

16

L'avenir du traitement de l'hémophilie

Ce chapitre répond aux questions suivantes :

- Y aura-t-il toujours de nouvelles personnes qui naîtront avec l'hémophilie dans le monde?
- L'hémophilie sera-t-elle traitée plus efficacement et plus sécuritairement à l'avenir?
- Le traitement de l'hémophilie reposera-t-il toujours sur des injections?
- Peut-on guérir l'hémophilie?
- Si l'on utilise la thérapie génique un jour pour traiter l'hémophilie, comment cela se fera-t-il?



David Lillicrap, M.D., FRCPC

Directeur, South Eastern Ontario Regional Inherited Bleeding Disorders Program, Kingston (Ontario)

« Je veux devenir
hématologue pour
comprendre ma
maladie. »

■ Y aura-t-il toujours de nouvelles personnes qui naîtront avec l'hémophilie dans le monde?

Le nombre de nouveaux cas d'hémophilie dans le monde restera probablement constant au cours des années à venir. Voici pourquoi.

L'hémophilie est une maladie qui résulte d'une anomalie affectant le code génétique d'un facteur de la coagulation. Dans bien des cas, il est possible de retracer des antécédents familiaux d'hémophilie. Par contre, chez environ 33 % des nouveaux patients, l'hémophilie semble apparaître dans la famille pour la première fois. C'est ce que l'on appelle un cas *sporadique* ou isolé d'hémophilie. On dispose désormais de preuves concluantes selon lesquelles ces cas d'hémophilie sont dus à des changements affectant le code génétique humain. Les changements au code génétique peuvent tous nous affecter à n'importe quel moment. Dans la plupart des cas, l'organisme possède ce qu'il faut pour déceler et réparer ces anomalies, mais parfois, elles persistent. Nombre de ces changements passent inaperçus, puisqu'ils n'exercent aucun effet sur l'apparence ou le fonctionnement physiques. Par contre, l'anomalie génétique affecte une région du code qui régit la façon dont certains facteurs de la coagulation sont fabriqués. C'est ainsi qu'apparaît un nouveau cas d'hémophilie. L'hémophilie A (déficit en facteur VIII) est plus répandue, en partie du moins, parce que le gène du facteur VIII est beaucoup plus volumineux et donc, plus sujet aux anomalies que le gène du facteur IX.

Rien ne porte à croire que nous assisterons de notre vivant à une variation de ce taux de nouveaux cas d'hémophilie *sporadique*. En fait, le code génétique humain change probablement au même rythme depuis des millions d'années. Les nouveaux cas d'hémophilie apparaissant à la même fréquence et l'espérance de vie des hémophiles ayant augmenté, il se peut fort bien que le nombre absolu de personnes hémophiles augmente dans la population au cours de la prochaine décennie.



■ L'hémophilie sera-t-elle traitée plus efficacement et plus sécuritairement à l'avenir?

Il est très important de réaliser que les traitements actuels pour l'hémophilie sont à la fois très efficaces et très sécuritaires. Les progrès qui ont été enregistrés dans le traitement de la maladie au cours des 50 dernières années ont, sans contredit, été remarquables.

On sait par contre que les chercheurs continueront de tenter de trouver de meilleures formes de traitement.

Les progrès à venir viseront probablement d'abord de nouveaux types de facteurs de la coagulation recombinants, des protéines obtenues par génie génétique. On dispose déjà d'études selon lesquelles des facteurs de la coagulation normaux peuvent être modifiés subtilement (ou moins subtilement) pour rendre les protéines plus efficaces contre l'hémophilie. C'est ce que l'on appelle la *modification des facteurs de la coagulation*. Ces modifications peuvent prendre diverses formes.

- Xyntha®, l'un des facteurs VIII recombinants actuellement utilisés, est dépourvu de la section médiane de la molécule de facteur VIII. Cette modification signifie que la protéine est plus petite et plus facile à fabriquer, mais cela n'interfère pas avec la façon dont la protéine enrayer les saignements.
- Un deuxième exemple de modification d'un facteur de la coagulation est une nouvelle protéine de facteur VIII dotée d'une demi-vie plus longue. En d'autres termes, elle résiste mieux à l'élimination que lui fait subir la circulation sanguine. Ce type de protéine circulera dans le sang plus longtemps et pourrait réduire la fréquence d'administration des perfusions de facteur VIII. On peut atteindre ce résultat de diverses façons et le premier des facteurs modifiés à action prolongée en est à l'étape des premiers essais cliniques.
- Le troisième exemple est une forme de facteur VIII moins susceptible de déclencher une réaction de la part du système immunitaire. Ce nouveau facteur VIII peut réduire le risque de développer des inhibiteurs, l'une des complications les plus graves du traitement de l'hémophilie.



