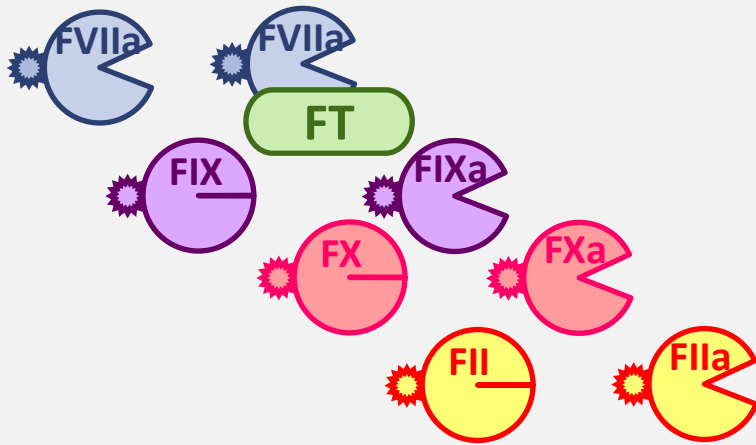


# Hémophilie

## Nouvelles approches thérapeutiques

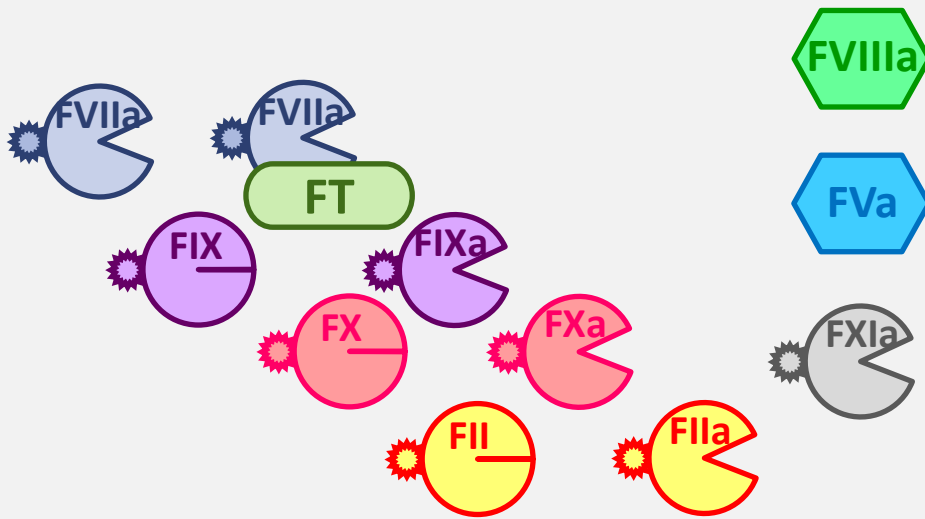
Elsa Bianchini, MCU hématologie pharmacie  
[elsa.bianchini@universite-paris-saclay.fr](mailto:elsa.bianchini@universite-paris-saclay.fr)

# Physiologie de la coagulation, rappels



**Phase d'initiation**

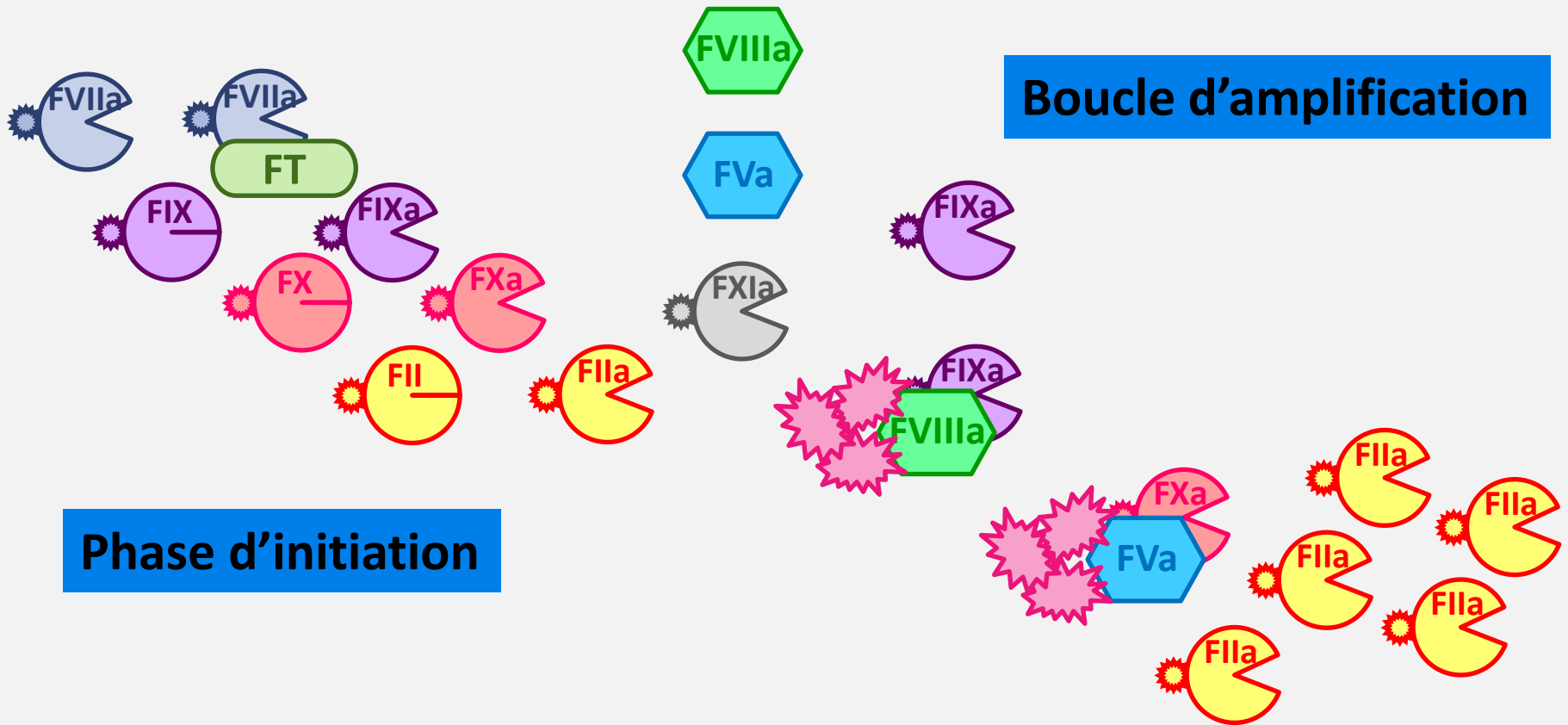
# Physiologie de la coagulation, rappels



