



**SOCIÉTÉ DE PHARMACIE DE LYON**

*Acteur de communication sur la santé  
et le médicament*

# Evolution de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie

Pr C Vinciguerra V.Chamouard  
Conférence du 17 mars 2022

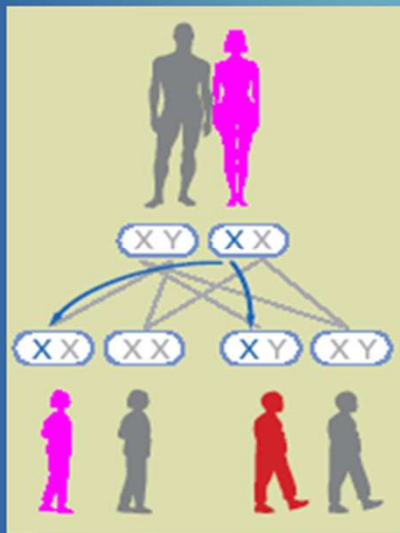


# Hémophilie, notions générales

- La plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles rares (5 600 patients en France)
- Transmission récessive liée au chromosome X:
  - Les hommes sont atteints
  - Les femmes sont conductrices

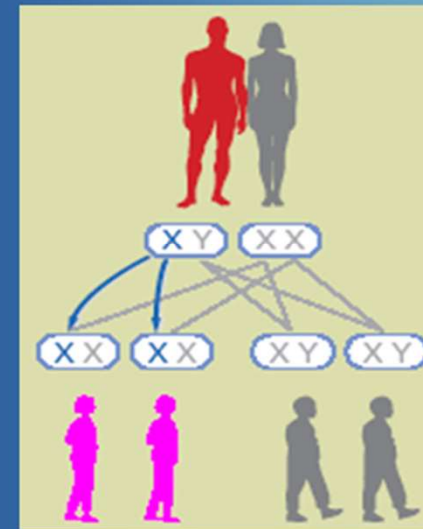
# Transmission de l'hémophilie

## Mère Conductrice



50 % filles : **Conductrices**  
50 % garçons: **Hémophiles**

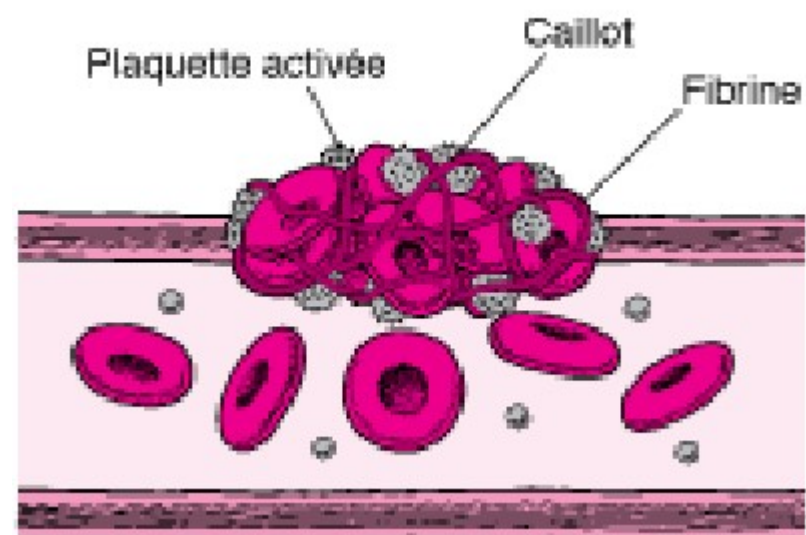
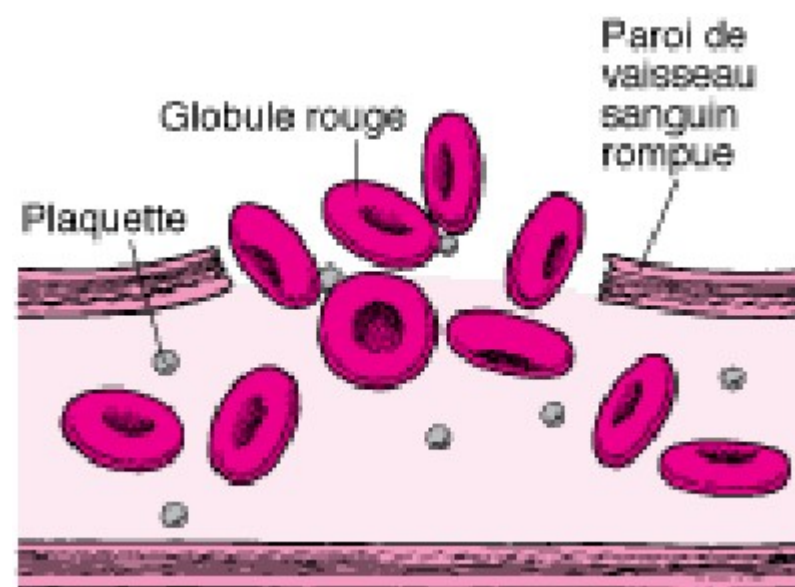
## Père Hémophile

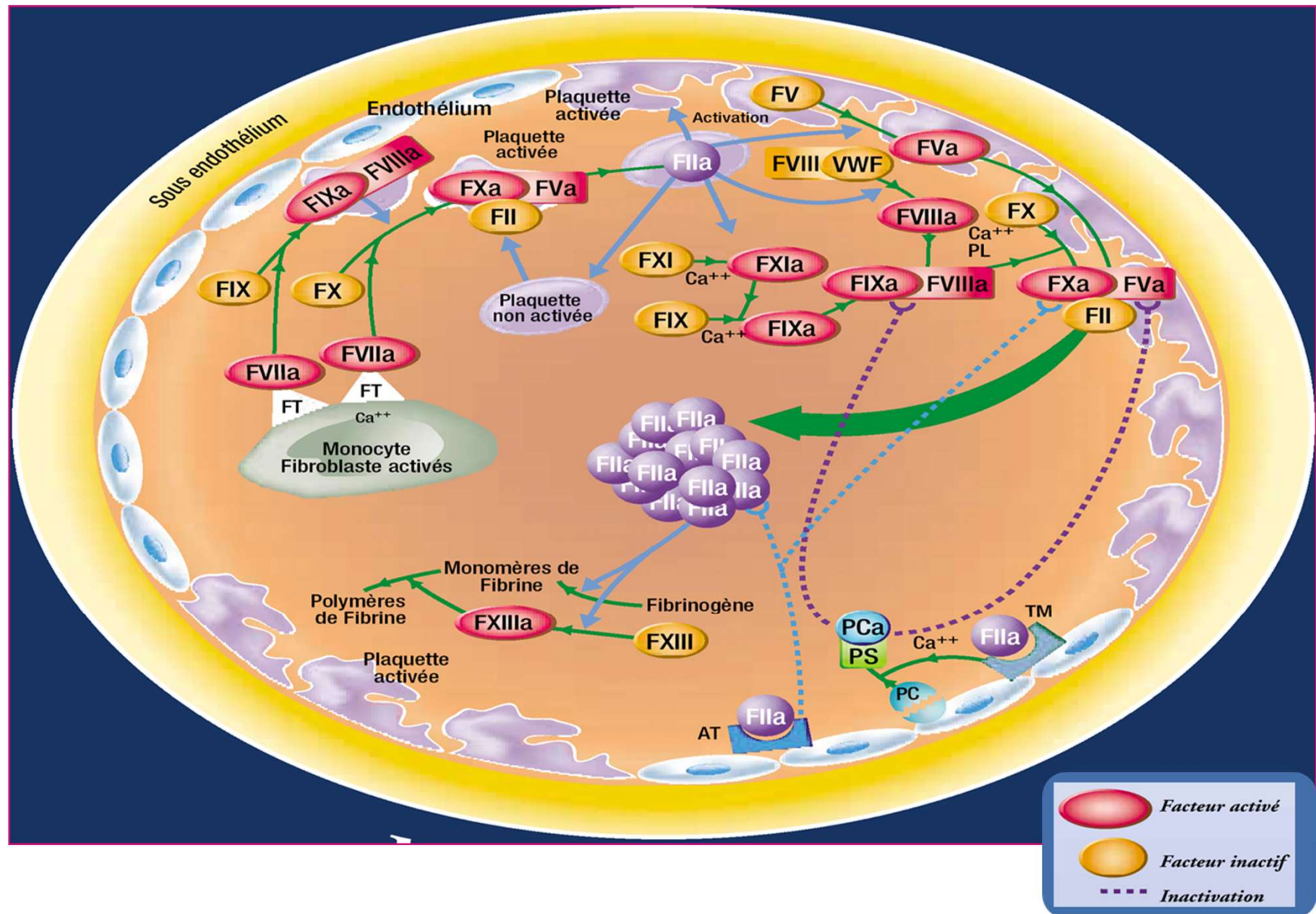


100 % filles : **Conductrices**

# Hémophilie, notions générales

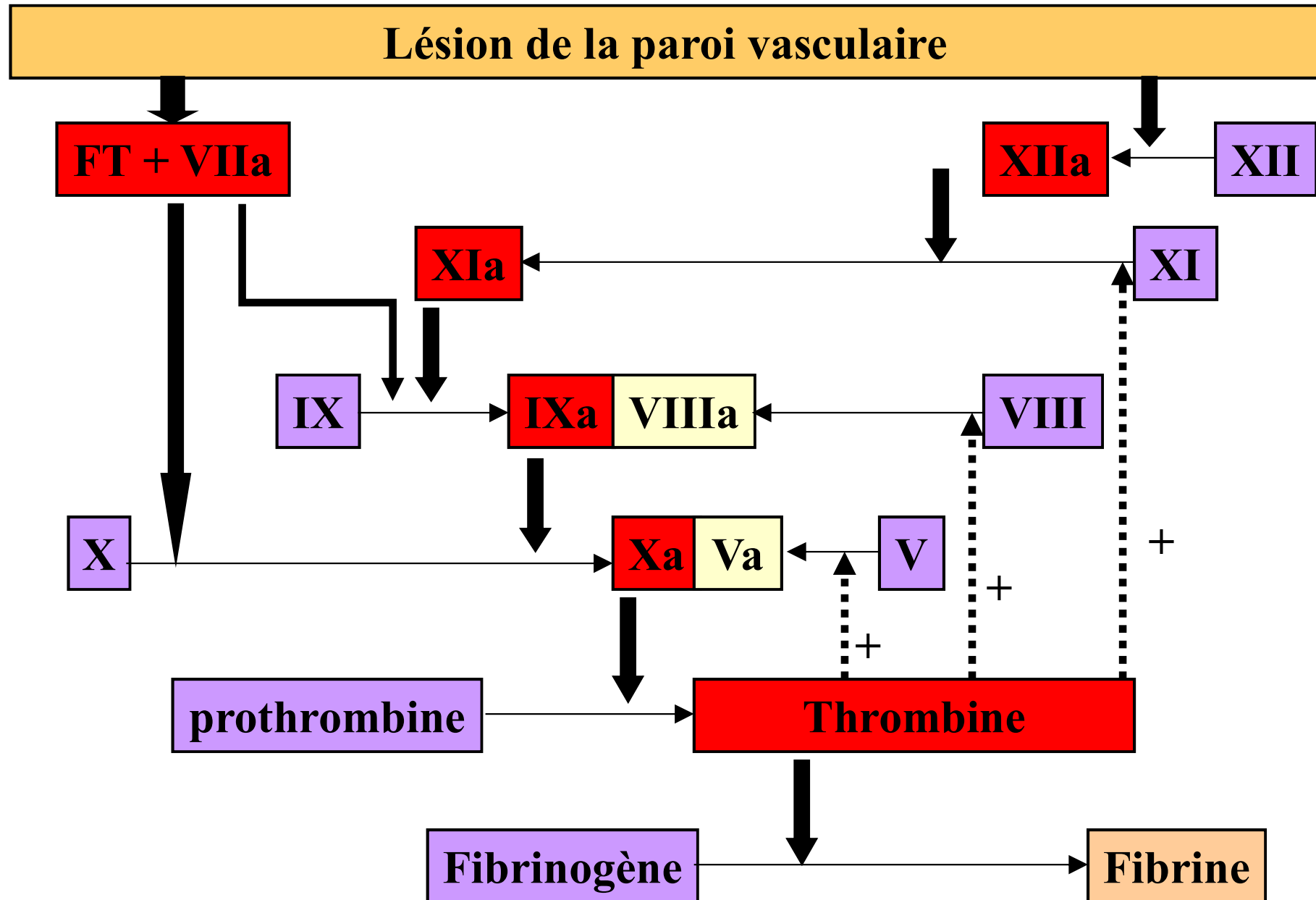
- Maladie hémorragique secondaire à un déficit en protéine de la coagulation
  - Hémophilie A : déficit en facteur VIII (85% des cas)
  - Hémophilie B : déficit en facteur IX (15% des cas)
- Coagulation: phénomène permettant de limiter la perte de sang au moment de la rupture d'un vaisseau sanguin
- Fait intervenir des cellules (plaquettes sanguines) et des protéines, dont les facteurs VIII et IX