« De nouvelles technologies prometteuses pour guérir définitivement l'hémophilie recèlent tout un potentiel, mais sont encore au stade expérimental et loin d'une application clinique. Les progrès se font petit à petit et ils sont plus nombreux que les reculs. »

– Hématologue

Ces modifications aux protéines de la coagulation normales et d'autres expérimentations exigent de très longues recherches en laboratoire. Les protéines sont mises à l'essai sur des souris et chiens hémophiles avant de faire l'objet d'essais cliniques chez l'être humain.



Saviez-vous...

qu'Elisa, un beagle croisé qui vit à Kingston, est l'un des nombreux chiens hémophiles d'une grande famille qui a contribué grandement à la recherche sur l'hémophilie?

Lorsqu'on pense à l'amélioration de l'innocuité (sécurité) des facteurs de la coagulation, il faut garder à l'esprit que les facteurs recombinants actuels sont déjà très sécuritaires. Les facteurs recombinants n'ont jamais transmis quelque maladie que ce soit. Pour prouver qu'un nouveau traitement, quel qu'il soit, est plus sécuritaire que les modalités en usage, il faudrait effectuer un essai clinique échelonné sur plusieurs années auprès de milliers de patients. Néanmoins, malgré le degré actuel très élevé

de sécurité, la recherche se poursuit pour mettre au point des produits de coagulation encore plus sûrs, mais cela demeurera une amélioration théorique par opposition à une amélioration éprouvée en clinique.

■ Le traitement de l'hémophilie reposera-t-il toujours sur des injections?

Les facteurs de la coagulation qui sont déficitaires dans le sang de certaines personnes atteintes d'hémophilie sont des protéines relativement fragiles qui ne survivent pas longtemps à l'extérieur de la circulation sanguine. C'est pourquoi le traitement actuel suppose l'injection directe de facteur de la coagulation dans le sang.

Par contre, on étudie actuellement d'autres voies d'administration pour les facteurs de la coagulation. Mentionnons notamment la possibilité d'inhaler les facteurs, de la même façon que des médicaments pour l'asthme. Avec ce type d'administration, la protéine inhalée est rapidement absorbée dans la circulation sanguine à partir des petits vaisseaux sanguins qui se trouvent à l'intérieur des poumons.

L'autre voie d'administration qui continue de susciter beaucoup d'intérêt est la prise du facteur par la bouche, sous forme de comprimés ou de sirops. Ici, l'énorme défi consiste à faire passer le

facteur par l'estomac et l'intestin grêle sans compromettre ses propriétés coagulantes.

En résumé, bien que d'autres solutions de rechange pour l'administration des facteurs de la coagulation fassent toujours l'objet de recherches, aucune ne sera vraisemblablement accessible pour les patients dans un avenir rapproché.

■ Peut-on guérir l'hémophilie?

Depuis l'avènement des techniques de thérapie génique, au début des années 1990, l'hémophilie est considérée comme l'une des principales candidates à l'application de ce nouveau type de traitement. Une thérapie génique définitive et efficace permettrait de guérir l'hémophilie.

Le principe qui sous-tend la thérapie génique est très simple. Dans l'hémophilie, le gène du facteur de la coagulation est anormal. L'objectif de la thérapie génique antihémophilique est d'administrer une copie normale du gène du facteur de la coagulation aux cellules du patient. Dans la pratique, malheureusement, ce processus est fort complexe.

Néanmoins, en date de 2009, six essais cliniques de thérapie génique ont déjà été parachevés. Tous ces essais étaient conçus pour vérifier l'innocuité et non l'efficacité des traitements et ils ont pu être menés à terme, sans effets secondaires significatifs. Cinq des essais portaient sur l'utilisation de virus « paralysés » pour administrer des gènes normaux de facteurs de la coagulation. Trois portaient sur le facteur VIII, les trois autres sur le facteur IX. La sixième étude visait à administrer des gènes normaux aux cellules d'un patient à l'extérieur de l'organisme en soumettant les cellules à un choc électrique. Traitées de cette façon, les cellules renfermant désormais des copies du gène du facteur de la coagulation normal ont été réinjectées dans l'abdomen du patient pour qu'elles continuent de croître.