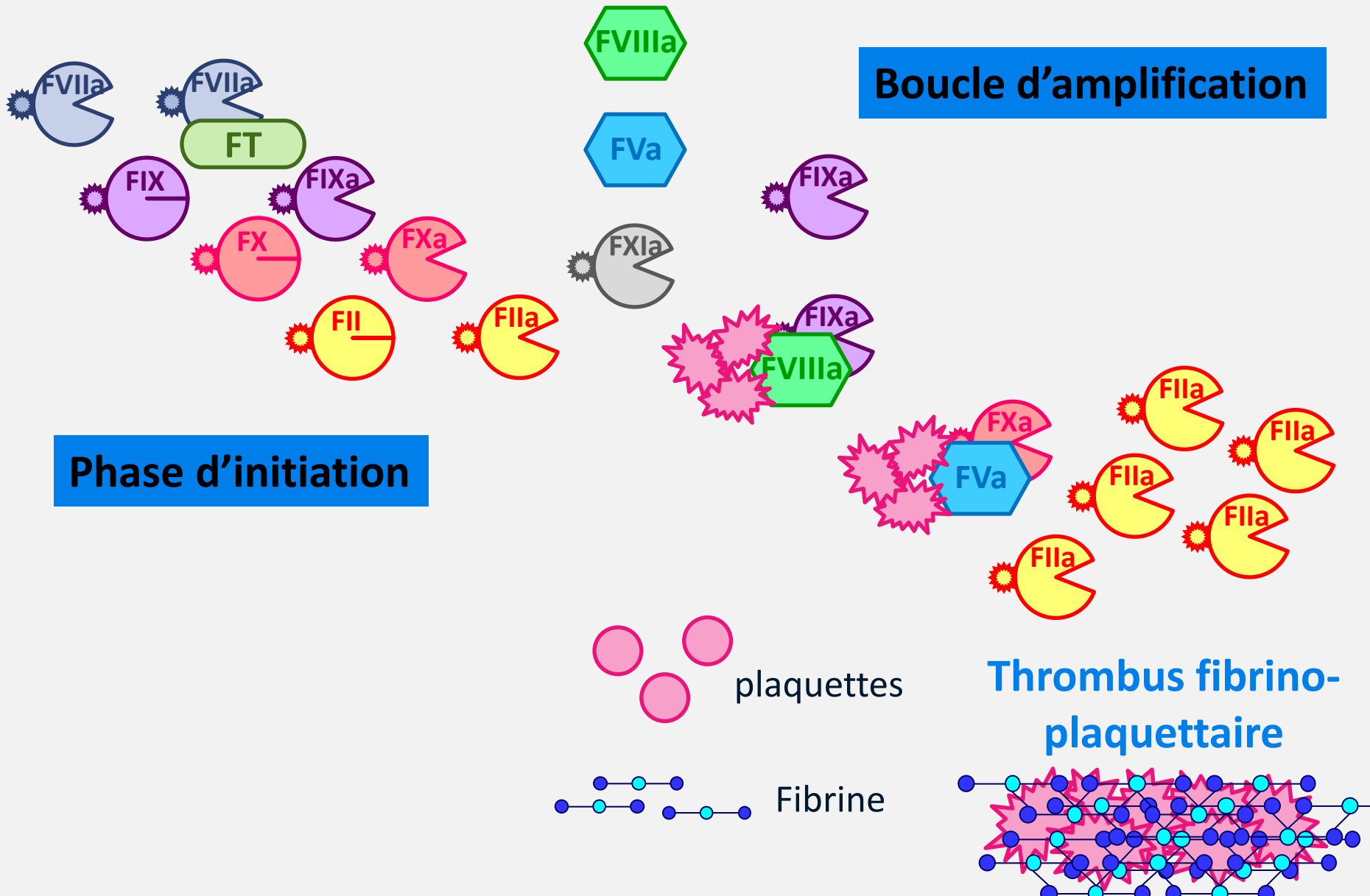
**Boucle d'amplification**

**Phase d'initiation**

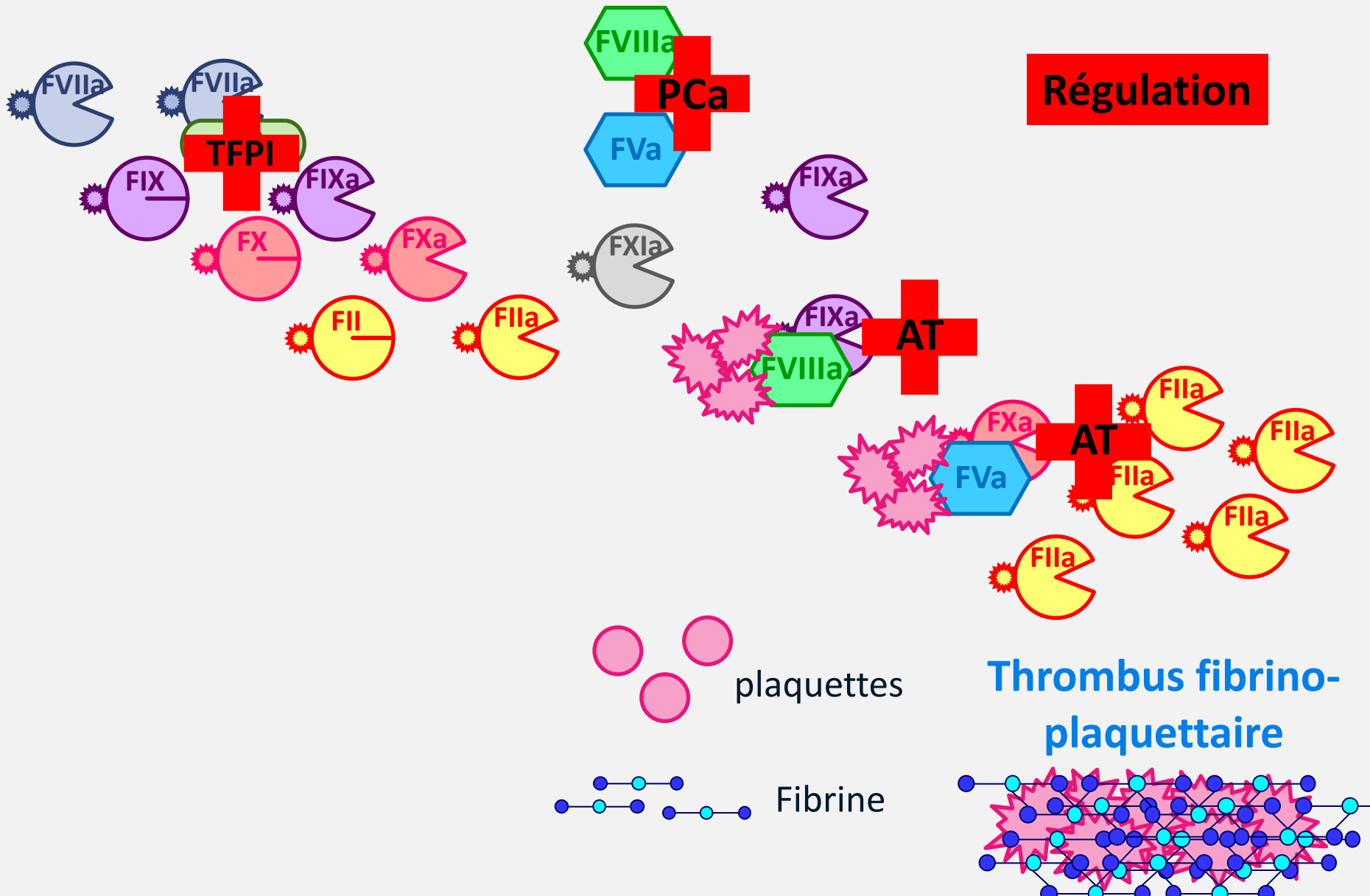
# Physiologie de la coagulation, rappels



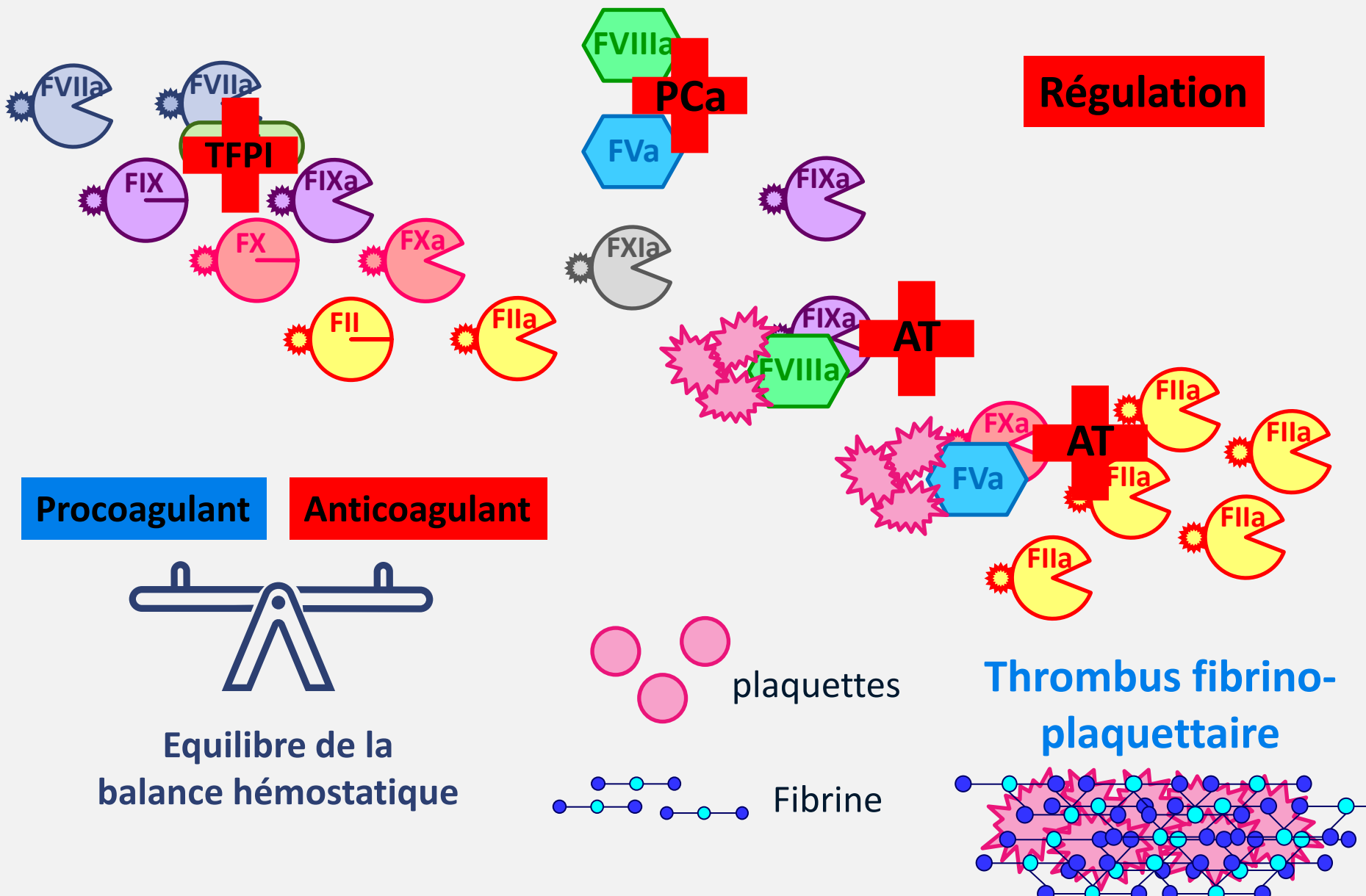
# Physiologie de la coagulation, rappels



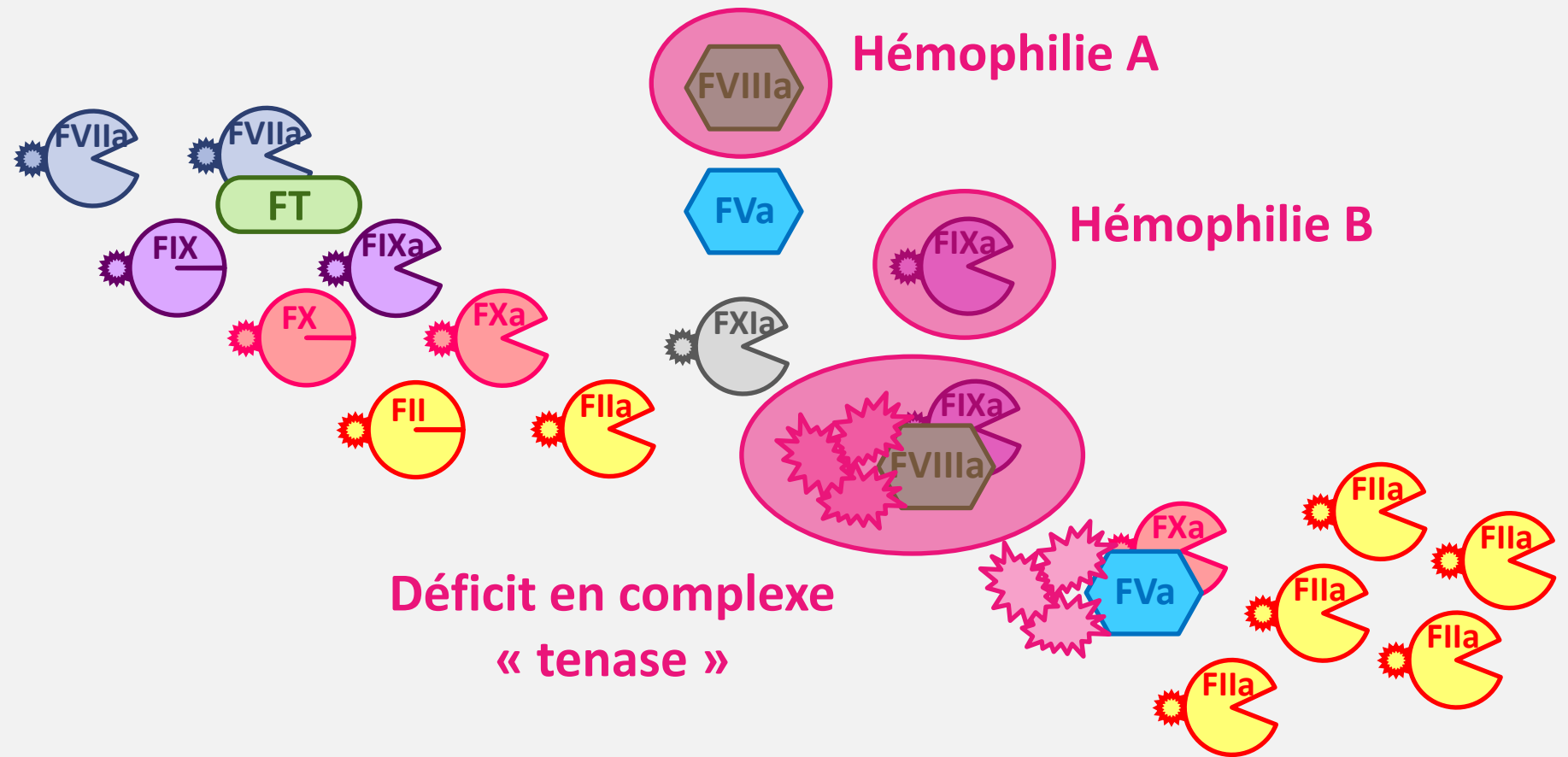
# Physiologie de la coagulation, rappels