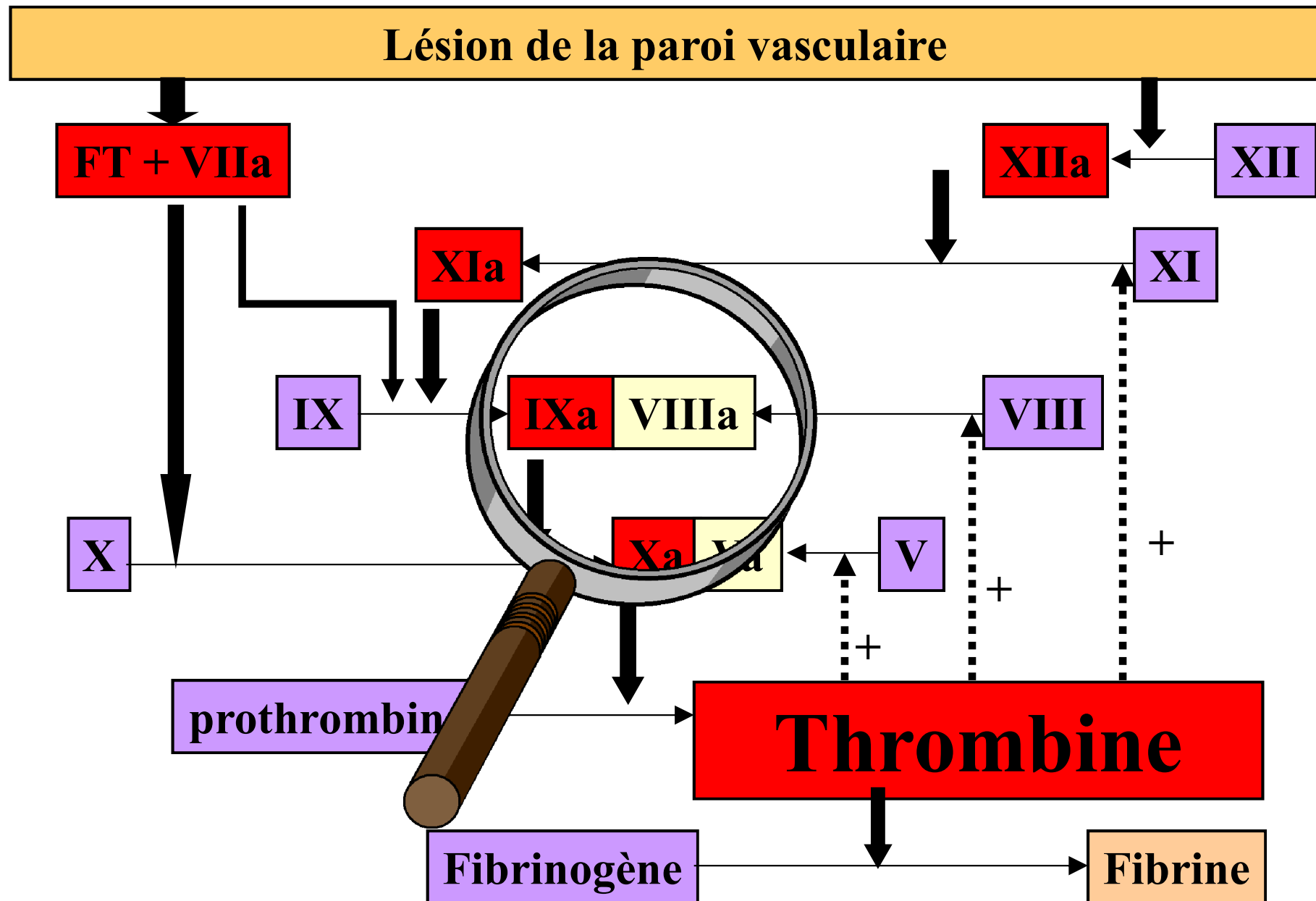
Voie exogène

Voie endogène



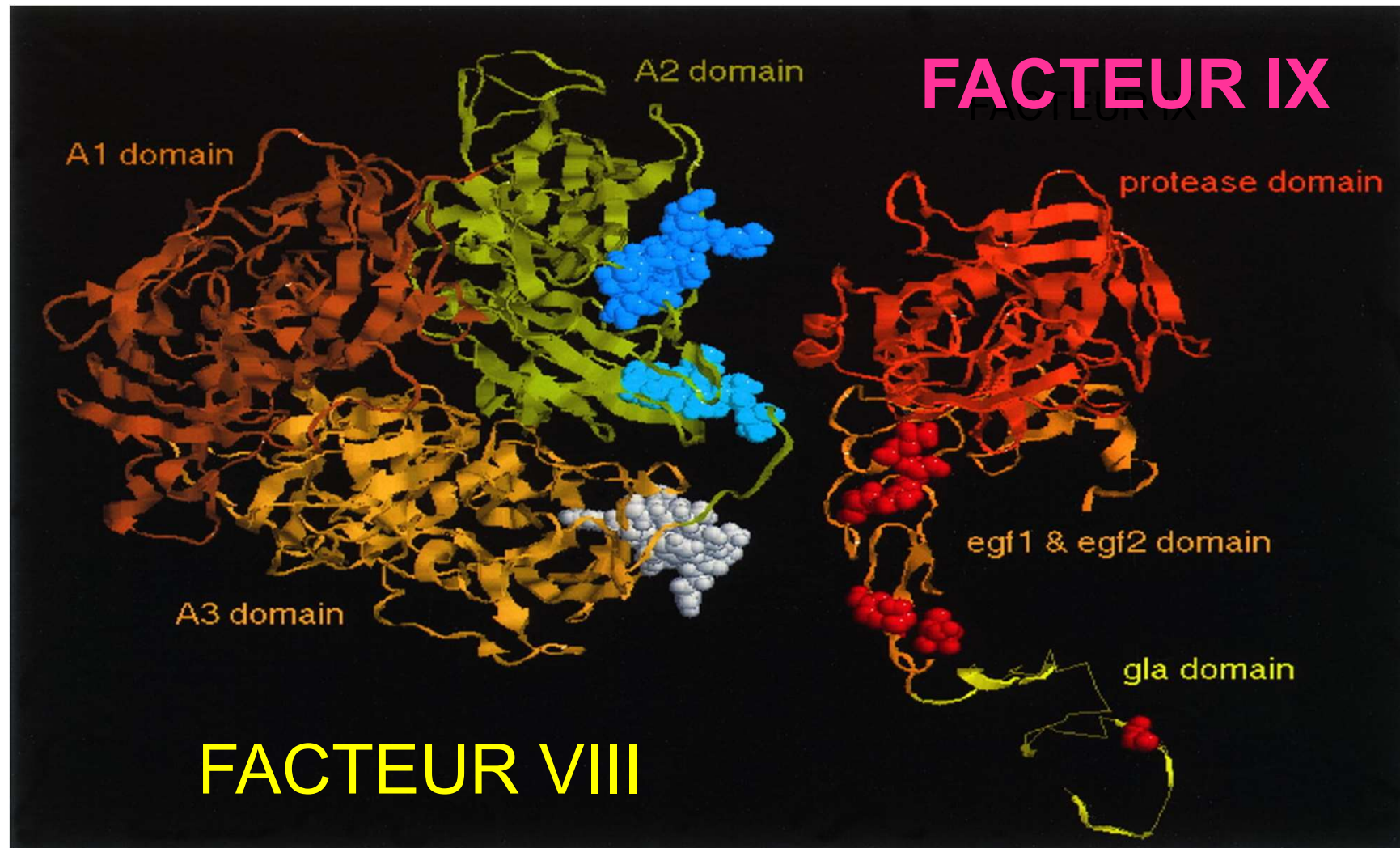
Voie exogène

Voie endogène









# Hémophilie, notions générales

- **3 DEGRE DE SEVERITE**

Liés directement à la sévérité du déficit en taux de FVIII ou IX (VN = 70 à 120 %)

- \* forme sévère: activité  $<1\%$
- \* forme modérée: entre 1 et  $<5\%$
- \* forme mineure: entre 5 et 40%

Sévérité identique dans une même famille.

- **Manifestations hémorragiques:**

- Spontanées ou provoquées
- Extériorisées ou non extériorisées

# Signes cliniques

## LES SYMPTOMES ET LES SIGNES D'ALERTE

Type d'accident hémorragique	Symptômes et signes d'alerte
<u>Hémorragie</u> intra-crânienne	Maux de tête, vomissements, troubles de la vue, du comportement et de la sensibilité, somnolence...
<u>Hémorragie</u> intra-abdominale	Douleur au ventre, vomissements de sang, selles noires, pâleur, sensation de malaise...
<u>Hémarthrose</u>	Douleur, chaleur, gonflement, limitation des mouvements de l'articulation...
<u>Hématome</u> musculaire " attention aux localisations à risque "	Douleur, gonflement, chaleur, limitation des mouvements (signes de compression nerveuse si <u>hématome</u> important)...
<u>Hémorragies</u> externes (ex : saignement de nez, ou coupure)	Ecoulement de sang



**Hémophilie = saignement plus long et plus intense**

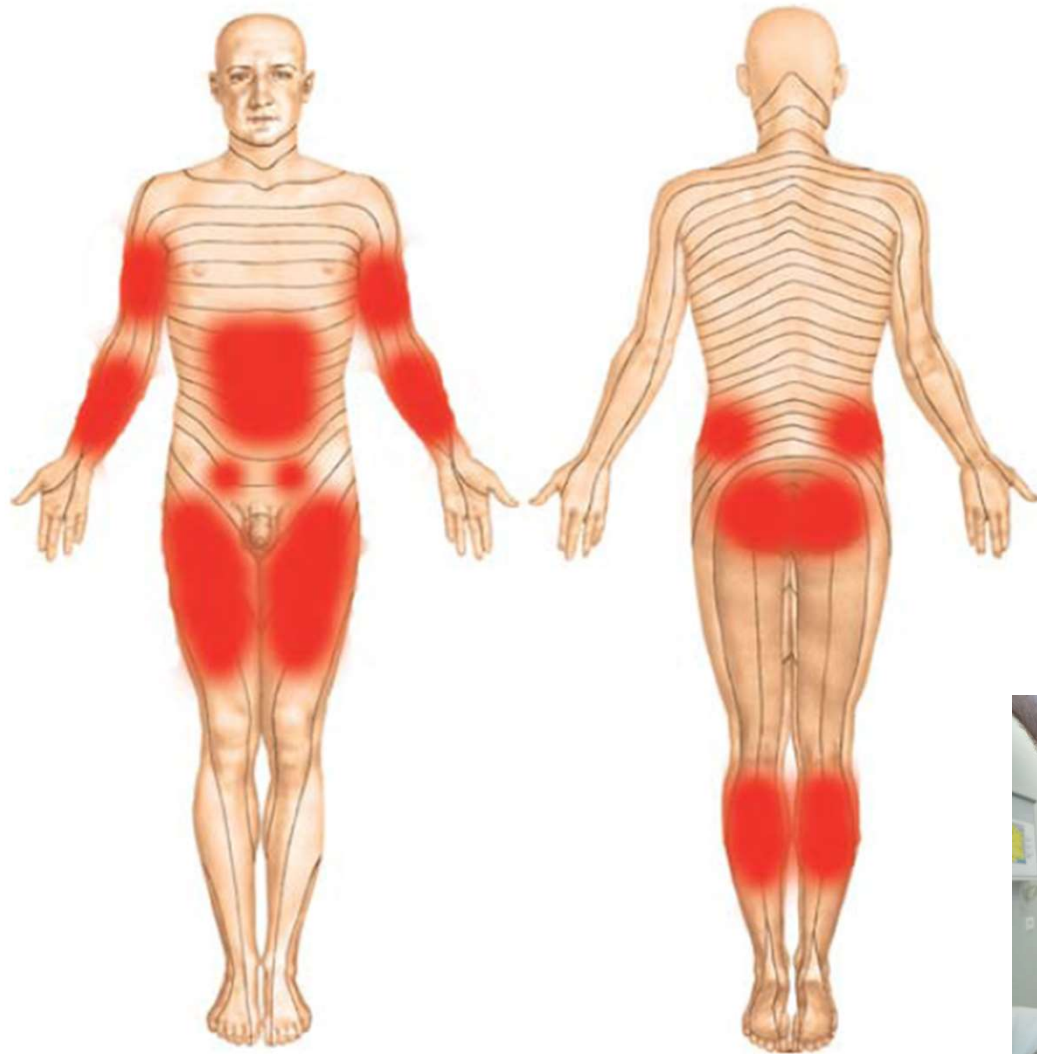
# Hémophilie : classification

## Manifestations en l'absence de traitement

Classification	Sévère	Modérée	Mineure
Taux de FVIII ou FIX (en % )	<1%	1%–≤5%	>5%–<40%
Nombre d'épisodes hémorragiques	24–48 par an	4–6 par an	Peu fréquents
Cause des d'épisodes hémorragiques	Spontanés	Traumatisme mineur	Traumatisme important ou chirurgie

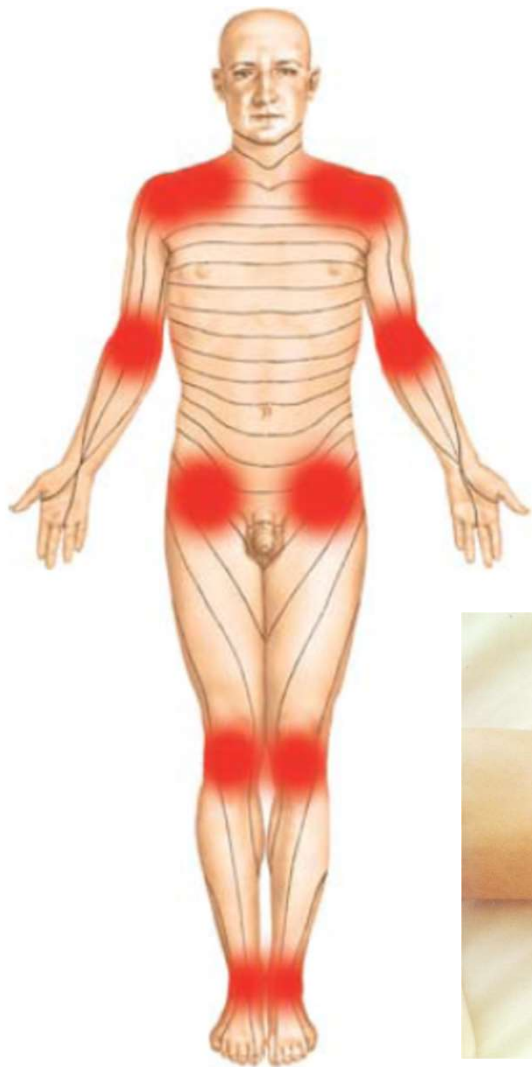
1. White et al. *Thromb Haemost.* 2001;85:560.

