

## L'avenir du traitement des troubles héréditaires de la coagulation

*L'Hémophilie de nos jours s'est entretenu avec le Dr David Lillicrap, professeur au Département d'anatomopathologie et de médecine moléculaire de l'Université Queen's de Kingston, en Ontario, et directeur adjoint du Programme régional des troubles héréditaires de la coagulation du sud-est de l'Ontario, à propos de l'avenir du traitement des troubles héréditaires de la coagulation.*

*Nous tenons à remercier Pfizer, non seulement pour son engagement des dernières années envers le Club des donateurs de la SCH (niveau Visionnaire), mais également parce qu'elle cède sa place dans le présent numéro de L'Hémophilie de nos jours à cette entrevue avec le Dr David Lillicrap.*



***L'Hémophilie de nos jours (HDNJ) :*** *Que pensez-vous de la recherche actuelle sur les traitements novateurs pour les troubles de la coagulation?*

**David Lillicrap (DL) :** Depuis la première moitié des années 1980, époque où l'on a appris comment cloner les gènes des facteurs VIII et IX et du facteur de Von Willebrand, la recherche moléculaire a fait d'importantes percées qui ont permis d'améliorer le diagnostic et le traitement des troubles héréditaires de la coagulation. À bien des égards, la recherche moléculaire est en soi devenue un modèle à suivre lorsqu'il est question des applications pratiques de la recherche. Au cours des 5 à 10 dernières années, plus particulièrement, ces efforts ont commencé à porter fruit. Les innovations qui en découlent soulèvent beaucoup d'enthousiasme et promettent d'améliorer la qualité de vie des patients.

***HDNJ :*** *Regardons d'abord les concentrés de facteurs à demi-vie prolongée (DVP) qui sont maintenant à la disposition de nombreux Canadiens. Pouvez-vous nous les décrire et expliquer en quoi ils représentent une telle avancée thérapeutique.*

**Dr Lillicrap :** L'une des limites des concentrés de facteur de la coagulation standards administrés en prophylaxie est la brièveté de leur demi-vie. Le facteur VIII a une demi-vie d'environ 12 heures et le facteur IX, d'environ 24 heures. Pour maintenir des taux suffisants, les perfusions intraveineuses de concentrés doivent être administrées trois fois par semaine ou plus pour l'hémophilie A et deux fois par semaine pour l'hémophilie B. C'est très fastidieux et chez les jeunes enfants, cela pose un problème pratique indéniable. Les produits à demi-vie prolongée ont été conçus par bio-ingénierie pour demeurer plus longtemps dans la circulation et réduire ainsi le nombre de perfusions requises pour maintenir des taux de facteurs acceptables. Ces produits sont désormais brevetés et offerts dans de nombreux pays. Le facteur IX à DVP est un exemple de grande réussite. Les produits ont des demi-vies trois à cinq

fois plus longues que celle du facteur IX standard. Cela signifie qu'on peut administrer ces traitements une seule fois par semaine, voire toutes les deux semaines. La question du facteur VIII est plus épineuse. Les prolongations maximales représentent environ 1,8 fois la durée standard, qui est de 12 heures. Cela signifie qu'au lieu d'être administrées trois fois par semaine, les perfusions de facteur VIII sont administrées deux fois par semaine. Cela s'explique du fait que, dans la circulation, le facteur VIII voyage avec le facteur de von Willebrand et ce dernier limite la possibilité d'en prolonger la demi-vie. Tant que ce problème n'aura pas été surmonté, nous n'arriverons pas à faire mieux.

*HDNJ : C'est déjà bien qu'on puisse réduire le nombre de perfusions, mais ces produits exercent-ils d'autres effets positifs sur la santé?*

**Dr Lillicrap :** Oui, et de plus d'une façon. Entre autres, ils favorisent la fidélité au traitement. En s'administrant leurs perfusions moins souvent, les patients ont plus de facilité à respecter leur calendrier de prophylaxie. À long terme, cela contribuera à réduire l'atteinte musculosquelettique causée par les saignements. Une des questions qu'il reste encore à élucider à propos de ces produits est la suivante : devrions-nous viser des taux minimaux (au moment du creux plasmatique) significativement plus élevés qu'autrefois? De plus en plus, on estime qu'un taux minimal de 1 % n'est pas suffisant et qu'il faudrait plutôt viser un taux d'environ 10 % pour éliminer la plupart des saignements spontanés et exercer ainsi une protection contre les traumatismes au quotidien. Les produits de facteur IX à DVP rendent cet objectif très réaliste; ils ont déjà contribué à modifier les paradigmes et ont fait une énorme différence. Les résultats à long terme s'annoncent bien meilleurs.