# Physiologie de la coagulation, rappels



# Hémophilie : physiopathologie



Hémophilie A

Hémophilie B

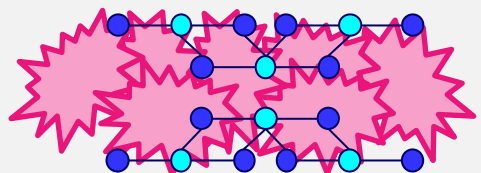
Déficit en complexe « tenase »

Déficit généralement inné (mutation), parfois acquis (immunologique)

Maladie hémorragique

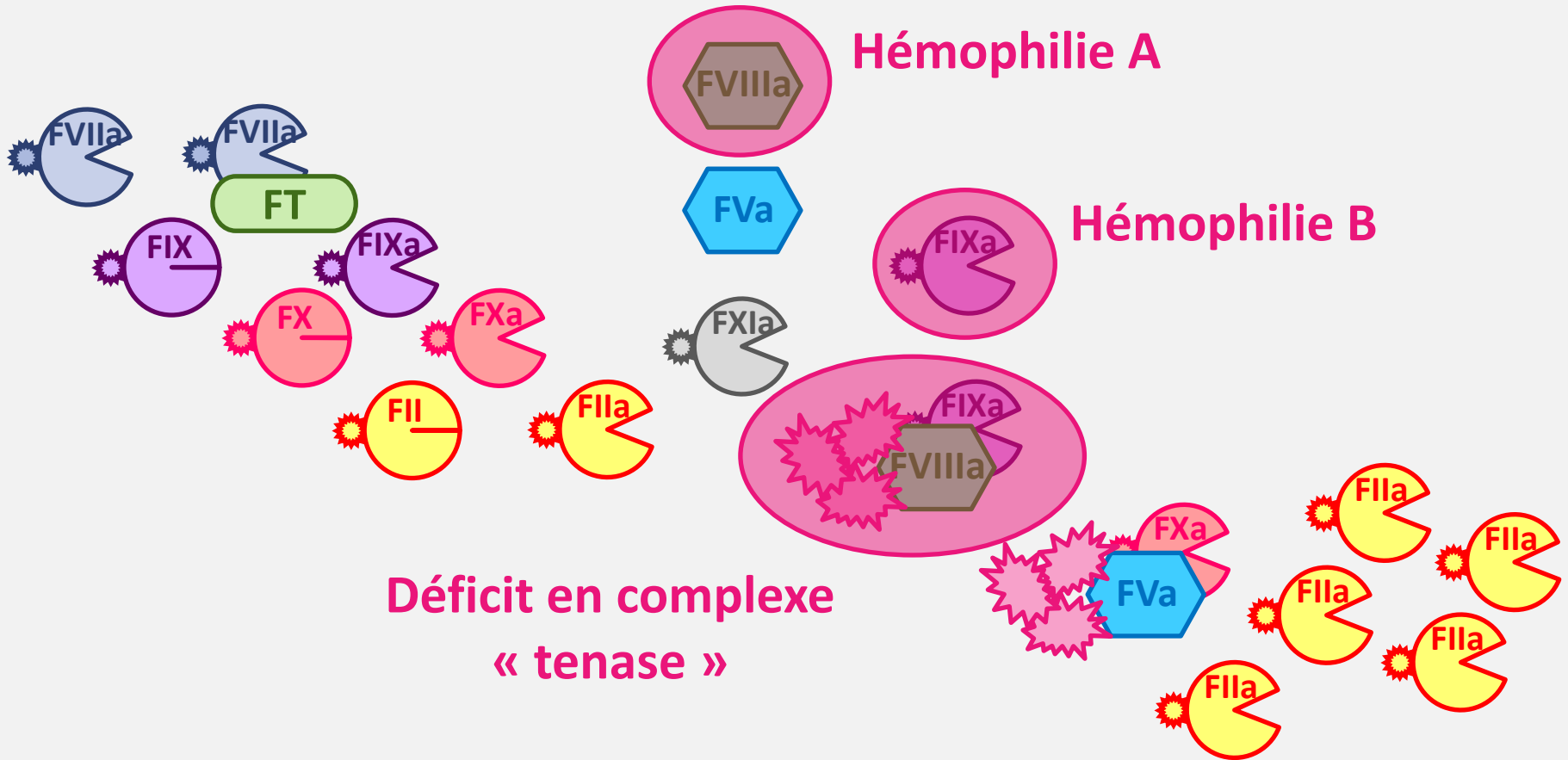
Production insuffisante de fibrine

Thrombus fibrino-plaquettaire



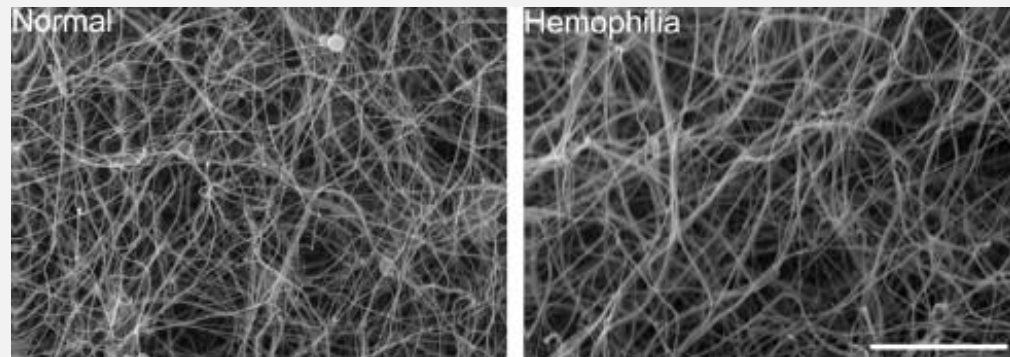


# Hémophilie : physiopathologie

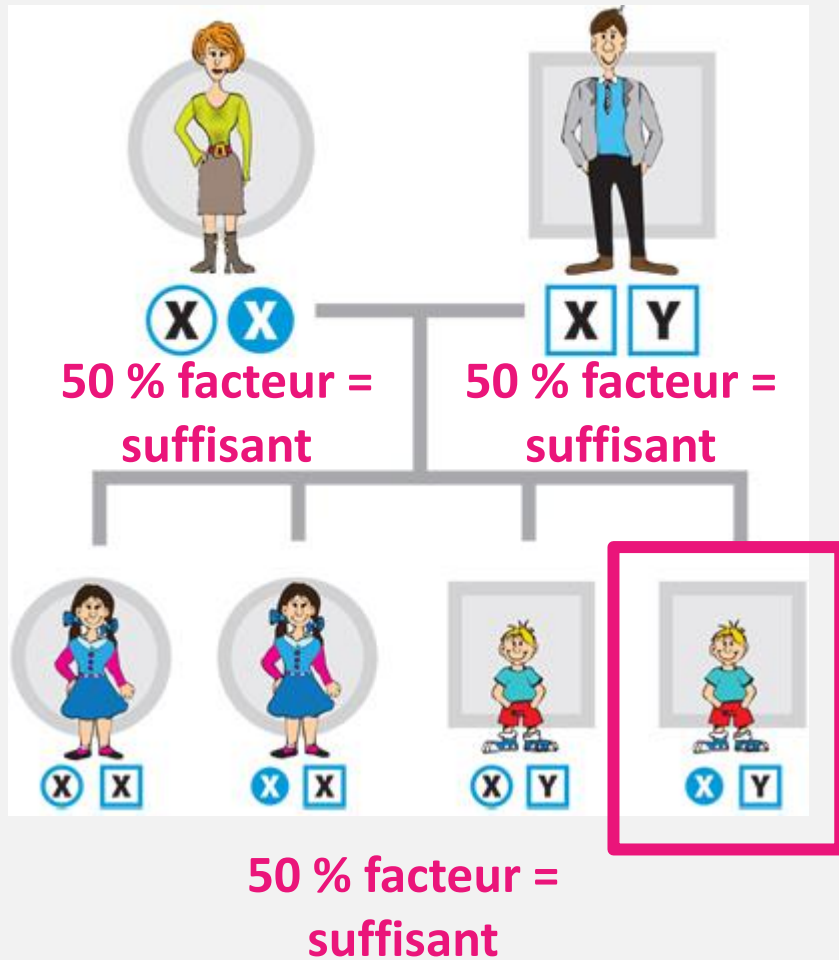


Déficit généralement inné (mutation),  
parfois acquis (immunologique)