# Localisation des hématomes





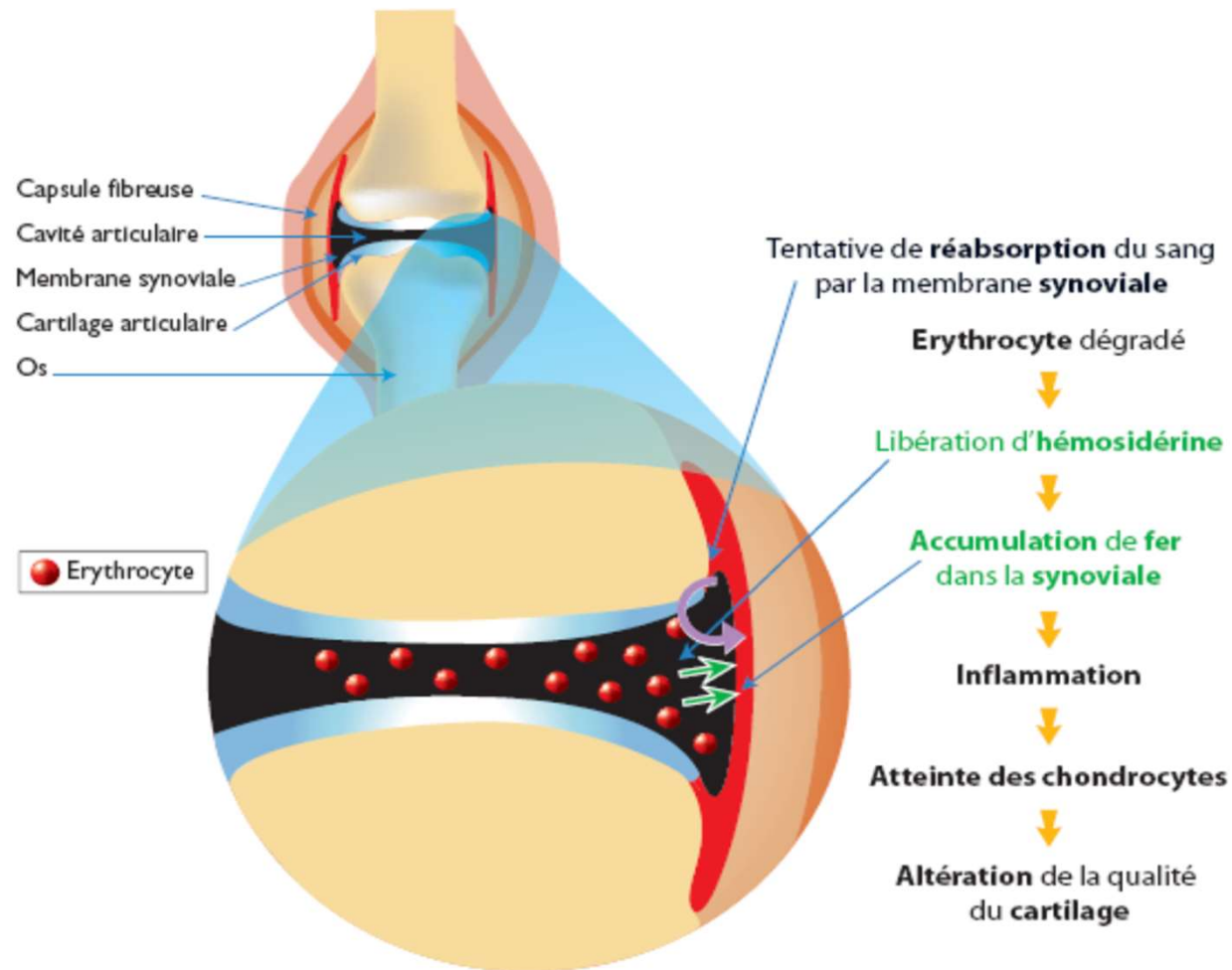
# Principales localisations des hémarthroses



Genoux	45 %
Coudes	30 %
Chevilles	15 %
Poignets	3 %
Epaules	3 %
Hanches	2 %
Autres, dont petites articulations	2 %



# Processus de formation des hémarthroses

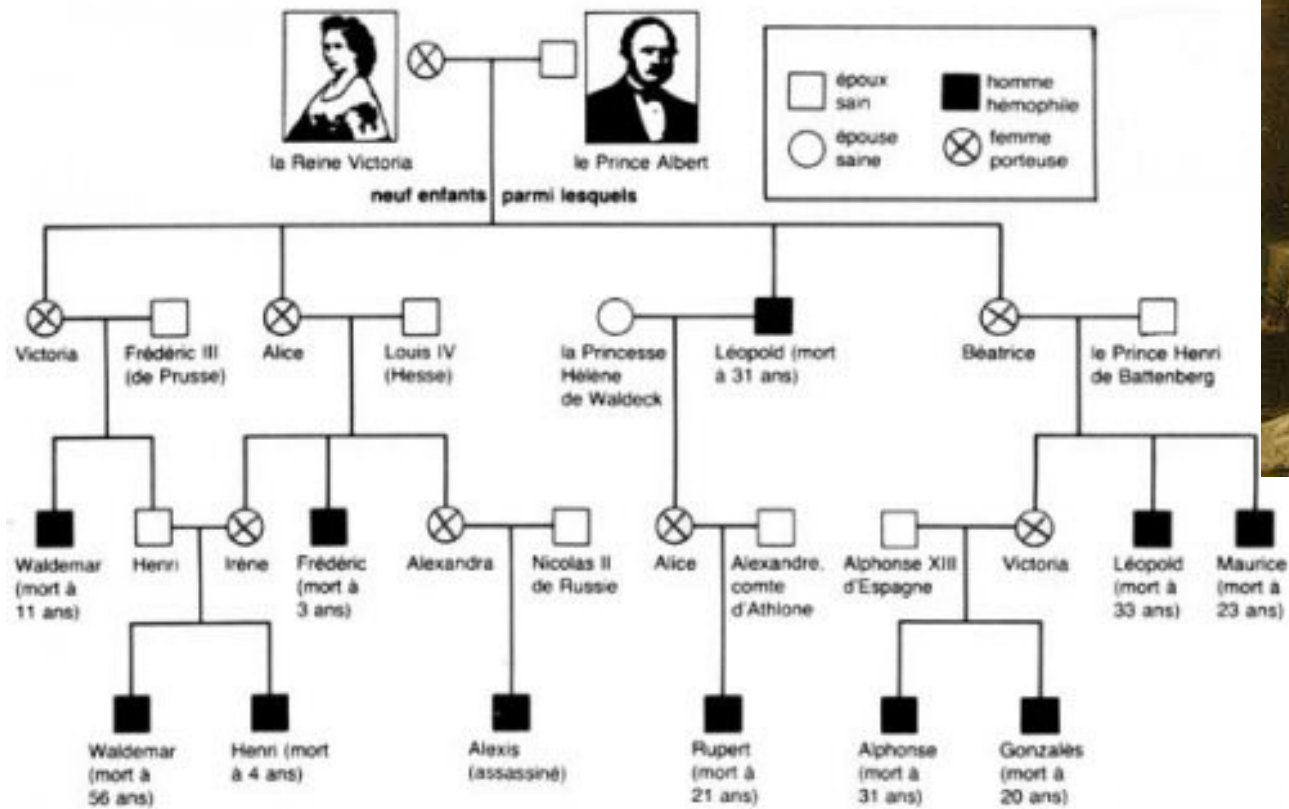


**Complications = destruction des cartilages => blocage de l'articulation**



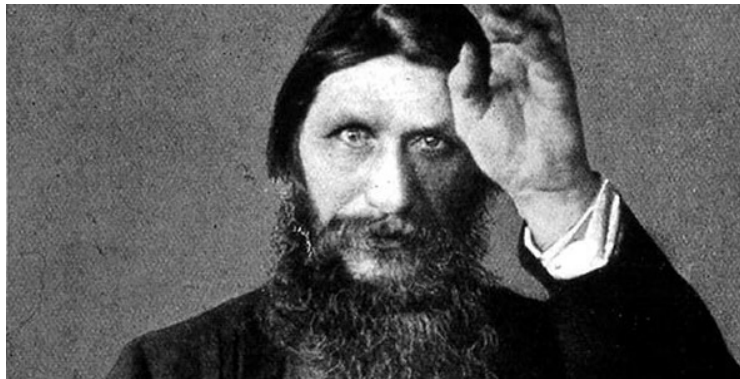
# Hémophilie, notions générales

- **Maladie connue depuis très longtemps**
  - \* Evoquée dans le Talmud (2<sup>ème</sup> siècle avant JC)
  - \* Hémophilie transmise par la Reine Victoria à de nombreuses cours royales en Europe



# Hémophilie, notions générales

- **Maladie connue depuis très longtemps**
  - \* Evoquée dans le Talmud
  - \* Hémophilie transmise par la Reine Victoria à de nombreuses cours royales en Europe
- **Sans traitements efficaces pendant très longtemps**
  - \* immobilisation
  - \* aspirine pour lutter contre la douleur (!)
  - \* absence de prise en charge en cas de saignements importants



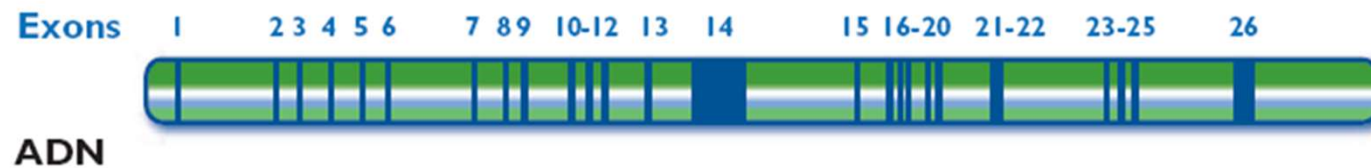
## Pistes pour traiter l'hémophilie

- **Il manque quelque chose dans le sang = il faut l'apporter**
- **Découvertes en fonction des avancées sur les origines de la maladie**
  - Maladie des vaisseaux (XIXème siècle)
  - Anomalie des plaquettes (début XXème siècle)
  - **1952**: Dr Pavlosky découvre qu'il existe 2 hémophilies
  - **Années 1960**: découverte des facteurs VIII et IX de la coagulation
  - **1983-1984**: découverte des gènes des facteurs VIII et IX

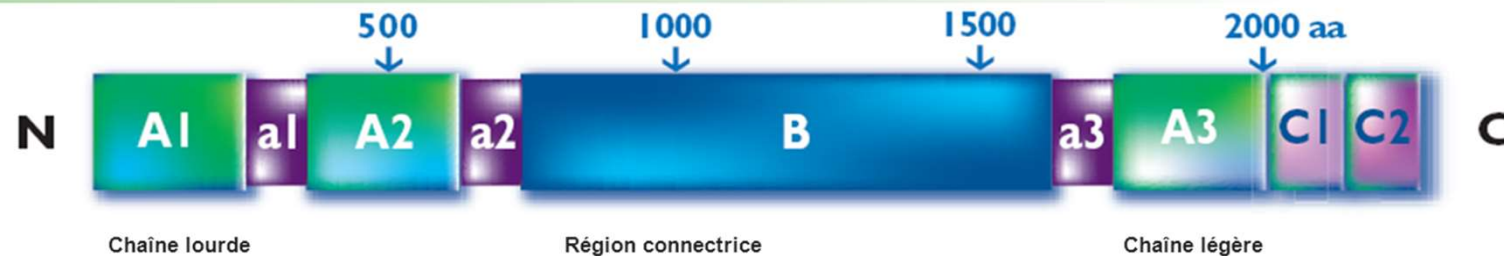


# FACTEUR VIII DU GENE A LA PROTEINE

### Représentation schématique du gène du facteur VIII

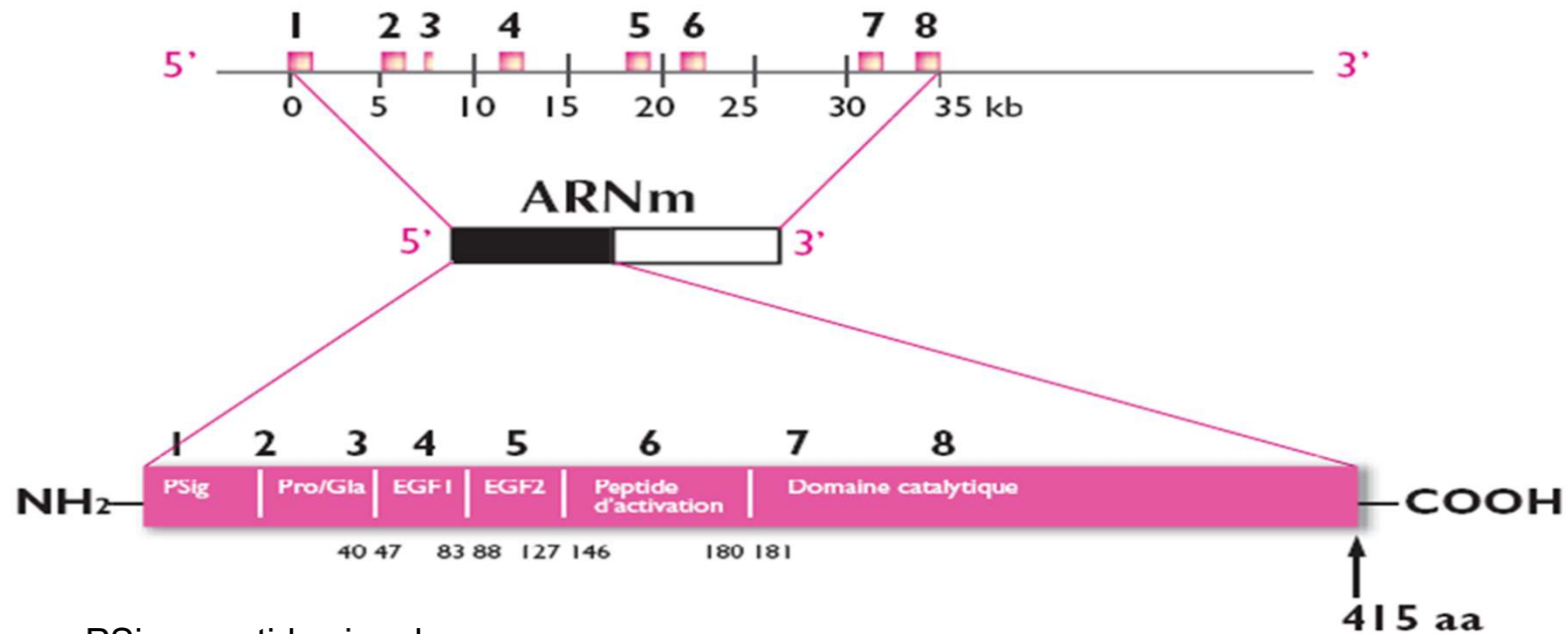


### Représentation schématique des 6 domaines protéiques du facteur VIII



**186 000 paires de bases, 26 exons**

# FACTEUR IX DU GENE A LA PROTEINE



PSig : peptide signal ;

Pro/Gla : propeptide et domaine GLA ;

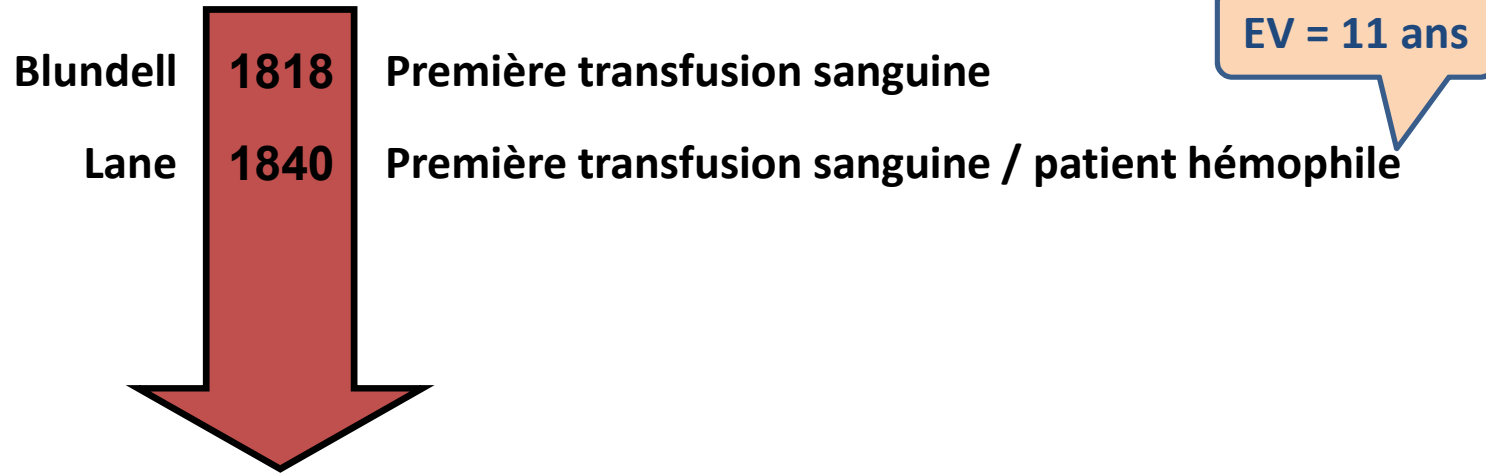
EGF1 : premier domaine EGF ou domaine EGF type B ;