Le fait que ces six essais cliniques d'innocuité aient pu être menés à terme avec succès nous confirme qu'une thérapie génique efficace contre l'hémophilie pourrait bien être accessible en clinique d'ici les

Saviez-vous...

qu'il existe une « cure » pour l'hémophilie : la greffe de foie? En effet, dans les quelques heures qui suivent une greffe de foie, les taux de facteur VIII ou de facteur IX d'une personne remontent à la normale. Cela est dû au fait que le facteur VIII et le facteur IX sont fabriqués par le foie. Par conséquent, la transplantation hépatique représente un moyen « d'éliminer » l'hémophilie. Un certain nombre de personnes atteintes d'hémophilie ont subi l'intervention avec succès, non pas pour soigner leur hémophilie, mais bien parce qu'elles souffraient d'une insuffisance hépatique. La greffe risque peu d'être un jour utilisée d'emblée pour le traitement de l'hémophilie car il s'agit d'une opération majeure et que la personne doit ensuite prendre des médicaments antirejet pour le reste de sa vie. De plus, la greffe de foie est réservée aux personnes qui mourraient sans une telle intervention.

Tout sur
l'hémophilie

Guide
à l'intention
des
familles

« La thérapie génique est le plus grand espoir pour le traitement durable de l'hémophilie. Des essais ont montré que les virus modifiés peuvent servir à transporter un gène "normal" pour remplacer un gène non fonctionnel. Les chercheurs du domaine de l'hémophilie ont utilisé cette technique pour mettre au point des concentrés de facteurs modifiés à action plus longue. Nous attendons maintenant la confirmation que cette technologie est sécuritaire, efficace et durable chez l'être humain. »

– Hématologue

dix prochaines années. Ce sera plus probablement le cas avec le gène du facteur IX pour traiter l'hémophilie B en raison de la taille de son gène et d'autres éléments qui facilitent la poursuite des travaux.

■ Si l'on utilise la thérapie génique un jour pour traiter l'hémophilie, comment cela se fera-t-il?

Pour l'instant, il est très difficile de répondre à cette question, parce que plusieurs stratégies de thérapie génique différentes sont à l'étude et qu'elles pourraient toutes réussir.

La première thérapie génique accessible pourrait bien prendre la forme d'une injection de virus « paralysé » qui servira de véhicule pour transporter le gène du facteur de la coagulation normal vers les cellules de la personne atteinte d'hémophilie. Des virus modifiés sont utilisés pour acheminer des gènes à l'intérieur de cellules animales et humaines depuis plusieurs années. Les chercheurs ont mis au point des techniques extrêmement efficaces pour atteindre cet objectif. Avant l'injection, les virus sont modifiés en laboratoire, ce qui les empêche de se multiplier et les rend inoffensifs une fois dans l'organisme. Par contre, ces altérations n'interfèrent pas avec leur aptitude à agir comme véhicules efficaces du gène.

On ignore encore où et comment les virus seront injectés pour que la thérapie génique donne les meilleurs résultats. Dans les études effectuées à ce jour, les injections intramusculaires et intraveineuses ont toutes les deux semblé prometteuses. Une fois acheminé dans les cellules de la personne hémophile, le virus entraîne le gène du facteur de la coagulation normal jusqu'au noyau cellulaire où il commence directement à fabriquer la protéine normale.

Un nombre croissant de souris et de chiens hémophiles ont été traités avec succès au moyen de la thérapie génique pendant des périodes pouvant atteindre six ans. Le défi consiste à transposer ces résultats « précliniques » très encourageants à l'être humain.

La thérapie génique ne rendra pas le sang d'une personne hémophile complètement normal, du moins pas dans un proche avenir. On espère que les taux de facteur puissent passer d'inférieurs à un pour cent à des taux se situant entre deux et cinq pour cent. En d'autres

termes, une personne atteinte d'hémophilie grave souffrirait alors d'hémophilie modérée. Les perfusions de concentrés de facteur demeuraient toutefois nécessaires lors de saignements graves et lors de chirurgies.

Ce domaine de la recherche continue de progresser et il est impossible de prédire combien de temps il faudra avant que de nouvelles thérapeutiques plus efficaces soient mises au point. En théorie, la thérapie génique pourrait permettre de guérir définitivement la maladie.

Conclusion

Le diagnostic et le traitement de l'hémophilie ont énormément bénéficié des progrès de la médecine depuis une cinquantaine d'années. Maintenant, en ce nouveau millénaire, grâce aux progrès encore plus rapides dans les domaines de la biotechnologie et de la génétique, nous pouvons, de façon réaliste, espérer trouver un moyen de guérir l'hémophilie.