*HDNJ : Par contre, les perfusions intraveineuses demeurent nécessaires et, particulièrement chez les enfants, elles posent un problème pratique réel. Certains fabricants cherchent de nouvelles façons d'administrer les traitements de remplacement, par exemple, par voie sous-cutanée. Cela pourrait-il devenir une réalité dans un proche avenir?*

**Dr Lillicrap :** Les deux questions qui nous sont le plus souvent posées sont premièrement : est-ce qu'il y aura un jour un comprimé à prendre par la bouche? La réponse pour l'instant est qu'il n'y a rien de tel actuellement dans les cartons parce que les protéines sont très instables. Un comprimé serait très difficile à mettre au point à cause de l'acidité de l'estomac et des intestins. Il est donc très peu probable qu'on ait accès à un traitement oral dans un proche avenir. Et l'autre question : est-ce qu'il y aura un jour un traitement sous-cutané? Certains fabricants axent leurs recherches sur cette possibilité. Mais il faut générer des concentrations élevées de protéines; elles doivent être disponibles sous une forme qui survivra à l'administration sous-cutanée. Et puis, quelle est la probabilité d'augmenter le risque de formation d'inhibiteurs? Heureusement, cette éventualité semble peu probable. Mais il faudra du temps avant qu'un produit sous-cutané n'arrive en clinique.

*HDNJ : Parmi les produits en préparation, il y a une vaste gamme d'agents autres que les facteurs. Comment agissent-ils? Comportent-ils des risques?*

**Dr Lillicrap :** Ces traitements autres que les facteurs appartiennent à des domaines d'innovation très sophistiqués. La communauté s'intéresse vivement à certaines de ces approches. Deux d'entre elles retiennent particulièrement l'attention et le moment où ils arriveront en clinique n'est pas si loin. Il s'agit tout d'abord de l'émicizumab, initialement mis au point par Chugai au Japon et maintenant sous la responsabilité de Genentech aux États-Unis, et de Roche à l'échelle internationale. Il s'agit d'un anticorps bispécifique humanisé. Cela signifie que l'anticorps se

fixe à deux antigènes différents; l'un est un facteur IX activé et l'autre le facteur X, tous deux nécessaires au processus de la coagulation. Cet anticorps imite plusieurs aspects du facteur VIII. Cette idée ingénieuse s'est développée sur une période de 15 ans. L'un de ses avantages est qu'il peut être administré par voie sous-cutanée. À ce jour, il a été administré sur une base hebdomadaire. Sa demi-vie est de 20 à 25 jours. Il pourrait donc être injecté une fois toutes les quatre semaines. L'autre avantage est que ce traitement par anticorps n'est pas neutralisé par les anticorps anti-facteur VIII et qu'il peut être administré aux patients porteurs d'inhibiteurs. En outre, il sera probablement efficace chez les patients qui ont une carence en facteur VIII sans inhibiteurs. L'étude initiale a porté sur une cohorte de 109 patients atteints d'hémophilie A porteurs d'inhibiteurs. Les résultats sont très encourageants. Les taux de saignement ont diminué de manière très significative. Le produit pourrait être breveté d'ici un an pour les adultes porteurs d'inhibiteurs. On a toutefois déploré cinq effets indésirables graves au cours de l'étude. Les cinq étaient des cas étranges de thrombose qui étaient tous associés à l'administration de perfusions répétées de doses élevées de FEIBA (un traitement de contournement des inhibiteurs du facteur VIII) pour des saignements intercurrents. Il s'agit d'une interaction médicamenteuse entre l'émicizumab et FEIBA. L'hypothèse est biologiquement plausible puisque FEIBA contient déjà une quantité importante de facteur IX activé et de facteur X qui sont les protéines utilisées par l'émicizumab pour agir sur l'hémostase. Comme l'émicizumab n'est pas un facteur de la coagulation, nous allons devoir être prudents au moment d'administrer des produits de coagulation avec cet anticorps. Dans l'étude sur les inhibiteurs, toutefois, on n'a noté aucun signe de thrombose lorsque le facteur VIIa (Niasase) était administré pour des saignements intercurrents. Les événements thrombotiques ne sont survenus qu'avec FEIBA. Donc, la prudence s'impose, mais si vous parlez aux patients et aux médecins qui ont participé à ces études, vous noterez qu'ils ont été très satisfaits et qu'ils ont observé une énorme différence au plan de la qualité de vie.