EGF2 : 2e domaine ou domaine EGF type A ;

aa : acides aminés

**35 000 paires de bases, 8 exons**

# Historique des traitements de l'hémophilie

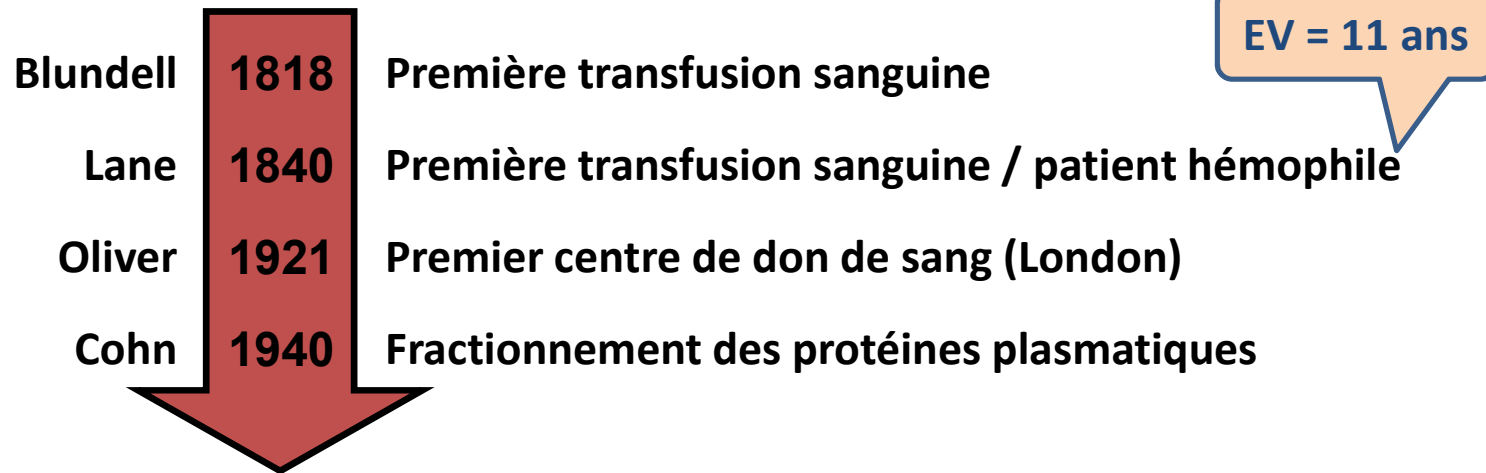


EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX



# Historique des traitements de l'hémophilie



EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

# Historique des traitements de l'hémophilie

Blundell 1818 Première transfusion sanguine

Lane 1840 Première transfusion sanguine / patient hémophile

Oliver 1921 Premier centre de don de sang (London)

Cohn 1940 Fractionnement des protéines plasmatiques

EV = 11 ans

1950s Plasma frais congelé

*Faible teneur en facteurs de coagulation*

EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

# Historique des traitements de l'hémophilie

Blundell 1818 Première transfusion sanguine

Lane 1840 Première transfusion sanguine / patient hémophile

Oliver 1921 Premier centre de don de sang (London)

Cohn 1940 Fractionnement des protéines plasmatiques

EV = 11 ans

1950s Plasma frais congelé

1964 Cryoprécipité

EV = 25 ans

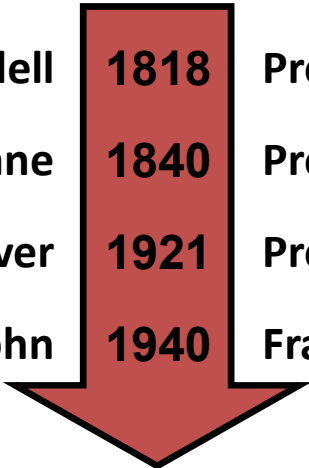
*Bonne concentration en FVII  
Facile de production  
Injections de volume important  
Traitement hospitalier*

EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

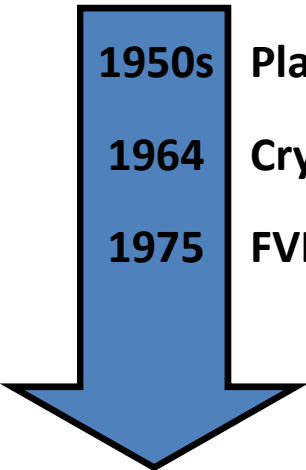


# Historique des traitements de l'hémophilie



Blundell	1818	Première transfusion sanguine
Lane	1840	Première transfusion sanguine / patient hémophile
Oliver	1921	Premier centre de don de sang (London)
Cohn	1940	Fractionnement des protéines plasmatiques

EV = 11 ans



1950s	Plasma frais congelé
1964	Cryoprécipité
1975	FVIII plasmatique lyophilisé

***Excellente concentration en FVII  
Production nécessitant des dons de sang  
Produits lyophilisés  
Injections de volume faible  
Traitement possible à domicile***

EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

# Historique des traitements de l'hémophilie

Blundell 1818 Première transfusion sanguine

Lane 1840 Première transfusion sanguine / patient hémophile

Oliver 1921 Premier centre de don de sang (London)

Cohn 1940 Fractionnement

EV = 11 ans

1950s Plasma frais congelé

1964 Cryoprécipité

1975 FVIII plasmatique lyophilisé

**Affaire du sang contaminé**

**1981= premiers cas décrits aux USA**

**1983= premiers cas de patients hémophiles**

**1985= tous les produits non chauffés sont contaminés => on chauffe ! Mais le chauffage n'évite pas la transmission du virus Hépatite C**

**1987= mise en place du processus SD**

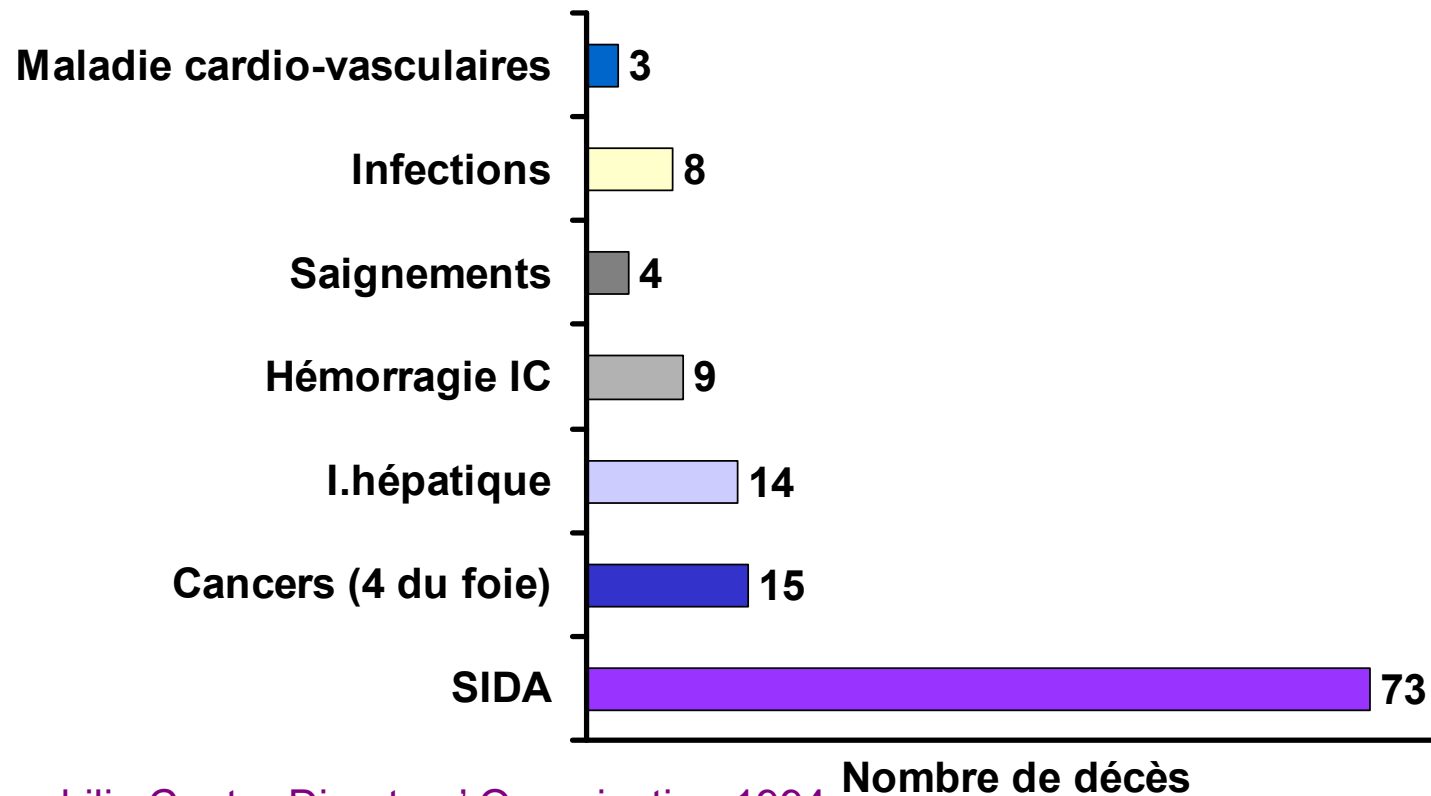
**Bilan 1987: 50% en moyenne des hémophiles transfusés sont HIV+, 100% sont Hépatite C positifs**

Exc  
Pro  
Pro  
Inje  
Trai

EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

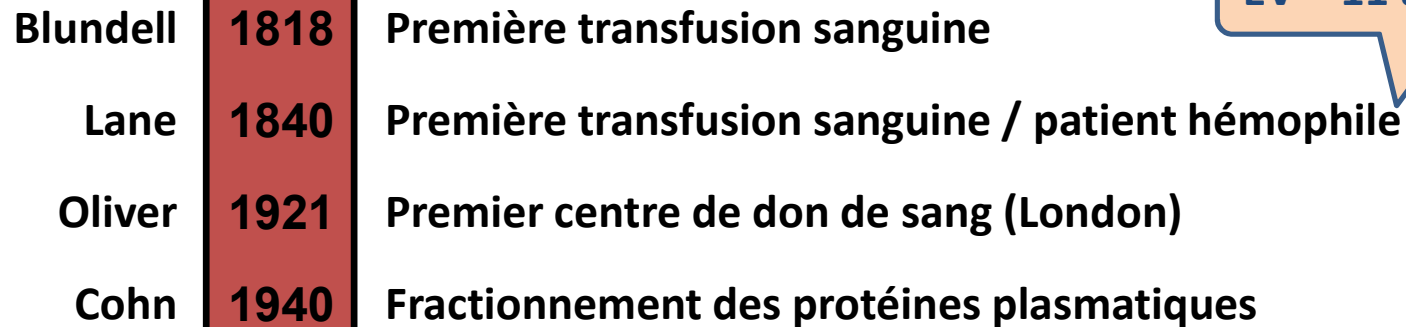
## Principales causes de décès chez les patients hémophiles en 1994



UK Haemophilia Centre Directors' Organisation 1994

**2012:** 1<sup>ère</sup> cause de mortalité = complications / hépatite C

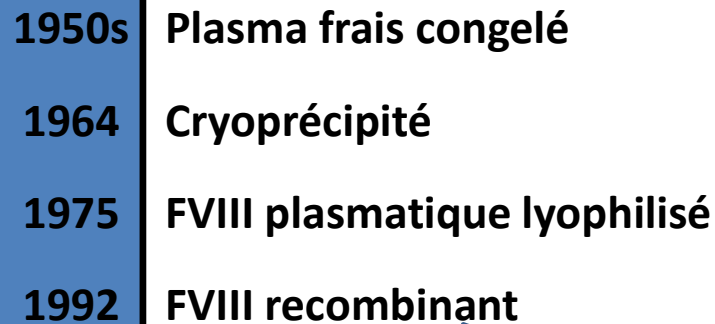
# Historique des traitements de l'hémophilie



A vertical timeline with a red arrow pointing downwards. The arrow contains the years 1818, 1840, 1921, and 1940. To the left of the arrow are the names Blundell, Lane, Oliver, and Cohn. To the right are the descriptions of the treatments.

Blundell	1818	Première transfusion sanguine
Lane	1840	Première transfusion sanguine / patient hémophile
Oliver	1921	Premier centre de don de sang (London)
Cohn	1940	Fractionnement des protéines plasmatiques

EV = 11 ans



A vertical timeline with a blue arrow pointing downwards. The arrow contains the years 1950s, 1964, 1975, and 1992. To the right of the arrow are the descriptions of the treatments.