**Maladie hémorragique**



# Hémophilie : physiopathologie



Maladie héréditaire

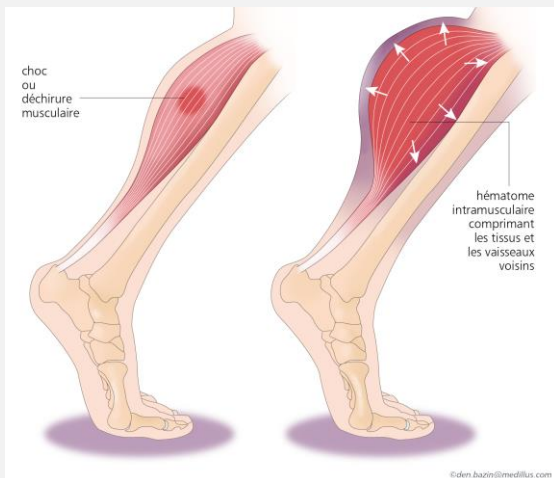
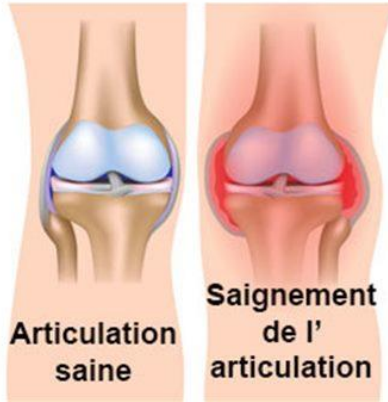
- Liée à l'X = transmise par la mère
- Récessive = femme non (rarement) atteinte
- Gène codant pour FVIII ou FIX localisé sur chromosome X

Le phénotype de la maladie dépend du taux de facteur circulant (activité plasmatique)

- Hémophilie mineure : taux de facteur > 5%.  
*Saignements rares, généralement provoqués*
- Hémophilie modérée : taux de facteur 1-5%.  
*Saignements provoqués fréquents, spontanés rares*
- **Hémophilie sévère : taux de facteur < 1%.**  
*Saignements provoqués et spontanés fréquents*

# Hémophilie : physiopathologie

## Hémarthrose

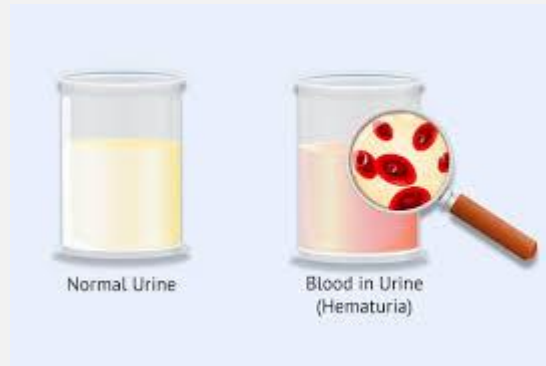


- Hémorragies provoquées :  
ecchymoses, coupures, chirurgie, extraction dentaire...

Hémophilie mineur, modérée, sévère

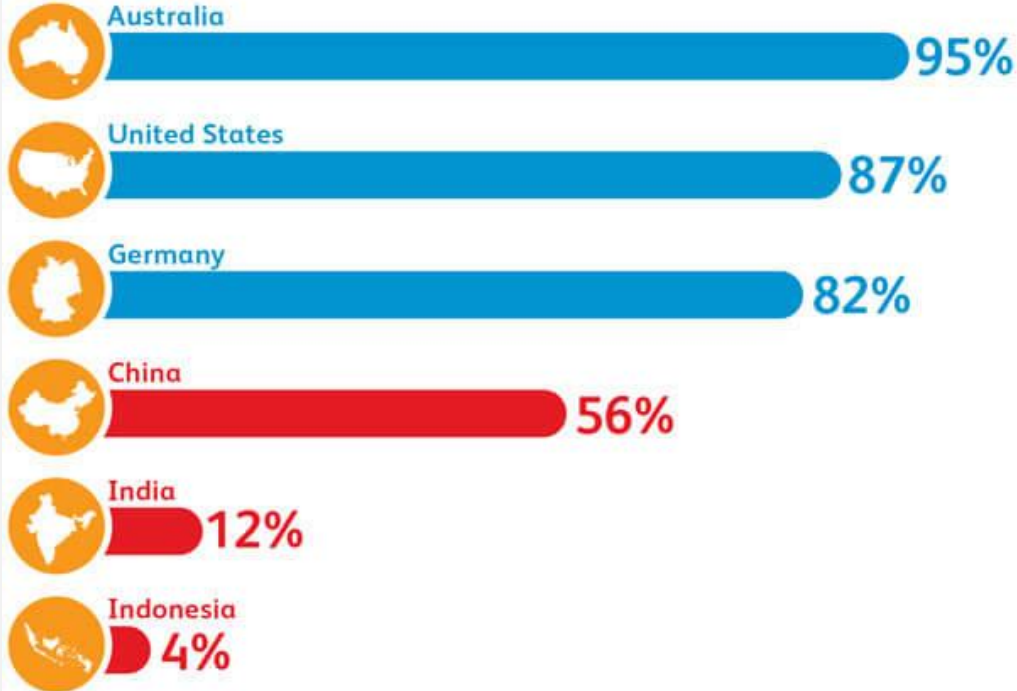
- Hémorragies spontanées :  
**hémarthroses**, hématomes, hématuries

**Surtout Hémophilie sévère**



# Hémophilie : Prévalence

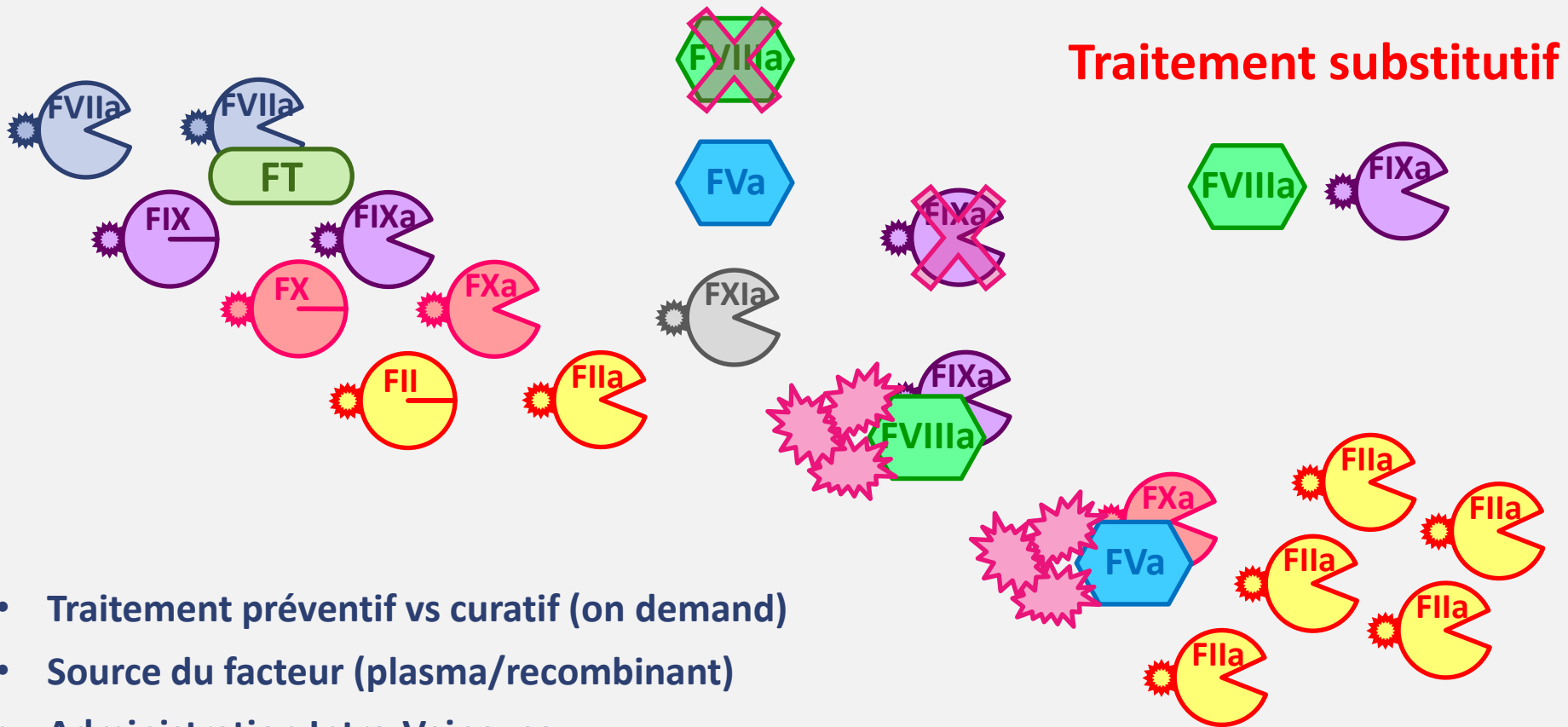
## DISPARITIES IN DIAGNOSIS OF HEMOPHILIA



Source: O'Mahoney B. "Expanding Hemophilia Care in Developing Countries" SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS/VOLUME 31, NUMBER 5 2005.

