: 2 x 10¹¹ vg/kg

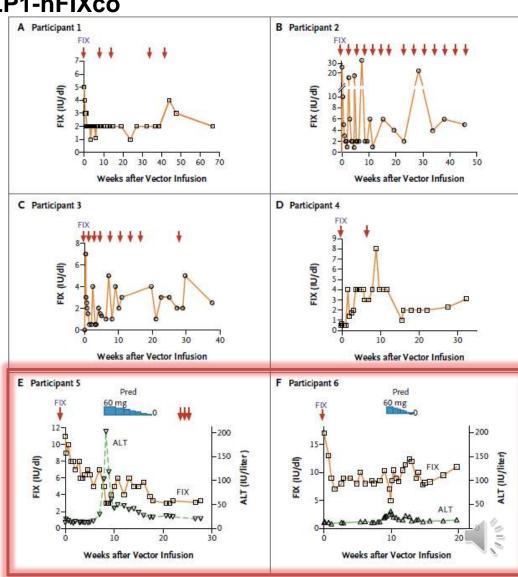
 $FIX:C = 1.8 \pm 0.7 IU/dI$

Mid dose: $6 \times 10^{11} \text{ vg/kg}$

 $FIX:C = 2.5 \pm 0.9 IU/dI$

High dose: 2 x 10¹² vg/kg

 $FIX:C = 5.1 \pm 1.7 IU/dI$



Nathwani et al., NEJM 2011; Nathwani et al. NEJM 2014

fidanacogene elaparvovec, Spk-9001

Dose: 5 x 10¹¹ vg/kg

N = 15

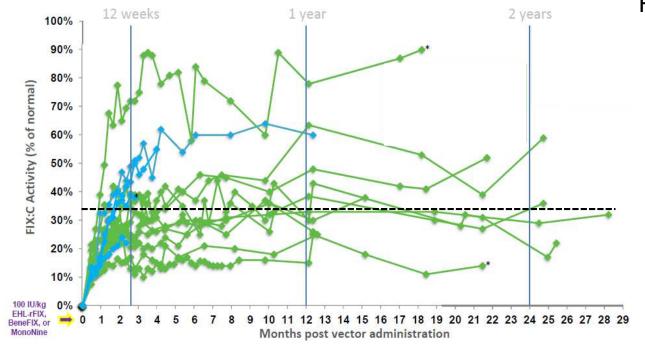


Capside: AAV~8 (Spk100)

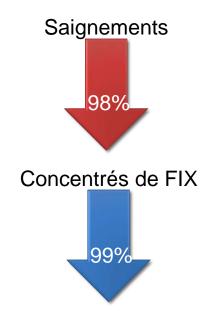
ADN : single-stranded

Promoteur : hAAT

Transgène: hFIXco-R338L



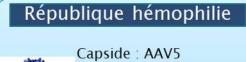
 $FIX:C = 33,7\pm18,5 \text{ IU/dI}$



Valoctocogene Roxaparvovec, BMN270

Dose 6 x 10^{13} vg/kg, n=15 Dose 4 x 10^{13} vg/kg, n=6

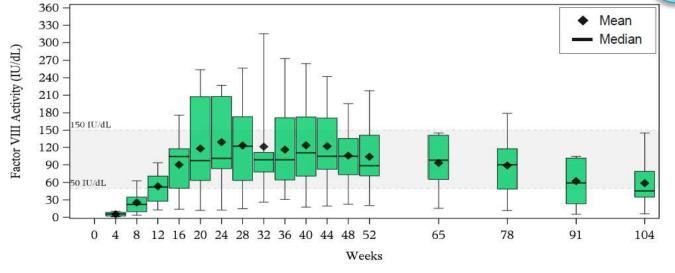
 $6 \times 10^{13} \text{ vg/kg}$



ADN : single-stranded

Promoteur: HLP

Transgène:BDD hFVIIIco-SQ



FVIII:C=93 ± 48 IU/dl (dosage coagulométrique)

Saignements Concentrés de FVIII





Essais cliniques de thérapie génique HB

Clinicaltrial	Compagnie	Nom	Vecteur-promoteur -transgène	Dose (vg/kg)	FIX:C (IU/dl)	Suivi
NCT00979238	UCL/St Jude	-	scAAV2/8-LP1-hFIXco	2x10 ¹¹ 6x10 ¹¹ 2x10 ¹²	1,4-7,2	>8 ans
NCT02484092	Sparks Therapeutics	Spk9001	ssAAV~8 ^(Spk 100) -hAAT-hFIXcoR338L	5x10 ¹¹	14-81	>52 sem
NCT02396342	uniQure	AMT-60	scAAV5-LP1-hFIXco	5x10 ¹² 2x10 ¹³	1,3-6,8 3,1-12,7	>52 sem
NCT03569891	uniQure	AMT-61	scAAV5-LP1-hFIXcoR338L	2x10 ¹³	-	-
NCT03369444	Freeline Therapeutics	FLT180a	scAAV~8 ^(FLT180a) -LP1-hFIXco	-	-	-
NCT01687608	Shire	BAX-335	scAAV8-LP1-hFIXco R338L	2x10 ¹¹ 1x10 ¹² 3x10 ¹²	20-25 (n=1/7)	52 sem
NCT02618915	Dimension Therapeutics	DTX-101	ssAAVrh10-hFIXco	1,6x10 ¹² 6x10 ¹²	<2	≥32 sem
NCT02695160	Sangamo	SB-FIX	AAV2/6-ZFN1 + AAV2/6-ZFN1 +AAV2/6- <i>F9</i>	-	-	-