1950s	Plasma frais congelé
1964	Cryoprécipité
1975	FVIII plasmatique lyophilisé
1992	FVIII recombinant

EV = normale

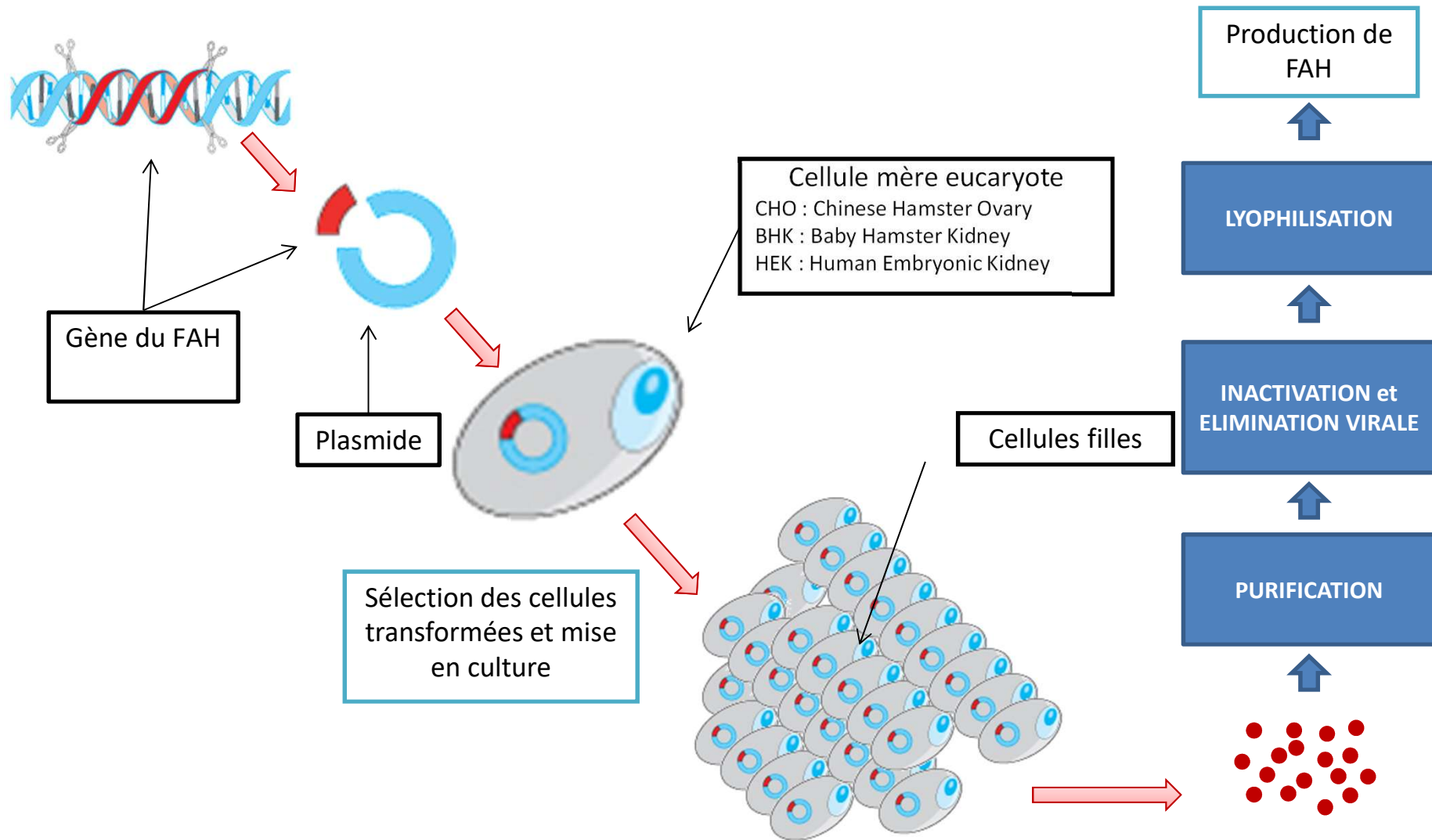
*Excellente concentration en FVII  
Sécurité de production  
Biotechnologie*

EV = Espérance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

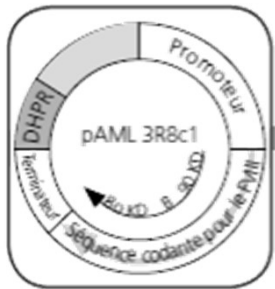


# Production de FVIII/FIX recombinants

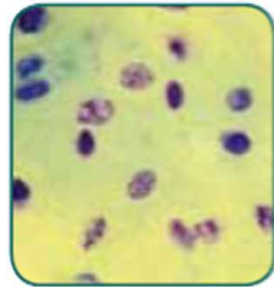


# Production de FVIII/FIX recombinants

## Culture cellulaire à grande échelle



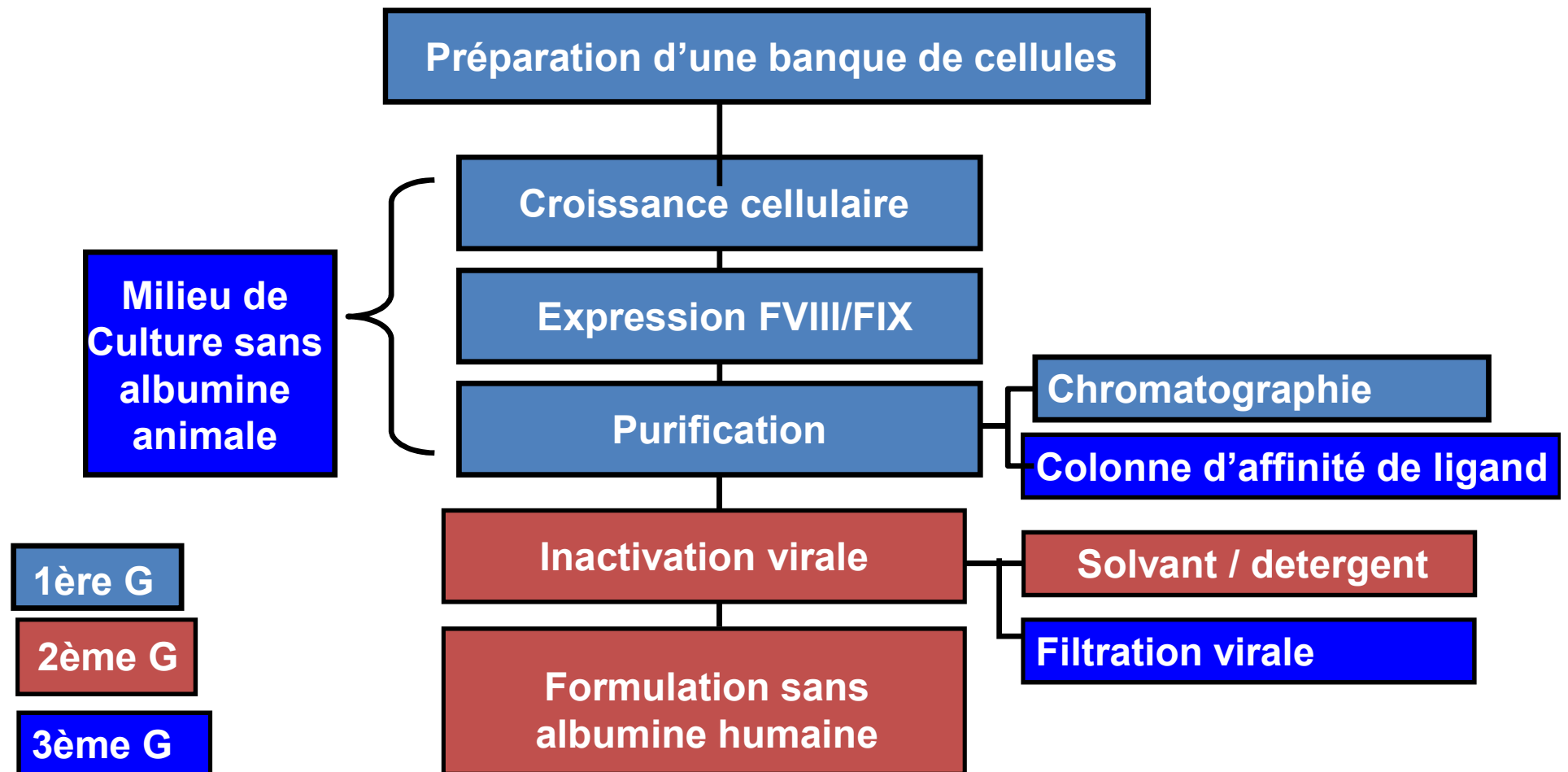
Plasmide viral avec gène total du FVIII humain intégré



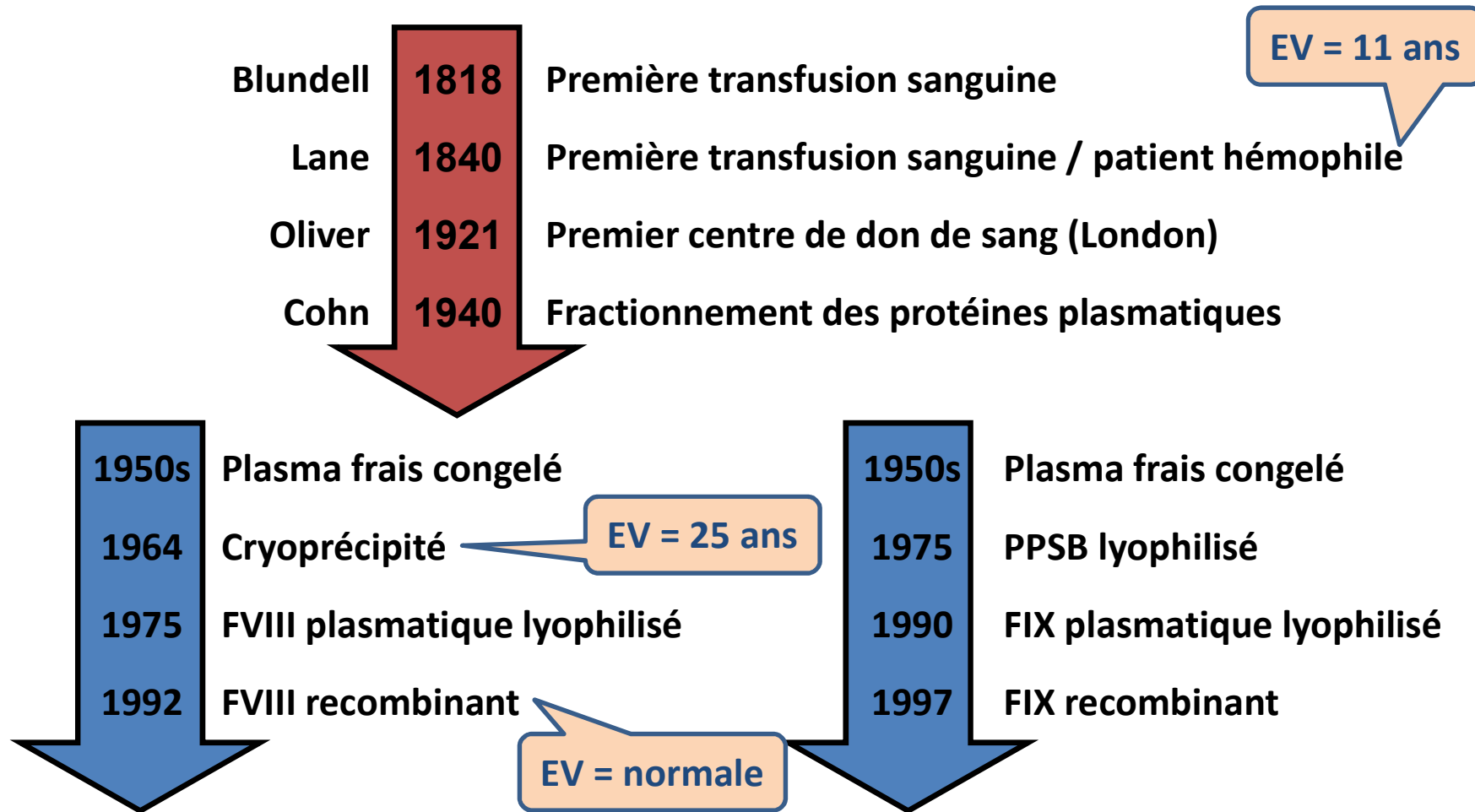
Plasmides intégrés dans l'ADN de cellules rénales de hamster nouveau-né  
=> 150 copies/cellule



# Améliorations des procédés de fabrication du rFVIII



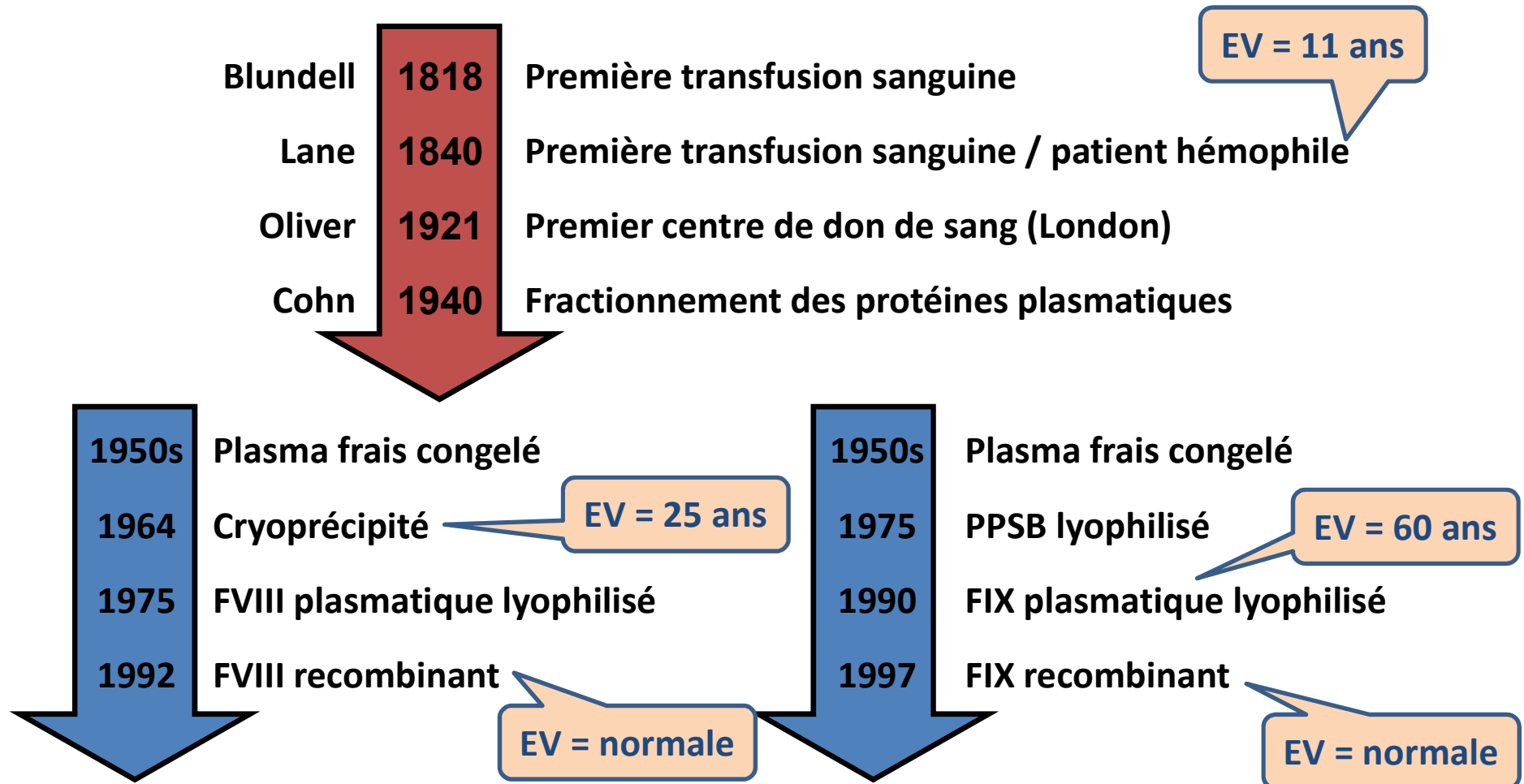
# Historique des traitements de l'hémophilie



EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

# Historique des traitements de l'hémophilie



EV = Esperance de vie

FVIII: Facteur VIII; FIX: Facteur IX

# Grands principes de la prise en charge

- **Prise en charge globale**, médicale et psychologique, du patient et de sa famille
- **Traitement substitutif**
- **Education thérapeutique primordiale**
  - Auto-traitement
  - Moyens de prévention
  - Traitement à domicile

# Stratégies thérapeutiques en ambulatoire

2 modalités

## A la demande

*« je saigne, je me traite »*

Traitement curatif

Lors d'un événement  
hémorragique

1-2 injections / épisode  
hémorragique

$\frac{1}{2}$  vie FVIII = 8h

## Prophylaxie

*Primaire ou secondaire*

Traitement préventif

Systématique

1 à 3 injections /  
semaine

$\frac{1}{2}$  vie FIX = 12h

## Grands principes de la prise en charge

- **Traitement IV**
- **Médicaments chers**
- **Injections 2-3 fois par semaine = transformer un hémophile sévère en hémophilie modéré ou mineur**



## Complications du traitement

- **Contamination virale** avec les protéines plasmatiques: HIV, hépatites A, B, C...