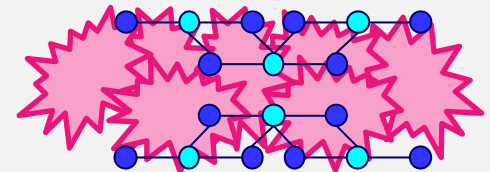
- Hémophilie A (FVIII) : 1/6 000 ♂
- Hémophilie B (FIX) : 1/30 000 ♂
- Environ ½ = hémophilie sévère
- Estimation = seulement 20% de hémophiles sont diagnostiqués et ont accès aux soins
- Soins coûteux ~150 000 \$/an

# Hémophilie : Traitements



- Traitement préventif vs curatif (on demand)
- Source du facteur (plasma/recombinant)
- Administration Intra-Veineuse
- $\frac{1}{2}$  vie courte ( $\sim 12\text{H}$  pour FVIII vs  $\sim 24\text{H}$  pour FIX), administration fréquente (2-3X/semaine)
- Immunisation alloanticorps anti-facteur (inhibiteur)  
 $\sim 30\%$  des HA et  $\sim 3\%$  des HB

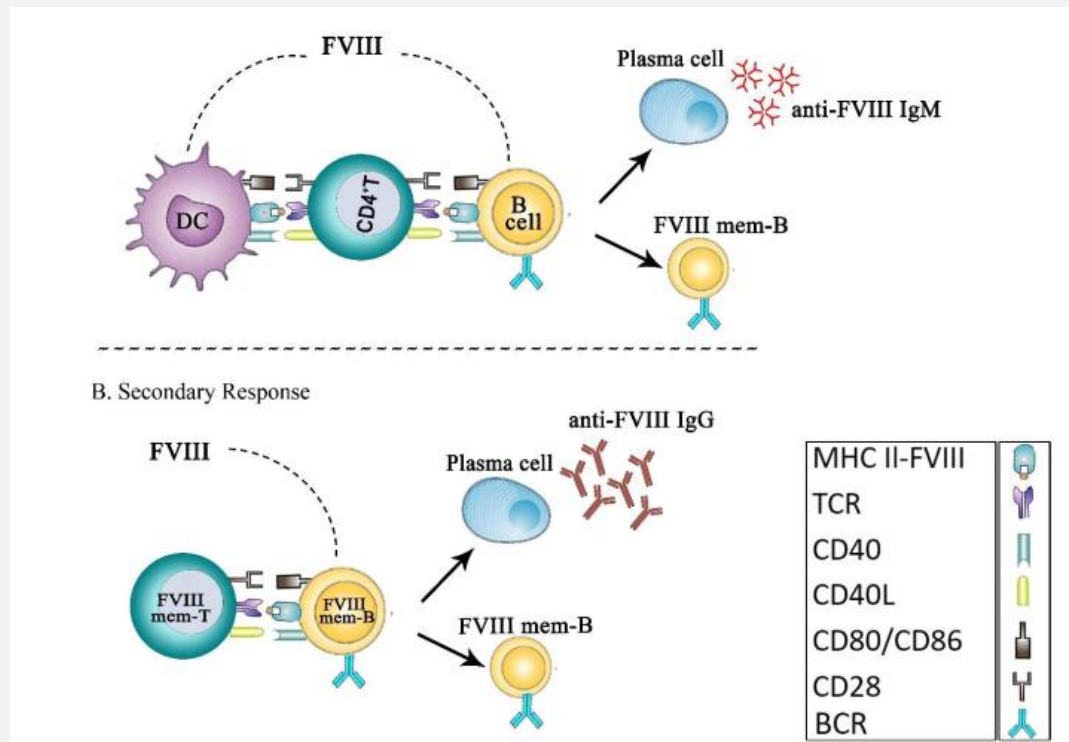
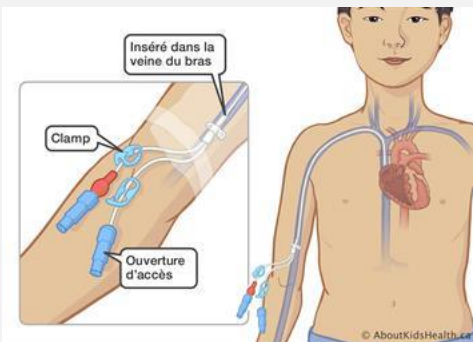
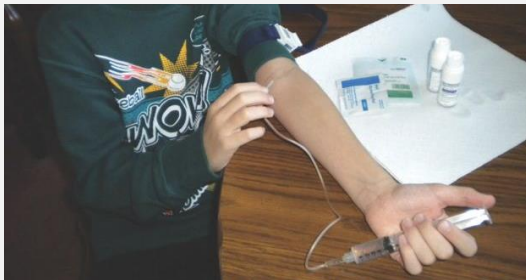
## Thrombus fibrino-plaquettaire



# Hémophilie : Traitements

## Traitements substitutifs.... Complicés et Onéreux

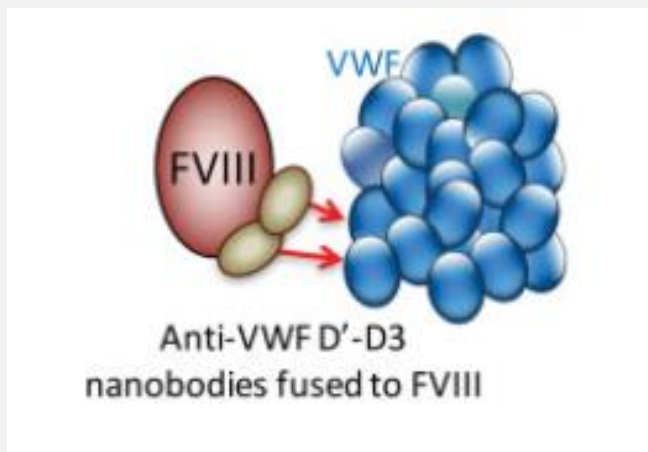
- Administration Intra-veineuse
- Administration fréquente 2-3 X par semaine (peut nécessiter la pose d'un cathéter)
- Immunisation (environ 30% des HA sévères)



# Hémophilie : Traitements

## Facteurs à ½ vie allongée

- FVIII ~24H (vs ~12H, ↗~2X); FIX ~96H (vs 24H, ↗~4X)
- FVIII/FIX PEGylé : ↗ Propriétés pharmacocinétiques/pharmacodynamiques
  - ↳ immunogénicité
- FVIII/FIX fusionnées avec fragment Fc / Albumine : protège de la dégradation et facilite le recyclage
- FVIII à affinité augmentée pour le facteur Willebrand (vWF) : FVIII simple chaîne, fusionné à 1 nanobody



# Hémophilie : Traitements

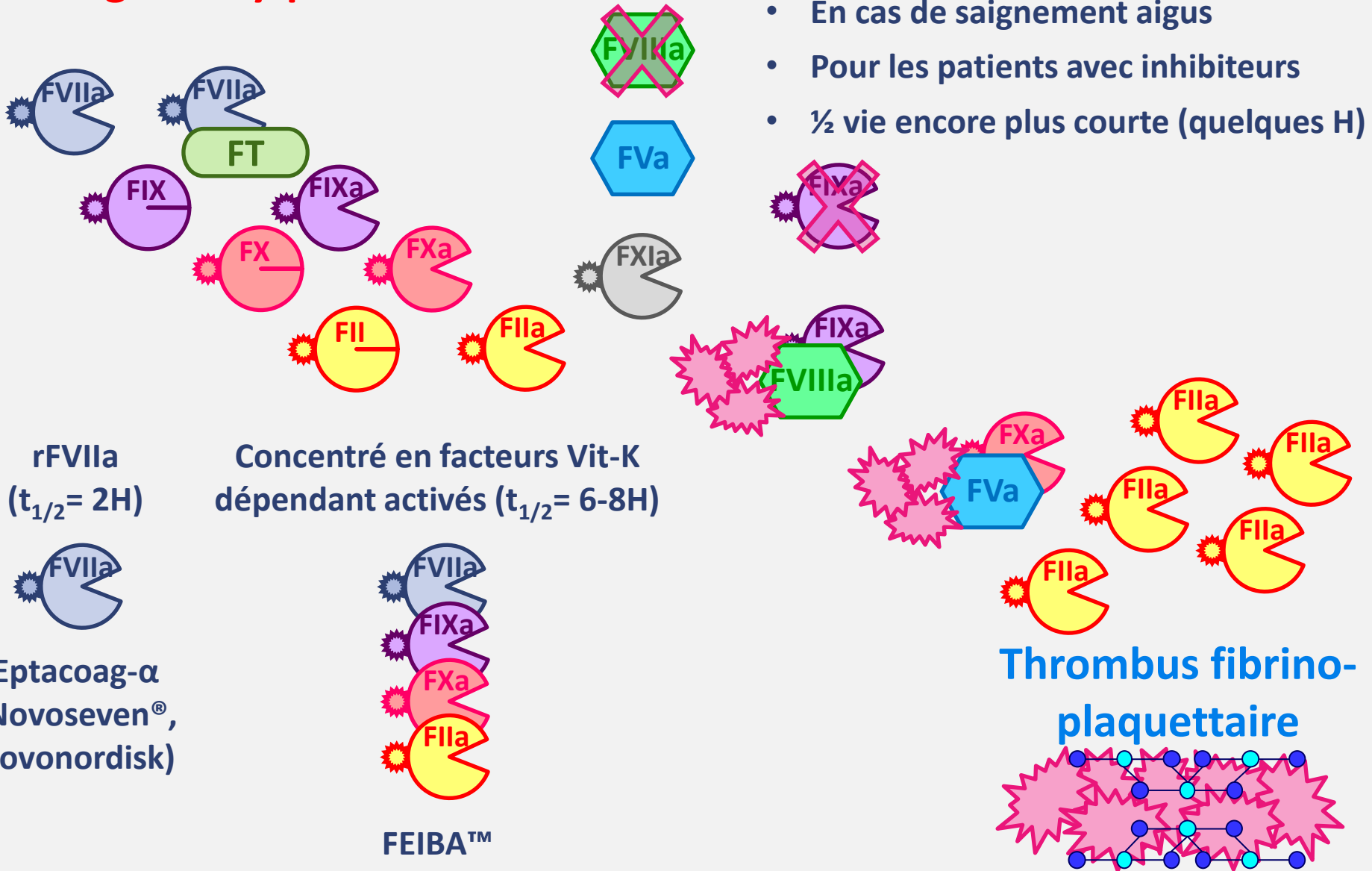
## Thérapie génique

- Hémophilie = maladie monogénique
- Synthèse des facteurs de la coagulation dans le foie ⇒ Transfert de gène par AAV à tropisme hépatique
- Bénéfices :
  - Augmentation du taux de facteur
  - Diminution des évènements hémorragiques chez patients traités
  - Diminution du recours à d'autres traitements contre hémophilie
  - Améliore le confort de vie des patients
- Limites
  - Inflammation hépatique
  - Effets peu prédictibles inter-individus
  - Développement d'Ac anti-AAV, possible qu'1 seule fois
  - Développement d'Ac anti-facteur !!
  - Diminution progressive de l'efficacité au cours du temps (8-10 ans)
- Roctavian (FVIII, HA) approuvé en 2022, Hemgenix (FIX, HB) approuvé en 2023 par l'AEM



