



HAL
open science

Les impacts médicaux, économiques et sociétaux de la thérapie génique : focus sur l'hémophilie B

Robin Henocque

► **To cite this version:**

Robin Henocque. Les impacts médicaux, économiques et sociétaux de la thérapie génique : focus sur l'hémophilie B. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02490535

HAL Id: dumas-02490535

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02490535>

Submitted on 25 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>



UFR de Pharmacie UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2020

Les impacts médicaux, économiques et sociétaux de la thérapie génique : focus sur l'hémophilie B

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

M. Robin Henocque

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 20/02/20

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Benoît Allenet

Membres :

M. le Docteur Sébastien Chanoine (directeur de thèse)

M. le Docteur Walid Rachidi

Mme le Docteur Fabienne Reymond

M. le Docteur Olivier Demarcq

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Émérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Émérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	LAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maitre de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maitre de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Remerciements

Il est toujours difficile de résumer toute une vie étudiante en deux pages, mais je tenais à remercier particulièrement les personnes qui m'ont accompagné au long de ce cursus universitaire.

Sébastien, un grand merci pour ton accompagnement multiple dans le cadre de mon externat, de mon investissement associatif et enfin de ma thèse. Grâce à toi, je garderai un très bon souvenir de mon externat et plus globalement de mon expérience hospitalière (bien que courte)

Monsieur le professeur Benoit Allenet, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse, ainsi que pour vos différents enseignements qui ont marqué mon cursus.

Madame le Docteur Fabienne Reymond, je vous remercie pour votre disponibilité lors de la rédaction de cette thèse et pour vos remarques pertinentes sur l'aspect médico-économique.

Monsieur le Docteur Walid Rachidi, merci d'avoir d'accepté d'être membre du jury de ma thèse et pour votre accompagnement lors de mon cursus pharmaceutique.

Plus globalement, je tenais à remercier l'administration de l'UFR de pharmacie qui m'a permis de mener à bien plusieurs projets : mission humanitaire au Népal, stage à l'étranger, année de césure.

Cette thèse marque également la fin de mon investissement associatif au niveau étudiant. Un engagement qui m'a tenu particulièrement à cœur et que je ne peux que recommander chaudement aux futurs étudiants. Dans ce cadre, je tiens à remercier chaleureusement et sincèrement les bureaux qui ont rythmé ma vie étudiante au travers de multiples défis et projets :

Mon bureau de l'AEPG avec qui j'ai partagé tant de moment et qui restera ma première expérience associative.

Mon bureau de l'AGEPI avec qui nous avons créé une association prometteuse et organisé une très belle 2API.

Mon bureau de l'ANEPF, qui restera une expérience hors commun, étant donné de la diversité des projets que nous avons pu effectuer et des personnes que nous avons rencontrées.

Bien évidemment, un grand merci à tous mes amis pour ces magnifiques années. Ces moments resteront gravés dans ma mémoire et je suis très content de vous voir encore régulièrement malgré des choix de parcours différents. Je vous souhaite à tous le meilleur pour le futur.

Olivier, que dire... excepté merci. Merci de m'avoir fait confiance lors de mes débuts en entreprise. Merci de m'avoir donné ma chance à l'issue de mes études. J'ai bien conscience que mon âge aurait pu être rédhibitoire dans beaucoup d'entreprises. Enfin, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de continuer à m'accompagner depuis ces trois ans.

J'en profite pour étendre bien évidemment ces remerciements à toute l'équipe maladies rares Pfizer avec qui je travaille au quotidien dans un cadre chaleureux et de confiance.

A ma famille et spécialement ma maman qui m'a toujours soutenu dans ma vie, surtout dans les moments plus difficiles. Merci de m'avoir toujours supporté dans mes choix étudiants et associatifs.

Enfin, un grand merci à toi, mon cœur. Merci pour ton soutien perpétuel et surtout merci de partager ma vie depuis maintenant 4 ans. Je ne pourrai pas être plus heureux et n'importe en aucun cas ma vie autrement. Ces années ont été formidables et laissent présager des moments encore plus inoubliables.

Table des matières

1. Introduction.....	13
2. L'hémophilie.....	14
2.1. Epidémiologie	14
2.1.1. Mondiale	14
2.1.2. France.....	14
2.2. Etiologie	15
2.2.1. Description des gènes.....	15
2.2.2. Mécanismes mutationnels.....	16
2.2.3. Transmission de l'hémophilie	17
2.2.4. Mutations spontanées	19
2.3. Physiopathologie.....	20
2.3.1. Physiologie de l'hémostase.....	20
2.3.2. Caractéristiques et activation du facteur IX	23
2.3.3. L'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie B.....	24
2.4. Stades de sévérité de la maladie	24
2.5. Symptomatologie et complications cliniques.....	26
2.5.1. Symptomatologie clinique	26
2.5.2. Complications cliniques	26
2.5.3. Infections virales et bactériennes.....	30
2.6. Diagnostic.....	31
2.6.1. Évolution de l'âge au diagnostic des patients hémophiles.....	31
2.6.2. Méthodes diagnostiques	31
2.6.3. Diagnostic prénatal	32
2.7. Prise en charge thérapeutique actuelle.....	32
2.7.1. Modalités de traitement.....	33
2.7.2. Facteurs recombinants et plasmatiques.....	37
2.7.3 Facteurs recombinants à longue durée d'action (46,47).....	37
2.7.4 Substances Actives en développement en hémophilie B (49).....	39
3. Les différents types de thérapie génique.....	40
3.1. Historique.....	40
3.2. Les différentes stratégies de thérapie génique (56).....	42
3.2.1. Suppléer un gène malade (56).....	42
3.2.2. L'édition génomique (56).....	43

3.2.3. Modification de l'ARN (56).....	44
3.2.4. Produire des cellules thérapeutiques par thérapie génique (56).....	44
3.2.5. Virus oncolytiques (56)	44
3.3. Les différents types de vecteurs.....	44
3.3.1. Vecteurs viraux intégratifs (56).....	44
3.3.2. Vecteurs viraux non intégratifs (56)	45
3.3.3. Vecteurs non viraux (56).....	45
4. La thérapie génique en hémophilie B.....	46
4.1. L'hémophilie B, une bonne candidate pour la thérapie génique (61,62).....	46
4.2. Développement clinique de la thérapie génique dans l'hémophilie B.....	46
4.2.1. Des premiers essais balbutiants (61,62).....	46
4.2.2. L'avènement d'un réel espoir pour les patients.....	47
4.2.3. Les premiers essais de phase 2 et 3 en hémophilie B.....	49
4.3.4. Les autres thérapies géniques en développement dans l'hémophilie B (68).....	52
5. Les enjeux et impacts de la thérapie génique dans l'hémophilie B.....	53
5.1. Critères d'efficacité et de tolérance	53
5.2. Enjeux de production, d'emploi et de formation	54
5.3. Enjeux réglementaires et éthiques.....	56
5.3.1. Définition d'une thérapie génique (77,78)	56
5.3.2. Les essais cliniques.....	57
5.3.3. La thérapie génique et ses implications éthiques.....	58
5.4. Enjeux Médico-économiques	60
5.4.1. Modèle actuel	60
5.4.2. Vers un modèle économique adapté à la thérapie génique ?	64
5.4.2.1. Quid du niveau d'ASMR ?	64
5.4.2.2. Quid de la fixation du prix ?.....	66
5.5. Organisation des soins et impact structurel.....	70
5.5.1. Parcours de soins actuel	70
5.5.2. Vers un nouveau modèle de parcours de soins ?.....	71
6. Conclusion.....	73
Bibliographie.....	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des patients hémophiles A selon la sévérité de la maladie et le sexe (p.14)

Tableau 2 : Répartition des patients hémophiles B selon la sévérité de la maladie et le sexe (p.14)

Tableau 3 : Classification des 3 niveaux de sévérité (p.24)

Tableau 4 : Signes radiographiques de l'arthropathie hémophilique (p.28)

Tableau 5 : Les différents types de prophylaxie (p.33)

Tableau 6 : Taux de facteur cible et posologie des facteurs substitutifs chez un patient hémophile sévère sans inhibiteur (p.36)

Tableau 7 : Présentation des facteurs recombinants et plasmatiques utilisés dans l'hémophilie B (p.51)

Tableau 8 : Thérapies géniques en cours de développement clinique dans l'hémophilie B (p.51)

Liste des figures

Figure 1 : Transmission de l'hémophilie (p.18)

Figure 2 : Cascade de la coagulation (p.22)

Figure 3 : Les indications visées par les essais cliniques de thérapie génique (p.41)

Figure 4 : Concentration FIX et épisode de saignement au cours de l'étude (p.47)

Figure 5 : Concentration du FIX au cours des 52 semaines de suivi (p.49)

Liste des abréviations

AAV : Virus adéno-associé (Adeno-associated virus)

AFH : Association Française des Hémophiles

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CCPPRB : Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale

CEESP : Commission évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité Economique des Produits de santé

COMETH : Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des Maladies Hémorragiques

Constitutionnelles

CPP : Comité de Protection des Personnes

CT : Commission de la Transparence

CRC-MHC : Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques

Constitutionnelles

CRH : Centres de Référence Hémophilie

CT-MHC : Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

DICS : Déficits Immunitaires Combinés Sévères

EEE : Espace Economique Européen

EGF : Facteur de croissance épidermique

EMA : Agence Européenne du Médicament

FIV : Fécondation *In Vitro*

FT : Facteur Tissulaire

HAS : Haute Autorité de Santé

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

ITI : Induction de Tolérance Immune

ISP : Intérêt pour la Santé Publique

KDa : KiloDalton

KB : KiloBases

MRP : Procédure de reconnaissance mutuelle

MTI : Médicament de thérapie innovante

Pb : Paires de bases

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

QALY : Quality-Adjusted Life Year

RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

SMR : Service Médical Rendu

TCA : Temps de céphaline activé

TFPI : Inhibiteur de la Voie du Facteur Tissulaire

uPA : activateur du plasminogène de type urokinase

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VTR : Valeur Thérapeutique Relative

1. Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée à l'absence ou à la diminution du taux de concentration d'un ou de plusieurs facteurs de la coagulation. (1)

Dans des conditions physiologiques, le processus de la coagulation est complexe et permet de stopper le saignement, en impliquant de nombreuses protéines activées en cascade, *via* la formation d'un caillot de fibrine solide. Dans un contexte pathologique, l'absence ou la forte diminution de la concentration d'un ou de plusieurs facteurs de la coagulation va engendrer un dysfonctionnement de la cascade et ainsi aboutir à un caillot imparfait. (1)

A ce jour, parmi les nombreux déficits rares en facteurs de la coagulation identifiés, trois types d'hémophilies ont été recensés. L'hémophilie A est liée à un déficit en facteur VIII (FVIII) de la coagulation, l'hémophilie B est secondaire à une déficience en facteur IX (FIX), et l'hémophilie C, encore peu connue, touche des patients présentant un déficit en facteur XI (FXI). Ce dernier type d'hémophilie ne sera pas traité dans le cadre de cette thèse.

La prise en charge thérapeutique repose depuis plus de 20 ans sur l'administration intraveineuse (IV) de facteurs de coagulation de substitution, afin de remplacer le facteur défaillant au sein de la cascade de coagulation. Ces substituts peuvent être des dérivés du sang humain ou des facteurs recombinants, synthétisés selon un procédé de génie génétique. Deux principales modalités de prise en charge sont à différencier, le traitement à la demande et le traitement prophylactique, qui seront détaillées dans la suite de ce travail. (2,3)

Stable depuis de très nombreuses années, la prise en charge thérapeutique des patients hémophiles va être bouleversée dans les prochaines années par le développement de nouvelles solutions thérapeutiques. Les facteurs de substitution à demi-vie prolongée, actuellement disponibles en hémophilie A et hémophilie B marquent le point d'ancrage d'une succession d'innovations thérapeutiques, tels que les anticorps monoclonaux, les anti-TFPI (Inhibiteur de la Voie du Facteur Tissulaire) et la thérapie génique (4). Constituant une innovation de rupture, ce travail a pour vocation d'évaluer et de porter un regard critique sur les différents impacts médicaux, sociétaux et économiques de la thérapie génique en hémophilie B.

2. L'hémophilie

2.1. Epidémiologie

2.1.1. Mondiale

L'hémophilie est une pathologie touchant majoritairement les hommes. Cependant, les femmes peuvent également être atteintes de cette maladie dans certains cas. (1)

L'hémophilie A et B sont classifiées en tant que maladies rares, car leur prévalence respective est inférieure à 1/2 000. La prévalence mondiale de l'hémophilie A oscille entre 1/7 000 et 1/18 000 en fonction des pays, *versus* 1/30 000 et 1/100 000 pour l'hémophilie B. Il est donc intéressant de noter que l'hémophilie A est cinq fois plus répandue que l'hémophilie B.

En ce qui concerne l'incidence mondiale de ces maladies, l'hémophilie A et l'hémophilie B touchent respectivement une naissance de sexe masculin sur 5 000 et 25 000. (1)

2.1.2. France

En France, les données démographiques tenues par le « Réseau France Coag » permettent de classifier le nombre de patients atteints d'hémophilie en fonction de la sévérité de leur pathologie. Cette classification est effectuée en fonction du taux d'activité des facteurs de coagulation VIII et IX selon le type d'hémophilie. (5)

Les pourcentages sont exprimés en fonction des concentrations physiologiques : (6)

- 6 à 40% : Hémophilie mineure
- 1 à 5% : Hémophilie modérée
- < 1% : Hémophilie sévère

Environ 6 400 patients hémophiles A sont actuellement suivis en France, dont 1 994 formes sévères (30%), 847 formes modérées (13%) et 3 626 formes mineures (55%). La majorité de ces cas concerne des hommes (6 113 *versus* 304 femmes) (tableau 1). (5)

Tableau 1 : Répartition des patients hémophiles A selon la sévérité de la maladie et le sexe

Tableau adapté. D'après Réseau FranceCoag - Mise à jour le 18.05.19

	Hémophilie sévère	Hémophilie modérée	Hémophilie mineure	Total
Nombre de patients	1994 (30%)	847 (13%)	3626 (55%)	6417
Age médian (ans)	27.3	29.9	30.1	
Homme	1937	839	3337	6113
Femme	7	8*	289*	304

*Les femmes atteintes d'hémophilie modérée et mineure sont considérées comme conductrices

En ce qui concerne l'hémophilie B, 1349 patients ont été recensés par le réseau France Coag en 2019. Sur l'ensemble de ces patients, 385 présentent une forme sévère, 381 une forme modérée et 723 une forme mineure. A l'instar de l'hémophilie A, cette pathologie touche essentiellement les hommes (1367 *versus* 122 femmes) (tableau 2). (5)

Tableau 2 : Répartition des patients hémophiles B selon la sévérité de la maladie et le sexe

Tableau adapté. D'après Réseau FranceCoag - Mise à jour le 18.05.19

	Hémophilie sévère	Hémophilie modérée	Hémophilie mineure	Total
Patients	385 (26%)	381 (25%)	723 (49%)	1489
Age médian (ans)	30.1	30.3	28.3	
Homme	383	376	608	1367
Femme	2	5*	115*	122

*Les femmes atteintes d'hémophilie modérée et mineure sont considérées comme conductrices

2.2 Etiologie

2.2.1. Description des gènes

Les étiologies des hémophilies A et B sont respectivement liées à la mutation des gènes *F8* et *F9* présents sur le chromosome X. Chacun de ces deux gènes codent pour un facteur de coagulation spécifique, respectivement FVIII et FIX, impliqués dans le processus de l'hémostase.

Le gène *F8*, localisé sur la partie distale du bras long du chromosome X en position Xq28 est composé de 26 exons et s'étend sur 186 kilobases (kb). Il code pour un ARNm de 8 kb qui sera traduit en une protéine composée de 2332 acides aminés. (7,8)

Le gène *F9* est localisé en position Xq27.1. Composé de 8 exons, il s'étend sur 34 kilobases et code pour un ARNm de 1,6 kilobases. La protéine produite, plus petite que la protéine FVIII, est composée de 415 acides aminés. (9)

2.2.2. Mécanismes mutationnels

L'ARNm, obtenu après transcription d'une séquence ADN, est composé d'un grand nombre de nucléotides. Chaque triplette de nucléotide va correspondre à une structure appelée « codon ». Lors de la traduction de la séquence d'ARNm par le ribosome, la majorité des codons vont être traduits en acides aminés. Les enchaînements de ces acides aminés vont constituer des structures moléculaires bien spécifiques, appelées « protéines ». (10) Une modification de la séquence nucléotidique, *via* un mécanisme mutationnel, pourra donc engendrer une modification des codons, de la séquence d'acides aminés et *in fine* altérer la structure protéique. (10)

Plusieurs mécanismes mutationnels peuvent être responsables de modification au sein des séquences nucléotidiques de l'ARNm et aboutir à la production de protéine non fonctionnelle. Dans ce cadre, les travaux menés par le Pr Tengguo Li (2014) sur une cohorte américaine a permis de décrire les principaux types de mutations responsables de l'hémophilie B : (11)

- Faux-Sens (70% des patients) : remplacement d'un nucléotide par un autre nucléotide, engendrant une modification d'acide aminé ;
- Non-Sens (> 10% des patients) : apparition d'un codon de terminaison à la place d'un codon codant ;
- Large délétion : suppression d'au moins 50 paires de bases (pb) ;
- Mutation décalante « Frameshift » : addition ou suppression d'un nucléotide qui engendre un décalage du cadre de lecture.

Il est intéressant de mettre en exergue que la mutation « Faux-Sens » semble engendrer 25% de formes sévères, 50% de formes modérées et 25% de formes mineurs, alors que les trois autres mutations sont essentiellement liées à des formes sévères (>90% des patients). En outre, 32% des patients avec une mutation « Non-Sens » et 50% des patients avec une « Large délétion » présentent des inhibiteurs, alors que cette association n'est pas mise en évidence pour les autres types de mutations. (11)

En outre, les travaux menés par M. Payne AB en 2013 ont porté sur un grand nombre de mutations en hémophilie A, *via* l'extraction de plusieurs bases de données et une revue de la littérature. Les fréquences d'apparition de ces types de mutations sont différentes de celles décrites pour l'hémophilie B : (12)

- Faux-Sens (48,8%) ;
- Non-Sens (11,4%) ;
- Mutation décalante « Frameshift » (23,5%) ;
- Large délétion (5,8%).

Ces travaux ont également permis de mettre en exergue que la fréquence d'apparition des inhibiteurs était différente en fonction du type de mutation (63% dans le cas d'une large délétion *versus* 9% pour une mutation faux-sens). (12)

2.2.3. Transmission de l'hémophilie

Dans la majorité des cas, l'hémophilie est une pathologie transmise de façon héréditaire. Les gènes *F8* et *F9* étant localisés sur le chromosome X, la transmission du gène muté aux garçons hémophiles s'effectue par la mère, qui est alors qualifiée de « conductrice ». (1)

Dans le premier cas évoqué sur la partie gauche de la figure 1, le père est hémophile et donc porteur d'un gène muté sur le chromosome X, alors que la mère est saine et par conséquent non conductrice. Dans ce cadre, les enfants « garçons » ne pourront pas être hémophiles, car le chromosome X transmis par la mère ne présentera pas le gène muté. A l'inverse, les enfants « filles » recevront systématiquement le chromosome X paternel porteur du gène muté. Généralement, les enfants « filles » étant porteuses d'un gène muté et d'un gène non muté ne présenteront pas de phénotype sévère de la maladie. Elles sont alors qualifiées de « conductrices ». (1,13) Il est important de souligner que les patientes porteuses du gène muté peuvent présenter des taux de facteurs de coagulation très différents. En effet, les

concentrations de facteurs seront relativement proches des valeurs physiologiques pour certaines femmes, alors que d'autres, bien que très minoritaires, présenteront des taux très faibles synonymes d'hémophilie sévère. (14)

Ces cas d'hémophilie sévère peuvent résulter d'une inactivation du chromosome X. Ce phénomène a été décrit de façon précise pour la première fois en 1961 par Mary Lyon, qui a mis en exergue les trois éléments suivants : (15,16)

- les cellules de mammifères femelles possèdent un chromosome X activé et un chromosome X inactivé ;
- cette inactivation se déroule lors du développement embryonnaire ;
- l'inactivation est aléatoire et peut aussi bien toucher le chromosome X paternel que le chromosome X maternel.

Ce phénomène permet aisément de comprendre que si l'inactivation du chromosome X non muté touche un grand nombre de cellules, alors les patientes auront un risque important de présenter de faibles taux de FVIII ou FIX, synonymes de phénotype sévère.