L'autre façon d'influer sur l'hémostase sans remplacer la protéine déficitaire, repose sur un processus de rééquilibrage du système hémostatique. Si vous avez une carence en protéines procoagulantes comme les facteurs VIII ou IX, vous pouvez essayer de rééquilibrer l'hémostase en créant un déficit du côté anticoagulant du système. En fait, vous ajoutez un second « problème » hémostatique en plus du déficit en facteur. Le principal produit candidat est appelé fitusiran. Il empêche la fabrication d'antithrombine. En acheminant une petite molécule d'acide nucléique vers le foie au moyen d'une injection sous-cutanée, la production d'antithrombine ralentit. Si vous réduisez les taux d'antithrombine jusqu'à environ 20 % de la normale, vous rééquilibrez l'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie. Cela s'applique à l'hémophilie A et à l'hémophilie B, avec ou sans inhibiteurs, et il n'y a aucune raison de croire que cela ne fonctionnerait pas dans les déficits plus rares, comme le déficit en facteur X. On ignore si cela peut fonctionner dans la maladie de Von Willebrand puisque le facteur de Von Willebrand agit plutôt sur les plaquettes.

Le fitusiran fait actuellement l'objet d'études cliniques de phase I/II. Des études de phase III sont prévues. Mais en septembre, un patient de l'étude est décédé des suites d'une thrombose du sinus cérébral (caillot intracrânien). Il a été traité comme s'il s'agissait d'un saignement au moyen d'un facteur VIII de remplacement et de fitusiran. C'est un cas où l'un de ces agents inhabituels a été administré avec un procoagulant, soit du facteur VIII en doses répétées. L'étude est actuellement suspendue et nous ne savons pas ce qui va arriver. Cela met en lumière les effets parfois imprévisibles des traitements expérimentaux sur l'hémostase. Nous devons faire preuve de circonspection et tirer des leçons au fur et à mesure. Cela signifie-t-il que nous ne devons cesser d'explorer ces avenues? Non, je suis persuadé que la recherche doit continuer. Je crois fermement qu'il serait inapproprié d'arrêter les travaux, mais nous devons être d'une extrême prudence et apprendre de ces situations parfois très graves. Ces études doivent être très étroitement contrôlées.

Je tiens à mentionner que les découvertes seraient impossibles sans la générosité des patients, dont bon nombre tirent un profit minime voire nul de leur participation à la recherche.

*HDNJ : Nous avons été témoins des progrès étonnants de la thérapie génique pour l'hémophilie A et l'hémophilie B au cours de la dernière année environ. Pourriez-vous nous décrire ces progrès?*

**Dr Lillicrap :** La thérapie génique est née il y a une trentaine d'années. Au plan théorique, le concept est simple, mais au plan pratique, il est très complexe. Depuis trois ou quatre ans, par contre, la thérapie génique a énormément gagné en popularité auprès des sociétés biopharmaceutiques. Donc, plutôt que de relever des chercheurs universitaires et de petites sociétés de biotechnologies, la thérapie génique intéresse désormais de grands joueurs. À l'heure actuelle, six études portent sur des produits de facteur IX obtenus par bio-ingénierie et trois sur le facteur VIII. C'est bien différent d'il y a cinq ans. Spark entre autre est une entreprise qui travaille à mettre au point une thérapie génique sophistiquée pour le déficit en facteur IX, qui génère des taux de facteur IX de 20 à 40 % après une seule perfusion annuelle. Ses concepteurs ont réussi cet exploit en utilisant un gène du facteur IX qui recourt à une mutation de gain de fonction appelée facteur IX Padoue, dont l'activité est sept fois supérieure à celle du facteur IX standard; en d'autres termes, on utilise une mutation naturelle, la surexpression du facteur IX et on l'utilise pour corriger une autre mutation, l'hémophilie B, qui représente une sous-expression du facteur IX.