# Hémophilie : Traitements

## Agents By-passants



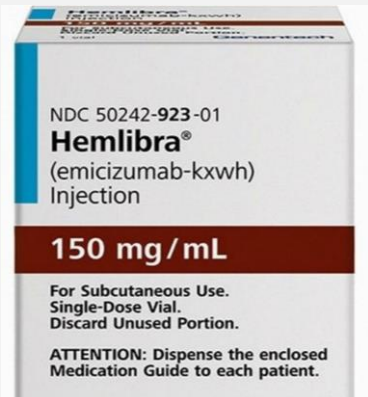
- Action procoagulante non spécifique
- En cas de saignement aigu
- Pour les patients avec inhibiteurs
- $\frac{1}{2}$  vie encore plus courte (quelques H)



# Hémophilie : Traitements

## Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>, Roche)

- AMM 2018
- Hémophilie A uniquement !!
- Avec/sans Inhibiteurs
- $T_{1/2} = 30$  jours !!
- Administration sous cutanée !!
- 1 fois/semaine (début), puis 1 fois /2 à 4 semaines



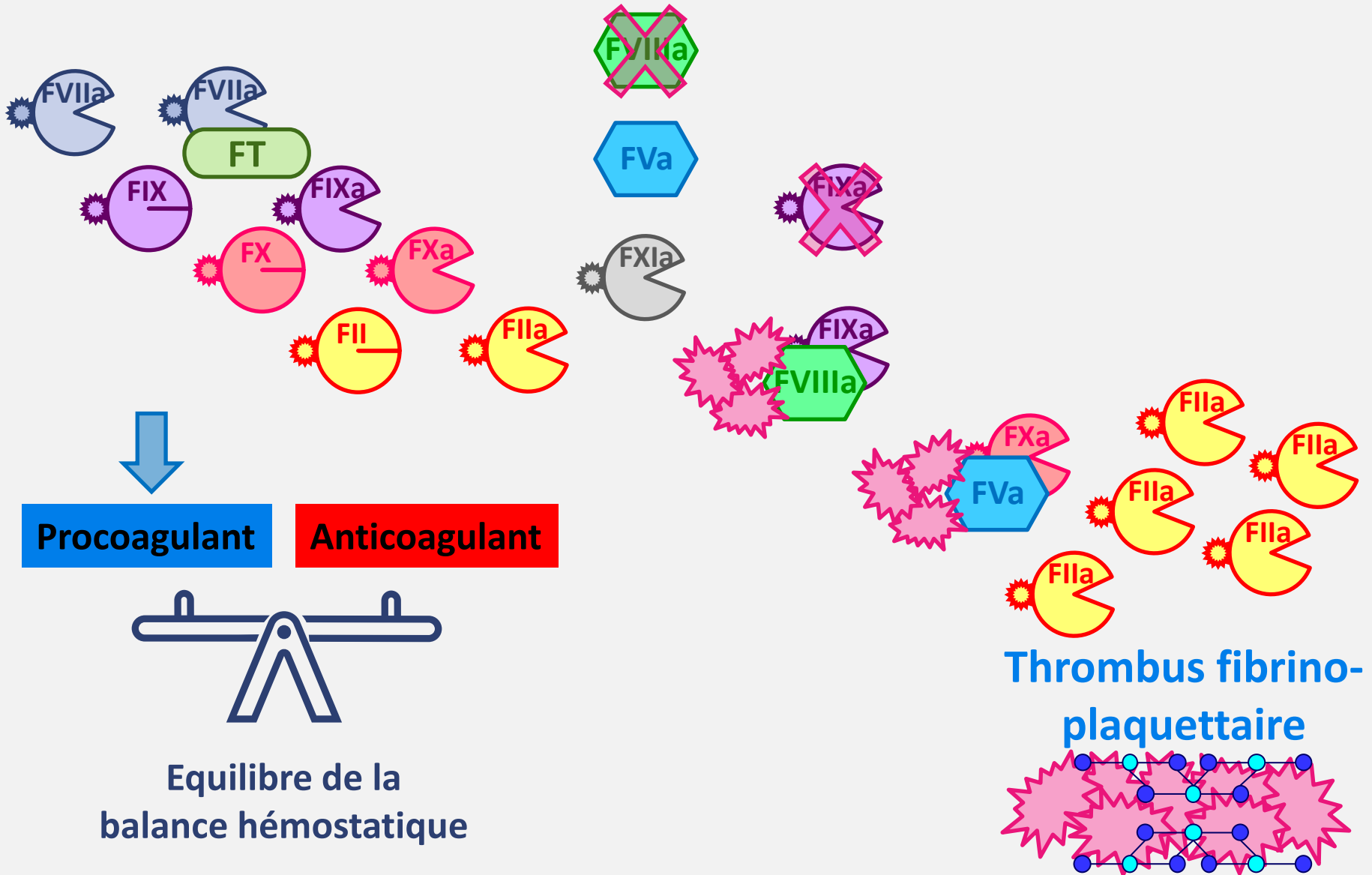
- Avancée Majeure dans la prise en charge de l'hémophilie
- Mais....
  - Hémophilie B ?
  - Inefficace face à saignements aigus (trauma/chirurgie)
  - Peut être thrombogène (non régulé, contrairement au FVIIIa)

<i>FVIIIa</i>	<i>ACE910/Emicizumab</i>
<p>The diagram shows FVIIIa (green and yellow) bound to a phospholipid surface. It has multiple interaction sites with FIXa (brown) and FX (purple). The A1, A2, and A3 domains are visible, along with the C1 and C2 domains. The protease domain of FX is also shown.</p>	<p>The diagram shows ACE910/Emicizumab (light blue) bound to a phospholipid surface. It has single interaction sites with FIXa (brown) and FX (purple). The protease domain of FX is also shown.</p>
Multiple sites of interaction	Single sites of interaction
High affinity for enzyme & substrate ( <i>low to high nanomolar range</i> )	Low affinity for enzyme & substrate ( <i>micromolar range</i> )
<b>Specific</b> for FIXa and FX ( <i>no binding to FIX and FXa</i> )	<b>No</b> distinction between zymogen and enzyme ( <i>FIX vs FIXa and FX vs FXa</i> )
<b>Full cofactor activity</b> - <i>promotes phospholipid binding</i> - <i>stabilizes FIXa active site</i> - <i>bridges FIXa to FX</i>	<b>Partial cofactor activity</b> - <i>bridges FIXa to FX</i>
Enzyme and substrate are in excess over cofactor	Antibody is in excess over enzyme and substrate
<b>FVIIIa has on/off mechanism</b>	<b>Emicizumab has no on/off mechanism</b>
<b>High level of self-regulation</b>	<b>Low level of self-regulation</b>

**Figure 1. Schematic representation of how FVIIIa and ACE910/emicizumab promote FXa generation.** Comparison of the various differences in the interactions with enzyme and substrate between FVIIIa and ACE910/emicizumab. In the left panel, FVIIIa is bound to the phospholipid surface only by its C2 domain.<sup>53,54</sup> Other models predict that also the C1 domain may contribute directly to phospholipid binding (eg, see Meems et al<sup>55</sup>).