Dans le deuxième cas décrit sur la partie droite de la figure 1, la transmission du gène muté sera différente. La mère « conductrice » présente deux chromosomes X, un porteur du gène muté et un autre porteur d'un gène sain. Dans ce cas, les enfants de sexe féminin auront 50% de risque d'être conductrices, alors que les enfants « garçons » auront 50% de risque d'être hémophiles. (13)

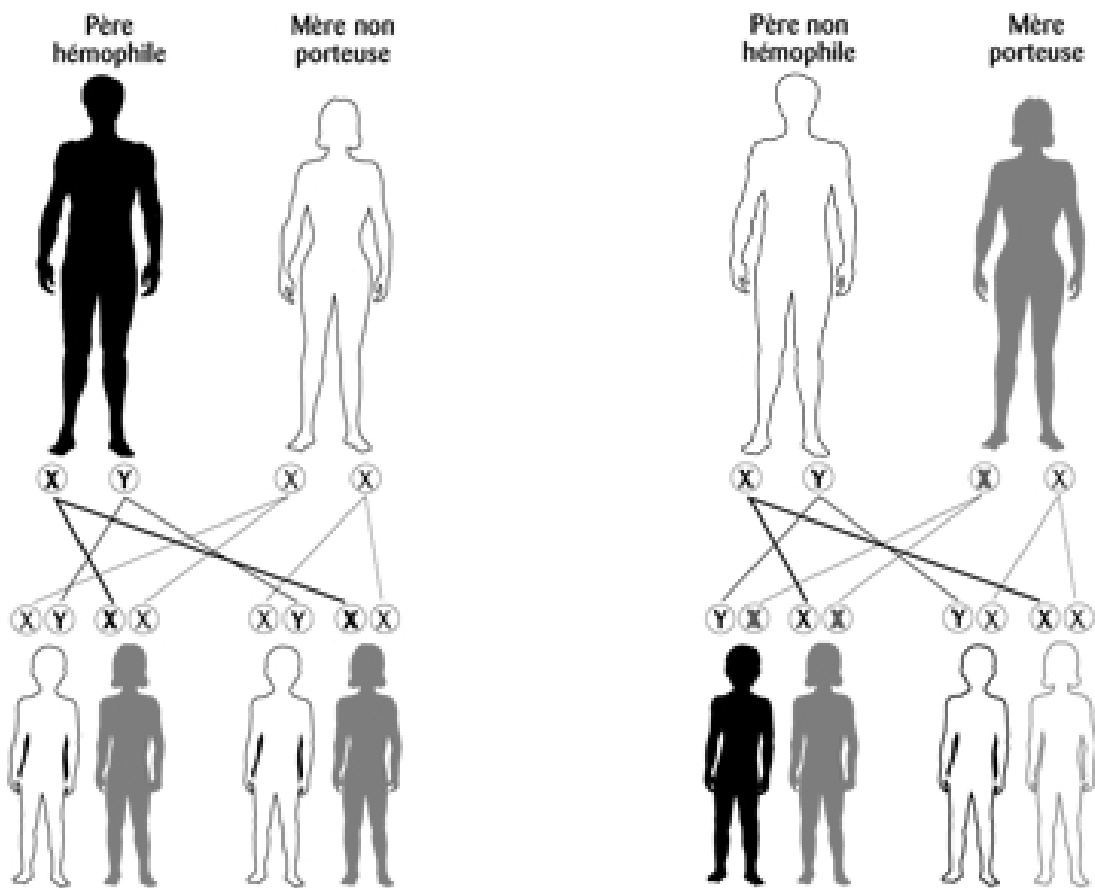


Figure 1 : Transmission de l'hémophilie

D'après la Fédération Mondiale de l'hémophilie, www.wfh.org

2.2.4. Mutations spontanées

Bien que la majorité des cas d'hémophilie soit transmise de manière héréditaire, il est important de souligner que des mutations spontanées « *de novo* » du gène sont à l'origine de 30% des cas. Cette hémophilie est définie comme « acquise », car la notion d'hérédité n'est pas liée au mécanisme d'apparition de la pathologie. De plus, contrairement à l'hémophilie constitutionnelle qui touche très majoritairement les hommes, l'hémophilie acquise est répartie de façon similaire entre les deux sexes. (17)

2.3. Physiopathologie

2.3.1. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est un processus physiologique complexe, mis en place par l'organisme à la suite d'une lésion vasculaire, afin de limiter les pertes sanguines et de cicatrifier une plaie. Cette réaction est adaptée à des plaies de petites tailles ou de tailles modérées, mais ne sera pas suffisante en cas de section d'une artère ou d'une veine de gros calibre.

Cette réaction physiologique, impliquant un grand nombre de mécanismes et de molécules, se décompose en trois phases interdépendantes. L'hémostase primaire, constituée d'une composante vasculaire et plaquettaire, représente la première phase de ce processus et engendre la formation d'un clou plaquettaire. La coagulation plasmatique quant à elle permet de consolider cet agrégat plaquettaire *via* une cascade d'activation enzymatique et d'engendrer la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrinolyse physiologique constitue la troisième phase de ce processus et permet, après cicatrisation de la plaie, la dissolution du caillot de fibrine. (18–20)

2.3.1.1. Hémostase Primaire

Cette première phase, composée de plusieurs étapes, implique de nombreux acteurs tels que les plaquettes, la structure vasculaire et principalement deux protéines : le facteur de Willebrand et le fibrinogène.

Dans un premier temps, la vasoconstriction réflexe du vaisseau lésé permet de réduire considérablement le diamètre du vaisseau et de ralentir le flux sanguin afin de favoriser la stagnation locale des éléments sanguins participant à l'hémostase. Cette vasoconstriction constitue le temps vasculaire et permet de faciliter l'adhésion plaquettaire.

La seconde partie de cette hémostase primaire implique les plaquettes qui vont se lier au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur de Willebrand. Cette adhésion va être suivie d'une phase d'activation plaquettaire, au cours de laquelle les plaquettes vont se contracter, changer de forme et sécréter de nombreuses molécules (ex : adénosine diphosphate, adrénaline). Sous l'impulsion des éléments sécrétés, du calcium et du facteur de Willebrand, les plaquettes vont s'agréger entre elles, fusionner et former un clou plaquettaire instable. (18–20)

2.3.1.2. Coagulation

2.3.1.2.1. Facteurs de coagulation

La coagulation est un processus indispensable à la stabilisation du clou plaquettaire, impliquant en cascade de nombreux facteurs de coagulation, *via* une voie extrinsèque et une voie intrinsèque qui aboutiront à une voie commune. Cette dernière étape engendrera la transformation du fibrinogène en fibrine, sous l'action de la thrombine (Figure 2).

Synthétisés principalement par les hépatocytes et nécessitant pour certains la présence de vitamine K, les facteurs de coagulation circulent dans l'organisme sous forme de proenzymes inactives, dépourvues d'activité enzymatique. A la suite d'une lésion vasculaire et à la mise en place de l'hémostase, ces proenzymes vont s'activer en cascade. Il est important de noter que les facteurs VIII et V sont qualifiés de cofacteurs, car ils ne possèdent pas d'activité enzymatiques (même activés) et ont pour rôle d'accélérer l'interaction entre une enzyme et son substrat. Ces cofacteurs sont activés par la thrombine et dans une moindre mesure par le facteur X *via* un clivage des liaisons peptidiques. (18–20)

2.3.1.2.2. Phase d'initiation

Le facteur tissulaire (FT) est une glycoprotéine membranaire synthétisée par les fibroblastes, non circulante en situation physiologique. Lors d'une lésion vasculaire, le FT est mis en contact avec le sang et va capter les facteurs VII et VIIa (présent à l'état de traces). En agissant en tant que cofacteur, le FT favorise la protéolyse du facteur VII et son activation en facteur VIIa. Le complexe binaire « FT-VIIa » ainsi formé, comprenant également des phospholipides et du calcium, active à son tour les facteurs IX et X. Cette voie de coagulation constitue la voie exogène.

Les facteurs IXa et Xa vont par la suite cliver respectivement les facteurs X et II (prothrombine). (18–20)

2.3.1.2.3. Phase d'amplification

Cette phase se déroule à la surface des plaquettes. La formation de la thrombine va s'auto-amplifier et permettre d'accroître le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes, d'activer le facteur XI (phénomène lent) et les cofacteurs VIII et V.

Une fois activé, le cofacteur Va va se lier et former un complexe avec le FXa, nommé complexe d'amplification ou prothrombinase. Ce complexe est primordial au processus de la coagulation

car il permet d'amplifier considérablement, en présence de calcium, l'activité catalytique de la prothrombinase qui transforme la prothrombine en thrombine. Le co-facteur VIIIa, résultant du clivage du facteur VIII, va former un complexe avec le facteur FIXa afin d'engendrer la formation du complexe de propagation, qui va générer de grandes quantités de FXa. Ce facteur activé engendre la production de thrombine (IIa), indispensable à la fibrinolyse du fibrinogène en fibrine. (18–20)

2.3.1.2.4. Phase de propagation

Le FXIa, activé par la thrombine, permet de convertir à son tour le FIX en FIXa. Bien que minoritaire, il existe une seconde voie d'activation du FXI, impliquant des protéines de la phase contact : le FXII et la prékallikréine.

Au niveau des membranes cellulaires exposées à la phosphatidylsérine, le FIXa va avec le FVIIIa et former le complexe tenase, qui va permettre de catalyser la réaction enzymatique du FX en FXa. Le complexe FXa/FVa va générer d'importantes quantités de thrombine, permettant de cliver de façon massive (ratio 1 : 1000) les fibres de fibrinogènes en fibrine. Spontanément, ces fibres de fibrines vont se polymériser en un gel afin d'agglomérer les thrombocytes.

En présence de calcium, la thrombine va également cliver le FXIII en FXIIIa (transglutaminase plasmatique de 320 KiloDaltons [kDa]). Une fois activée, cette enzyme catalyse la formation de liaisons covalentes entre les chaînes de fibrines adjacentes. (18–20)

2.3.1.3 Fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant de détruire les dépôts fibreux au sein de l'organisme. Ce mécanisme est très important car il permet de protéger l'organisme contre les risques thrombotiques en diminuant la quantité de fibrine dans le sang. Dans le cadre de l'hémostase primaire, cette fibrinolyse permet de lyser et d'éliminer le clou plaquettaire après cicatrisation de la plaie. (21)

Synthétisée par le foie, le plasminogène est un zymogène de 92 kDa, précurseur inactif de la plasmine, présent dans le caillot de fibrine. Sous l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et de l'urokinase (rôle plus modéré), le plasminogène est transformé en plasmine *via* un clivage de la liaison peptidique « Arg561-Val562 ». Synthétisé et stocké dans les cellules endothéliales, le t-PA est sécrété par la paroi vasculaire après stimulation par la thrombine et de nombreux autres facteurs. L'activateur du plasminogène de

type urokinase (uPA) quant à lui, est un zymogène monocaténaire sécrété par les leucocytes qui doit être clivé par la plasmine afin de devenir une protéase active. (21)

La plasmine activée va découper le caillot de fibrine au niveau de ses ponts lysyl et arginyl en plusieurs fragments qui seront éliminés dans la circulation. Ces fragments D-dimères, appelés « produits de dégradation de la fibrine », sont importants car ils témoignent de la présence d'un caillot et de sa dissolution par la plasmine. (21)

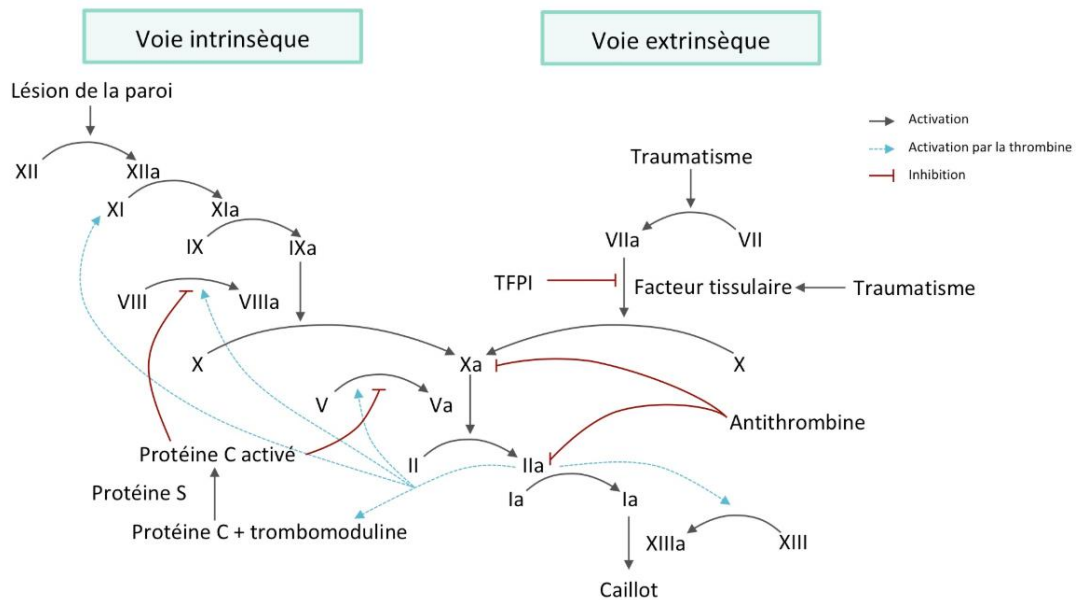


Figure 2 : Cascade de la coagulation

Source : D'après le site internet pharmacomédicale – www.pharmacomedicale.or

Par souci de compréhension, la suite de ce travail portera uniquement sur l'hémophilie B.

2.3.2. Caractéristiques et activation du facteur IX

Le FIX est une protéine vitamine K dépendante synthétisée par les hépatocytes sous forme inactive, précurseur d'une sérine protéase. Après de nombreuses modifications post-traductionnelles, incluant une γ -carboxylation, une phosphorylation, une sulfatation, une hydroxylation partielle et de nombreuses glycosylations, une protéine mature simple chaîne d'une masse moléculaire de 75000 daltons et de 415 acides aminés est synthétisée. Structuellement, cette protéine est composée d'acide aminé « acide carboxyglutamique » sur l'extrémité N-terminal, d'un domaine hydrophobe, d'un domaine de facteur de croissance épidermique 1 (EGF-1), d'un domaine EGF-2, d'un peptide d'activation et d'une protéase sur l'extrémité C-terminal. Le domaine « acide carboxyglutamique », l'EGF-1 et la protéase

présentent respectivement des affinités faibles, modérées et fortes pour les sites de liaisons au calcium. Ces sites de liaison sont primordiaux car les molécules de calcium modifient les propriétés structurales du FIX et lui confèrent une fonction biologique. (22)

Deux clivages protéolytiques successifs au niveau des liaisons peptidiques « Arg145–Ala146 » et « Arg180–Val181 » et le relargage du peptide d'activation effectués par les complexes TF/FVIIa/Ca²⁺ et FXIa/Ca²⁺ engendrent l'activation de la protéine FIX. La protéine FIXa ainsi formée est composée d'une chaîne légère et d'une chaîne lourde reliées par un pont disulfure. Le domaine sérine protéase est situé sur la chaîne lourde. (22)

2.3.3. L'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie B

Les patients atteints d'hémophilie de type B, présentent un déficit en FIX. Ce déficit engendre une coagulation imparfaite et ne permet pas de stabiliser le clou plaquettaire. En effet, le FIX est impliqué tout au long du processus de coagulation et notamment dans la production de fortes quantités de FX *via* le complexe tenase. En cas de déficit en FIX, le patient n'est pas en mesure de générer suffisamment de FX, de thrombine et de fibrine, éléments indispensables à la stabilisation du clou plaquettaire. L'instabilité du clou plaquettaire est d'autant plus forte que le déficit en FIX est sévère. Bien évidemment, il est important de souligner que la stabilisation du clou plaquettaire est plurifactorielle et dépend d'un grand nombre de paramètres.

2.4. Stades de sévérité de la maladie

La classification des patients hémophiles B selon trois stades de sévérité dépend de la concentration physiologique sanguine en FIX. Plus l'activité biologique de ce facteur est faible, plus le phénotype et les manifestations cliniques des patients sont sévères. Le profil hémostatique est considéré comme normal, pour des valeurs biologiques de facteur IX comprises entre 50% et 150%. (23)

Le tableau 3 permet de définir les épisodes hémorragiques associés aux différents stades. Des concentrations comprises entre 5 et 40 UI/dL correspondent à une forme « mineure » et représentent 49% des patients hémophiles B. Le phénotype clinique de ces patients est généralement peu sévère et les épisodes hémorragiques surviennent essentiellement lors de traumatisme majeur ou d'intervention chirurgicale. La forme « modérée », caractérisée par

une activité biologique du FIX entre 1 et 5 UI/dL, représente 25% des patients hémophiles B. Les saignements spontanés chez ces patients, bien que plus fréquents par rapport aux formes mineures, restent occasionnels. Néanmoins, à l’instar des formes mineures, des saignements infracliniques, généralement non détectés par les praticiens, peuvent survenir chez ces patients et engendrer des complications à moyen et long termes. (5,23)

La forme sévère (<1UI/dl) représente 26% des patients et engendre un risque hémorragique plus important. En effet, les saignements spontanés sont plus fréquents, généralement hebdomadaires, et surviennent au niveau des articulations et des muscles. Sur le moyen et le long termes, ces saignements peuvent être à l’origine d’arthropathies hémophiliques et de fractures, synonymes d’un tableau clinique sévère. (5,23)

Tableau 3 : Classifications des 3 niveaux de sévérité de l’hémophilie B

Source : D’après la Fédération Mondiale de l’hémophilie, www.wfh.org

GRAVITÉ	TAUX DES FACTEURS DE COAGULATION	ÉPISODES HÉMORRAGIQUES
Sévère	< 1 IU/dl (< 0,01 IU/ml) ou < 1 % du taux normal	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles, principalement en l’absence de cause hémorragique identifiable
Modérée	1-5 IU/dl (0,01 à 0,05 IU/ml) ou 1 à 5 % du taux normal	Saignement spontané occasionnel ; saignement prolongé lors d’un traumatisme mineur ou d’une intervention chirurgicale
Légère	5-40 IU/dl (0,05 à 0,40 IU/ml) ou 5-<40 % du taux normal	Hémorragie lors d’un traumatisme majeur ou d’une intervention chirurgicale. Le saignement spontané est rare.

Parallèlement aux recommandations internationales, un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) portant sur l’hémophilie a été publié en Octobre 2019. Les stades décrits sont similaires, à l’exception d’une légère différence pour la forme mineure qui est comprise entre 6 et 40%. En outre, le PNDS suggère d’effectuer une analyse génétique moléculaire en complément du diagnostic phénotype, afin d’optimiser la prise en charge des patients (risque développement inhibiteur, conseil génétique,...) (6)

Par ailleurs, le PNDS met en exergue que la sévérité des événements hémorragiques semble liée au taux de facteur basal. (6)

2.5. Symptomatologie et complications cliniques

2.5.1. Symptomatologie clinique

Bien que dépendante du stade de sévérité pathologique, la symptomatologie repose généralement sur des saignements spontanés au niveau des articulations et des tissus mous, des saignements post-chirurgicaux, des ecchymoses et des hématomes. La sévérité de ces manifestations est essentiellement liée à leur localisation, à leur fréquence et au risque de complications fonctionnelles secondaires (6,23). En effet, des épisodes hémorragiques intracrâniens (10 fois plus présents chez les patients hémophiles en comparaison à la population générale) engageront immédiatement le pronostic vital du patient, alors que des saignements au niveau articulaire deviendront handicapants en cas de récurrences. Ces symptômes, pouvant être présents tout au long de la vie des patients, peuvent survenir très tôt lors de la période néonatale (23,24). Avant l'âge de 2 ans, les patients hémophiles sévères peuvent notamment présenter des épisodes hémorragiques, des hématomes superficiels et des hémorragies intracérébrales dans respectivement 81%, 56% et 8% des cas.