La thérapie génique pour le déficit en facteur VIII est plus difficile à mettre au point. Mais l'an dernier, Biomarin, une entreprise biopharmaceutique, a publié des données qui pour la première fois font état de taux thérapeutiques de facteur VIII chez sept patients (maintenant au nombre de 13) allant de 20 à 200 % de la normale plusieurs mois après la perfusion au moyen d'un vecteur viral adéno-associé (VAA). La limite d'expression du facteur VIII d'environ 5 % a été franchie et c'est très enthousiasmant.

*HDNJ : Combien de temps faudra-t-il encore pour que les enfants soient aussi candidats à la thérapie génique?*

**Dr Lillicrap :** Il existe déjà des traitements qui ont fait leurs preuves pour l'hémophilie; il n'est donc pas nécessaire de se précipiter. De quoi faut-il se préoccuper? Premièrement, d'une inflammation transitoire du foie et, deuxièmement, d'une toxicité pour le génome des receveurs. Nous devons être prudents dans l'utilisation de la thérapie génique chez les enfants car, même si le risque de conséquences négatives est minime, ils y sont néanmoins exposés à vie.

*HDNJ : La thérapie génique pourrait-elle être utilisée chez les patients porteurs d'inhibiteurs?*

**Dr Lillicrap :** Pour les patients chez qui l'induction d'une immunotolérance a échoué, la thérapie génique pourrait être une excellente façon d'induire la tolérance. On a obtenu des preuves concluantes à cet effet chez la souris et chez le chien. Mais bientôt, bien sûr, nous disposerons de l'émicizumab.

Une chose à retenir à propos de l'innovation, c'est qu'il existe de nombreuses options efficaces et sécuritaires. C'est formidable pour les patients. Mais nous devons rester prudents. Il est vraiment, vraiment important pour toute la communauté – patients, familles, infirmières et médecins réunis – de se renseigner le plus possible au sujet de ces nouveaux traitements parce que leur mode d'action est entièrement différent. Il est indispensable d'être informé pour

pouvoir faire des choix éclairés face à ces différentes options. Ce sera un défi pour les équipes cliniques. Il faudra comprendre le mode d'action de ces traitements, leurs bienfaits et les risques associés et savoir les sélectionner pour nos patients, enfants, adolescents et adultes... Avec toutes ces options, nous avons l'occasion d'appliquer réellement une médecine personnalisée, mais les gens doivent être bien renseignés.

*HDNJ : Si vous regardez dans votre boule de cristal, à quoi pourraient ressembler les traitements d'ici 5 ou 10 ans?*

**Dr Lillicrap :** Je crois que les traitements par facteurs de remplacement, dérivés du plasma et recombinants, seront toujours utilisés dans les 5 à 10 prochaines années. Pour l'hémophilie A, avec et sans inhibiteurs, l'arrivée de l'anticorps bispécifique, émicizumab, causera une révolution et pourrait faire une énorme différence. Le traitement de l'hémophilie A au moyen d'une injection sous-cutanée une fois par semaine ou une fois par mois? Cela ne peut être qu'une bonne nouvelle. Nous allons nous familiariser avec son plein potentiel d'ici un an ou deux. Donc, de tous les progrès accomplis pour l'hémophilie A, je crois que d'ici 5 ans, l'émicizumab sera une amélioration de taille. Puis la thérapie génique? Elle est là et elle fonctionne, mais elle est plus difficile à prédire. On travaille à surmonter les obstacles. Les fabricants, par exemple Biomarin, affirment pouvoir produire suffisamment de vecteurs pour traiter beaucoup de patients. Mais il faudra 5 à 10 ans pour observer un impact important. Nous vivons à une époque remplie de surprises et vraiment incroyable pour les familles touchées par l'hémophilie. 💧

*Propos recueillis par David Page pour L'Hémophilie de nos jours.*