## Complications du traitement

- **Contamination virale** avec les protéines plasmatiques: HIV, hépatites A, B, C...
- **Apparition d'anticorps dirigés contre le facteur de coagulation:** inhibiteur ou anticoagulant circulant.
  - Surtout chez les hémophiles sévères (30%) mais aussi chez les modérés/mineurs traités (10 à 15%)
  - très difficile à gérer quand taux d'inhibiteur très fort
  - Thérapeutiques alternatives

## Complications du traitement

- **Contamination virale** avec les protéines plasmatiques: HIV, hépatites A, B, C...
- **Apparition d'anticorps dirigés contre le facteur de coagulation:** inhibiteur ou anticoagulant circulant.
  - Surtout chez les hémophiles sévères (30%) mais aussi chez les modérés/mineurs traités (10 à 15%)
  - très difficile à gérer quand taux d'inhibiteur très fort
  - Thérapeutiques alternatives

# Comment améliorer ?

## **1- Traitement substitutif**

*Amélioration des protéines recombinantes*

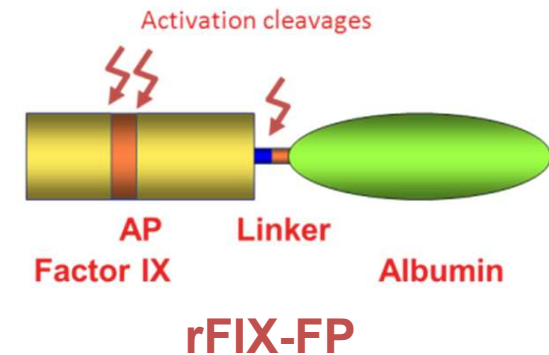
## **2- Autres approches « classiques »**

## **3- Autres approches innovantes**

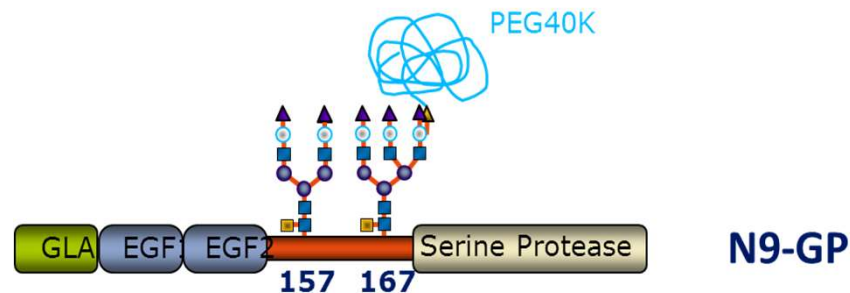
# Améliorer les produits en allongeant la $\frac{1}{2}$ vie: exemple du FIX

Différentes technologies pour allonger la demi vie :

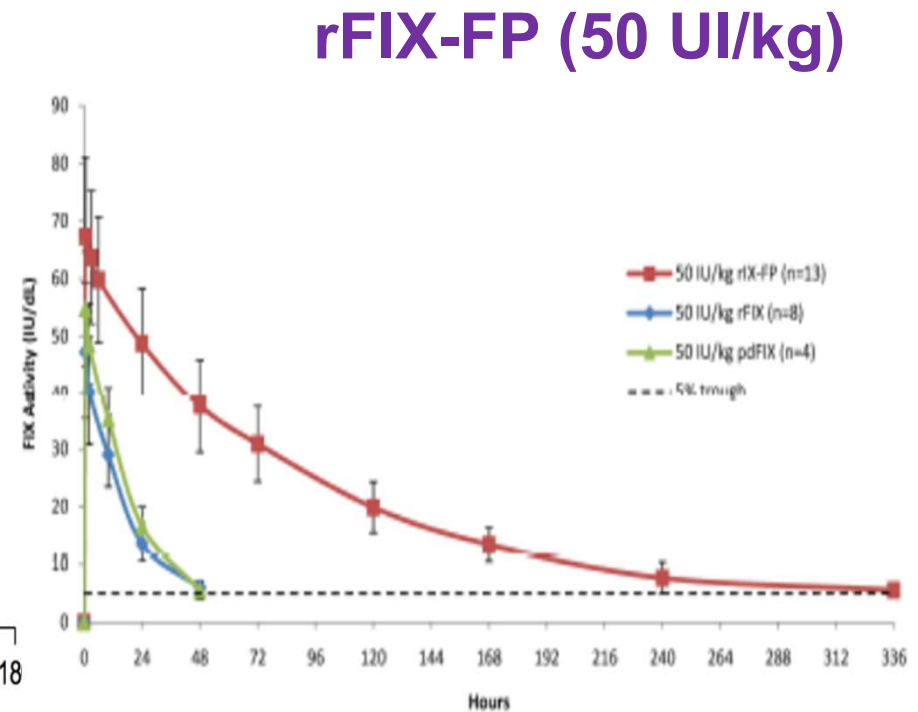
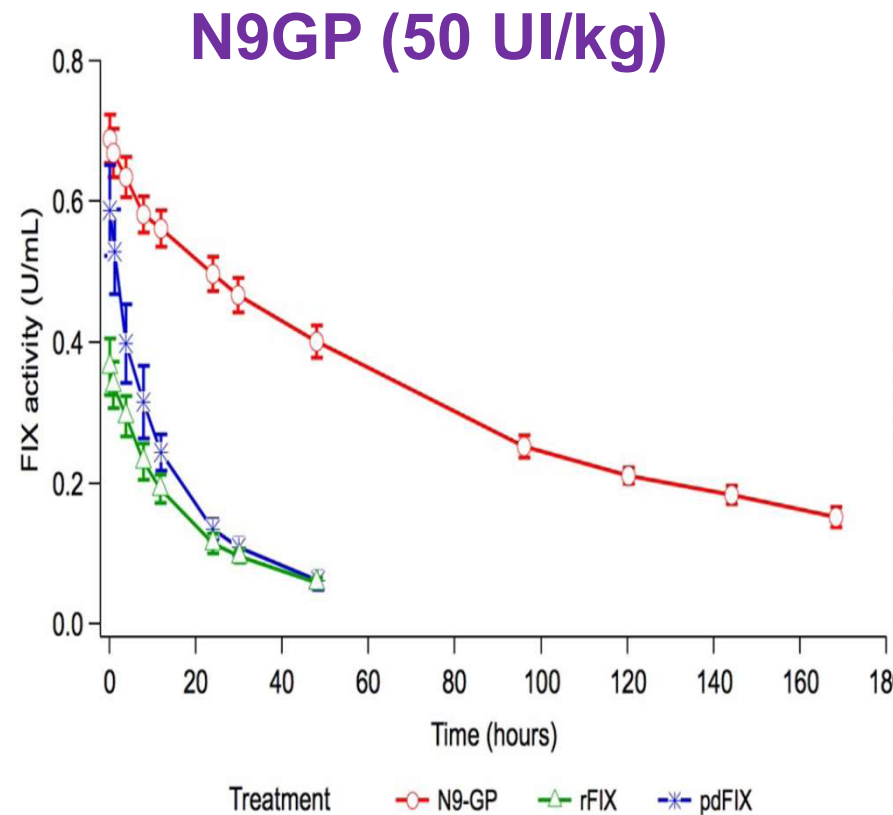
- **Fusion :**
  - À un fragment Fc d'immunoglobuline
  - A l'albumine



- **Pegylation**



# Profils PK comparatifs FIX

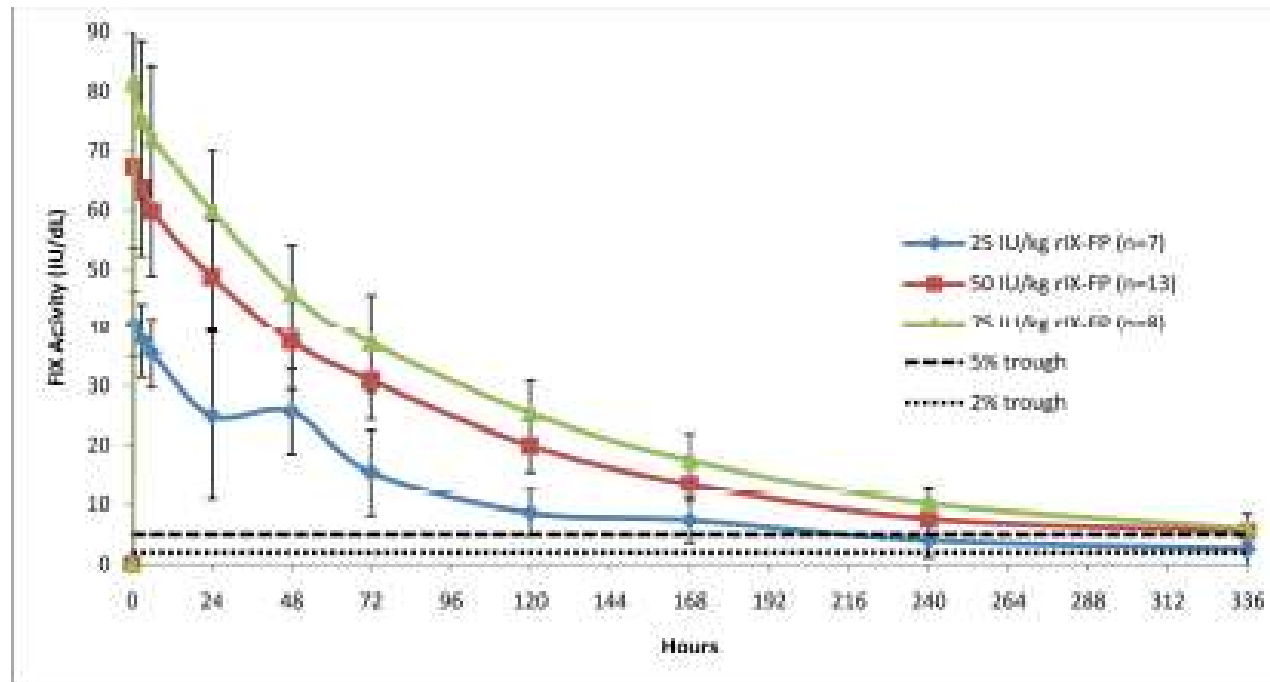


Negrier C *et al.* Blood 2011;118:2695–701

Santagostino *et al.* Blood 2012

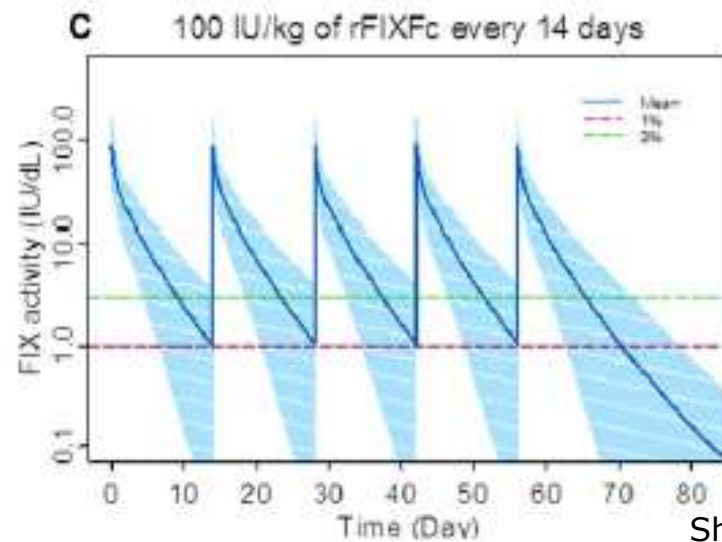
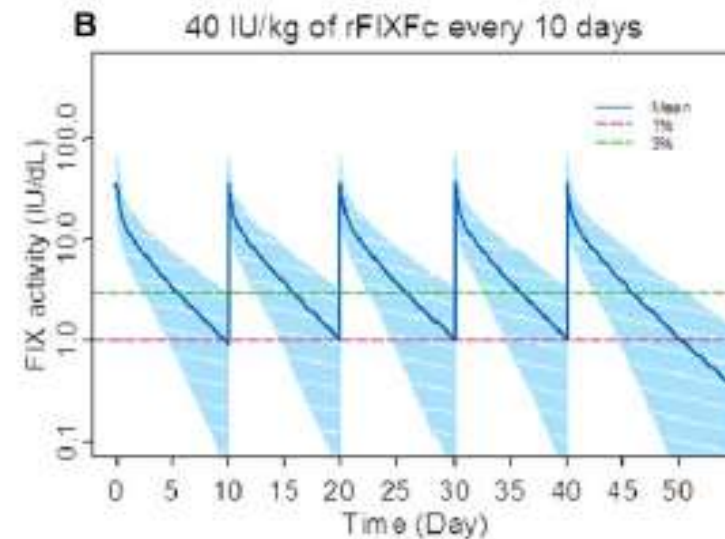
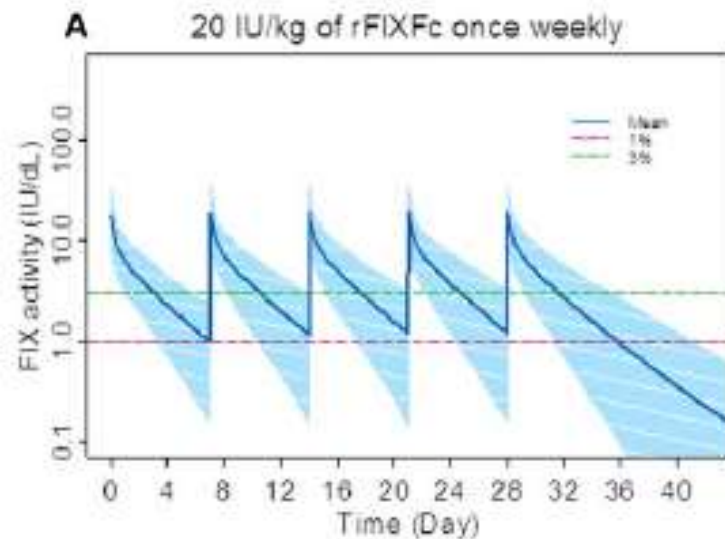
Paramètres PK (50 UI/kg)	N9GP (Négrier, 2011) (Moyenne ± écart type)	rFIX-FP (Santagostino, 2012) (Moyenne ± écart type)	rFIX-Fc (Shapiro, 2012) (Moyenne ± écart type)
C <sub>max</sub> (UI/dL)	70 ± 22	69,28 ± 13	47,5 ± 12,9
AUC (hxUI/mL)	73,28 ± 23,05	70.89 ± 16,22	17 ± 5,48
Cl (ml/h/kg)	0,74 ± 0,21	0,75 ± 0,19	3,44 ± 0,83
V <sub>d</sub> (ml/kg)	99,5 ± 47,42	91,6 ± 15	262 ± 54,2
<b>½ vie (h)</b>	<b>96,25 ± 41,85</b>	<b>91,57 ± 20,74</b>	<b>57,6 ± 8,27</b>
Récupération (UI/dL par UI/kg)	1,39 ± 0,44	1,376 ± 0,28	0,870 ± 0,214

Pour une dose à 25 UI/kg :  
Activité FIX résiduelle égale à **5%** obtenue en **168 heures**  
Activité FIX résiduelle égale à **2%** obtenue en **336 heures**





# Modélisation Monte Carlo (1000 patients)



Shapiro *et al.* Blood 2012, 111: 666-72.