Chez l'adulte, certaines complications sont plus fréquentes telles que les hémorragies gastro-intestinales (25%) et les hématuries (21%). (6)

2.5.2. Complications cliniques

2.5.2.1. Hémarthroses

Fréquentes dans le cas d'hémophilie sévère, les hémarthroses correspondent à des épanchements sanguins intra-articulaires constitués de liquide synovial (essentiellement) et de sang, affectant préférentiellement les genoux, les chevilles et les coudes. Etant protégées par les muscles, les autres articulations telles que les épaules, les poignets et les hanches sont moins touchées. Ces saignements sont fréquemment observés chez les patients hémophiles sévères lors de l'apprentissage de la marche avant l'âge de 2 ans ou apparaissent de manière spontanée jusqu'à l'âge adulte. Se traduisant initialement par une sensation de gêne et une amplitude fonctionnelle limitée, les symptômes peuvent rapidement évoluer vers un gonflement, une forte douleur, une chaleur cutanée et une impotence partielle ou totale. Bien que généralement résorbables sous traitement, l'état général de l'articulation peut fortement se dégrader en cas d'hémarthroses répétées. Ces hémarthroses peuvent engendrer de graves atteintes articulaires non réversibles, telles que des synovites ou des arthropathies hémophiliques. (6,25)

2.5.2.2. Synovite

Pouvant être secondaire à une hémarthrose, la synovite aiguë correspond à une inflammation de la membrane synoviale. En cas de mauvaise prise en charge et de saignements répétés, la membrane synoviale peut s'inflammer et s'hypertrophier de manière chronique, et ainsi, engendrer une synovite chronique. Bien que l'amplitude du mouvement soit préservée dans les stades précoces, les atteintes articulaires, l'atrophie musculaire et la perte de mouvement s'accroîtront au fur et à mesure de la synovite chronique, jusqu'à évoluer en une arthropathie hémophilique chronique. Afin de préserver la fonction articulaire, la prise en charge de ces synovites repose sur l'utilisation de facteurs de substitution anti-hémophiliques. Moins fréquente, une synovectomie peut être pratiquée en cas de synovite chronique persistante et de saignements récurrents. (23)

2.5.2.3. Hématomes

Les hématomes peuvent survenir très tôt au cours des 6 à 8 premiers mois et concernent presque la moitié des enfants hémophiles sévères. A l'instar d'autres complications, la gravité des hématomes dépend de leur capacité d'expansion (risque de compression) et de leur localisation. Deux types d'hématomes sont à distinguer, les hématomes superficiels et les hématomes profonds. Généralement sous-cutanés, les hématomes superficiels peuvent toucher les parois thoraciques, abdominales et lombaires. La prise en charge de ces hématomes repose dans un premier temps sur l'utilisation du froid et de la compression. A l'inverse, un apport de facteur anti-hémophilique est nécessaire en cas de compression inefficace ou de localisation à fort risque (langue, abdomen, zone périorbitaire). Touchant généralement les structures musculaires, en particulier les muscles fléchisseurs (psoas, quadriceps), les hématomes profonds peuvent engendrer des douleurs et des œdèmes. En fonction de leur taille et de leur localisation, ces derniers peuvent être associés à des anémies aiguës ou engendrer de graves douleurs et paresthésies en raison de compressions vasculaires ou neurologiques : plexus brachial (creux axillaire), nerf médian ou cubital (risque de syndrome de Volkmann), nerf sciatique. L'hématome du psoas, couramment observé chez les patients hémophiles, peut simuler une crise appendiculaire et entraîner des douleurs abdominales, un flessum de la hanche et des cruralgies. Difficilement distinguable d'une hémarthrose de la hanche dans certaines situations, une échographie permet généralement de confirmer le diagnostic. Des atteintes viscérales au niveau abdominal, peuvent également entraîner des hémorragies sous capsulaire et intra-péritonéale. La prise en charge doit être

précoce par l'apport de facteur anti-hémophilique. En fonction de la localisation de l'hématome, une imagerie permettra de confirmer et d'évaluer la taille de ce dernier. En outre, un traitement par corticoïdes pendant 48h à 72h pourra être mis en place en cas de signes de compression. (6,25,26)

2.5.2.4. Arthropathie hémophilique chronique

Première cause de morbidité chez les patients hémophiles sévères, les arthropathies hémophiliques sont secondaires à de nombreuses hémarthroses répétées au sein d'une même articulation, qualifiée alors d'articulation cible. Ces complications résultent d'une hypertrophie synoviale, de dépôts synoviaux d'hémosidérine et d'une détérioration de la structure cartilagineuse. Les dépôts d'hémosidérine sur la membrane synoviale induisent une prolifération cellulaire et des phénomènes de néovascularisation, engendrant à leur tour une érosion de l'os sous-chondral et des remaniements importants des extrémités osseuses (déminéralisation épiphysaire, pincement de l'interligne, irrégularité des surfaces). Par ordre de fréquence décroissante, ces complications surviennent principalement au niveau des genoux, des coudes et des chevilles, suivies des hanches et des épaules. Dans de cas plus rares, les poignets, les mains et les pieds peuvent également être touchés. Les principaux symptômes de cette complication sont une raideur articulaire, une amyotrophie, une perte de mouvement et une déformation angulaire. De plus, une fibrose va progressivement atteindre la membrane synoviale et la capsule de l'articulation. (23,27)

Afin de suivre l'évolution pathologique de l'arthropathie hémophilique chronique, plusieurs examens d'imagerie complémentaires sont nécessaires. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), en association avec l'échographie, constitue l'examen de choix lors des premiers stades de la pathologie. Cet examen permet d'identifier les premières atteintes et détériorations ostéo-cartilagineuses, telles que les hémarthroses, l'épanchement, l'hypertrophie synoviale et les dépôts d'hémosidérine. La radiographie, bien que présentant plusieurs limites dont une sous-évaluation de l'atteinte articulaire, permet d'objectiver les signes radiographiques (tableau 4) de l'arthropathie hémophilique chronique et caractériser ainsi l'évolution pathologique *via* deux scores : le score d'Arnold-Hilgartner (mesure de la lésion la plus sévère) et le score de Pettersson (sommation de signes radiographiques). (23,27)

Dépendante du stade pathologique et des symptômes, la prise en charge des patients repose sur l'administration de FIX pour prévenir les saignements, d'analgésiques pour lutter contre la douleur, la mise en place d'une physiothérapie afin de maintenir la force musculaire et l'intervention chirurgicale en cas d'incapacité fonctionnelle sévère. (23,27)

Tableau 4 : Signes radiographiques de l'arthropathie hémophilique

Source : adapté de E. Cockenpot, N. Boutry, A. Cotten. *Hémophilie - Chapitre 8. In Elsevier Masson SA; 2013.*

Signes radiographiques de l'arthropathie hémophilique
<ul style="list-style-type: none">• Tuméfaction synoviale, parfois dense• Raréfaction osseuse périarticulaire• Hypertrophie épiphysaire• Pincement articulaire diffus• Erosions marginales bien limitées• Erosion et géodes centrales• Stries d'arrêt de croissance• Troubles de la croissance des os, déformations

2.5.2.5. Pseudotumeurs hémophiliques

Les pseudotumeurs hémophiliques correspondent à des masses kystiques encapsulées pouvant se développer au niveau de l'os, de l'espace sous-périosté ou des tissus mous. Asymptomatiques sur une longue période, ces kystes, constitués de macrophages remplis d'hémosidérine, peuvent atteindre une taille très importante.

Ces complications touchent 1 à 2% des hémophiles sévères et 10% des hémophiles avec inhibiteurs. Les pseudotumeurs peuvent avoir de graves conséquences et engendrer une compression vasculonerveuse, des fractures, des fistules cutanées et intestinales, une surinfection ou une rupture avec choc hémorragique. L'efficacité du traitement par facteurs substitutifs est majorée en cas de pseudotumeurs superficielles et distales datant de moins de 6 mois. Des traitements complémentaires tels que la chirurgie, la radiothérapie ou l'embolisation artérielle peuvent être mis en place en cas de pseudotumeurs sévères (localisation profonde, plus de 6 mois, position proximale). (6,23,27)

2.5.2.6. Fractures

A l'instar des pseudotumeurs hémophiliques, les fractures sont peu fréquentes chez les patients hémophiles et concernent généralement la région supra-condylienne du genou. En cas de fracture avérée, une administration précoce de facteur est recommandée. La durée et la dose du traitement dépendent du taux de facteur initial, du délai de stabilisation de la fracture et d'un éventuel hématome associé. En cas de nécessité, une chirurgie peut être réalisée à condition qu'un traitement substitutif adapté soit mis en place. Une prise en charge par un kinésithérapeute est à envisager lors de la stabilisation de la fracture. (6,23,27)

2.5.3. Infections virales et bactériennes

2.5.3.1. Infections transmises par transfusion

Réelle crise sanitaire et politique dans les années 1980, la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) lors de transfusions de sang contaminé a constitué un traumatisme au sein de la communauté des hémophiles et de l'opinion publique. (23,28) En effet, les premiers facteurs anti-hémophiliques sous forme « cryoprécipité », réelles révolutions dans la prise en charge des patients hémophiles, provenaient du plasma de différents donneurs, dont certains étaient contaminés. Néanmoins, ce risque a quasiment disparu au cours des dernières décennies grâce au développement de facteurs recombinants produits par génie génétique, à la mise en place d'étapes virucides lors du processus de fabrication, à de nouvelles méthodes diagnostiques pour la détection de pathogènes et à un meilleur dépistage du plasma des patients donneurs. (23,29,30)

Aujourd'hui, malgré les nouvelles méthodes de détection, un risque infime reste présent, notamment vis-à-vis des infections par prion et virus non enveloppés (23)

2.5.3.2. Infections bactériennes

Les actes chirurgicaux, les arthroplasties chirurgicales, la ponction de sang au niveau des articulations et la pose de cathéter représentent des facteurs de risque d'infections bactériennes pour les patients hémophiles. Le saignement prolongé peut également engendrer une aggravation d'infection chez le patient. (23)

2.6. Diagnostic

2.6.1. Évolution de l'âge au diagnostic des patients hémophiles

L'âge médian des patients hémophiles B au moment du diagnostic a fortement diminué au cours des dernières décennies, notamment pour les formes mineures de la pathologie. Il était respectivement de 7 mois, 2 ans et 15 ans pour les patients hémophiles sévères, modérés et mineurs dans les années 80-90, *versus* 5 mois, 2 ans et 5 ans dans les années 2000. (31) Cette différence concernant les formes mineures peut s'expliquer par le fait que le diagnostic était généralement posé à la suite d'accidents hémorragiques lors des années 1970, alors que les patients sont majoritairement diagnostiqués du fait de leurs antécédents familiaux depuis les années 2000. (31)

2.6.2 Méthodes diagnostiques

Le diagnostic de l'hémophilie B doit être évoqué en cas d'historique familial de la pathologie ou devant des signes d'appels cliniques typiques apparaissant dès l'enfance, tels que des saignements spontanés, la formation d'hématomes ou d'ecchymoses sans cause apparente ou à la suite de traumatismes mineurs. (23)

Plusieurs tests diagnostiques de l'hémostase primaire et secondaire, reposant sur la numération plaquettaire, le temps de saignement, le temps de prothrombine, le temps de thromboplastine partielle activée et le temps de céphaline activé (TCA), sont généralement réalisés afin d'effectuer un diagnostic différentiel avec d'autres coagulopathies possédant un tableau clinique similaire. (23)

Le dosage du FIX est réalisé en cas de suspicion d'hémophilie et devant un allongement isolé du TCA afin de confirmer le diagnostic et d'évaluer la sévérité. Ce dosage doit également être effectué lors du suivi du traitement. (23)

Deux méthodes de dosage sont disponibles afin de mesurer l'activité du FIX : le dosage chromogénique et le dosage chromométrique. Le dosage chromogénique comprend deux étapes et repose sur une technique colorimétrique dans laquelle l'intensité de la couleur est proportionnelle à l'activité du FVIII et à la quantité de FXa produite. En effet, l'intensité de la couleur dépend de l'activité du complexe FVIII/FIX, responsable de l'activation du FXa. (32) Le dosage chromométrique quant à lui se déroule en une seule étape et mesure le temps de formation d'un caillot sanguin, *via* l'ajout d'un échantillon de plasma du patient dans un

plasma déficitaire en FIX. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'activité par rapport aux valeurs témoins.

Les dosages chromogéniques étant relativement récents pour l'hémophilie B, peu de données sont actuellement disponibles concernant les éventuelles discordances entre ces deux méthodes de dosage. De ce fait, le PNDS met en exergue l'intérêt de coupler ces deux dosages. (6,32)

2.6.3 Diagnostic prénatal

Deux principales méthodes de diagnostic prénatal sont actuellement disponibles pour les couples porteurs d'une mutation responsable de l'hémophilie B et souhaitant effectuer ce type de démarche. (23)

La biopsie des villosités chorales est la méthode la plus utilisée pour ce diagnostic prénatal et correspond à un prélèvement de cellules au niveau des villosités chorales placentaires. Ces cellules portent la même information génétique que le fœtus et permettent de ce fait, de dépister une hémophilie chez le futur enfant. Ce test se réalise sous anesthésie locale, entre la 11 et la 14^{ème} semaine de grossesse.

Plus tardive, l'amniocentèse est généralement pratiquée entre la 15 et la 20^{ème} semaine de grossesse. Cette méthode repose sur le prélèvement du liquide amniotique. Les cellules contenues dans ce liquide sont éliminées par le fœtus et permettent ainsi d'établir ou non le diagnostic. Bien qu'invasives, ces méthodes présentent peu de risque et engendrent une fausse couche dans seulement 1% des cas. (23) En outre, il est important de souligner que certaines familles préfèrent éviter ce risque de transmission et optent pour l'adoption ou d'autres méthodes de conception telles que la fécondation in vitro (FIV), associée ou non à un don d'ovules ou le tri de sperme. (23)

2.7. Prise en charge thérapeutique actuelle

La prise en charge des patients hémophiles repose sur une approche multidisciplinaire, intégrant la sphère médicale, mais également psycho-sociale et scolaire. En fonction de la sévérité et du profil phénotypique de la maladie, de nombreux professionnels de santé tels que l'hématologue, le pédiatre, le chirurgien orthopédiste, le biologiste, le pharmacien, l'infirmier, le kinésithérapeute ou encore le psychologue peuvent être impliqués tout au long

du parcours de soins des patients hémophiles afin d'assurer une prise en charge la plus adaptée possible. (23)

D'un point de vue organisationnel, la prise en charge des patients s'articule grâce à la filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles) *via* le centre coordonnateur de Lyon (Pr Claude Négrier), le centre constitutif de Kremlin-Bicêtre (Pr Roseline D'Oiron) et plusieurs centres de compétences. (33) Les consultations médicales et le suivi des patients s'effectuent au sein des Centres de Référence Hémophilie (CRH), des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC), et du centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CT-MHC), ce qui peut représenter un réel problème logistique pour le patient en fonction de sa localisation géographique. En revanche, la prescription et le traitement peuvent être transmis aux centres hospitaliers non spécialisés, ce qui permet de procéder à une dispensation du traitement par rétrocession hospitalière.

Les modalités de traitement et les schémas thérapeutiques vont grandement différer en fonction du profil phénotypique du patient. Les hémophiles mineurs et modérés seront majoritairement traités à la demande, alors qu'un traitement prophylactique sera initié chez les patients hémophiles sévères. (23)

2.7.1 Modalités de traitement

2.7.1.1. Prophylaxie (23)

La prophylaxie correspond à un traitement préventif *via* l'injection régulière de facteurs recombinants ou plasmatiques pour corriger/diminuer le déficit en FIX et ainsi prévenir l'apparition de saignements chez les patients hémophiles B. Selon la Fédération Mondiale de l'Hémophilie, différents types de prophylaxie sont à distinguer et sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Les différents types de prophylaxie

Source : Fédération Mondiale de l'hémophilie (23)

PROTOCOLE	DÉFINITION
Traitement épisodique («à la demande »)	Le traitement est administré au moment du saignement cliniquement manifeste
Prophylaxie continue Prophylaxie primaire	Le traitement continu* régulier est entamé en l'absence de maladie articulaire ostéocartilagineuse reconnue, déterminée par un examen physique ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième manifestation clinique de saignement des grosses articulations et l'âge de trois ans**.
Prophylaxie secondaire	Le traitement continu* régulier est entamé après deux saignements, voire plus, des grosses articulations** et avant l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des techniques d'imagerie.
Prophylaxie tertiaire	Le traitement continu* régulier est entamé après l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des radiographies rectilignes des articulations concernées.
Prophylaxie intermittente (« périodique »)	Le traitement est administré pour prévenir le saignement durant une période de 45 semaines, au maximum, par an.

Le PNDS de 2019 précise que plusieurs autres situations sont à prendre compte dans le cadre de la prophylaxie secondaire : « *Les enfants de moins de 3 ans ayant présenté plus de 3 hémarthroses, tous les enfants de plus de 3 ans ayant eu une ou plusieurs hémarthroses et non traités en PLD, ou les enfants de plus de 3 ans n'ayant pas encore eu d'hémarthrose mais ayant un contexte familial ou social défavorable pour la prévention et la prise en charge précoce des accidents hémorragiques* ».

Par ailleurs, afin d'harmoniser les pratiques au niveau national, le PNDS en 2019 et la COMETH en 2009 ont émis des recommandations concernant les modalités d'initiation de traitement chez les populations pédiatriques sévères sans inhibiteur : (6,34)

- Palier 1 : 70 UI/kg 1 fois par semaine ;
- Palier 2 : 50 UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes) ou 50 UI/kg toutes les 96 h ;
- Palier 3 : 50 UI/kg toutes les 72 h.

Ces recommandations s'appliquent aux facteurs recombinants conventionnels et devront être adaptées aux traitements à longue durée d'action.

Chez l'adulte, le PNDS précise qu'aucune recommandation n'est actuellement disponible chez les patients sévères sans inhibiteur. Cependant, plusieurs études démontrent une réduction des atteintes articulaires et une amélioration de la qualité de vie lors de prophylaxies secondaires et tertiaires (6,35,36). Les experts du PNDS mettent en exergue que la mise en

place d'une prophylaxie chez l'adulte nécessite une discussion avec l'hématologue du centre spécialisé et la prise en compte des complications du patient (comorbidités, état artriculaire, état veineux, qualité de vie, mode de vie).

2.7.1.2. Traitement à la demande ou épisodique

Le traitement à la demande est un traitement curatif utilisé lors d'accidents hémorragiques. Cette modalité thérapeutique a pour objectif d'arrêter un saignement avec une efficacité immédiate, notamment lorsque l'hémorragie n'a pu être stoppée par des moyens hémostatiques locaux. La première injection doit être effectuée dès apparition des symptômes évocateurs d'un saignement et le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition complète des symptômes. Contrairement au traitement de substitution prophylactique, ce traitement ne permet pas d'obtenir un effet prolongé, ni d'éviter la répétition des saignements. (6,23,37)

Comme décrit dans le tableau 6, les posologies et les taux de facteurs cibles chez les patients sévères ne présentant pas d'inhibiteur sont dépendants du risque hémorragique et du type de chirurgie. (6)

Tableau 6 – Taux de facteur cible et posologie des facteurs substitutifs chez un patient hémophile sévère sans inhibiteur.

Source : D'après le Protocole National de Diagnostic de Soins (2019)

Niveau du risque hémorragique/ type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de FVIII à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours) pour les médicaments à demi vie standard
Risque hémorragique mineur : hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	30-50	A titre indicatif : 15 à 20 UI/kg* Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	50-80	A titre indicatif : 25 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-110	A titre indicatif : 50 à 70 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 8, 12 puis 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du FVIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)

2.7.1.3. Induction de la tolérance immune

Certains patients sont à risque de développer des inhibiteurs lors de leur traitement substitutif par des facteurs recombinants. Cette réaction immunitaire peut engendrer l'élimination des facteurs recombinants administrés chez 1 à 6% des patients atteints d'hémophilie B. Les patients avec inhibiteurs présentent généralement une augmentation du nombre de saignements, une apparition plus précoce d'arthropathie hémophilique, une qualité de vie détériorée et une mortalité accrue en comparaison aux patients sans inhibiteur. (6,23,38)

La prise en charge de ces inhibiteurs va être différente en fonction de leur taux. En effet, si le patient présente un titre faible d'inhibiteurs, la prise en charge va reposer sur l'injection de fortes doses de concentré de facteur afin de saturer les inhibiteurs et ainsi assurer l'effet coagulant attendu. Si le patient présente un titre élevé d'inhibiteurs, un protocole d'induction de la tolérance immune (ITI) pourra être mis en place. (23,38)

L'ITI est un traitement contraignant, lourd et onéreux. Il a pour objectif d'éliminer les inhibiteurs chez les patients et d'obtenir par conséquent un meilleur contrôle des saignements. Cette stratégie thérapeutique repose sur l'injection répétée de FIX par voie intraveineuse. Bien que mal défini, le PNDIS précise que l'ITI semble activer plusieurs mécanismes vis-à-vis de l'antigène : une anergie des cellules T effectrices, une apoptose des cellules B mémoires et le développement de cellules T régulatrices ou d'un réseau d'anticorps anti-idiotypique. L'ITI est malheureusement peu efficace chez les patients atteints d'hémophilie B. (6,23,38)

Enfin, en cas d'échec aux stratégies thérapeutiques susmentionnées, l'administration d'agents by-passant de type Novoseven® ou Feiba® permettent de rétablir la coagulation en agissant sur d'autres voies de la coagulation. Néanmoins, ces traitements présentent des demi-vie courtes et ne peuvent être utilisés en continu, ce qui expose le patient à des risques d'hémorragies. De plus, ces médicaments sont très onéreux. (39,40)

Bien que l'apparition d'inhibiteurs puisse fortement altérer la prise en charge des patients, cette problématique reste peu fréquente (1 à 6%) chez les patients atteints d'hémophilie B. (6)

2.7.2. Facteurs recombinants et plasmatiques

Le tableau 6 ci-dessous présente les facteurs de substitution les plus fréquemment utilisés en France et ayant reçu à ce jour une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour chaque spécialité, le laboratoire, la date d'obtention de l'AMM, la dénomination commune internationale, le type de facteur et le mode de fabrication sont indiqués. Les facteurs recombinants à longue durée d'action seront quant à eux présentés dans une partie spécifique.