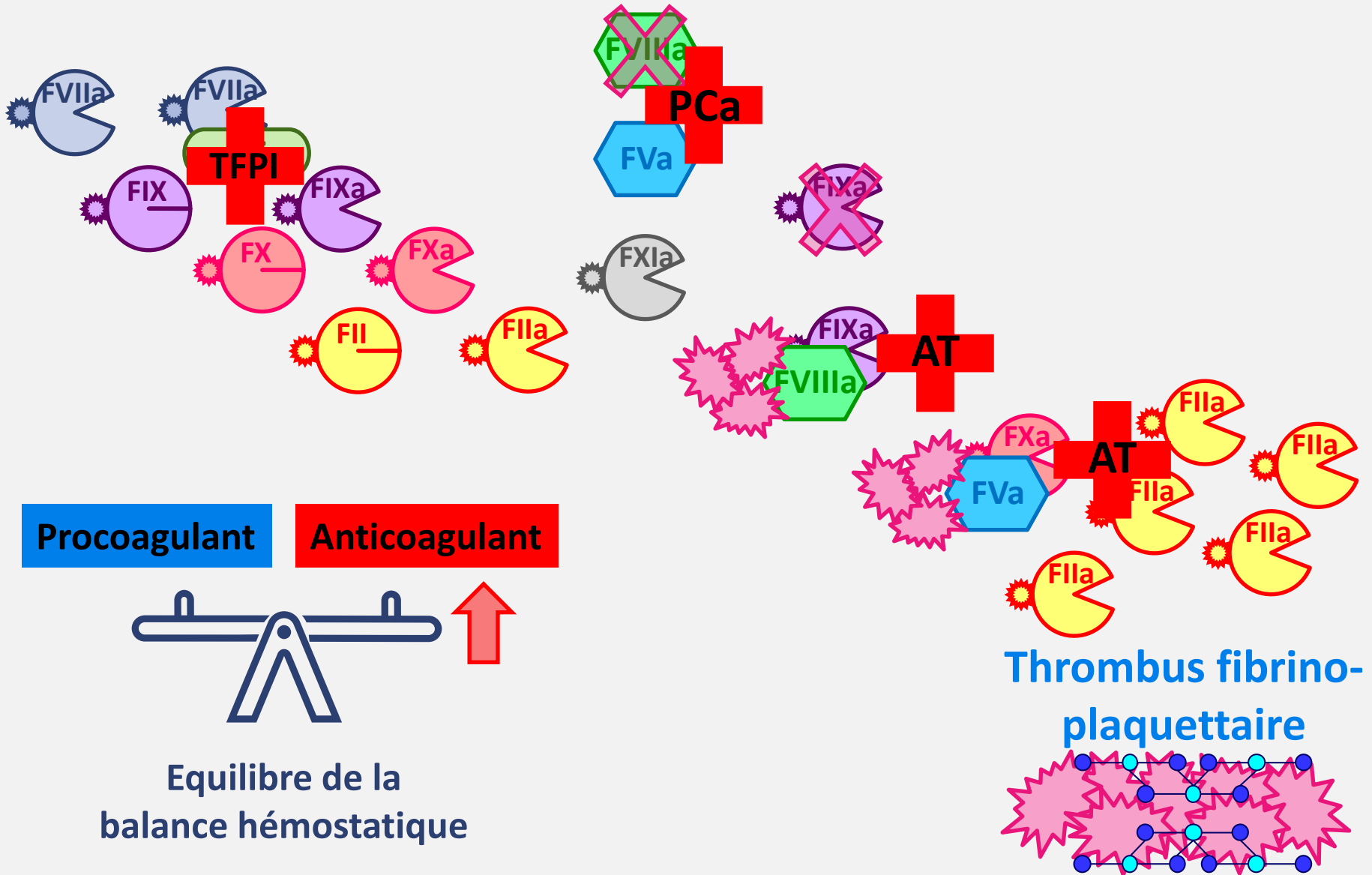
# Hémophilie : Traitements

## Rebalancing therapy




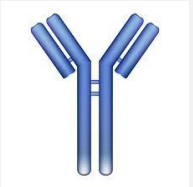



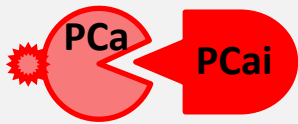
# Hémophilie : Traitements

Rebalancing therapy : inhibition des anticoagulants naturels

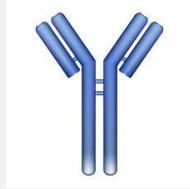


# Hémophilie : Traitements

## Rebalancing therapy : inhibition des anticoagulants naturels

Cibles	Méthode	Molécules
 <b>TFPI</b>	 Ac humanisés anti-TFPI	Concizumab (Novonordisk) Marstacimab (Pfizer) Befovacimab (Bayer)
 <b>AT</b>	 siRNA bloque production AT	Fitusiran (Sanofi)
 <b>PCa</b>	 Inhibiteur enzymatique spécifique de la PCa	SerpinPC

# Ac Anti-TFPI



Ac humanisés  
anti-TFPI

Concizumab (Novonordisk)  
Marstacimab (Pfizer)  
Befovacimab (Bayer)

## Administration sous cutanée

	Mécanisme d'action	Développement clinique	Effets indésirables
<del>Befovacimab</del>	Bloquent l'inhibition des FVIIa et FXa par le TFPI ⇒ activité procoagulante in- vitro et in-vivo	Efficacité prouvée HA/HB (avec ou sans I) Phase 2 terminée	Thrombose (~10%)
Concizumab		Efficacité prouvée HA/HB (avec ou sans I) Autorisation d'Accès Précoce (pré-AMM, oct 2023)	Ac anti-molécule (~10%, peuvent être neutralisants)
Marstacimab		Efficacité prouvée HA/HB (avec ou sans I) Phase 3 en cours (AMM...).	Ac anti-molécule (~10%, aucun neutralisant)



# si RNA anti-AT

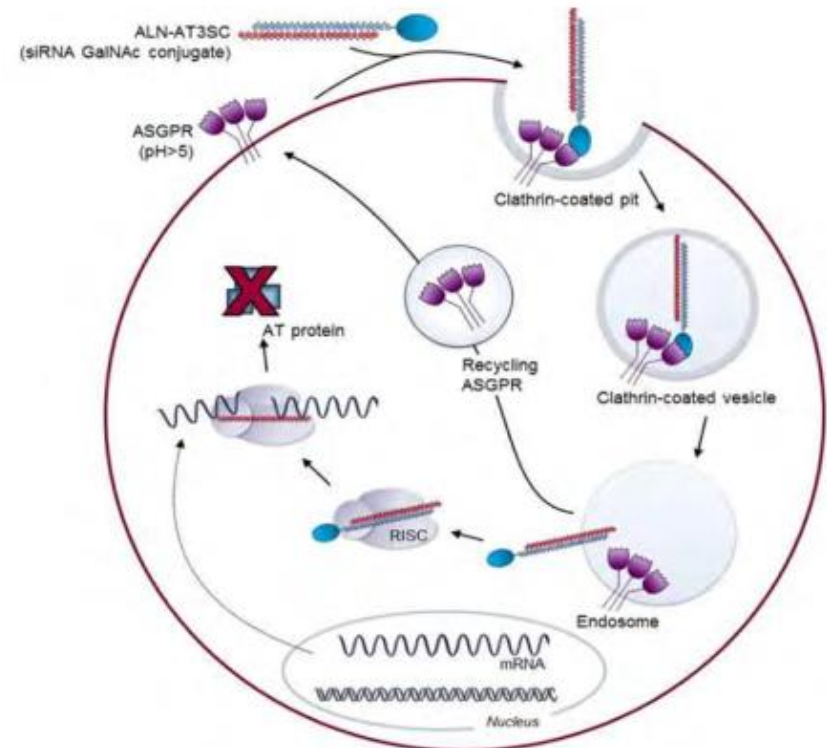


siRNA bloque  
production AT

Fitusiran (Sanofi)

## Mécanisme d'action du fitusiran

- Adressage siRNA vers hépatocytes (groupement galactose en 3' interagit avec récepteur au galactose sur hépatocytes)
- Appariement siRNA avec ARNm codant pour AT = fragment d'ARN double brin
- Activation du système « RISC » (RNA Induced Silencing Complex)
- Dégradation de l'ARNm de l'AT, diminue niveau de traduction et donc de production d'AT



# si RNA anti-AT



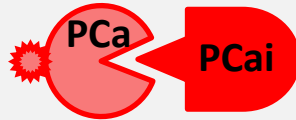
siRNA bloque  
production AT

Fitusiran (Sanofi)

## Bénéfices/risques du Fitusiran

- **Bénéfices (essais cliniques de phase 3 en cours, AMM en cours) :**
  - Administration sous cutanée 1X/mois (amélioration du confort de vie des patients)
  - Diminue taux d'AT (<30%)
  - Diminue taux d'évènements hémorragiques
  - Efficace sur HA ou HB avec ou sans Inhibiteur
  - Peu de variation inter-individus, effets prédictibles en fonction du taux d'AT
  - Facilement dosable (taux d'AT) et facilement réversible (administration d'AT)
- **Limites :**
  - Délais d'action (15 jours à 1 mois)
  - Effets perdurent dans le temps
  - Majoration du risque thrombotique (~6%/an)

# Inhibiteur de la PCa



Inhibiteur enzymatique spécifique de la PCa

SerpinPC

- Homologies structurales et fonctionnelles entre les enzymes de la coagulation
- Déficit : inhiber spécifiquement la PCa (la seule avec activité anticoagulante) et pas les autres enzymes (procoagulantes)
- Bioingénierie d'un inhibiteur sélectif pour la PCa basée sur la connaissance des relations structure-activité des enzymes de la coagulation

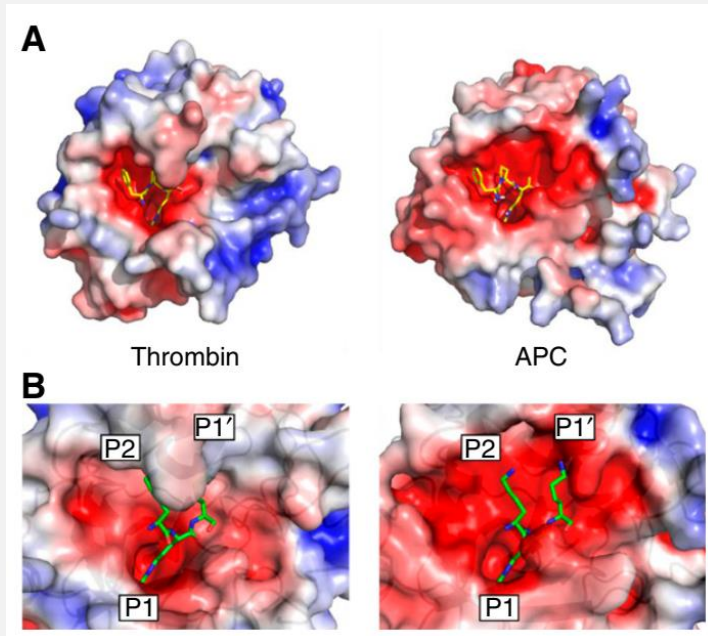





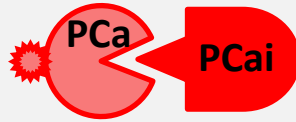


Table 2. Second-order rate constants of inhibition of thrombin, APC, fXa, and fXIa by  $\alpha_1$ AT variants

Variant	$k_2$ ( $M^{-1} \cdot s^{-1}$ )			
	Thrombin 	APC 	fXa 	fXIa 
PRS $\alpha_1$ AT	$(2.93 \pm 0.18) \times 10^5$	$(1.08 \pm 0.071) \times 10^5$	$(4.13 \pm 0.24) \times 10^4$	$(4.00 \pm 0.13) \times 10^5$
KRS $\alpha_1$ AT	$(5.10 \pm 0.28) \times 10^1$	$(6.48 \pm 0.71) \times 10^4$	$(3.93 \pm 0.31) \times 10^3$	ND
PRK $\alpha_1$ AT	$(1.74 \pm 0.17) \times 10^2$	$(9.57 \pm 1.37) \times 10^4$	$(4.89 \pm 0.16) \times 10^3$	ND
KRK $\alpha_1$ AT 	No detectable inhibition	$(1.51 \pm 0.17) \times 10^4$	$(1.16 \pm 0.10) \times 10^2$	$(4.71 \pm 0.37) \times 10^2$