# Comment améliorer ?

## 1- Traitement substitutif

*Amélioration des protéines recombinantes*

## 2- Autres approches « classique »

## 3- Autres approches innovantes

# Activation de la coagulation par voie alternative

**Agents « by-passant », « shuntant », court-circuitant ...:**

- Feiba® **complexe prothrombique activé** = II, IX et X, principalement sous forme non activée+ facteur VIIa

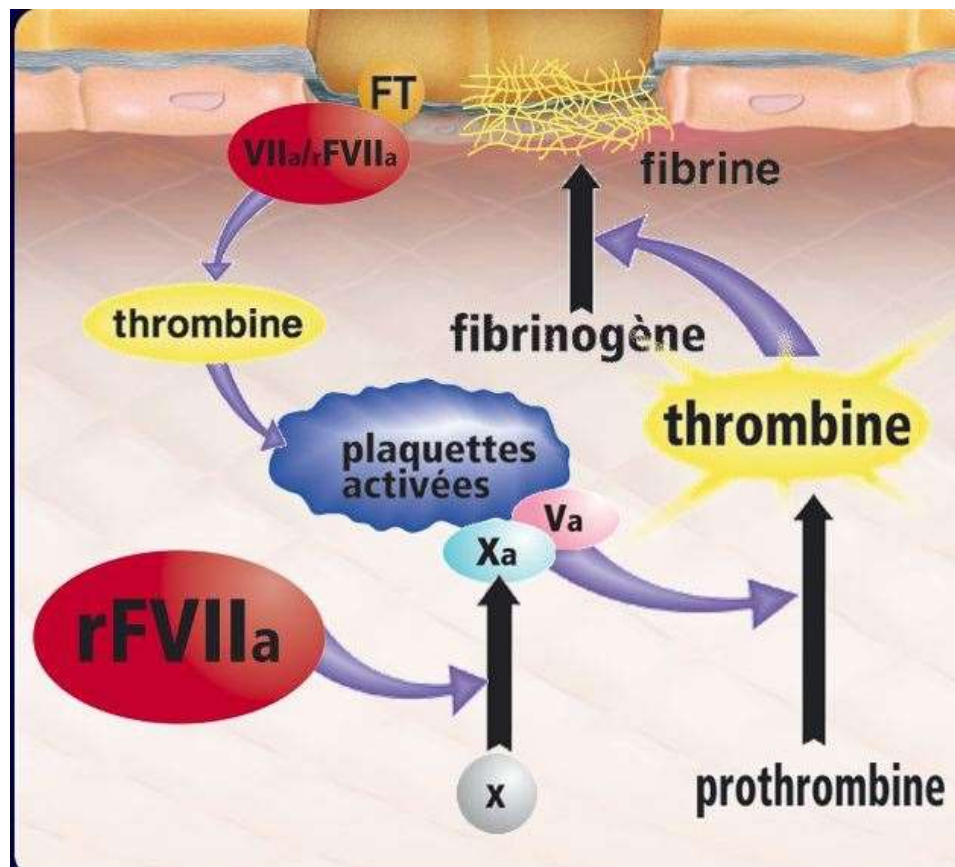


- Posologie = 80UI/kg/injection, 2-3 injections/j
- Posologie maximale: 240UI/kg/j; 100UI/kg/injection
- IV directe

## Activation de la coagulation par voie alternative

## Agents « by-passant », « shuntant », court-circuitant ...:

- Eptacog alfa (Novoseven<sup>®</sup>) = rFVIIa



# Activation de la coagulation par voie alternative

- Eptacog alfa (Novoseven<sup>®</sup>) = **rFVIIa**
  - Posologie habituelle = 90µg/kg/injection
    - Toutes les 2 à 3h, puis espacement (4-6-8-12h)
  - Épisode hémorragique mineur à modéré
    - Posologie habituelle renouvelée 2 à 3 fois à 3h d'intervalle
    - Posologie unique de 270µg/kg
  - IV directe

## Activation de la coagulation par voie alternative

- **Traitements réservés aux patients avec inhibiteurs**, car durée d'action courte (rFVIIa) et ou activation majeure de la coagulation

# Comment améliorer ?

## 1- Traitement substitutif

*Amélioration des protéines recombinantes*

## 2- Autres approches « classique »

## 3- Autres approches innovantes

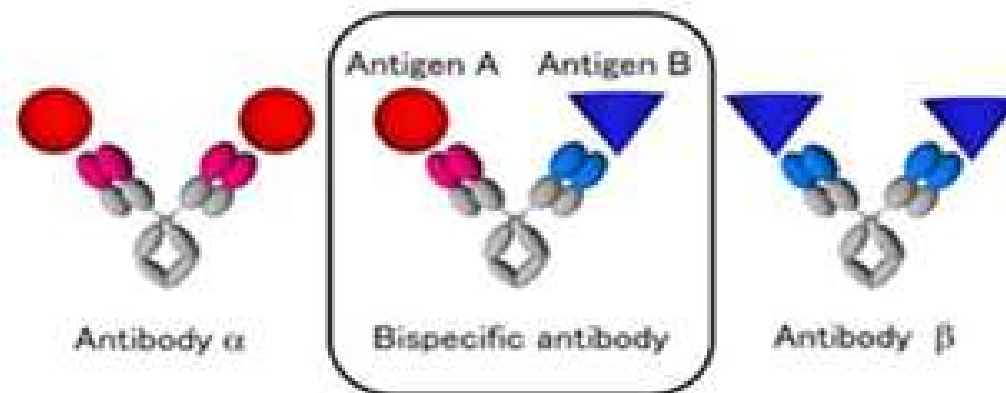


*« Ce n'est pas en améliorant  
la bougie qu'on a inventé  
l'électricité »*

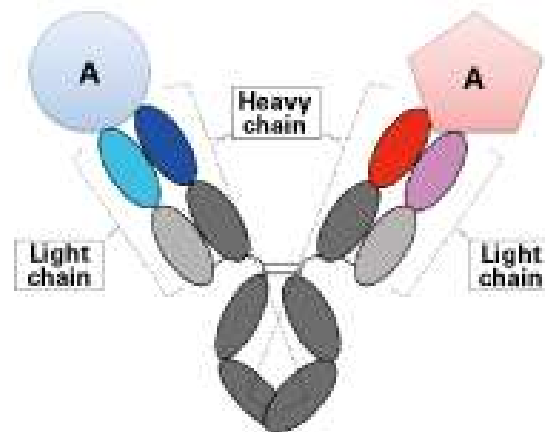
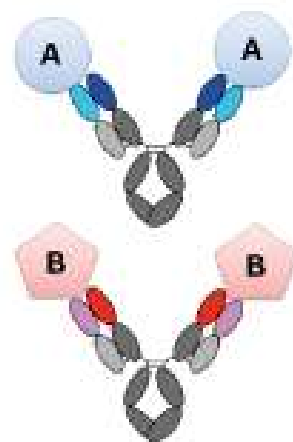
**Niels Bohr**



# Anticorps bi-spécifique



Conventional  
IgG antibody



Asymmetric  
bispecific IgG  
antibody  
(BiAb)

# Emicizumab

## Anticorps humanisé, bi spécifique

INN-INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAME OF  
ACE910 IS APPROVED !

# emicizumab

**emi**  
**ci**

= eight-mimetic

= cardiovascular

**zu**

= humanized

**mab**

= monoclonal antibody

means **SMILE** in Japanese



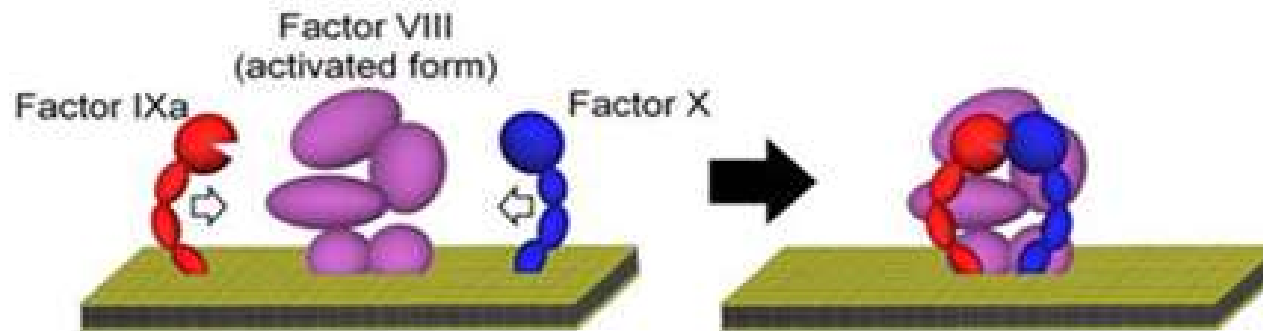
Zenjiro Sampei,  
Chugai Pharma,  
originator of the name



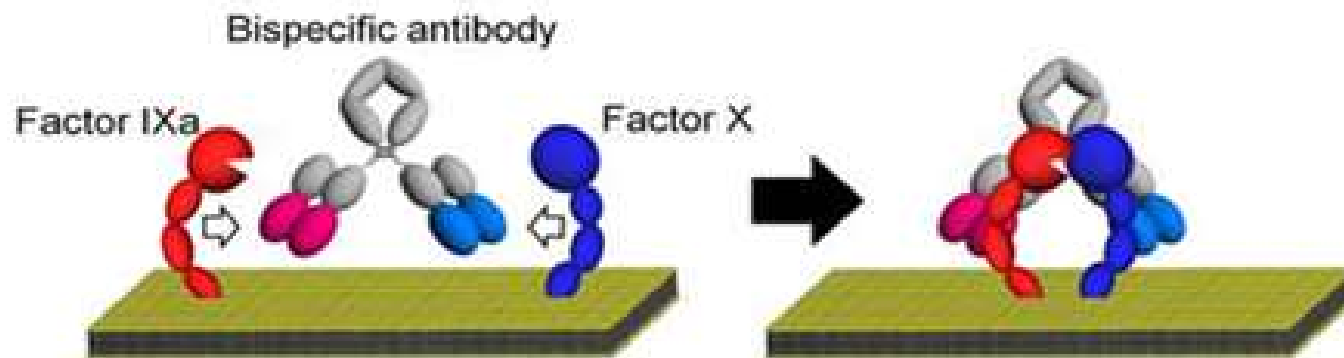
ACE910

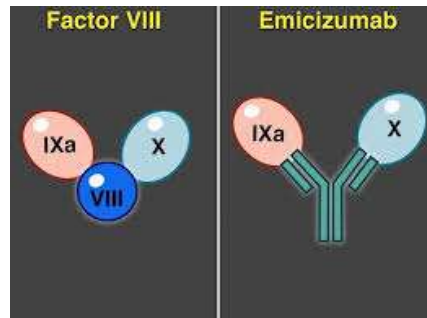
# Principe du mode d'action d'Emicizumab

En situation normale, le Facteur VIII sous sa forme activée se lie simultanément au FIXa et au FX pour initier la coagulation.



Chez l'hémophile en l'absence de FVIII, l'Ac bi spécifique reconnaît et lie le FIXa et le FX en mimant l'activité du FVIII activé.