Tableau 6 : Présentation des facteurs recombinants et plasmatiques utilisés dans l'hémophilie B (41–45)

Nom de spécialité	BENEFIX®	BETAFACT®	RIXUBIS®	MONONINE®	OCTAFIX®
Laboratoire	Pfizer	LFB*	Baxalta (Shire)	CSL Behring	Octapharma
Date AMM	1997	1994	2014	2007	2003
Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nonacog alpha	Facteur IX de coagulation humain	Nonacog gamma	Facteur IX de coagulation humain	Facteur IX de coagulation humain
Type de facteur	Facteur recombinant	Facteur de coagulation humain	Facteur recombinant	Facteur de coagulation humain	Facteur de coagulation humain
Fabrication	Dérivés d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO)	Plasma issu de dons humains	Dérivés d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO)	Plasma issu de dons humains	Plasma issu de dons humains

*Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies

2.7.3 Facteurs recombinants à longue durée d'action (46,47)

En 2016, deux médicaments ont obtenu une AMM pour l'indication suivante : « *le traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B* ».

En comparaison aux facteurs plasmatiques et recombinants mentionnés précédemment, ces deux facteurs présentent une demi-vie élevée, permettant d'augmenter l'intervalle de temps entre deux injections. Pour Idelvion®, cette augmentation de la demi-vie s'explique par une protéine de fusion liant des FIX recombinants et des molécules d'albumine.

Cette technologie engendre un retard dans la dégradation lysosomale de l'albutrepenonacog, permettant de maintenir plus longtemps cette molécule dans la circulation sanguine *via* un phénomène de recyclage intracellulaire. La demi-vie augmentée de Alprolix® repose également sur une protéine de fusion associant un FIX humain et un fragment Fc d'une immunoglobuline humaine IgG1 recombinante.

En fonction de la sévérité de la maladie et du profil phénotypique des patients, ces traitements peuvent être injectés selon les schémas posologiques suivants :

- Idelvion® : 35 à 50 UI/kg une fois par semaine ou 75 UI/kg tous les 10 ou 14 jours ;
- Alprolix® : 50 UI/kg une fois par semaine ou 100 UI/kg tous les 10 jours.

Bien que des injections plus rapprochées semblent nécessaires chez les jeunes enfants actifs et les sportifs, les délais entre chaque injection sont supérieurs à ceux des facteurs recombinants et plasmatiques conventionnels qui nécessitent généralement des injections pluri-hebdomadaires.

Dans la synthèse d'avis de la commission de la transparence de 2017, la Haute Autorité de Santé (HAS) mentionne que « *l'efficacité hémostatique en prophylaxie au long cours, en traitement à la demande, ainsi qu'en prophylaxie chirurgicale a été au moins égale à celle attendue avec les facteurs IX actuellement disponibles dans ces populations* ». Après de longues négociations avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), le prix du traitement Alprolix® a été publiée au Journal Officiel du 16 février 2018. Le prix d'Idelvion® n'a quant à lui toujours pas été publié.

A titre informatif, le traitement Refixia® a également obtenu une AMM centralisée en 2016, mais son évaluation par la HAS n'a été pas concluante (service médical rendu [SMR] insuffisant). (48)

2.7.4 Substances Actives en développement en hémophilie B (49)

2.7.4.1 ARN interférents

Le mécanisme d'action de ce type de molécule repose sur l'utilisation d'un ARN interférent ciblant l'ARN messager de l'antithrombine. En se liant à l'ARN messager, cette molécule va supprimer la synthèse de la protéine antithrombine au niveau hépatique et ainsi bloquer les activités inhibitrices de cette protéine sur la thrombine.

Fitusiran[®] est actuellement la molécule la plus avancée sur le plan du développement clinique. Lors des essais de phase 2, cette molécule a été administrée par voie sous-cutanée toutes les 1 à 4 semaines chez des patients hémophiles A et B. Il est malheureusement important de souligner qu'un décès a été signalé. (50)

2.7.4.2 Anti-TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)

Concizumab[®] est un traitement anti-TFPI ayant présenté des résultats positifs lors d'un essai clinique de phase 2. (51) Cette molécule est un anticorps monoclonal humanisé possédant une affinité élevée pour le domaine KPI-1 du TFPI. En se liant à ce domaine, cette molécule empêche le FXa de se lier au TFPI, inhibant ainsi la formation du complexe "TF-FVIIa" et par conséquent engendre une augmentation de la synthèse du complexe tenase et de la thrombine. Du fait de son mode d'action, Concizumab[®] permet d'agir sur l'hémophilie A et B. Deux phases 3 sont actuellement en cours et portent respectivement sur des patients avec inhibiteurs et des patients sans inhibiteur. (52)

Il est important de souligner que d'autres traitements anti-TFPI sont également en cours de développement clinique, tels que le Marstacimab[®] (phase 3) et le BAY 1093884 (phase 2). (53,54)

3. Les différents types de thérapie génique

3.1. Historique

L'histoire de la thérapie génique remonte aux années 1960 et est fortement liée à celle de la génétique et de la biologie moléculaire. En effet, les chercheurs ont commencé à s'intéresser à l'utilisation de virus comme vecteurs de thérapie génique, secondairement à la compréhension des mécanismes physiopathologiques liés à l'expression des gènes, ainsi qu'à une meilleure connaissance des génomes viraux et des méthodes de recombinaison génétique. (55,56)

A partir des années 1980, deux types de vecteurs ont été identifiés : les rétrovirus et les vecteurs associés à l'adénovirus (AAV).

- Les rétrovirus ont la capacité d'intégrer leur génome au sein des cellules cibles, ce qui permet d'obtenir l'expression d'un « gène d'intérêt thérapeutique » qui perdurera au cours des divisions cellulaires. Ainsi, ces vecteurs ont été utilisés dès les années 1980-1990 chez les souris et ont permis une expression durable du gène d'intérêt.
- Les AAV sont capables de cibler tout type cellulaire et leur matériel génétique peut perdurer de manière stable sous la forme d'un épisode non intégré. A l'inverse des rétrovirus, ces vecteurs ne peuvent pas se répliquer et sont par conséquent adaptés au ciblage de cellules à faible propriété mitotique.

Les premiers essais thérapeutiques chez l'homme se sont soldés par un grand nombre d'échecs dans les années 1990 et ont conduit à la rédaction de recommandations spécifiques émises par les Professeurs Orkin et Motulsky en 1995, afin d'encadrer au mieux l'utilisation de ces nouvelles thérapies. Ce rapport précisait notamment que l'utilisation de la thérapie génique devait reposer sur une approche multidisciplinaire et respecter certaines conditions telles que la connaissance physiopathologique de la maladie, l'expression à un niveau stable de la protéine thérapeutique et l'absence de génotoxicité. (55–57)

Dans les années 2000, la thérapie génique *ex vivo* a connu ses premiers succès dans le cadre de la prise en charge de patients atteints de déficits immunitaires combinés sévères (DICS). Ce groupe de maladies héréditaires repose sur l'absence de développement de lymphocytes T et peut être mortelle dès les premières années de vie sans prise en charge appropriée. (57)

Parmi ce groupe de maladies, le DICS lié à l'X a été considéré comme une pathologie candidate à la thérapie génique pour plusieurs aspects : la connaissance des gènes mutés, l'accès aux cellules cibles, le ciblage possible des précurseurs hématopoïétiques, l'importante capacité d'expansion des précurseurs traduits et la longue durée de vie des lymphocytes T. (57)

Via un vecteur rétroviral murin dérivé, des patients ont pu être traités par transfert *ex vivo* du gène γc dans leurs précurseurs médullaires CD34+. Les lymphocytes T ainsi obtenus ont pu diversifier leur récepteur pour l'antigène cible au cours de leur différenciation. Cette technique a permis une correction stable du déficit immunitaire chez la plupart des patients. Néanmoins, il est important de souligner que cette thérapie a également engendré des processus leucémiques, avec prolifération clonale de lymphocytes T différenciés, chez deux enfants traités pour DICS lié à l'X. Ce processus pathologique est lié à une mutagenèse insertionnelle au niveau d'un proto-oncogène, ayant engendré une dérégulation du génome cellulaire et donc une expression aberrante de la protéine LMO-2. La surexpression de cette protéine semblerait être liée à des cas de leucémie aiguë lymphoblastique. Le mécanisme responsable de cette oncogenèse a pu être corrigé par une modification des vecteurs, consistant à remplacer l'élément dit « *enhancer* » des extrémités du génome viral par un promoteur du gène d'intérêt thérapeutique. (55–57)

A la suite de ces premières applications thérapeutiques et grâce à l'utilisation de nouveaux vecteurs dérivés des lentivirus, la thérapie génique *ex vivo* s'est étendue à d'autres types de pathologies telles que les maladies héréditaires du système nerveux (ex : adrénoleucodystrophie, leucodystrophie métachromatique) et les cancers (ex : leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie lymphoïde chronique). (55)

La thérapie génique *in vivo*, quant à elle, a été utilisée au cours des années 2000 pour des maladies héréditaires et généralement monogéniques, telles que l'hémophilie B et les rétinopathies héréditaires. (56)

D'après l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 2 000 essais cliniques portant sur la thérapie génique ont été conduits depuis 1989 et 700 sont actuellement en cours dans le monde. Plus de 65% des essais ont été réalisés dans le domaine de l'oncologie et 11% concernent des maladies monogéniques (Figure 3). (56)

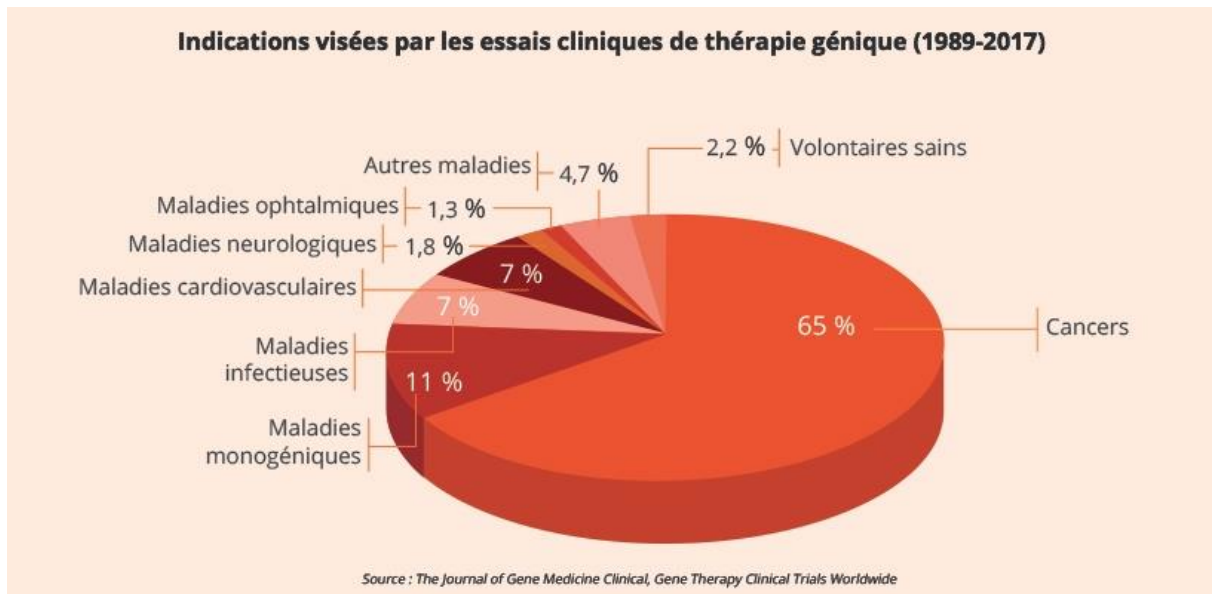


Figure 3 : Les indications visées par les essais cliniques de thérapie génique (56)

3.2. Les différentes stratégies de thérapie génique (56)

Au cours des différents protocoles de recherche et essais cliniques, plusieurs méthodes de thérapie génique ont été développées. Bien que certaines publications ne différencient que les techniques « *ex vivo* » et « *in vivo* », il a été choisi de s'appuyer sur la classification de l'INSERM dans le cadre de ce travail.

3.2.1 Suppléer un gène malade (56)

Il s'agit de la première technique développée en thérapie génique. Elle cible généralement les maladies monogéniques et permet de remplacer une protéine déficiente ou non fonctionnelle qui est à l'origine de la pathologie. Cette méthode repose sur l'utilisation d'un vecteur et consiste à introduire un gène fonctionnel dans la cellule cible, afin d'aboutir à la production de la protéine d'intérêt. Le nouveau gène thérapeutique ne modifie pas le gène déficient mais vient s'ajouter au patrimoine génétique des cellules.

A l'heure actuelle, deux méthodes peuvent être utilisées :

- *In vivo* : le gène thérapeutique est directement introduit *via* un vecteur dans l'organisme du patient afin d'agir sur l'organe à traiter. Cette technique nécessite de très importantes doses de vecteurs et peut être utilisée pour des maladies musculaires, cardiaques, respiratoires ou neurologiques.
- *Ex vivo* : le gène thérapeutique est tout d'abord introduit dans un vecteur viral. Des cellules, généralement souches, sont prélevées chez le patient et mises en culture avec le vecteur viral afin d'effectuer le transfert de gènes. Une fois modifiées, ces cellules peuvent être réinjectées aux patients. Cette méthode présente plusieurs avantages : moins de vecteurs utilisés, meilleur contrôle des différentes étapes, diminution de la dispersion du traitement dans les organes non ciblés. Elle est notamment utilisée pour le traitement des maladies hématologiques.

A ce jour, plusieurs médicaments utilisant ces mécanismes d'action sont déjà commercialisés en Europe tels que Luxturna® (*in vivo*) indiqué dans les dystrophies rétiniennes héréditaires résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 ou le Strimvelis® (*ex vivo*) indiqué dans le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase.

3.2.2 L'édition génomique (56)

Cette méthode permet de réparer et d'effectuer des modifications génétiques ciblées dans tout type de cellule. Elle repose sur l'utilisation de ciseaux moléculaires spécifiques appelés nucléases et sur l'importation d'un segment d'ADN permettant la réparation du génome. Les méganucléases, les nucléases à doigts de zinc, les TALENs (transcription activator-like effector nuclease) et les CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) correspondent aux principaux ciseaux moléculaires utilisés à ce jour. Bien que peu utilisés avant les années 2010, l'arrivée du CRISPR-Cas en 2012 a permis d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. A ce jour, plus de 9000 publications ont été effectuées sur cette technique.

(58)

3.2.3 Modification de l'ARN (56)

Utilisée notamment dans la myopathie de Duchenne, l'amyotrophie spinale ou la polyneuropathie amyloïde familiale liée à la transthyrétine, cette technique repose sur la modulation de l'épissage de l'ARN. De petits oligonucléotides anti-sens injectés au patient vont venir se fixer sur l'ARN messager (transcrit à partir d'un gène muté) et modifier son épissage afin que ce dernier puisse être traduit en protéine fonctionnelle.

3.2.4 Produire des cellules thérapeutiques par thérapie génique (56)

Cette méthode permet d'associer la thérapie génique et la thérapie cellulaire afin de modifier génétiquement certaines cellules et leur donner de nouvelles propriétés thérapeutiques. Cette technique est utilisée pour les très prometteuses CAR-T cells dans le domaine du cancer. Chez des patients atteints de leucémies, les lymphocytes T peuvent être prélevés et modifiés afin d'exprimer un récepteur chimérique, permettant de reconnaître l'antigène CD19 des cellules malignes. Ainsi, une fois réinjectés chez le patient, ces lymphocytes T permettent de détruire spécifiquement les cellules malignes.

Basé sur cette technique, les médicaments Kymriah® et Yescarta® sont notamment indiqués pour le traitement de « 3^{ème} ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute ». Il est à noter que Yescarta® présente également une indication en « 3^{ème} ligne pour le lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute » (59,60)

3.2.5 Virus oncolytiques (56)

Ces virus sont génétiquement modifiés afin d'infecter et de détruire les cellules tumorales. Dérivé d'une souche d'herpès, Imlygic® repose sur cette méthode et est indiqué dans le traitement « chez l'adulte du mélanome non résecable métastatique sans atteinte osseuse, cérébrale, pulmonaire ou d'autres organes internes ».

3.3. Les différents types de vecteurs

3.3.1. Vecteurs viraux intégratifs (56)

Ces vecteurs permettent de transporter un gène thérapeutique et ont la capacité d'intégrer leur ADN dans le génome de la cellule hôte. De ce fait, en cas de division cellulaire, le gène sera transmis aux cellules filles. Les rétrovirus et les lentivirus appartiennent à cette famille de vecteurs et ont la capacité de transporter des gènes de 8 kb.

3.3.2. Vecteurs viraux non intégratifs (56)

Ces vecteurs sont notamment utilisés pour des cellules post-mitotiques, car ils n'ont pas la capacité d'intégrer leur génome dans les cellules hôtes. L'expression du gène thérapeutique disparaît avec la mort de la cellule. Étant donné leur non intégration dans le génome, ces vecteurs présentent moins de risque *in vivo* que les vecteurs intégratifs. Ils sont représentés majoritairement par les adénovirus associés (AAV). Néanmoins, ces vecteurs présentent plusieurs limites. D'une part, ils ne peuvent transporter que des gènes thérapeutiques dont la taille est inférieure à 5 kb. D'autre part, la population générale étant exposée à des AAV sauvages, un nombre important de patients présentent des anticorps dirigés contre ces virus. Par conséquent, à cause de cette réaction immunitaire, l'utilisation de ces vecteurs pourrait être limitée dans certains cas à une seule injection. Afin de palier à cette problématique, les chercheurs et les industriels diversifient les capsides de ces virus pour augmenter le nombre de sérotypes. Afin de diminuer cette réaction humorale, des traitements immunomodulateurs peuvent également être associés à l'injection de ces produits. Une forte homologie pouvant exister entre les différents sérotypes d'AAV, des questions restent en suspens concernant une éventuelle réactivité croisée entre ces sérotypes.

3.3.3. Vecteurs non viraux (56)

Actuellement moins efficaces, ces vecteurs se perfectionnent constamment. Dans le cadre d'injections *in vivo*, ces vecteurs permettent des injections directes d'ADN et sont protégés des nucléases *via* des modifications chimiques ou un plasmide. En outre, la lipofection reposant sur l'association du gène thérapeutique avec des lipides cationiques est une autre méthode permettant de favoriser l'entrée du gène dans la cellule hôte. Sur le plan *ex vivo*, d'autres techniques reposant sur l'utilisation des champs électriques peuvent être mises en place, telles que la nucléofection et l'électroporation.

4. La thérapie génique en hémophilie B

4.1. L'hémophilie B, une bonne candidate pour la thérapie génique (61,62)

Du fait de ses caractéristiques, l'hémophilie B semble être une bonne candidate à la thérapie génique. D'une part, l'hémophilie B est une maladie monogénique qui nécessite le remplacement d'un seul gène. D'autre part, la taille de l'ADNc du FIX étant relativement modérée (1400 nucléotides), un transport de ce gène par l'AAV est tout à fait possible. Enfin, le FIX est produit au niveau hépatique, organe facilement accessible pour les vecteurs AAV qui présentent un tropisme hépatique. Par ailleurs, bien que des discordances peuvent exister entre les différentes méthodes de dosage du FIX, la concentration de ce facteur peut aisément être suivie dès les premiers jours de traitement, ce qui permet d'évaluer l'efficacité de la thérapie génique dans la pratique clinique.