Essais cliniques de thérapie génique HA

NCT	Compagnie	Nom	Vecteur-transgène	Doses (vg/kg)	FVIII:C (IU/dI)	Suivi
NCT02576795	BioMarin	BMN 270	ssAAV5-HLP-BDD hFVIIIco-SQ	6 x 10 ¹³ 4 x 10 ¹³	12-273 2-45	104 sem 52 sem
NCT03003533	Spark Therapeutics	Spk 8011	AAV ^(Spk200) -BDD hFVIII	5 x 10 ¹¹ 1 x 10 ¹² 2x10 ¹²	<5-49	>66 sem
NCT03001830	UCL/St Jude	Go-8	ssAAV2/8-HLP-hFVIIIco-V3	2x10 ¹¹ 6x10 ¹¹ 2x10 ¹²	-	
NCT03370172	Shire	BAX-888	ssAAV2/8-TTR-BDD hFVIIIco-SQ	2x10 ^{12*} 8x10 ^{12*}	-	-
NCT03061201	Sangamo Therapeutics	SB-525	ssAAV2/6-BDD hFVIIIco-SQ	-	-	-

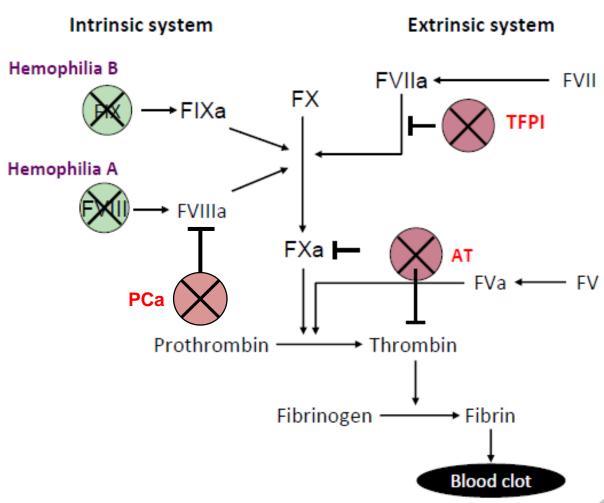




Rééquilibrer le système de coagulation

But : diminuer
l'action des
inhibiteurs de la
coagulation (AT,
TFPI, PCa)

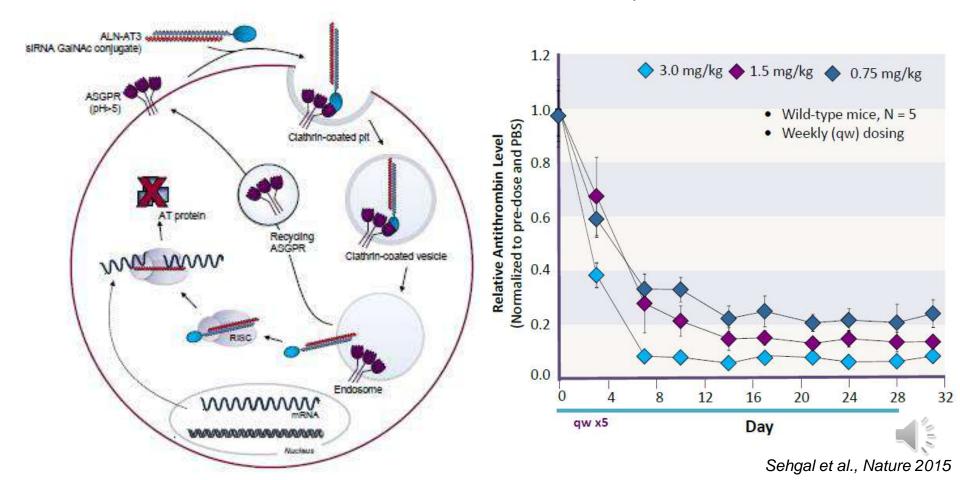
- Avantages :
 - Applicable à l'HA et l'HB
 - Avec ou sans inhibiteurs





