

Hémophilie

Qu'est-ce que l'hémophilie?

L'hémophilie est un trouble héréditaire de la coagulation sanguine. Chez les hémophiles, le temps de saignement est prolongé en raison d'une anomalie ou d'un déficit des facteurs de la coagulation que contient normalement le sang. L'hémophilie A, la forme la plus répandue qui frappe environ 80% des hémophiles, est due à un déficit en facteur VIII. Quant à l'hémophilie B, c'est l'absence du facteur IX qui en est la cause.

Le degré de sévérité de l'hémophilie est variable et cette variabilité est fonction de la quantité de facteurs de la coagulation présente dans le sang. L'apparition d'ecchymoses ou de saignements anormaux est d'autant plus précoce que l'on se trouve devant une forme sévère de la maladie. Un traumatisme minime peut provoquer une hémorragie intratissulaire abondante.

Outre les ecchymoses, les hémorragies intra-articulaires sont la principale manifestation de la maladie. Les hémorragies intramusculaires sont également fréquentes et peuvent être secondaires à une lésion ou bien spontanées. Non correctement prises en charge, ces hémorragies peuvent entraîner des déformations musculo-squelettiques invalidantes.

Qui est atteint d'hémophilie?

Les gènes codant les facteurs VIII et IX étant tous deux portés par le chromosome X humain, lequel détermine également le sexe d'un individu, les hémophilies A et B frappent presque exclusivement les garçons. L'incidence de l'hémophilie est d'environ 1 cas pour 5 000 naissances d'un enfant de sexe masculin, toutes les populations étant concernées; ceci signifie qu'il naît chaque année en Europe 400 garçons hémophiles.

Dans l'ensemble de l'Europe, on compte plus de 22 000 patients porteurs d'hémophilie A ou B. Le déficit en facteurs de la coagulation est transmis par les femmes, celles-ci ne présentant généralement aucun trouble de la coagulation.

Quels sont les traitements existants?

L'hémophilie est une maladie qui accompagne le patient tout au long de sa vie et qui, aujourd'hui, est incurable. Cependant, grâce au développement de soins pluridisciplinaires et à l'existence de préparations renfermant les facteurs de la coagulation, il est possible pour les patients atteints d'hémophilie, y compris de formes sévères (taux de facteur VIII ou IX égal à moins de 1% de la valeur moyenne normale de la population saine), de réduire les hémorragies et de mener une vie normale.

Le traitement doit être administré le plus tôt possible après l'apparition du saignement. Les concentrés de facteurs de coagulation (ou facteurs antihémophiliques) sont également utilisés à des fins prophylactiques, de manière régulière et planifiée, afin de prévenir les récives hémorragiques, par exemple, avant une séance de kinésithérapie ou toute autre activité physique. À l'heure actuelle, la transfusion des concentrés de facteur VIII est pratiquée sous surveillance médicale en milieu hospitalier ou dans un centre de traitement de l'hémophilie, par les parents au domicile de l'enfant ou par le patient lui-même.

L'hémophilie est une maladie héréditaire caractérisée par le fait que le sang ne coagule pas correctement. Seuls les hommes en sont atteints. Jadis, cette maladie pouvait même être mortelle. Depuis, les entreprises du médicament ont mis à disposition des malades des traitements visant à contrôler les saignements. Ils permettent aux patients de mener une vie quasiment normale.



En janvier 2004, la Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché (AMM) à un concentré de facteur IX dérivé du plasma pour perfusion intra-veineuse continue devant permettre le maintien d'un taux minimum et prévisible de facteur IX.

Les concentrés de facteurs antihémophiliques sont produits, soit à partir du plasma provenant des dons de sang, soit par synthèse par recombinaison génétique. Dans le cas de l'hémophilie A, le traitement de choix est le concentré de facteur VIII produit à partir d'une souche virale atténuée ou recombinante.

Contrairement aux produits fabriqués précédemment, les nouvelles préparations n'utilisent pas les protéines et l'albumine du sang comme matière première mais plutôt, une association de sucres, d'acides aminés et de sels pour stabiliser le facteur VIII d'origine humaine. Ceci devrait permettre d'éliminer totalement le risque potentiel existant auparavant, et qui consistait à transmettre les agents infectieux présents dans le sang, en cas de transfusion.

Les facteurs de coagulation sont classés en trois catégories: (1) les produits recombinants; (2) les produits du plasma purifiés par anticorps monoclonaux; et (3) les fractions purifiées ou hautement purifiées de facteur VIII, également utilisées dans le traitement d'un trouble rare de la coagulation appelé maladie de von Willebrand.

Pour l'hémophilie B, le traitement de choix est un concentré de facteur IX hautement purifié produit à partir d'une souche virale inactivée. Au début des années quatre-vingt, la transmission de particules infectieuses par l'intermédiaire des préparations a posé un problème majeur. Depuis lors, toute une série de procédés d'inactivation, comme le chauffage et l'ultrafiltration, ont été introduits dans le procédé de fabrication et ont réduit dans des proportions considérables le risque de transmission de maladies infectieuses telles que l'hépatite B et l'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine). De nos jours, ce risque est devenu théorique grâce aux facteurs recombinants.