4.2. Développement clinique de la thérapie génique dans l'hémophilie B

4.2.1 Des premiers essais balbutiants (61,62)

Les premiers essais ont débuté dès les années 1990, avec des résultats peu probants à Shanghai en 1991. A la suite de travaux réalisés chez le modèle animal (généralement canin), de nombreux essais cliniques de phase 1 ont été réalisés. Plusieurs types de vecteurs tels que les adénovirus, les AAV et les rétrovirus, ciblant les cellules musculaires ou le foie, ont été utilisés. Un promoteur spécifique du foie était généralement inclus dans ces différents vecteurs et leur administration était effectuée *via* la veine portale. (61,62)

Au cours de ces essais cliniques, de nombreuses problématiques ont été soulevées : réactions immunitaires contre le vecteur utilisé, expression trop faible du gène d'intérêt thérapeutique, concentration de FIX insuffisamment élevée, expression du transgène limitée dans le temps, réaction immunitaire envers le facteur de coagulation (liée au fait que ce dernier soit reconnu comme du non-soi). (61,62)

4.2.2. L'avènement d'un réel espoir pour les patients

4.2.2.1 Etude St Jude/UCL - Suivi de 6 à 16 mois (61,62)

En décembre 2011, une équipe anglo-américaine de l'*University College London Cancer Institute* et du *St Jude Children's Research Hospital* de Memphis a réalisé une étude clinique de phase 1/2 chez six patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie B (FIX < 1%). Un gène fonctionnel codant pour la protéine FIX a été encapsidé dans un AAV8 avec un promoteur LP1 spécifique du foie, afin de former le transgène « scAAV2/8-LP1-hFIXco ». Le sérotype 8 du AAV a été préféré au sérotype 2 pour deux raisons principales : 1) ce type de vecteur présente une séroprévalence dans la population générale inférieure à celle de l'AAV2 (25% *versus* 60%), et 2) il possède un fort tropisme hépatique ce qui permet une injection par voie veineuse périphérique, contrairement à l'AAV2 qui doit être administré *via* l'artère hépatique.

Les six patients ont été répartis en trois groupes selon la dose de vecteur administrée : « dose faible » (2×10^{11} vg/kg), « dose intermédiaire » (6×10^{11} vg/kg), « dose élevée » (2×10^{12} vg/kg). Il est important de souligner que les vecteurs ont été administrés sans injection concomitante de traitement immunosuppresseur.

Au cours du suivi, les patients ont présenté des taux de FIX compris entre 2 et 11%. De plus, quatre patients ont pu stopper leur injection prophylactique de FIX et n'ont pas présenté d'hémorragie spontanée. Les deux autres patients (1 dose faible, 1 dose intermédiaire) ont pu espacer leur injection prophylactique.

Sur le plan de la tolérance, aucune réaction immunitaire dirigée contre le facteur IX n'a été mise en évidence. Une élévation des concentrations sériques de transaminases a été notifiée chez les deux patients ayant reçu des doses élevées de vecteurs. Cette élévation était liée à la présence de lymphocytes T dirigés contre la capsid de l'AAV8 pour un des deux patients. Une injection de glucocorticoïdes a permis de normaliser rapidement les concentrations des enzymes hépatiques.

4.2.2.2 Etude St Jude/UCL - Suivi jusqu'à 3 ans (63)

Entre 2011 et 2012, quatre nouveaux patients ont été inclus dans le groupe « dose élevée » avec une injection de 2×10^{12} vg/kg. Après un suivi moyen de 3,2 ans dans les trois groupes, le taux de FIX était compris entre 1 et 6%, avec une relation dose-dépendante : $1,8 \pm 0,7\%$ pour le groupe « dose faible », $2,5 \pm 0,9\%$ pour le groupe « dose intermédiaire » et $5,1 \pm 1,7\%$ chez le groupe « dose élevée ». La quantité totale de FIX utilisée sur une année et le taux annuel de saignement ont diminué d'au moins 90% (Figure 4).

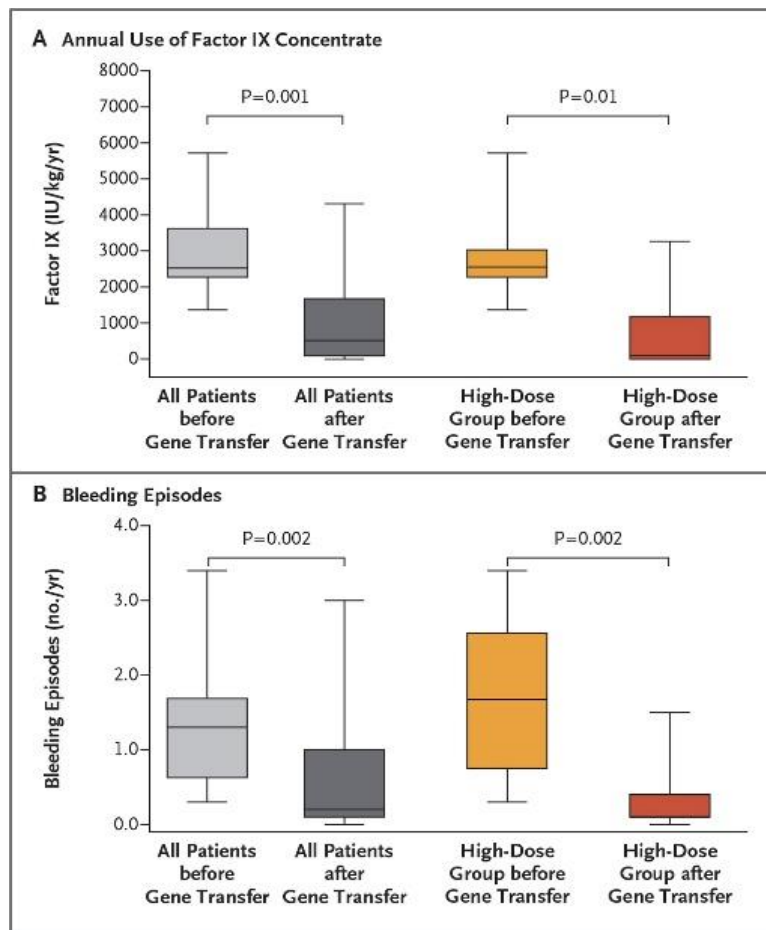


Figure 4 : Comparaison des concentrations en FIX et des épisodes de saignement survenus au cours de l'étude chez les patients atteints d'hémophilie B selon la dose de transgène « scAAV2/8-LP1-hFIXco » reçue (63)

Source : Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EGD et al. 2014;371(21):1994-2004

A l'instar de l'étude à court terme, aucune augmentation d'anticorps anti-FIX n'a été mise en évidence. A l'inverse, initialement de 11 ± 6 UI/mL, la concentration des anticorps anti-AAV8 IgG a augmenté jusqu'à une valeur moyenne de 87 ± 175 UI/mL à 13 semaines.

Cette élévation s'est notamment traduite par une augmentation de la concentration d'alanine aminotransférase (ALAT) jusqu'à 86 IU/L en moyenne entre les 7^{ème} et 10^{ème} semaine de suivi chez 4 des 6 patients traités dans le groupe « dose élevée ». Un traitement par prednisolone avec une dose initiale de 60mg a permis de normaliser les concentrations d'ALAT après une durée médiane de 5 jours (valeurs extrêmes : 2 à 35).

Il est intéressant de souligner que les anticorps ciblant les autres sérotypes d'AAV ont faiblement augmenté après administration du transgène, ce qui pourrait laisser suggérer une faible réactivité croisée entre les différents sérotypes d'AAV.

Ces données à 3 ans permettent de confirmer les résultats d'efficacité et de tolérance obtenus à court terme. Bien que favorables et prometteuses, ces données n'ont pas permis d'obtenir des concentrations de FIX supérieures à 5% pour le groupe « doses élevées ». Or, comme évoqué précédemment, une concentration de FIX inférieure à 40% (seuil hémophilie mineure) pourrait engendrer des risques à long terme pour les patients, notamment en raison des saignements infracliniques.

4.2.3. Les premiers essais de phase 2 et 3 en hémophilie B

4.2.3.1 Utilisation du gène PADUA

Secondairement aux premiers succès des essais cliniques menés par l'équipe anglo-américaine dirigée par Amit Nathwani, le processus de fabrication des transgènes s'est fortement perfectionné. Ainsi, dans des essais cliniques récents, la société « Spark Therapeutics » a utilisé un nouveau FIX, connu sous le nom de « IX-R338L » ou facteur PADUA. (64,65)

Ce gène doit son nom à la ville italienne Padua situé en Vénétie dans la région nord de l'Italie. Certains habitants de cette ville présentaient un gène muté codant pour un FIX qui était associé à un risque de thrombose particulièrement élevé. Tel que décrit dans les travaux de Paolo Simioni en 2009, ce gène muté présente une substitution de la leucine par une arginine

en position 338 (R338L), ayant pour conséquence la synthèse d'une protéine possédant une activité coagulante 5 à 10 fois supérieure à la forme sauvage du FIX. (64)

4.2.3.2 Spark Therapeutics/Pfizer – Phase 1/2a (65)

Un transgène nommé « SPK-9001 » qui contient le gène PADUA a été administré à une dose de 5×10^{11} vg/kg chez 10 patients présentant des taux de FIX initialement inférieurs à 2%. Au bout des 52 semaines de suivi, une concentration moyenne de $33,7 \pm 18,5\%$ de FIX a été observée (Figure 5).

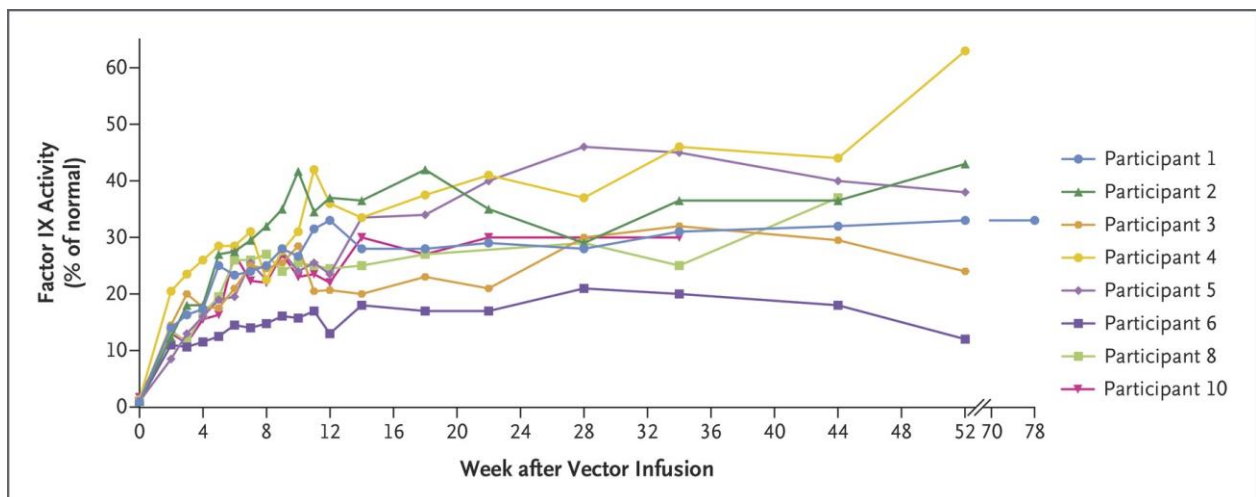


Figure 5 : Concentration du FIX au cours des 52 semaines de suivi (65)

Source : George LA, Sullivan SK, Giermasz A. *N Engl J Med.* 07 2017;377(23):2215-27.

Une réduction significative du taux annuel de saignements (TAH : 11,1 *versus* 0,4 ; $p=0,02$) et de la quantité totale de FIX consommée (2908 UI/kg *versus* 49,3 UI/kg ; $p=0,004$) ont été mises en évidence après administration du transgène. Neuf patients sur dix n'ont pas présenté de saignements et 80% n'ont pas reçu de FIX. Une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques a été reportée chez deux patients, mais un traitement par prednisone a permis de normaliser les taux de transaminases.

Bien que portant sur un faible effectif, ces résultats sont très prometteurs. Ce nouveau transgène a permis d'obtenir une concentration en FIX proche du seuil de 40% définissant une forme mineure d'hémophilie. Néanmoins, une question se pose concernant la durabilité de l'expression du FIX au cours du temps. En effet, le transgène étant présent sous forme d'un épisome au niveau hépatique, il se peut que son expression diminue ou disparaisse lors de la

mort et du renouvellement des hépatocytes. Par ailleurs, sur le plan économique, nonobstant que le coût des traitements de substitution en FIX est différent en France, il est important de souligner que dans cette étude le traitement a permis d'économiser 1,95 millions d'UI chez ces patients, correspondant à 3,6 millions de dollars. Le versant médico-économique de cette thérapie sera traitée dans une partie spécifique.

Un communiqué de presse de la société Spark Therapeutics datant du 22 mai 2018 a permis de présenter de nouveaux résultats de cette étude portant sur 15 patients. Les cinq patients supplémentaires ont été traités par un nouveau transgène dont le processus de fabrication a été légèrement modifié. Parmi ces nouveaux patients, trois présentent des taux de facteurs FIX compris entre 38,1 et 54,5% après 12 semaines de suivi ou plus. Ce nouveau transgène serait donc susceptible d'améliorer la concentration moyenne en FIX. Les deux autres patients n'ont pas pu être évalués, car leur durée de suivi était inférieure à 12 semaines. Sur le plan de la tolérance, tous les patients ont arrêté leur administration de FIX et aucun n'a présenté d'événement indésirable grave, d'événement thrombotique ou d'inhibiteur de FIX. (66)

4.2.3.3 Spark Therapeutics/Pfizer – Phase 3

A la suite des résultats concluants de la phase 1/2a, une phase 3 évaluant la molécule « fidanacogene elaparvovec » chez 110 patients a été mise en place en 2018. Les résultats finaux sont attendus en décembre 2020. (67)

4.3.4 Les autres thérapies géniques en développement dans l'hémophilie B (68)

D'autres thérapies géniques sont en cours de développement clinique dans l'hémophilie B (Tableau 8).

Tableau 8 : Thérapies géniques en cours de développement clinique dans l'hémophilie B

Source : Doshi BS, Arruda VR. 2018;9(9):273-93

Laboratoire	Sérotypage d'adénovirus	Transgène	Dose de vecteur (vg/kg)*	Concentration moyenne de facteur IX (%)
CHOP/UPENN	rAAV2	FIX-WT**	2×10^{12}	12
UCL/SJCRH	rAAV8	FIX-WT	2×10^{12}	5,1
Shire	rAAV8	FIX-Padua	3×10^{12}	0
Spark Therapeutics	Spark100	FIX-Padua	5×10^{11}	33
uniQure	rAAV5	FIX-WT	2×10^{13}	6,9
Dimension	rAAV-rh10	FIX-WT	5×10^{12}	6,7
Sangamo Therapeutics	rAAV6	Zinc finger-FIX	N/A	N/A
Freeline Therapeutics	rAAV-engineered	FIX-Padua	N/A	N/A

*La dose indiquée dans le tableau correspond à la dose la plus élevée utilisée lors d'essais cliniques

**WT - wild type : forme sauvage du FIX

5. Les enjeux et impacts de la thérapie génique dans l'hémophilie B

5.1. Critères d'efficacité et de tolérance

Les résultats obtenus lors des premières phases cliniques portent sur un faible effectif de patients avec un recul limité. Les questionnements actuels portent donc sur plusieurs aspects : le maintien de l'efficacité à long terme, l'immunité anti-AAV et le nombre de patients hémophiles pouvant bénéficier d'une thérapie génique. En effet, les premières données démontrent d'une part que les taux de FIX obtenus peuvent être variables entre les patients et d'autre part que la concentration de FIX peut diminuer au cours du temps (69) car le transgène est présent sous la forme d'un épisode et ne s'intègre pas au génome. En outre, il pourrait exister une réaction croisée entre les différents sérotypes d'AAV qui présentent une forte homologie structurale. Par conséquent, en cas de diminution du taux de FIX, la possibilité d'effectuer une deuxième injection même avec un autre vecteur ne semble pas certaine et risquerait d'engendrer une réaction immunitaire chez le patient. Une des stratégies à adopter pourrait être de diminuer l'immunité cellulaire et humorale vis-à-vis de l'AAV par la mise en place d'un traitement immunosuppresseur. Néanmoins, peu de données sont actuellement disponibles quant au comportement de l'AAV dans un contexte d'immunosuppression et sur les éventuelles complications. Enfin, le traitement par thérapie génique des populations hémophiles pédiatriques n'est actuellement pas recommandé par manque de données, notamment vis-à-vis de la pérennité des effets à long terme. Ainsi, une deuxième administration de thérapie génique à la suite d'une diminution des concentrations de facteurs ne pourrait pas être réalisable, à cause des problématiques d'immunité explicitées ci-dessus. En conclusion, la thérapie génique semble être réservée à l'heure actuelle pour des patients adultes qui ne présenteraient pas d'immunité concernant le sérotype d'AAV utilisé.

5.2. Enjeux de production, d'emploi et de formation

La production de ce type de thérapie nécessite une restructuration profonde de la chaîne de fabrication avec la mise en place de structures spécialisées, de plateforme de production spécifiques et d'investissements conséquents pour effectuer la transposition à l'échelle industrielle, comme en témoigne le récent investissement de 500 millions d'euros du laboratoire Pfizer dans l'usine de production de Sanford en Caroline du Nord aux Etats-Unis. (70) Actuellement, très peu de sites spécialisés existent dans le monde. En France, la plateforme industrielle YposKesi financée par l'AFM-Téléthon et Bpifrance a ouvert ses portes en 2016 à Evry. Cette usine pharmaceutique est la première société industrielle française spécialisée dans la fabrication de thérapie génique dans les maladies rares et a pour objectif de commercialiser des médicaments à un « prix juste et maîtrisé ». Afin d'atteindre ces objectifs et de développer une expertise internationale, ce laboratoire regroupera en 2021 plus de 300 pharmaciens et ingénieurs sur un site de 13000m². L'AFM-Téléthon et BpiFrance investiront respectivement 37,5 millions d'euros et 84 millions d'euros à horizon de 2022. (71,72)

Parallèlement à l'aspect budgétaire, ce type de production, qui reposait jusqu'à peu sur une synthèse essentiellement académique, engendre de réels défis technologiques lors de sa transposition à l'échelle industrielle. Contrairement à d'autres virus, l'AAV ne peut se répliquer tout seul lors d'infection des cellules hôtes et nécessite un virus auxiliaire. (73) De plus, lors du processus de transfection, 50% des particules d'AAV n'intègre pas le gène et correspondent à des coques de protéines vides sans aucun ADN. Or, la présence de ces particules vides peut engendrer une augmentation du risque de réponse immunitaire et ainsi réduire l'efficacité du traitement. Ce faible rendement nécessite l'utilisation d'un grand nombre de particules virales, ce qui pourrait être problématique lors d'une production à grande échelle. En effet, un article publié dans la revue scientifique *Nature* met en exergue que la molécule « valoctocogene roxaparvovec » de la société BioMarin doit être administrée à une dose de 6×10^{13} vecteurs/kg pour chaque patient hémophile inclus dans son étude clinique de phase 3, nécessitant ainsi des milliers de litres de culture cellulaire. En cas de résultats positifs et de commercialisation du traitement, la société BioMarin devra augmenter de manière substantielle ses capacités de production afin de pouvoir traiter au niveau international un grand nombre de patients hémophiles. (73)

Par ailleurs, un article paru en avril 2019 dans la revue *Cell&gene* décrit de manière précise les challenges à surmonter lors des étapes de production et de conservation :

- optimiser le processus de transfection afin de diminuer la quantité de plasmides nécessaires ;
- diminuer le risque de contamination par des agents viraux lors de la culture cellulaire. Du fait de la similarité entre les vecteurs et les agents viraux pouvant les contaminer, un procédé d'élimination de ces agents viraux semblerait complexe à mettre en place, car cette étape pourrait affecter les vecteurs et avoir un impact négatif sur le rendement et l'efficacité du traitement ;
- améliorer la stabilité et la durée de conservation par la mise en place de nouveaux procédés de stabilisation des vecteurs viraux et la standardisation de tests d'activité du produit (absence de test standardisé).