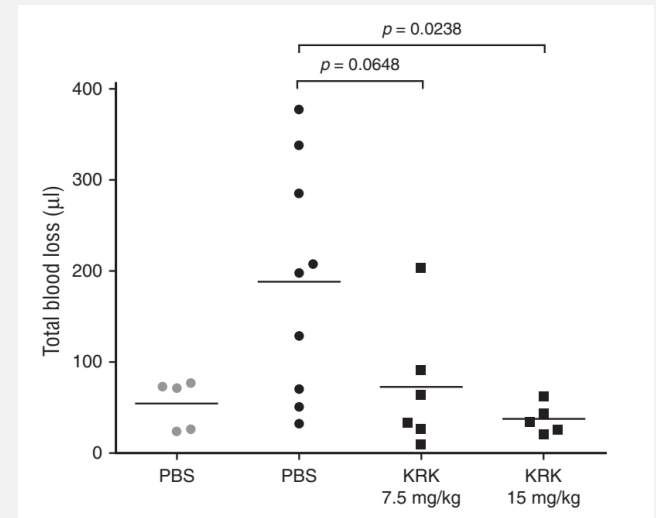
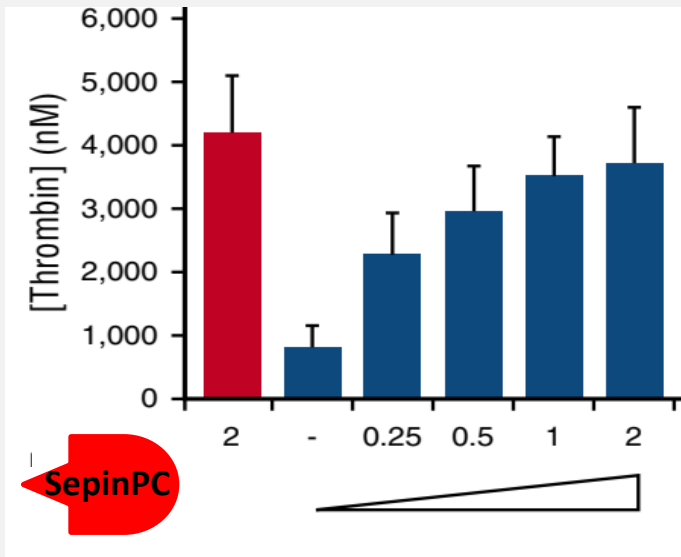
# Inhibiteur de la PCa



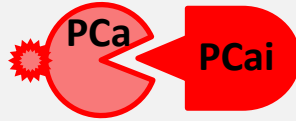
Inhibiteur enzymatique  
spécifique de la PCa

SerpinPC

## Efficacité préclinique de la SerpinPC



# Inhibiteur de la PCa



Inhibiteur enzymatique  
spécifique de la PCa

SerpinPC

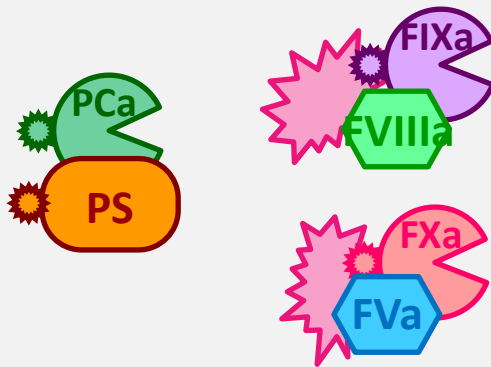
## Efficacité clinique de la SerpinPC

- Essais cliniques phase 2 en cours (1er essai phase 1 commencé en 2020)
- HA et HB avec ou sans I
- Administration sous-cutanée 1X/mois
- Résultats préliminaires en 2022 (faible nombre de patients traités = 35)
- Diminution des évènements hémorragiques
- Pas d'évènement thrombotique reporté
- Développement Ac anti-SerpinPC (non neutralisant) chez 2 patients
- Poursuite essais cliniques approuvée par FDA en 2023...



# Autres cibles

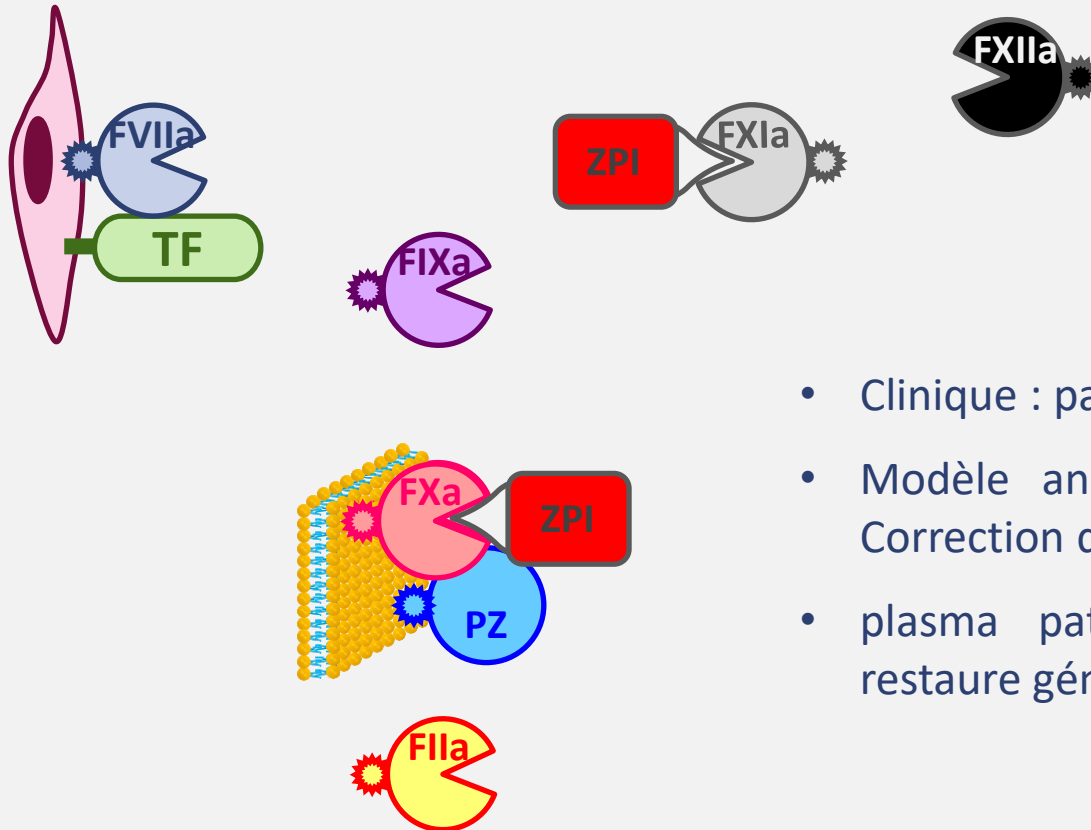
- Système anticoagulant PCa/PS



- PS cofacteur de la PCa
- Déficit en PS  $\Rightarrow$  majoration risque thrombose
- Modèle animal : souris  $FVIII^{-/-}$  +  $PS^{+/-}$  = Correction du phénotype hémorragique
- Développement d'un siRNA anti-PS
- Efficacité pour le traitement de l'hémophilie prouvé sur modèle animal...

# Autres cibles

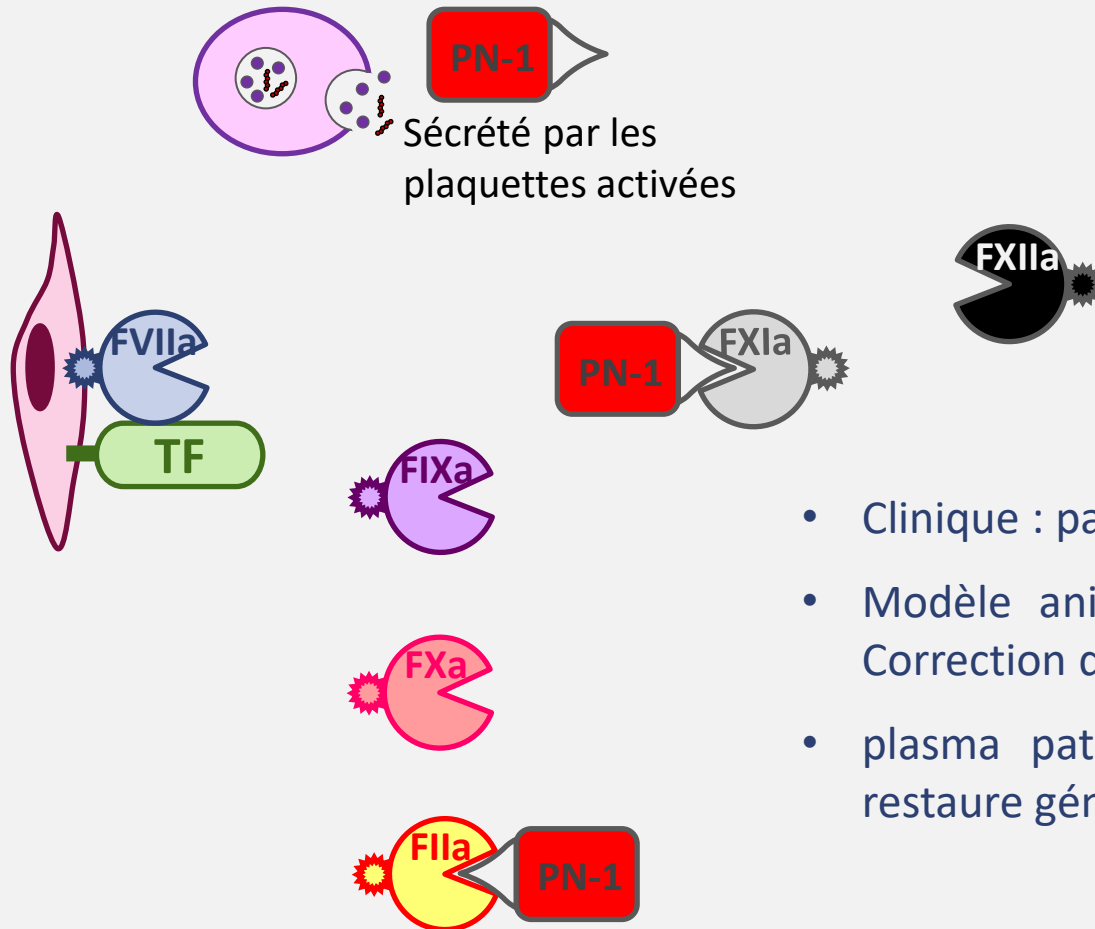
- Système anticoagulant PZ/ZPI



- Clinique : pas associé à risque de thrombose
- Modèle animal : souris FVIII<sup>-/-</sup> + ZPI<sup>-/-</sup> = Correction du phénotype hémorragique
- plasma patients hémophile + Ac anti-PZ, restaure génération IIa normale

# Autres cibles

- Système anticoagulant de la PN-1



- Clinique : pas associé à risque de thrombose
- Modèle animal : souris FVIII<sup>-/-</sup> + PN-1<sup>-/-</sup> = Correction du phénotype hémorragique
- plasma patients hémophile + Ac anti-PN-1, restaure génération IIa normale