Vingt à trente pour cent des patients présentant une forme sévère d'hémophilie A développent des inhibiteurs des facteurs VII. Ce phénomène est dû à une réaction du système immunitaire du patient qui reconnaît les facteurs de coagulation administrés comme étant des substances étrangères et produit des anticorps inhibiteurs dirigés contre le Facteur VIII. Ces anticorps inhibiteurs compliquent le traitement des épisodes hémorragiques. Les anticorps anti-facteur VIII, responsables de cette activité inhibitrice, sont hétérogènes et, dans certains cas, n'inhibent pas ou très peu le facteur VIII d'origine porcine. Par conséquent, une préparation contenant du facteur VIII d'origine porcine hautement purifié, pourra contrôler les épisodes hémorragiques survenant chez ces patients. Il existe différentes méthodes thérapeutiques permettant de surmonter cette résistance au traitement chez la majorité des patients porteurs d'anticorps inhibiteurs. Pour ce type de cas, on fait appel à des centres spécialisés dans le traitement de l'hémophilie.

Dans les formes bénignes (taux de facteur VIII se situant entre 6 et 50%) ou modérées (taux de facteur VIII entre 1 et 5%) d'hémophilie A, l'analogue de synthèse de la vasopressine – le DDAVP – peut être utilisé sous forme d'un spray nasal hautement concentré dont l'action consiste à libérer les réserves de facteur VIII. On peut également prescrire des antifibrinolytiques, qui ralentissent la résorption spontanée des caillots sanguins et s'avèrent particulièrement utiles dans les saignements de la cavité buccale et des alvéoles dentaires.

Les nouveaux cas d'hémophilie doivent être vaccinés contre les hépatites A et B.

Quels sont les traitements en développement?

La demande mondiale annuelle en facteur VIII s'élève à un total de 250 à 500 grammes de protéine. Le développement d'une source non plasmatisque intégrable dans le procédé de fabrication de préparations de facteurs VIII et IX constitue pour la recherche une priorité absolue. De nouvelles méthodes de préparation sur cultures cellulaires de levures et de bactéries génétiquement modifiées sont en cours d'étude.

Une autre approche expérimentale devrait permettre de créer des animaux transgéniques, (chèvres ou moutons, par exemple), qui synthétiseraient les facteurs humains de coagulation et les sécrèteraient dans leur lait. Toutefois, la sécrétion de concentrations élevées de ces facteurs, ainsi que leur purification ne sont pas encore possibles.

La recherche se concentre également sur les nouvelles perspectives thérapeutiques envisageables pour les hémophiles porteurs d'anticorps inhibiteurs. Les objectifs visés sont de deux ordres: soit développer la tolérance, soit influencer sur le système immunitaire. L'acharnement des chercheurs qui travaillent tous en étroite coopération finira un jour par nous apporter la connaissance qui nous manque encore pour traiter ce problème de manière plus efficace et, par dessus tout, pour le prévenir.



Quelles sont les perspectives à plus long terme?

Les chercheurs ont identifiés des acides aminés-clés capables, si on les remplaçait dans la structure moléculaire du facteur VIII humain, de modifier la performance de la protéine dans sa totalité. L'objectif de cette recherche consiste à développer des protéines qui permettent d'améliorer les fonctions du facteur VIII et qui soient supérieures à la version naturelle de ce dernier.

Ces formes plus puissantes ne sont pas présentes naturellement, car elles entraîneraient, en théorie, une augmentation de la coagulation. Cependant, chez les patients atteints d'hémophilie, un renforcement la coagulation pourrait être souhaitable.

Le but ultime de la recherche en matière de traitement de l'hémophilie, c'est une totale indépendance vis-à-vis des dons de sang. La thérapie génique permettrait à un hémophile de synthétiser en continu une protéine saine qui corrigerait in vivo le déficit. La synthèse endogène de cette protéine ainsi obtenue serait comparable à une guérison.

Différentes stratégies de transfert des gènes codant les facteurs VIII et IX sont à l'étude. Aucune technique ne s'est encore affirmée comme le nec plus ultra, mais des progrès considérables ayant été accomplis dans le domaine de l'expression des gènes, des essais cliniques sont en préparation pour les deux facteurs antihémophiliques. Ces dernières années, les nouveaux vecteurs – c'est-à-dire les transporteurs de gènes – que l'on a découverts ont donné des résultats suffisamment encourageants pour envisager des essais cliniques chez l'homme.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. **Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.**

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre „Des médicaments au service de l'humanité“ est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction - Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Bill Kirkness, Dr. Jean-Marie Muschart et Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos - ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Dermatology Group Practice (Brussels), Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis, sanofi-pasteur

Design & Production - Megaluna

Dernière mise à jour: juillet 2009