De façon plus globale, d'autres articles récents pointent du doigt plusieurs problématiques : stabilité de la formulation, reproductibilité, cytotoxicité et immunogénicité du transgène, délai de production très long pouvant atteindre plusieurs années, limite des capacités de production et difficulté à recruter une main-d'œuvre hautement qualifiée. (73–76)

A l'instar d'autres secteurs de la santé, les travaux de Harrison RP (2018) décrivent l'intérêt de sectoriser la chaîne de production par pôle de compétences, de créer de nouveaux emplois sans restriction géographique et de décentraliser la production de la thérapie génique afin d'apporter une meilleure réactivité et flexibilité. De son point de vue, la production centralisée est adaptée aux produits classiques, bien établies, ne nécessitant aucune personnalisation, avec de longs cycles de vie et de longues durées de conservation. A l'inverse, les lignes de fabrications multiples et à faible volume permettraient de mieux prendre en compte la nécessité d'adapter et de personnaliser pour chaque patient les nouveaux types de traitements tels que les thérapies géniques. Néanmoins, un des enjeux majeurs de la fabrication décentralisée consiste à garantir la même qualité de produit sur l'ensemble des sites, aussi bien au niveau du processus de production que sur les facteurs de risque liés aux erreurs humaines, aux accidents ou encore aux problèmes de transport. Selon Harrison, l'automatisation des étapes clés de la chaîne de production est essentielle et permet d'éviter ces problématiques de variabilité. (74)

Comme décrit ci-dessus, la transposition de la synthèse académique à l'échelle industrielle pose actuellement de nombreux défis d'ordre technique, logistique et financier.

5.3. Enjeux réglementaires et éthiques

5.3.1 Définition d'une thérapie génique (77,78)

D'après le règlement européen (CE) n°1394/2007, un médicament est défini comme une thérapie génique s'il respecte les deux conditions suivantes :

- « *sa substance active contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique* » ;
- « *son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence* ».

Les thérapies géniques rentrent dans la catégorie des MTI. Avant 2007, l'absence de cadre réglementaire européen pouvait limiter le développement de ces produits innovants par manque d'harmonisation au sein des états membres. Ainsi, le règlement européen n°1394/2007 a permis de modifier en profondeur l'environnement réglementaire applicable aux approches thérapeutiques en confirmant le statut des produits MTI, tels que la thérapie cellulaire, l'ingénierie tissulaire ou encore la thérapie génique.

Ce règlement a permis de compléter les dispositions générales de la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain et avait notamment pour objectifs de faciliter la recherche au niveau européen, développer des référentiels applicables sur l'ensemble de l'UE pour assurer la qualité et la sécurité de ces nouveaux produits et améliorer l'évaluation de ces traitements par l'EMA. Néanmoins, en 2018 soit plus de 10 ans après sa mise en place, un nombre restreint de MTI a obtenu une AMM, ce qui pourrait remettre en question l'efficacité de ces dispositifs.

L'AMM pour les MTI doit suivre une procédure centralisée et l'évaluation du dossier d'AMM est réalisée en collaboration par deux entités : le CHMP (comité des médicaments à usage humain) et le CAT (*Committee for Advanced Therapies*). En outre, en cas de recherche sur des

populations pédiatriques, le MTI devra soumettre un plan d'investigation pédiatrique (PIP) auprès du Comité européen Pédiatrique (PDCO) de l'EMA et respecter les conditions établies par le règlement pédiatrique 1901/2006/CE.

Enfin, du fait du manque de données sur ces thérapies, le règlement européen impose après obtention de l'AMM une gestion adaptée des risques, ainsi qu'un suivi spécifique de l'efficacité et des effets indésirables pour évaluer la balance bénéfice / risque du produit en vie réelle.

5.3.2 Les essais cliniques

5.3.2.1 Le cadre réglementaire

L'encadrement juridique des essais cliniques et le respect de leurs bonnes pratiques reposent sur les directives 2001/20/CE et 2005/28/CE. Il est important de préciser que ces directives ont été abrogées par les règlements européens 536/2014 et 2017/556. (79)

La mise en place des essais cliniques nécessite l'obtention d'avis favorables préalables de la part du comité de protection des personnes (CPP) et de l'ANSM. En outre, depuis le 15 octobre 2018, une procédure « Fast Track 1 » permet de réduire le délai d'instruction à 110 jours au maximum pour les médicaments MTI. (78)

Par ailleurs, en cas de classification en tant que OGM-Médicament, certaines étapes de déclarations préalables sont requises. Le promoteur de l'étude doit solliciter le Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) afin que ce dernier puisse définir l'avis de classement du produit, ainsi que les mesures de confinement à mettre en œuvre pour sa manipulation. A la suite de cette classification, le promoteur pourra soumettre son dossier au CPP et à l'ANSM pour demander l'autorisation de l'essai clinique. Secondairement à l'obtention de ces autorisations, le promoteur devra s'assurer de la faisabilité de l'étude auprès des différents centres et obtenir un agrément d'utilisation confiné de l'OGM. Cet agrément d'une durée maximale de 5 ans atteste que le confinement prévu par le centre clinique est en adéquation avec le classement de l'OGM défini par le HCB. (78,80)

Comme il est possible de le constater, la procédure de mise en place des essais cliniques pour la thérapie génique est plus lourde et complexe que pour les autres médicaments. En outre, le développement des thérapies géniques ouvre le champ à de nouvelles pratiques en matière

de recherches scientifiques et cliniques. Dans ce cadre, le règlement européen 536/2014 a permis d'apporter une plus grande flexibilité réglementaire et de renforcer l'accès précoce aux traitements *via* plusieurs programmes (PRIME, *adaptive pathway*,...). (79)

5.3.2.2. Le cadre éthique des essais cliniques (81)

Depuis les premières déclarations de principe éthique d'Helsinki en 1964, le cadre éthique au sein des essais cliniques a grandement évolué. En 1988, la loi « Huriet-Sérusclat » a permis de définir pour la première fois le principe de protection des patients, basé sur l'obligation d'information des volontaires participants à l'étude et sur la nécessité de recueillir le consentement écrit des patients, ainsi que sur l'obligation de souscrire à un contrat d'assurance pour le promoteur de l'étude. Dans chaque région, un comité consultatif de protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale (CCPPRB) a été mis en place.

Promulguée le 9 août 2004, la loi relative à la politique de santé publique avait pour objectif de transposer la directive européenne du 4 avril 2012 afin d'harmoniser les règles de vigilance des essais thérapeutiques entre les états membres. Parmi les faits notables, cette loi a permis de renforcer la surveillance des conditions d'un consentement éclairé, la possibilité qu'un comité d'éthique indépendant puisse mener des investigations en cours d'étude et la restructuration du CCPPRB en CPP qui possède un avis décisionnel.

En 2016, l'édiction d'une ordonnance portant sur la loi Jardé de 2012 a permis d'apporter un nouveau cadre législatif aux essais cliniques (articles L. 1121-1 à L. 1126-12 du code de la santé publique). Le décret d'application de cette loi a redéfini le rôle des CPP, de l'ANSM et les modalités des recherches impliquant la personne humaine, notamment en catégorisant la recherche selon leur niveau de risque. « *Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention non justifiée par sa prise en charge habituelle* » (1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique) correspondent aux études nécessitant le plus haut niveau de vigilance.

5.3.3. La thérapie génique et ses implications éthiques

Les thérapies géniques vont occasionner un certain nombre de questions d'ordre éthique, notamment en raison de la manipulation du génome et la production de nombreuses données relatives aux patients.

Du fait de son mécanisme d'action, la thérapie génique *in vivo* utilisée dans le cadre de l'hémophilie B ne devrait pas soulever autant de questions éthiques que les autres types de thérapies géniques qui modifient le matériel génétique. En effet, la thérapie génique dans l'hémophilie B permet de suppléer un gène manquant mais n'engendre pas de réparation ou de modification du génome des patients.

Dans ce cadre, le rapport d'information n°1572 de l'Assemblée Nationale met en exergue deux types de thérapie génique. D'une part, la thérapie génique somatique qui engendre une modification du matériel génétique des cellules non reproductrices, et d'autre part, la thérapie génique terminale qui serait susceptible d'engendrer une modification du capital génétique de l'individu et de sa descendance, *via* une action sur les cellules germinales. (82)

En amont de la révision de la loi relative à la bioéthique, le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a plaidé en faveur d'une interdiction de la thérapie génique germinale. En outre, ce comité propose de limiter la thérapie génique somatique uniquement à des pathologies graves et d'exclure formellement l'utilisation de ce type de thérapie pour la modification de caractères génétiques physiques. Le CCNE souligne le risque de dérive, d'un objectif de soin vers une mouvance transhumaniste consistant à améliorer l'homme pour optimiser son efficacité. (83)

De son côté, l'Association Française des Hémophiles (AFH) mentionne que les thérapies géniques ne devraient pas soulever plus de questions éthiques que d'autres recherches médicales. Néanmoins, l'association souligne le fait que cette thérapie devra obtenir une évaluation bénéfique/risque la plus positive possible en regard de la gravité de la maladie. (84)

En conclusion, les questions d'ordre éthique sont nombreuses mais celles liées à la thérapie génique dans l'hémophilie B devaient être limitées.

5.4. Enjeux Médico-économiques

5.4.1. Modèle actuel

5.4.1.1. Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement

5.4.1.1.1 Procédures d'obtention de l'AMM

Actuellement, le demandeur peut choisir entre trois procédures communautaires et une procédure nationale afin d'obtenir une AMM :

- procédure centralisée : octroi de l'AMM dans l'ensemble des états membres de l'UE ;
- procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) : octroi de l'AMM dans des états membres de l'UE après obtention d'une première AMM dans un état dit de référence ;
- procédure décentralisée : octroi de l'AMM dans plusieurs états membres de l'UE, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'Union européenne ou (EEE) ;
- procédure nationale : octroi de l'AMM dans un seul état dans un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen membre de l'UE.

Ce travail n'a pas pour vocation de détailler chaque procédure, mais il est important de souligner que la procédure centralisée est obligatoire pour un grand nombre de traitements et de pathologies incluant les médicaments de thérapie innovante (MTI) tels que les thérapies géniques. (85)

5.4.1.1.2 Evaluation du SMR et de l'ASMR

Secondairement à l'obtention d'une AMM européenne (majorité des cas), la fixation du niveau de remboursement et du prix s'effectuent à une échelle nationale et sont de la compétence des états membres. En effet, la directive européenne 89/381/CEE n'avait pas pour vocation d'harmoniser les critères de fixation des prix et du niveau de remboursement des médicaments, mais a permis de renforcer les dispositifs de transparence d'admission au remboursement et de la procédure de fixation du prix. (86)

En France, le processus d'évaluation du médicament en vue de son remboursement et de la fixation de son prix repose essentiellement sur deux critères : le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). (87)

Après délivrance de l'AMM, le demandeur va solliciter une inscription sur la liste des spécialités remboursables et/ou un agrément aux collectivités, et pour cela, il va soumettre

un dossier de transparence auprès de la HAS. Suite à l'analyse de ce dossier et des données retrouvées dans la littérature, la commission de transparence (CT) de la HAS, composée de 21 membres titulaires à voix délibérative (médecins, pharmaciens, méthodologistes, membres d'associations de patients et d'usagers) et de 7 suppléants à voix consultative (représentants de l'ANSM, des directions du ministère en charge de la santé et de la sécurité sociale et des 3 principaux régimes de l'assurance maladie) va émettre un avis concernant le SMR et l'ASMR du traitement évalué. (87)

Le SMR est déterminé à partir d'un grand nombre de critères tels que la gravité de l'affection, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, le caractère préventif, curatif, symptomatique du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapeutiques disponibles et son intérêt pour la santé publique (ISP). L'ISP est basé sur la gravité et la prévalence de la maladie, le besoin médical et les impacts du traitement sur la qualité de vie, la morbi-mortalité et l'organisation des soins. (87) Les informations relatives au SMR sont transmises à l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) et permettent de fixer un taux remboursement de 65% (SMR important), de 30% (SMR modéré), de 15% (SMR faible) ou de 0% (SMR insuffisant). Par ailleurs, certains traitements considérés comme irremplaçables et coûteux sont remboursés à 100% *via* des mécanismes spécifiques (ex : liste en sus). De plus, des médicaments permettant de traiter certaines maladies graves ou des affections de longue durée seront également prises en charge à 100% par la Sécurité Sociale, alors que leur niveau de remboursement initial pouvait être de 15%, 30% ou 65%. De manière très intéressante, le rapport de Mme Dominique Polton publié en 2015 a permis de mettre en exergue des différences substantielles entre les taux de remboursement « théoriques » et « observés » pour ces traitements : 15% *versus* 38% ; 30% *versus* 40% ; 65% *versus* 81%. Les valeurs théoriques correspondaient aux taux de remboursement définis par le niveau de SMR, alors que les valeurs « observées » ont permis de calculer le taux réel de remboursement des médicaments en prenant en compte d'une part le remboursement fixé par SMR et d'autre part le remboursement lié à une prise en charge spécifique (ex : un médicament sera généralement remboursé à 65% en cas de SMR important, mais pourra également être remboursé à 100% dans le cas d'une ALD par exemple). (88)

L'ASMR permet d'évaluer le degré d'innovation apportée par une nouvelle substance active en comparaison à la substance active de référence. Plusieurs critères sont pris en compte :

données comparatives en matière d'efficacité et de tolérance, besoin thérapeutique ciblé et couverture de ce dernier, impact sur la qualité de vie. (87) Une fois évalué, l'ASMR permet de fournir des éléments scientifiques et cliniques au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité sociale et de l'Economie, indépendante de la HAS, et chargée de fixer le prix des médicaments. L'ASMR se classifie selon cinq niveaux : majeure (ASMR I), important (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) et pas de progrès thérapeutique (ASMR V). De I à IV, le médicament étudié a la possibilité d'obtenir un prix supérieur à celui des traitements comparateurs. Un médicament de ASMR V doit générer des économies dans les coûts de santé afin de pouvoir être inscrit au remboursement. (87) La décision finale d'inscription au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale et est publiée au Journal Officiel (87) :

- pour la ville, les médicaments remboursables sont inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux ;
- pour l'hôpital, les traitements sont inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

5.4.1.1.3 Avis d'efficience du CEESP (89–91)

Créé en octobre 2013, l'avis d'efficience s'applique aux nouveaux médicaments ou dispositifs médicaux, qui d'une part sont qualifiés comme « innovants » avec un ASMR compris entre I et III, et qui d'autre part, seraient susceptibles, soit d'engendrer un coût significatif pour la société avec un chiffre d'affaire (CA) prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros après 2 ans de commercialisation toutes indications confondues, soit de modifier de manière significative l'organisation des soins et les conditions de prise en charge des maladies. Dans ce cas, l'industriel doit soumettre un dossier d'avis d'efficience auprès d'une commission de la HAS, la CEESP (commission d'évaluation économique et de santé publique). (92)

Dans un contexte économique de plus en plus restreint, l'objectif de la CEESP est d'orienter les choix de financement de la collectivité en définissant le prix le plus adapté d'un nouveau traitement au regard de son impact sociétal et de ses bénéfices pour la santé. Cette évaluation est généralement effectuée *via* le ratio différentiel coût-résultat (RDCR). Ce ratio a pour objectif « *d'évaluer la quantité de ressources que le produit implique de mobiliser pour gagner une unité de santé supplémentaire (année de vie ajustée ou non sur la qualité de vie (QALY))* »

par rapport au comparateur le plus pertinent » (source : Haute Autorité de la Santé, 18 décembre 2014). En d'autres termes, ce ratio évalue la différence de coût sur la différence de résultat, entre le nouveau traitement et le traitement comparateur (Figure 6). En outre, le CEESP devra évaluer le degré d'incertitude encadrant le RDCR. (92)

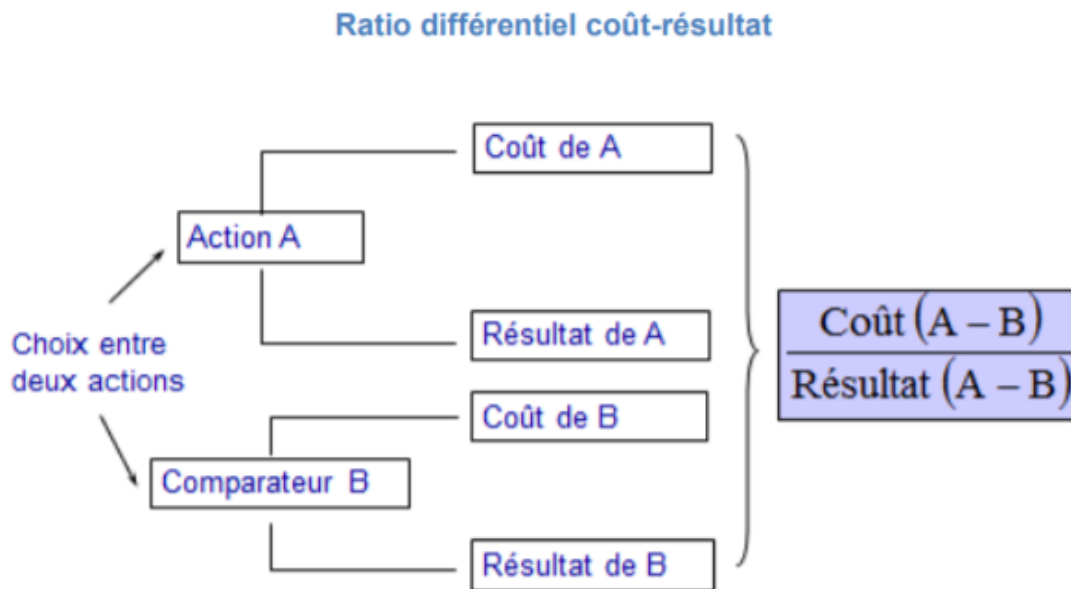


Figure 6 : Ratio Différentiel Coût-Résultats (RDCR)

Source : HAS – dossier de presse 18 décembre 2014

L'acronyme « QALY » susmentionné signifie « *quality-adjusted life year* » et ce critère permet de pondérer les années de vie gagnées par un facteur de qualité de vie. Son score est compris entre 0 (décès) et 1 (parfait santé). Ce critère est généralement utilisé dans des analyses « coût-utilité », exprimé en euros/QALY.

De manière succincte, après dépôt du dossier et validation de l'éligibilité de ce dernier par le collège de la HAS au regard des conditions déterminées par décret, le CEESP va analyser l'étude d'évaluation économique transmis par l'industriel, qui doit être conforme aux recommandations publiées par la HAS en 2011. Cette analyse doit notamment étudier les coûts et les résultats du nouveau traitement en comparaison au traitement de référence déjà disponible sur le marché. A l'issue de son analyse, le CEESP va évaluer le degré d'incertitude du ratio coût/résultat en émettant des réserves majeures, importantes ou mineures vis-à-vis des choix méthodologiques utilisés par l'industriel. *In fine*, l'avis d'efficience sera transmis au CEPS, en tant qu'outil d'aide à la décision. (90,91)

5.4.1.2 Fixation du prix

Le CEPS est un organisme interministériel, composé de deux sections distinctes, la section du médicament et celle des dispositifs médicaux. Cette structure, placée sous les autorités des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité sociale et de l'Economie, est chargée de fixer les prix des médicaments remboursables et des dispositifs médicaux remboursables par l'Assurance maladie. (93,94)

Pour les médicaments dispensés et remboursés en ville, la fixation du prix dépend d'une multitude de facteurs « *l'ASMR apportée par le médicament, les prix des médicaments à même visée thérapeutique, la population cible, les volumes de ventes prévus ou constatés, les prix à l'étranger et les conditions prévisibles et réelles d'utilisation* » (source : Ministère des solidarités de la santé, 13 Juin 2016).

Ces prix sont généralement fixés pour une période de 5 ans (sauf dispositifs exceptionnels) au niveau le plus avantageux possible pour la collectivité des assurés sociaux. (93,94)

5.4.2 Vers un modèle économique adapté à la thérapie génique ?

5.4.2.1 Quid du niveau d'ASMR ?

Comme décrit plus haut, le modèle actuel permet de fixer l'ASMR des nouveaux médicaments en comparant les données d'efficacité et de tolérance avec le médicament de référence, en évaluant le besoin thérapeutique cible et l'impact sur la qualité de vie.