ALN-AT3 = fitusiran

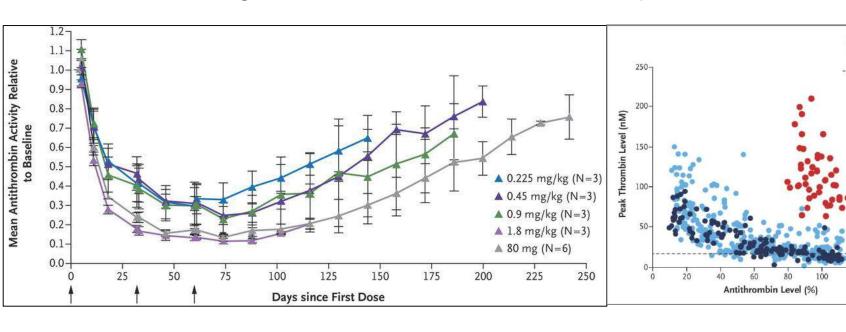
- = siRNA ciblant l'AT
 - Applicable chez HA et HB sans et avec inhibiteurs
 - Administration sous-cutanée → inhibition dose dépendante d'AT



ALN-AT3 = fitusiran



- Administration sous-cutanée x1/mois
- inhibition dose dépendante d'AT chez l'humain
- Restaure la génération de thrombine chez les patiens HA et HB



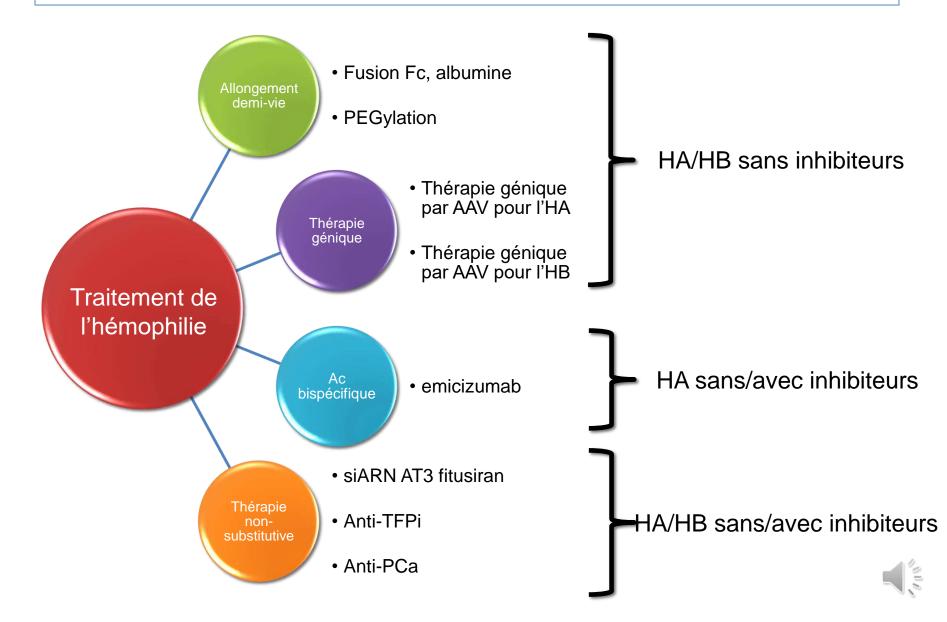
120

Healthy volunteers

Hemophilia A and B at baseline (median)

Hemophilia A
 Hemophilia B

Résumé nouvelles thérapeutiques hémophilie



CONCLUSION 89

Take-home messages

- Haemophilias = inherited bleeding disorders
 - Correlation between trough FVIII:C/FIX:C levels/mutations and bleeding phenotype
 - Irrespective of the severity of the disease, the treatment of bleeding episodes is URGENT!
- Complications
 - Progressive joint destruction → early prosthetic replacement
 - Inhibitor developement (Haemophilia A>Haemophilia B)
- Severe haemophilias → life-long treatment
 - Prophylaxis vs on-demand
 - Substitutive therapy: standard vs enhanced half-life FVIII/FIX concentrates
- Numerous therpapeutic perspectives:
 - Individualization of the prophylactic regimen
 - Non-substitutive therapy: i.e bispecific antibody (emicizumab)
 - AAV-mediated gene therapy

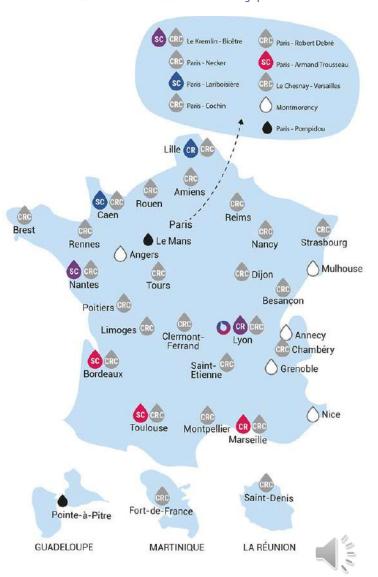


Conclusion



90

- Prise en charge spécialisée dans des centres de référence et de compétence
- Prise en charge multidisciplinaire
- Amélioration significative des concentrés de facteurs d'origine recombinante
 - Différentes approches : allongement de la demi-vie, anticorps bispécifique, équilibre de la coagulation
- Traitements individualisés
- 70% des individus hémophiles dans le monde non pas accès aux traitements
- Thérapie génique : espoir de guérison



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Cas cliniques à propos de pathologies hémorragiques en ligne: https://www.hemoweb.fr/cyber-clinique/