# Emicizumab

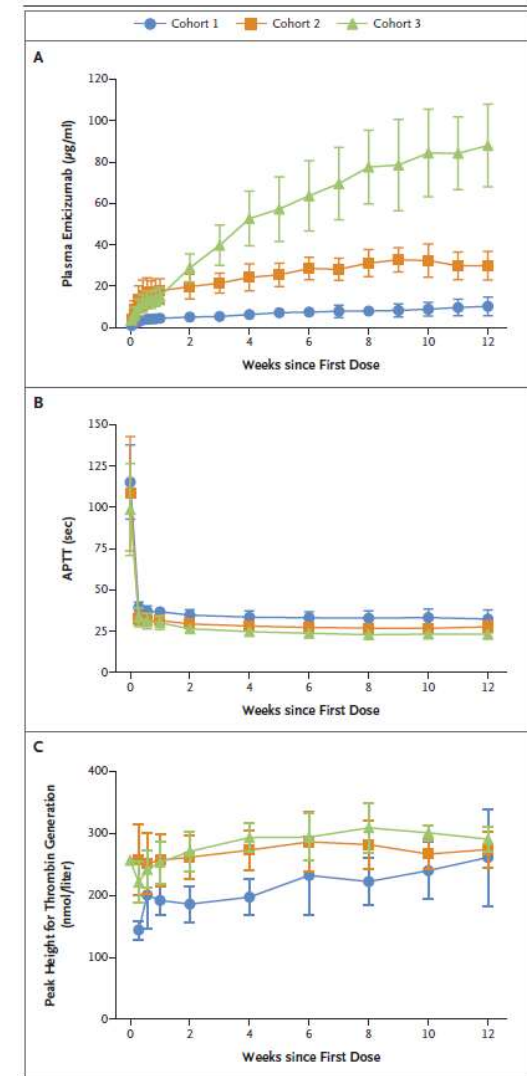
Injection hebdomadaire par **voie sous cutanée**

Essai de phase 3 en cours chez le patient avec inhibiteur :

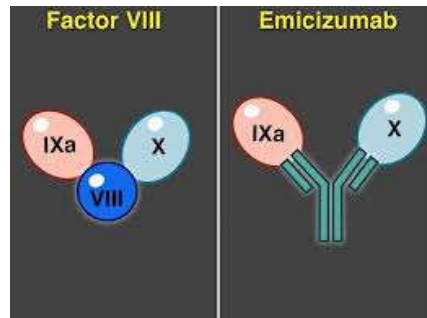
- Cohorte 1 : 1mg/kg (semaine 0) puis 0,3 mg/kg de la semaine 1 à 12
- Cohorte 2 : 3 mg/kg (semaine 0) puis 1 mg/kg de la semaine 1 à 12
- Cohorte 3 : 3 mg/kg (semaine 0) puis 3 mg/kg de la semaine 1 à 12

**AMM d'abord pour hémophiles A avec inhibiteurs**

**Maintenant pour tous les hémophiles A**



Shima et al. 2016



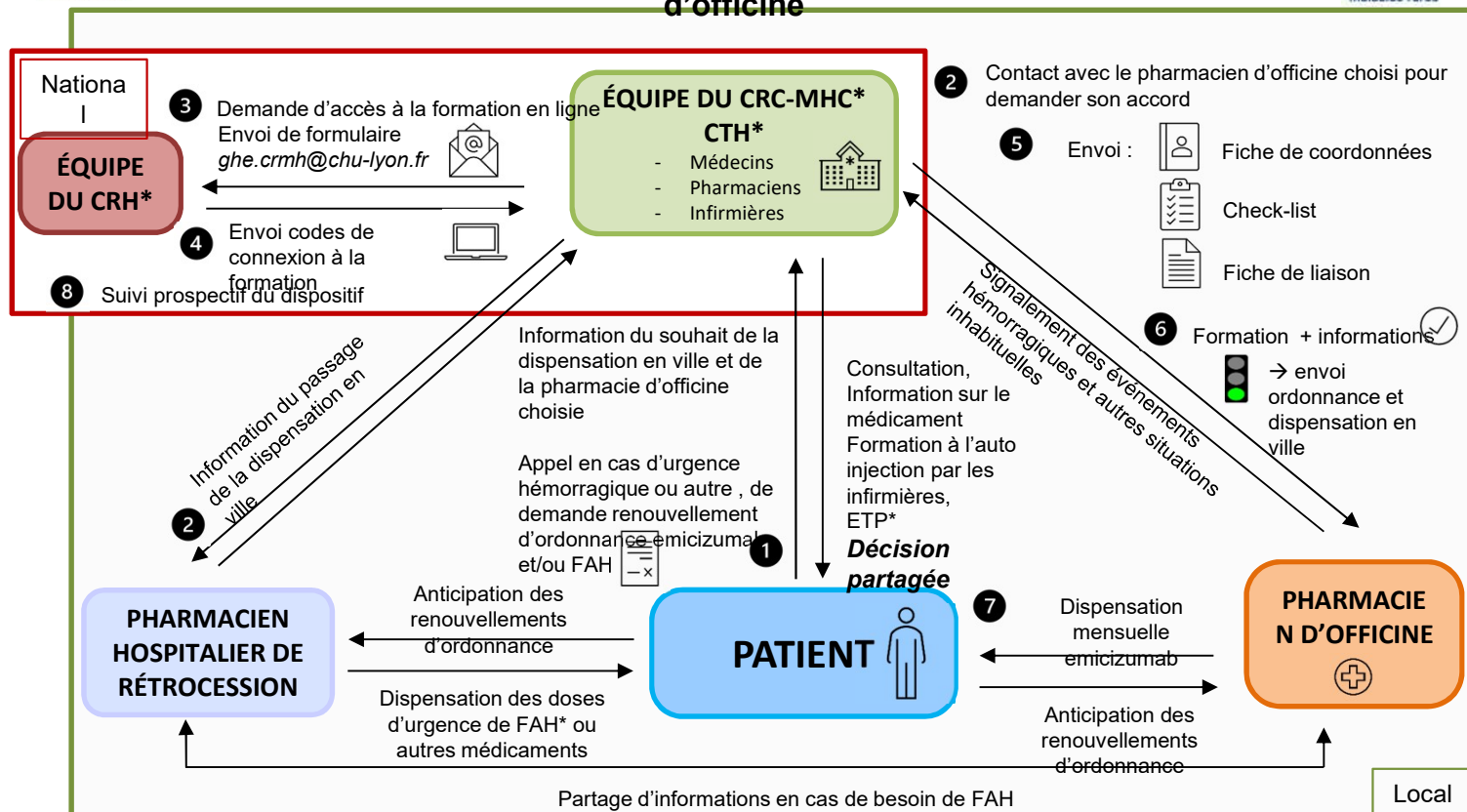
# Emicizumab

**AMM** : d'abord pour hémophiles A avec inhibiteurs  
Maintenant pour tous les hémophiles A

**Délivrance:**

- Rétrocession / pharmacies hospitalières
- Officine de façon coordonnée avec les Centre de référence de traitement de l'hémophilie + formation des officinaux

## Schéma de coordination entre les intervenants pour l'accompagnement de la dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine



\* CRH : Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation  
CRC-MHC : Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Constitutionnelles  
CTH : Centre de Traitement de l'Hémophilie  
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient / FAH : Facteurs Anti-Hémophiliques

Module 1

Module 1 :  
Présentation de la maladie

1. Présentation de la maladie

Temps Estimé : 23 minutes

Démarrer/reprendre ce module

Module 2

Module 2 :  
Prise en charge thérapeutique

2. Prise en charge thérapeutique

Temps Estimé : 26 minutes

Démarrer/reprendre ce module

Module 3

Module 3 :  
Organisation des soins

3. Organisation des soins

Temps Estimé : 23 minutes

Démarrer/reprendre ce module

Module 4

Module 4  
Mise en situation à l'officine

4. Mise en situation à l'officine

Temps Estimé : 16 minutes

Démarrer/reprendre ce module

# HEMOPHAR



Rédaction :  
Pharmaciens hospitaliers :

- Isabelle Lopez
- Véronique Cahoreau
- Valérie Chamouard
- Julien Jouglen

Pharmaciens d'officine :

- Béatrice Clairaz
- Mehdi Djilani

Médecins hospitaliers :

- Thierry Lambert
- Claude Négrier

Validation:  
Pharmaciens hospitaliers :

- Sonia Pro Labarthe
- Isabelle Vincent
- Florence Danieau

Pharmaciens d'officine :

- Sylvain Charles
- Amandine Cambon

Médecins hospitaliers :

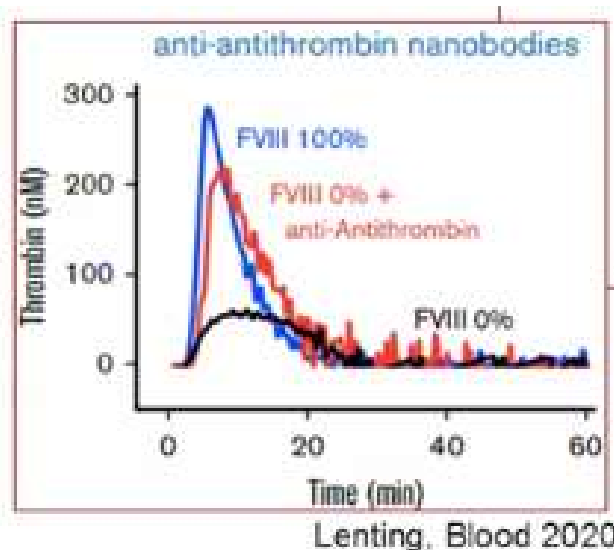
- Audrey Hochart
- Pierre Chamouni
- Dominique Desprez

# ARN inhibiteur de l'antithrombine (Fitusiran)

- ARN inhibiteur (siRNA) de l'AT administré par voie sous cutanée

AT= inhibiteur de la coagulation.

Séquence bloquant dans les cellules hépatiques la production d'AT avec restauration de la coagulation



Voie sous-cutanée

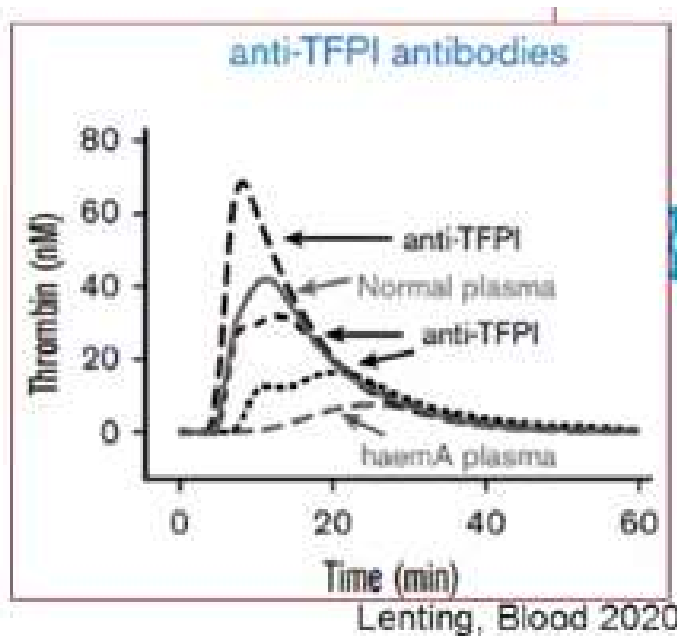
Traitement des patients hémophilies A et B avec ou sans inhibiteurs



## Anticorps anti-TFPI (Concizumab )

**TFPI:** inhibiteur de la phase d'initiation de la coagulation  
Par facteur tissulaire et FVII (voie exogène)

**Ac anti-TFPI:** bloque l'inhibition de la coagulation avec  
restauration de la génération de thrombine



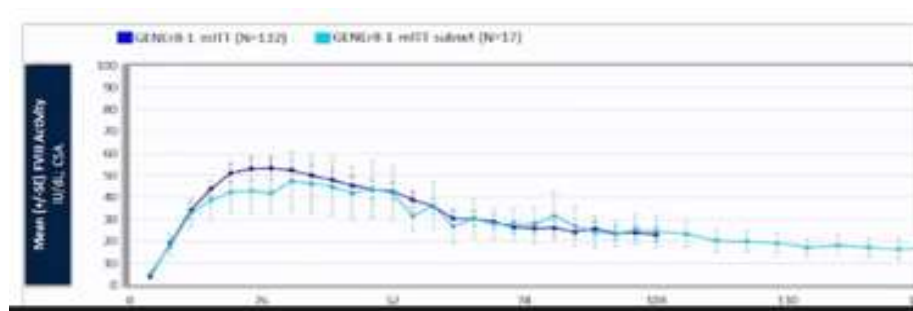
**Voie sous-cutanée**

**Traitement des patients hémophilies A et B  
avec ou sans inhibiteurs**

# THERAPIE GENIQUE

**Hémophilies** = excellent modèle pour la thérapie génique

- Maladie **mono-génique**
- **Pas de rétrocontrôle** de la concentration plasmatique
- Une **augmentation même modeste du taux de FAH** = conséquences cliniques positives



# THERAPIE GENIQUE

## Comment ?

- **Transgène** = gène codant pour la protéine introduit dans un virus
- **Injection du transgène au patient**
- Le virus va dans l'organe cible (foie pour l'hémophilie) et ce dernier synthétise la protéine concernée

# THERAPIE GENIQUE

- **Etude Gener-1**

- 134 hémophiles A adultes
  - 104 semaines (2 ans)
  - 1 injection du transgène (AAV) rétablissant la synthèse hépatique du FVIII
- Taux annuel de saignement réduit de 85%
- 84% des patients n'ont eu aucun saignement
- Quantité de FVIII injecté = réduit de 93%
- Augmentation modérée des enzymes hépatiques (couverte par corticoïdes)
- Coût ??? Annoncé par la firme = entre 2,5 et 3 M€

# CONCLUSIONS

- **Thérapeutiques en pleine évolution**
- **Problème du suivi biologique:**
  - **Protéines recombinantes modifiées ou nouveaux produits = comportement différent sur les tests classiques de coagulation**
  - **Tests biologiques ????? Développement de tests globaux pour apprécier les répercussions sur l'ensemble de la coagulation (test génération thrombine)**
- **Problème de la tolérance (anticorps ???)**
- **Thérapie génétique et apparition d'inhibiteurs ?**

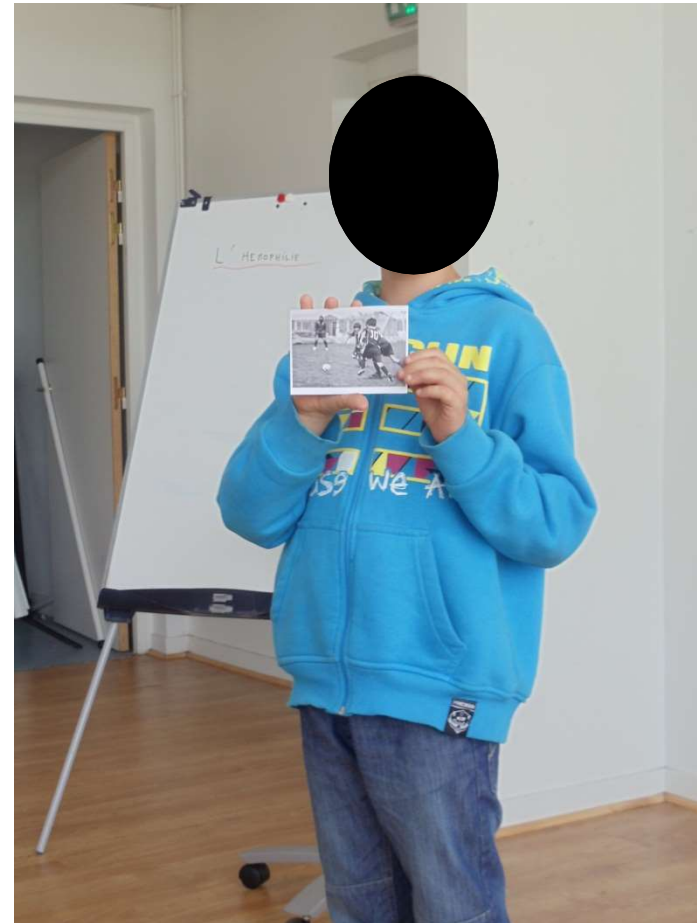
# CONCLUSIONS

- **Dans tous les cas:**
  - **Attention aux associations = risque de thrombose dans certains cas**
  - **Prise en charge globale du patient et de sa famille**
  - **Importance de l'éducation thérapeutique du patient**

# *Apprentissage de l'auto-injection chez les adolescents*



## ***Photo-langage: représentation de l'hémophilie***





## **Les accidents hémorragiques:** **hémarthrose**