Face à ces critères, une première limite a été soulevée avec l'arrivée sur le marché des facteurs recombinants à longue durée d'action en hémophilie. En hémophilie A et B, les facteurs à longue durée d'action ne se sont pas comparés aux molécules de référence et n'ont pas pu par conséquent mettre en évidence d'amélioration significative en matière d'efficacité et de tolérance. Néanmoins, du fait de la réduction du nombre d'injections, ces molécules permettent d'améliorer la qualité de vie et le quotidien des patients hémophiles. Pour l'hémophilie A, Elocta® a obtenu un ASMR de niveau V (95). En revanche, pour l'hémophilie B, Idelvion® et Alprolix® ont obtenu un ASMR IV, relatif à un progrès thérapeutique mineur par rapport aux autres FIX dans la prise en charge des patients hémophiles (46,47). Pour ces deux types de pathologies, les traitements n'ont pas obtenu les mêmes niveaux d'ASMR alors qu'ils permettent chacun de réduire la fréquence d'injection sans amélioration significative (par manque de comparateur direct) des données d'efficacité et de tolérance. Cette

discordance entre les deux niveaux d'ASMR semblerait donc être liée au fait que les autorités ont jugé que ces traitements avaient des impacts différents sur le régime d'injection et la qualité de vie des patients. Pour autant, la HAS mentionne, dans les trois avis de transparence de Elocta[®], Alprolix[®] et Idelvion[®], que les données de qualité de vie sont difficilement interprétables compte tenu des faibles effectifs et du manque d'analyse statistique de ces résultats.

De ce fait, plusieurs questions peuvent être soulevées : sur quels critères objectifs la HAS s'est-elle appuyée afin de différencier une ASMR IV (Alprolix[®], Idelvion[®]) et une ASMR V (Elocta[®]) ? Faut-il inclure un avis d'efficacité pour ce type de produit ?

L'arrivée de la thérapie génique dans l'hémophilie B devrait réduire drastiquement le régime d'injection des patients et changer leur parcours de soins dans une pathologie dans laquelle le besoin médical est déjà couvert. De plus, il est difficile à l'heure actuelle de définir si la thérapie génique va permettre d'apporter des améliorations significatives en matière d'efficacité et de tolérance. Au vu de ces constats et selon les critères actuels de la HAS, une autre question peut être soulevée : quel niveau d'ASMR un médicament peut-il obtenir avec un unique impact sur la qualité de vie, si important soit-il ?

En effet, les critères actuels précisent qu'un médicament peut obtenir un ASMR III si ce dernier démontre une amélioration modeste de l'efficacité et/ou des effets indésirables par rapport à la substance active de référence (96). En se basant sur cette définition et dans l'hypothèse où la thérapie génique n'apporte pas d'amélioration significative de l'efficacité et de la tolérance, ce traitement pourrait obtenir un ASMR IV, à l'instar d'Idelvion[®] et d'Alprolix[®]. Pour autant, est-il juste de considérer que l'amélioration apportée par ces traitements soit identique en matière d'ASMR ? En effet, au vu des données actuelles, un patient traité par thérapie génique nécessitera moins d'injections, générera moins de dépenses de santé sur le long terme et pourra exercer dans certains cas une activité professionnelle (production de richesse, cotisations, ...). Ce scénario est évidemment très hypothétique mais il permet de mettre en exergue l'importance de prendre en considération l'avis d'efficacité pour ce type de produit, et ce, indépendamment du niveau d'ASMR attendu. Ces questionnements démontrent bien que le modèle actuel doit évoluer afin d'intégrer des aspects médico-économiques et sociétaux.

Il est à souligner que le rapport de Mme Dominique Polton de 2015 a proposé la mise en place d'un nouvel indicateur afin de faciliter l'évaluation des traitements, la valeur thérapeutique relative (VTR). La VTR serait composée de 4 niveaux au lieu des 5 niveaux actuels de l'ASMR et prendrait en compte un certain nombre de critères tels que l'efficacité, la tolérance, la pertinence clinique et les effets du produit, la qualité de la démonstration (critères de jugement, utilisation d'un comparateur pertinent dans les essais), les avantages non cliniques (praticabilité) et la couverture du besoin. De plus, le rapport de Mme Polton proposait d'utiliser cet indicateur selon 3 scénarii : 1) maintien de deux indicateurs, la VTR et le SMR ; 2) critère d'évaluation unique et taux de remboursement unique ; 3) critère d'évaluation unique et maintien de plusieurs taux de remboursement. (97) Malgré ce souhait de simplification, ce nouvel indicateur n'a jamais été mis en place notamment par manque de lisibilité.

5.4.2.2 Quid de la fixation du prix ?

5.4.2.2.1. Le coût actuel des traitements recombinants

Actuellement, la prise en charge d'un patient atteint d'hémophilie B repose sur des injections plurimensuelles, selon le degré de sévérité de la pathologie. En effet, la posologie des facteurs recombinants va dépendre de la sévérité du déficit en FIX, de l'état clinique du patient et des localisations de l'hémorragie. La quantité de FIX injectée, exprimée en Unité Internationale (UI), est calculée par rapport à l'étalon OMS pour le FIX. Le coût annuel lié à un traitement recombinant peut être estimé de manière empirique en fonction du poids du patient. En effet, selon le RCP du produit Benefix®, la dose moyenne de facteurs recombinants est de 40 UI/kg deux à trois fois par semaine, sachant que le prix publié au journal officiel du 4 Mai 2017 est de 0,648 euros par UI (41,98). Néanmoins, cette estimation ne tiendrait pas compte des coûts directs (complications, hospitalisation, traitements associés, ...) et indirects (absence au travail, réduction de la productivité, ...) liés à la prise en charge de la pathologie.

En 2017, une étude rétrospective transversale a permis d'évaluer les différents coûts relatifs à la prise en charge des patients atteints d'hémophilie sévère. Cette analyse a porté sur 1 285 patients répartis dans cinq pays européens dont la France. Bien que les données ne permettent pas de différencier l'hémophilie A et l'hémophilie B, il est intéressant de constater que les coûts annuels, directs et indirects, liés à la prise en charge d'un patient atteint d'hémophilie sévère en France est de 196 117 euros. En fonction des pays, le coût annuel par

patient varie entre 319 024 euros (Allemagne) et 129 365 euros (Royaume-Uni). Pour la France, le coût total est réparti entre les facteurs recombinants (187 983 euros soit 96%), les coûts médicaux directs (3 284 euros, soit 1,6%) et les coûts indirects (4 840 euros, soit 2,4%). (99). Le coût du traitement constitue donc la très grande majorité du coût de prise en charge des patients.

De plus, une étude rétrospective française menée à l'hôpital Cochin entre janvier 2014 et décembre 2015 a permis d'analyser les coûts liés à l'hospitalisation chez 87 patients hémophiles. Le coût médian global d'hospitalisation pour les patients hémophiles était de 30 073 euros, dont 22 054 euros liés aux coûts médians des facteurs anti-hémophiliques. Le coût des facteurs dépend de la présence ou non d'inhibiteurs (22 421 *versus* 14 519 euros) et de la sévérité de l'hémophilie (10 659 euros pour la forme mineure *versus* 22 421 euros pour la forme sévère). (100)

Actuellement, la prise en charge d'un patient atteint d'hémophilie B est onéreuse, sachant que les traitements recombinants sont administrés tout au long de la vie pour des patients présentant des formes sévères (sauf cas exceptionnels). Le coût moyen annuel des facteurs recombinants en France chez l'adulte étant de 187 983 euros selon l'étude de Jamie O'Hara *et al* en 2017, il serait possible d'estimer que les coûts de facteurs pour 10 et 20 ans de traitement seraient respectivement à 2 et 4 millions d'euros. (99)

A l'heure actuelle, très peu d'analyses ont étudié le ratio coût-efficacité de la thérapie génique en hémophilie en comparaison aux facteurs recombinants. En juillet 2018, des travaux américains ont étudié ce ratio pour la thérapie génique dans l'hémophilie A en comparaison aux traitements par des facteurs recombinants prophylactiques FVIII. Cette analyse a permis d'estimer l'efficacité et les coûts relatifs aux différentes stratégies thérapeutiques pour la prise en charge des patients atteints d'hémophilie sévère aux Etats-Unis. Pour une cohorte hypothétique de patients âgés de 30 ans, les résultats de cette étude démontrent qu'au bout de 10 ans de suivi, le ratio coût-efficacité pour un patient traité par thérapie génique est de 1 022 249 millions de dollars pour 8,33 QALY (soit 122 718 dollars/QALY) *versus* 1 693 630 millions de dollars/6,62 QALY (soit 255 835/QALY) pour un patient traité par facteurs recombinants. Dans le cadre de cette étude, le différentiel entre ces deux traitements met en exergue un surcoût de 671 381 dollars et un QALY de -1.71 pour le groupe traité par

prophylaxie en comparaison au groupe traité par thérapie génique. Ces résultats sont obtenus dans l'hypothèse où le prix initial de la thérapie génique était de 850 000 dollars. Ainsi, ces résultats démontrent que la thérapie génique présente un meilleur ratio coût-efficacité en comparaison aux facteurs recombinants. Le ratio coût-efficacité de la thérapie génique devient inférieur à celui des facteurs recombinants, si le prix initial de cette thérapie est supérieur à 1,6 millions de dollars. Bien que non transposable en l'état, il serait intéressant de mener ce type de d'analyse coût-efficacité en France pour générer des données médico-économiques dans l'hémophilie B. (101)

Dans ce contexte, une problématique peut être soulevée : comment déterminer le prix de la thérapie génique vis-à-vis du traitement comparateur actuel ? Et par ailleurs, même si ce traitement peut faire générer des économies à la société sur le long terme, comment l'Assurance maladie peut financer ce médicament sur le court terme et s'assurer de la soutenabilité financière ?

Ces problématiques doivent amener à faire évoluer les modes traditionnels de financement des innovations et à expérimenter de nouveaux modes de fixation des prix.

5.4.2.2.2. Les nouveaux modèles de fixation des prix et de financements (81)

Les contrats dits « de performance » pourraient permettre d'apporter une première réponse à ces problématiques. Les résultats d'efficacité et de sécurité d'un médicament pouvant être différents entre les essais cliniques et l'utilisation en vie réelle, le principe de ce contrat permettrait de fixer un prix évolutif en fonction des résultats d'efficacité du traitement en vie réelle dans la pratique clinique. L'évaluation du médicament en vie réelle pourrait donc aboutir à la réévaluation du prix ou au versement de remises. Ce modèle de contrat est mentionné par l'article 12 de l'accord-cadre 2015 entre le CEPS et le LEEM : « *Au cas où les modalités de fixation des prix de droit commun ne permettraient pas de trouver un accord, le prix de certains médicaments peut être fixé, à la demande du comité ou de l'entreprise, conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle* ». Néanmoins, 13 contrats dits « de performance » ont été réalisés entre 2008 et 2015 et leurs résultats ont été estimés comme peu probants par la Cour des comptes. En effet, l'application de ces contrats n'a pas toujours été effectué selon les conditions prévues initialement, par exemple lorsque

qu'une baisse de tarifs était prévue. À la suite de ces constats, la Cour des comptes mentionne que le mécanisme de ces contrats « *devrait être inversé de façon à conditionner, non les baisses de prix, mais l'obtention d'un prix élevé à la démonstration du succès en vie réelle* ».

La Revue française des affaires sociales (RFAS) a publié dès 2014 un rapport qui s'intéressait à ce type de contrat. En résumé, ce rapport précise que la majorité de ces contrats était basée sur des études descriptives sans présence de groupe témoin. De ce fait, ces études présentaient des limites méthodologiques et ne permettraient pas d'évaluer l'impact du médicament en vie réelle. Une des solutions proposées, bien que difficile à mettre en place, serait la mise en place d'études observationnelles comparatives, dont les populations seraient comparables *via* la mise en place de techniques micro-économétriques appropriées. (102) Cependant, l'analyse des données en vie réelle est complexe et la mise en place de cohortes comparatives semble difficile à mettre en place. L'utilisation des différentes bases de données et du Health Data Hub pourraient permettre d'effectuer des études avec des groupes témoins comparateurs. Ce type de comparaison serait notamment pertinente à mettre en place pour l'hémophilie, car le coût de traitement serait facilement analysable et ce dernier constitue 96% du coût de la prise en charge (99).

Dans le cas de la thérapie génique, l'utilisation des contrats dits de performance nécessiterait de définir les seuils d'efficacité et de tolérance. Selon quels critères la thérapie génique pourra être considérée comme efficace et sur quelle durée ?

En outre, une autre possibilité pourrait être d'échelonner le financement des thérapies géniques sur plusieurs années. En partant du postulat que le prix moyen des thérapies géniques puisse avoisiner les 1 millions d'euros (56,101) et que la population de patients atteints d'hémophilie B sévère soit de 385 patients, le coût pour traiter l'ensemble de ces patients serait de 385 millions d'euros. Un financement de ce montant exorbitant sur une année semble difficile à mettre place, si nous souhaitons garantir la soutenabilité de notre système de soins. Néanmoins, un échelonnement de ce financement sur 5 ans correspondrait à un coût annuel de 77 millions et semblerait davantage soutenable pour la collectivité. En effet, selon l'étude de Jamie O'Hara (99) le coût annuel des facteurs de substitution est actuellement égal à 187 983 euros par patient et par an, ce qui représente un coût annuel de 72 millions pour l'ensemble des patients atteints d'hémophilie B sévère. Dans ce cadre, le coût

annuel de la thérapie génique serait supérieur de 5 millions d'euros sur les cinq premières années, mais le gain économique pour l'Assurance maladie serait par la suite considérable car les patients n'auraient plus besoin d'être traités par des facteurs de substitution. De plus, les autres coûts inhérents aux complications de l'hémophilie pourraient également être évités sur le long terme. Cependant, cette hypothèse ne serait valable qu'en cas d'efficacité constante (taux de FIX > 40%) sur le long terme et ce pour l'ensemble des patients. Aujourd'hui, trop peu de données sont disponibles pour partir de ce postulat.

Dans ce cadre, la possibilité de fixer un prix en fonction de l'efficacité du traitement par sous-groupe de patients et par indication pourraient être intéressantes. Cette proposition est notamment défendue pour le laboratoire Roche et a été mentionnée dans le rapport d'information n°569 du Sénat. (81,103) Bien que ce modèle soit plus adapté aux traitements en oncologie (sous-groupes de patients, nombreuses indications des traitements), une réflexion pourrait également être portée sur l'hémophilie, en fonction par exemple de la sévérité de la pathologie, de la présence d'inhibiteurs ou encore du besoin de traiter le patient par des facteurs de substitution de manière complémentaire à la thérapie génique.

Les hypothèses et modèles décrits ci-dessus démontrent que des réflexions existent à ce jour afin de faire évoluer les nouveaux modes de fixation des prix. Néanmoins, au vu de l'arrivée imminente de ces nouvelles thérapies, il est indispensable, afin de garantir la soutenabilité du système de soins, que ces modèles soient mis en place au travers de décisions collégiales entre les autorités, les acteurs académiques, les associations de patients et les industriels.

5.5. Organisation des soins et impact structurel

5.5.1. Parcours de soins actuel

Actuellement, le modèle de prise en charge de l'hémophilie est basé sur des injections plurimensuelles de facteurs et sur une approche multidisciplinaire incluant un grand nombre d'acteurs tels que le pédiatre ou l'hématologue, un coordonnateur des soins, des infirmiers, des spécialistes de l'appareil locomoteur (orthopédiste, rhumatologue, physiothérapeute, ...), des techniciens de laboratoire et des professionnels en psychosociologie. Les consultations avec le pédiatre ou l'hématologue et les dosages sanguins du FIX sont réalisés à intervalles réguliers afin de suivre au mieux le patient. (23) Les premières administrations de facteurs

substitutifs sont généralement réalisées dans les CRC-MHC et CRH répartis en France métropolitaine et d'outre-mer. Par la suite, le patient s'auto-injecte son traitement

Bien que l'arrivée des facteurs recombinants à longue durée d'action ait permis d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie en diminuant la fréquence d'injection, le parcours de soins des patients repose toujours sur des injections plurimensuelles et des consultations de suivi dans les CRC-MHC et CRH.

A l'instar d'autres thérapeutiques et pathologies telles que le Sovaldi® dans le traitement de l'hépatite C chronique (104), la thérapie génique va engendrer un bouleversement dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie B. En effet, si les résultats encourageants des différentes thérapies géniques en hémophilie B venaient à être confirmés par des études à plus long terme et dans l'hypothèse que les patients aient besoin d'une ou quelques injections au cours de leur vie, plusieurs questionnements peuvent être soulevés. De quelles manières le suivi de ces patients pourra-t-il être effectué ? Du fait de ne plus effectuer d'injection plurimensuelle, est-ce que le patient se sentira toujours hémophile au bout de 5 ans, 10 ans, 15 ans ? Si ce n'est pas le cas, est-ce que le patient souhaitera toujours continuer son suivi au bout de plusieurs années ? Est-ce que le risque de perdus de vue sera majoré ? Parlerons-nous toujours d'une pathologie chronique si une seule injection est nécessaire ? Quelles seront les risques médicaux à long terme ?

5.5.2. Vers un nouveau modèle de parcours de soins ?

Le protocole d'injection de la thérapie génique sera complexe et nécessitera une grande expertise de la part des centres cliniques. Dans ce cadre, à l'image des CAR-T cells, il est probable que l'administration de ce traitement pourra seulement être effectuée dans quelques centres d'excellence en France, ce qui n'est pas le cas actuellement. Un protocole de prise en charge spécifique devra donc être établi afin de spécifier d'une part les centres d'excellence habilités à effectuer ce type d'administration, et d'autre part, les modalités de suivi tels que les centres référents, les paramètres évalués et la fréquence de suivi. En effet, la question du suivi, notamment sur le long terme est primordial. Dans l'hypothèse que la thérapie génique conserve son efficacité au cours des années avec un taux de facteur élevé, le nombre d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales pourraient diminuer et le suivi des patients sera modifié avec notamment une diminution du recours aux soins non programmés. Dans ce contexte, à quelle fréquence le patient devra-t-il consulter son

hématologue référent et son équipe pluridisciplinaire? Actuellement, selon les recommandations de la fédération mondiale de l'hémophilie (FMH), un patient hémophile adulte doit rencontrer l'ensemble de l'équipe médicale au moins une fois par an (23).

Par ailleurs, il semble probable que le risque de patients perdus de vue soit majoré au cours des années en cas d'efficacité prolongée de la thérapie génique. Après 10 ans sans effectuer d'injection, comment s'assurer que le patient poursuivra son suivi médical? Si ce n'est pas le cas, ce dernier pourrait décider d'arrêter son suivi ou d'espacer drastiquement l'intervalle de temps entre deux consultations. Pourtant, un risque de complications pourrait toujours exister avec notamment des saignements infracliniques et à terme des arthropathies hémophiliques. De ce fait, dès l'initiation de la thérapie génique, il sera primordial de sensibiliser les patients sur l'importance d'un suivi rapproché et sur les risques à long terme malgré l'absence de symptômes apparents. La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique spécifiques, ainsi que la coordination des différents professionnels de santé dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire semblent indispensables pour prévenir ce type de problématique.

Par ailleurs, il sera indispensable d'évaluer l'efficacité de ce nouveau parcours de soins.

Ces éléments devront faire l'objet d'une réflexion entre les différentes parties prenantes (sociétés savantes, associations de patients, instances publiques, industriels, société civile) pour optimiser la prise en charge des patients. Ils pourraient éventuellement déboucher sur la création d'une nouvelle filière thérapeutique spécifique aux thérapies géniques. Sur le plan biologique et clinique, le suivi devra bien évidemment intégrer les paramètres habituellement évalués pour un patient hémophile (taux de facteurs, formule sanguine, tests de coagulation, bilan viral, fonction rénale, profil lipidique) (6) mais également porter une vigilance toute particulière sur la mesure du taux d'anticorps anti-AAV et des transaminases (65)

6. Conclusion

Après de premiers résultats balbutiants dans les années 1990 (61,62) , la thérapie génique semble aujourd'hui offrir un réel espoir aux patients atteints d'hémophilie B, notamment au travers des résultats obtenus par les différentes molécules au cours de leur développement clinique. (65) Réelle innovation de rupture, la thérapie génique pourrait engendrer un bouleversement majeur dans la prise en charge des patients hémophiles. Actuellement traités par des facteurs recombinants à fréquence d'administration bimensuelle, la thérapie génique pourrait permettre de réduire drastiquement le nombre d'injection tout en maintenant des taux de facteurs IX supérieurs à 40%, limitant ainsi l'apparition de complications à long terme. Néanmoins, les résultats actuels portent sur une cohorte restreinte de patients et doivent être confirmés à plus grande échelle dans le cadre d'un essai clinique de phase 3 (67) et de données en vie réelle à long terme.

En outre, comme évoqué dans ce travail, l'impact de cette thérapie ne se limitera pas au cadre médical et son succès dépendra également de son intégration dans le parcours de soins du patient, tout en prenant en compte les aspects sociétaux et médico-économiques.

D'un point de vue médico-économique, les dispositifs d'évaluation actuels ont besoin d'évoluer pour prendre en compte les différents impacts des innovations de rupture. En effet, ces derniers ne peuvent pas se limiter à une comparaison au médicament de référence et doivent davantage prendre en compte les impacts directs et indirects de ce type de thérapeutique. Sur le plan du financement, des nouveaux modes de fixation des prix en fonction de l'efficacité du produit en vie réelle doivent également être mis en place au plus vite afin de garantir d'une part l'accès des traitements aux patients et d'autre part la soutenabilité de l'assurance maladie. (81)

Concernant le parcours de soins, un protocole de prise en charge spécifique devra être mis en place afin d'optimiser le suivi de ces patients, leur expliciter les tenants et aboutissants de ce type de thérapie, ainsi que les risques à long terme. Les programmes d'éducation thérapeutiques devraient tenir une place majeure dans cette prise en charge. De plus, au vu des nombreuses thérapies en cours de développement, la création d'une nouvelle filière thérapeutique spécifique aux thérapies géniques semble aujourd'hui indispensable. (56)

Bibliographie

1. Orphanet. L'hémophilie [en ligne]. 2006 [cité le 31 août 2019].
Disponible : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>
2. Haute Autorité de santé. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves [en ligne]. 2007 [cité le 31 août 2019].
Disponible : <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/hemophiliePNDS.pdf>
3. Société Canadienne de l'hémophilie. Les traitements de l'hémophilie [en ligne]. 2018 [cité le 31 août 2019]. Disponible : <https://www.hemophilia.ca/fr/les-traitements-de-lhemophilie/>
4. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. juill 2018;17(7):493-508.
5. Réseau Francecoag. Statistiques nationales [en ligne]. 2019 [cité le 31 août 2019].
Disponible : <https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/StatGlobale.action>
6. Haute autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins (pnDs). 2019 [cité le 20 janv 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf
7. Nougier C, Roualdes O, Fretigny M, d'Oiron R, Costa C, Negrier C, et al. Characterization of four novel molecular changes in the promoter region of the factor VIII gene. *Haemophilia*. mars 2014;20(2):e149-156.
8. Vehar GA, Keyt B, Eaton D, Rodriguez H, O'Brien DP, Rotblat F, et al. Structure of human factor VIII. *Nature*. 22 nov 1984;312(5992):337-42.
9. Anson DS, Choo KH, Rees DJ, Giannelli F, Gould K, Huddleston JA, et al. The gene structure of human anti-haemophilic factor IX. *EMBO J*. mai 1984;3(5):1053-60.
10. Hanna N, Parfait B, Vidaud D, Vidaud M. Mécanismes et conséquences des mutations. *Med Sci (Paris)*. nov 2005;21(11):969-80.
11. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. avr 2014;89(4):375-9.
12. Payne AB, Miller CH, Kelly FM, Michael Soucie J, Craig Hooper W. The CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP) mutation list: a new online resource. *Hum Mutat*. févr 2013;34(2):E2382-2391.
13. Fédération Mondiale de l'hémophilie. Les porteuses et femmes hémophiles [en ligne]. 2012 [cité le 31 août 2019]. Disponible : <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1577.pdf>
14. Di Michele DM, Gibb C, Lefkowitz JM, Ni Q, Gerber LM, Ganguly A. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. *Haemophilia*. mars 2014;20(2):e136-143.
15. Harper PS. Mary Lyon and the hypothesis of random X chromosome inactivation. *Hum Genet*. août 2011;130(2):169-74.

16. Lyon MF. Sex Chromatin and Gene Action in the Mammalian X-Chromosome. *Am J Hum Genet.* juin 1962;14(2):135-48.
17. La filière des maladies hémorragiques constitutionnelles. L'hémophilie [en ligne]. [cité le 31 août 2019]. Disponible : <https://mhemmo.fr/les-pathologies/lhemophilie/>
18. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I): Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;109(04):569-79.
19. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* janv 2013;93(1):327-58.
20. Urofrance. L'hémostase [en ligne]. [cité le 31 août 2019]. Disponible : https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/fmc/2011-04-15_gestion-anticoagulants/01-hemostase.pdf
21. Plawinski L, Dejouvencel T, Anglés-Cano E. Fibrinolyse, nouveaux concepts : vésicules et cross-talk fibrinolytiques. *Hématologie.* 31 déc 2011;17(6):423-34.
22. Schmidt AE, Bajaj SP. Structure-function relationships in factor IX and factor IXa. *Trends Cardiovasc Med.* janv 2003;13(1):39-45.
23. Fédération Mondiale de l'hémophilie. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie [en ligne]. 2012. [cité le 31 août 2019]. Disponible sur: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1489.pdf>
24. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *British Journal of Haematology.* 2008;140(4):378-84.
25. Goudemand J. Urgences hémorragiques chez l'hémophile. 2009;20.
26. Schved J-F. Prise en charge de l'hémophile aux urgences. [/data/revues/12797960/v13i5/S1279796009001569/](#) [Internet]. 26 nov 2009 [cité 31 août 2019] Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/233051>
27. E. Cockenpot , N. Boutry , A. Cotten. Hémophilie - Chapitre 8. In Elsevier Masson SA; 2013. Disponible sur: [file:///C:/Users/henocr/Downloads/chapitre_471924%20\(8\).pdf](file:///C:/Users/henocr/Downloads/chapitre_471924%20(8).pdf)
28. Lee CA, Sabin CA, Phillips AN, Elford J, Pasi J. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet.* 20 mai 1995;345(8960):1309.
29. Farrugia A, Evers T, Falcou P-F, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals.* avr 2009;37(2):88-93.
30. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia.* nov 2007;13(6):697-700.

31. Réseau FranceCoag. La prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire [en ligne]. 2015 [cité le 31 août 2019]
Disponible : https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaquette_03-2015.pdf
32. Potgieter JJ, Damgaard M, Hillarp A. One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A. Eur J Haematol. févr 2015;94 Suppl 77:38-44.
33. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 25 novembre 2017 portant labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares [en ligne]. 2017. [cité le 31 août 2019].
Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_des_centres_reference_labelises.pdf
34. Meunier S, Trossaert M, Berger C, Borel-Derlon A, Dirat G, Donadel-Claeyssens S, et al. [French guidelines. Long-term prophylaxis for severe haemophilia A and B children to prevent haemophilic arthropathy]. Arch Pediatr. déc 2009;16(12):1571-8.
35. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2017;15(11):2115-24.
36. Den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? Blood Transfus. juill 2013;11(3):364-9.
37. Shire. Préventif ou à la demande [en ligne]. 2016 [cité le 31 août 2019].
Disponible : <https://www.monhemophilie.be/fr/les-traitements/preventif-ou-curatif/>
38. Bayer HealthCare. Les inhibiteurs/anticorps. [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019].
Disponible : <https://www.livingwithhemophilia.ca/fr/about/inhibitors-antibodies.php>
39. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence avis 10 janvier 2018 [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15686_FEIBA_PIS_RCP_Avis2_CT15686.pdf
40. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit Novoseven® [En ligne]. [cité 31 août 2019]. Disponible : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181120143037/anx_143037_fr.pdf
41. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit Benefix® [En ligne]. [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benefix-epar-product-information_fr.pdf
42. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 24 Juin 2009 [En ligne]. 2009 [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/betafact_-_ct-6718.pdf
43. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 16 septembre 2015 [En ligne] 2015. [cité 31 août 2019]. Disponible https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT14453_RIXUBIS_PIS_INS_Avis2_CT14453.pdf

44. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 3 septembre 2008 [En ligne]. 2008 [cité 31 août 2019].
Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/octafix_ct-5518.pdf
45. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 24 novembre 2004 [En ligne]. 2004 [cité 31 août 2019].
Disponible : https://www.cslbehring.fr/-/media/cslb-france/documents/product-transparency-and-legal-notice/mononine_avis-transparence_revision_2004-12-08.pdf?la=fr-fr&hash=552A30126A3C30B791B8C3290244778DFD1DB0D0
46. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 5 octobre 2016 [En ligne]. 2016 [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15251_IDELVION_PIC_INS_Avis2_CT15251.pdf
47. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 5 octobre 2016 [En ligne]. 2016 [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15286_ALPROLIX_PIC_INS_Avis2_CT15286.pdf
48. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 31 janvier 2018 [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16400_REFIXIA_PIC_INS_Avis3_CT16400.pdf
49. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. *Blood Transfus.* sept 2018;16(5):457-61.
50. Machin N, Ragni MV. An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *Journal of Blood Medicine.* aug 2018 9:135.
51. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results. *Blood.* nov 2019 22;9:135-140
52. ClinicalTrials.gov. Concizumab | Phase 3 [En ligne]. 2019 [cité le 1 févr 2020]. Disponible : https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Concizumab&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply
53. ClinicalTrials.gov. Study of the Efficacy and Safety PF-06741086 in Adult and Teenage Patients With Severe Hemophilia A or B [En ligne]. 2019 [cité 1 févr 2020].
Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03938792>
54. ClinicalTrials.gov. Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors. 2019 [cité 1 févr 2020].
Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03597022>
55. Fischer A. Naissance de la thérapie génique. *La revue du praticien.* 2017;67:7.
56. Inserm. Thérapie génique [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019].
Disponible : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>

57. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Thérapie génique du déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X - Efficacité et complications. *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2004;20(1):115-7.
58. Inserm. Edition Génomique [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019]. Disponible : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/edition-genomique>
59. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 12 septembre 2018 [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018_12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf
60. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 5 décembre 2018 [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019] Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf
61. Jordan B. Hémophilie : la thérapie génique, enfin... - *Chroniques Génomiques*. *Med Sci (Paris)*. 1 mars 2018;34(3):267-74.
62. Raj D, Davidoff AM, Nathwani AC. Self-complementary adeno-associated viral vectors for gene therapy of hemophilia B: progress and challenges. *Expert Rev Hematol*. oct 2011;4(5):539-49.
63. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EGD, Rosales C, Chowdhary P, McIntosh J, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med*. 20 nov 2014;371(21):1994-2004.
64. Simioni P, Tormene D, Tognin G, Gavasso S, Bulato C, Iacobelli NP, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med*. 22 oct 2009;361(17):1671-5.
65. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko JEJ, Samelson-Jones BJ, Ducore J, et al. Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant. *N Engl J Med*. 07 2017;377(23):2215-27.
66. Pfizer. Spark Therapeutics and Pfizer Announce Data from 15 Participants with Hemophilia B Showing Persistent and Sustained Factor IX Levels with No Serious Adverse Events [En Ligne]. 2018 [cité le 31 août 2019]. Disponible sur: </news-releases/news-release-details/spark-therapeutics-and-pfizer-announce-data-15-participants>
67. ClinicalTrials.gov. Six Month lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Safety Data of Current FIX Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia B Subjects (FIX:C≤2%) or Current FVIII Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia A Subjects (FIX:C≤1%) [En ligne]. 2019 [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03587116>
68. Doshi BS, Arruda VR. Gene therapy for hemophilia: what does the future hold? *Ther Adv Hematol*. 27 août 2018;9(9):273-93.
69. Calcedo R, Wilson JM. Humoral Immune Response to AAV. *Front Immunol* [En ligne]. 2013 [cité 31 août 2019];4. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799231/>
70. GEN. Pfizer Raises Gene Therapy Stake with \$500M Sanford, NC, Expansion [En ligne]. 2019 [cité 31 août 2019]. Disponible : <https://www.genengnews.com/news/pfizer-raises-gene-therapy-stake-with-500m-sanford-nc-expansion/>

71. Le Figaro Santé. Maladies rares : les secrets de fabrication des thérapies géniques [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019]. Disponible : <http://sante.lefigaro.fr/article/maladies-rares-les-secrets-de-fabrication-des-therapies-geniques/>
72. AFM-Téléthon. YposKesi, 1er industriel pharmaceutique français dédié à la production de médicaments de thérapies génique et cellulaire pour les maladies rares [En ligne]. 2016 [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.afm-telethon.fr/actualites/yposkesi-1er-industriel-pharmaceutique-francais-dedie-production-medicaments-therapies>
73. Nature research. Growing pains for gene therapy manufacturing. [cité 31 août 2019]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/d42473-018-00016-0>
74. Harrison RP, Ruck S, Rafiq QA, Medcalf N. Decentralised manufacturing of cell and gene therapy products: Learning from other healthcare sectors. *Biotechnol Adv.* avr 2018;36(2):345-57.
75. Cellandgene. A Technology Roadmap For Today's Gene Therapy Manufacturing Challenges [En ligne]. 2019 [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.cellandgene.com/doc/a-technology-roadmap-for-today-s-gene-therapy-manufacturing-challenges-0001>
76. Pharmaceutical-technology. Gene therapy manufacturing 2019: investors concerned about lag time [En ligne]. 2019. [cité 31 août 2019]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/gene-therapy-manufacturing-2019/>
77. Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 [En ligne]. 2007. Disponible : <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
78. ANSM. Médicaments de thérapie innovante, Médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement et préparations : Synthèse du cadre réglementaire applicable pour la fabrication, le développement et la mise sur le marché de ces produits. [En ligne]. 2012. [cité 31 août 2019] Disponible sur: [file:///C:/Users/henocr/Downloads/MTI-MTI-PP_et_preparation_V2%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/henocr/Downloads/MTI-MTI-PP_et_preparation_V2%20(1).pdf)
79. Aurélie Mahalatchimy, Nathalie de Grove-Valdeyron. Les essais cliniques de médicaments de thérapie innovante: quel avenir pour la réglementation européenne? *Journal International de Bioéthique*, 2018. 15p. Disponible : <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01856035/document>
80. Pignard J, Bernard L, Chennell P, Sautou V. Gestion pharmaceutique des études cliniques de thérapie génique en France. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 1 déc 2015;50(4):434-43.
81. Sénat. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019]. Disponible : http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html#_toc205
82. Assemblée nationale. Rapport d'information n°1572 déposé en application de l'article 145 du règlement par la mission d'information sur la révision de la loi relative à la bioéthique [En ligne]. 2019 [cité 31 août 2019]. Disponible : <http://www.assemblee-nationale.fr/15/pdf/rap-info/i1572.pdf>
83. CCNE. Bioéthique Etats Généraux - Rapport de synthèse du comité consultatif national d'éthique [En ligne]. 2018 [cité 31 août 2019]. Disponible sur: https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/eg_ethique_rapportbd.pdf

84. AFH. La thérapie génique pour les maladies hémorragiques rares [En ligne]. 2018 [cité le 31 août 2019]. Disponible : https://afh.asso.fr/wp-content/uploads/2017/09/Brochure_Therapie_genique_WEB.pdf
85. ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain [En ligne]. 2014 [cité le 31 août 2019]. Disponible : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/(offset)/1)
86. Directive 89/381/CEE du conseil du 14 juin 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE.
87. Haute autorité de santé. Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement [En ligne]. 2017 [cité le 31 août 2019]. Disponible : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf
88. Sénat. Le médicament : à quel prix ? [En ligne]. 2019 [cité 31 août 2019]. Disponible : <https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7395.html>
89. Haute autorité de santé. Composition de la CEESP [En ligne]. 2012 [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/brochure_imprimablea3rectoverso.pdf
90. Haute autorité de santé. La Commission évaluation économique et de santé publique. [En ligne]. 2012 [cité 17 janv 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/quest-ce_que_la_ceesp-brochure2clics_2012-11-22_10-13-34_631.pdf
91. Haute autorité de santé. Rapport d'activité 2018 CEESP [En ligne]. 2018 [cité 17 janv 2020]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/ra_2018_ceesp.pdf
92. Gaudin F, Velazquez X, Djeyaramane G. L'évaluation médico-économique des médicaments et dispositifs médicaux. 2014;13. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/dossier_presse_evaluation_medico_eco.pdf
93. Ministère des Solidarités et de la Santé. Comité économique des produits de santé [En ligne]. 2019 [cité 31 août 2019]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
94. Ministère des Solidarités et de la Santé. La fixation des prix et du taux de remboursement [En ligne]. 2016 [cité 31 août 2019]. Disponible : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
95. Haute Autorité de santé. Avis de la commission de la transparence 17 février 2016 [En ligne]. 2016 [cité 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14817_ELOCTA_PIC_INS_Avis2_CT14817.pdf
96. Revue Prescrire. Amélioration du service médical rendu [En ligne]. 2002 [cité 31 août 2019]. Disponible : <https://www.prescrire.org/editoriaux/EDI21714.pdf>

97. Ministère des Solidarités et de la Santé. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments [En ligne]. 2015 [cité 17 nov 2019]. Disponible : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf
98. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale.
99. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego D-AG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 ; 12:106.
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452407/>
100. Randuineau P, Stieltjes N, Perut V, Paubel P, Lopez I. Coût des facteurs antihémophiliques en hospitalisation. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Volume 76, Issue 5, Septembre 2018, Pages 361-367. Disponible : <https://www.em-consulte.com/en/article/1208472>
101. Machin N, Ragni MV, Smith KJ. Gene therapy in hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *Blood Adv.* 24 2018;2(14):1792-8.
102. Launois Robert et al. Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament. *Revue française des affaires sociales* ; 2014/4, p156-178.
Disponible : http://www.sfes.info/IMG/pdf/rfas_version_publiee_cairn.pdf
103. Roche. Vers un modèle de remboursement personnalisé [En ligne]. 2017 [cité 17 nov 2019].
Disponible : <https://prm.roche.fr/programme-prm/modele-remboursement-personnalise>
104. Haute autorité de santé. Commission de la transparence 14 Mai 2014. [En ligne]. 2014 [cité le 31 août 2019]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

THÈSE SOUTENUE PAR : Robin Henocque

TITRE :

Les impacts médicaux, économiques et sociétaux de la thérapie génique. Focus sur l'hémophilie B

CONCLUSION :

Après de premiers résultats balbutiants dans les années 1990, la thérapie génique semble aujourd'hui offrir un réel espoir aux patients atteints d'hémophilie B, notamment au travers des résultats obtenus par les différentes molécules au cours de leur développement clinique. Réelle innovation de rupture, la thérapie génique pourrait engendrer un bouleversement majeur dans la prise en charge des patients hémophiles. Actuellement traités par des facteurs recombinants à fréquence d'administration bimensuelle, la thérapie génique pourrait permettre de réduire drastiquement le nombre d'injection tout en maintenant des taux de facteurs IX supérieurs à 30%, limitant ainsi l'apparition de complications à long terme. Néanmoins, les résultats actuels portent sur une cohorte restreinte de patients et doivent être confirmés à plus grande échelle dans le cadre d'un essai clinique de phase 3 et de données en vie réelle à long terme. En outre, comme évoqué dans ce travail, l'impact de cette thérapie ne se limitera pas au cadre médical et son succès dépendra également de son intégration dans le parcours de soins du patient, tout en prenant en compte les aspects sociétaux et médico-économiques. D'un point de vue médico-économique, il semble clair que les dispositifs d'évaluation actuels sont désuets et non adaptés aux innovations de rupture. En effet, ces derniers ne peuvent pas se limiter à une comparaison au médicament de référence et doivent davantage prendre en compte les impacts directs et indirects de ce type de thérapeutique. Sur le plan du financement, des nouveaux modes de fixation des prix en fonction de l'efficacité du produit en vie réelle doivent également être mis en place au plus vite afin de garantir d'une part l'accès des traitements aux patients et d'autre part la soutenabilité de l'assurance maladie. Concernant le parcours de soins, un protocole de prise en charge spécifique devra être mis en place afin d'optimiser le suivi de ces patients, leur expliciter les tenants et aboutissants de ce type de thérapie, ainsi que les risques à long terme. Les programmes d'éducation thérapeutiques devraient tenir une place majeure dans cette prise en charge. De plus, au vu des nombreuses thérapies en cours de développement, la création d'une nouvelle filière thérapeutique spécifique aux thérapies géniques semble aujourd'hui indispensable.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 10/02/20

LE DOYEN



Michel SEVE

pour la présidence
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE DIRECTEUR DE THESE : CHANOINE Sébastien



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE : CHANOINE Sébastien