

## INFORMATION PRESSE

Paris, le 28 février 2002

### **Résistance au traitement de l'hémophilie A sévère *Des anticorps à activité enzymatique mis en cause***

L'activité enzymatique d'anticorps produits par certains malades hémophiles A, expliquerait la résistance au traitement, observée chez ces patients. C'est ce qui ressort des travaux de Sébastien Lacroix-Desmazes et Srini Kaveri (Cnrs/Unité Inserm 430 dirigée par Michel Kazatchkine), dont les résultats sont publiés cette semaine dans *The New England Journal of Medicine*. Les hémophiles sont incapables de synthétiser une protéine appelée facteur VIII, nécessaire à la coagulation du sang. Sébastien Lacroix-Desmazes et ses collaborateurs montrent que les patients qui deviennent résistants au traitement substitutif par le facteur VIII, produisent des anticorps dotés d'une activité enzymatique qui détruit ce facteur. Une meilleure compréhension de ce mécanisme d'action devrait permettre de développer des traitements plus ciblés destinés aux hémophiles.

L'hémophilie A est une maladie génétique qui se transmet de la mère à l'enfant et se traduit par des hémorragies sévères. Elle est due à un défaut de production d'un facteur de coagulation du sang, appelé facteur VIII. Le niveau de présence de ce facteur dans le sang – absence totale ou déficit partiel – détermine le degré de gravité de la maladie, hémophilie sévère ou modérée. Le traitement consiste à perfuser les patients avec du facteur VIII.

Cependant, chez 20 à 50% des malades atteints d'hémophilie sévère – et pour 5 à 15% des hémophilies modérées à mineures –, le traitement induit la production d'anticorps anti-facteur VIII (ou inhibiteurs du facteur VIII), qui viennent détruire le facteur VIII et donc abolir tout bénéfice thérapeutique du traitement.

Il y a trois ans, la même équipe avait démontré que dans l'hémophilie sévère les anticorps anti-facteur VIII présents réussissaient à inactiver le facteur de coagulation en le découpant chimiquement. Ce mécanisme d'inhibition par clivage enzymatique (ou hydrolyse) s'ajoute aux autres modes d'action de ces anticorps, proposés jusqu'alors, incluant notamment l'inhibition de l'action du facteur VIII par encombrement de ses sites d'action. Par cette étude, les chercheurs montraient ainsi que ce nouveau type d'anticorps se comportait comme des enzymes.

Pour déterminer le rôle que joue cette voie d'inhibition par rapport aux autres, dans l'explication de la « résistance » de certains hémophiles au traitement par le facteur VIII, les scientifiques du laboratoire de l'Inserm ont suivi 24 patients atteints

d'hémophilie A sévère traités par le facteur VIII et ayant développé des anticorps inhibiteurs du facteur VIII.

Sébastien Lacroix-Desmazes et ses collaborateurs ont détecté la présence d'anticorps anti-facteur VIII dotés d'activité enzymatique dans le sang de 13 des 24 patients testés, soit dans 54% des cas. Leurs analyses montrent que l'activité inhibitrice anti-facteur VIII mesurée dans le plasma des patients est corrélée de façon significative à la vitesse de clivage du facteur VIII par les anticorps.

Ce mécanisme d'action enzymatique est ainsi très vraisemblablement impliqué dans le processus d'inhibition du facteur VIII.

L'hémophilie apparaît comme le premier exemple de pathologie humaine pour laquelle un lien est établi entre hydrolyse de la molécule cible (le facteur de coagulation) par des anticorps catalytiques et l'apparition de manifestations cliniques.

Les recherches s'orientent actuellement vers la mise au point d'anticorps (immunoglobulines) catalytiques monoclonaux, inhibiteurs spécifiques du facteur VIII, uniquement dirigés contre ce facteur. Le but est de « disséquer » plus finement le mécanisme de clivage enzymatique du facteur VIII par les anticorps catalytiques, de manière à repérer les régions précises des molécules d'immunoglobulines responsables de cette activité catalytique. A terme, il s'agira de mettre au point des molécules d'intérêt thérapeutique capables d'agir directement sur ces sites afin d'empêcher l'activité des anticorps anti-facteur VIII chez les malades atteints d'hémophilie A.

#### > Pour en savoir plus

##### • Source

##### **“The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A and factor VIII inhibitors”**

S Lacroix-Desmazes (1), J Bayry (1), N Misra (1), MP Horn (1), Sylvie Villard (2), Anastas Pashov (1), Natalie Stieltjes (3), Roseline d'Oiron (4), Jean-Marie Saint-Remy (5), Johan Hoebeke (6), Michel D. Kazatchkine (1), Srinivasa V. Kaveri (1).

(1) Unité Inserm 430, hôpital Broussais, Paris

(2) CNRS UMR 5094 Faculté de Pharmacie, Montpellier

(3) Centre des hémophiles, Hôpital Cochin, Paris

(4) Centre d'Hémophiles, Hôpital Bicêtre, Paris

(5) Center for Molecular and Vascular Biology, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

(6) UPR 9021 CNRS, IBMC, Strasbourg

***The New England Journal of Medicine, vol. 346, n°9, 28 février 2002***

##### • Contacts chercheurs

##### **Sébastien Lacroix Desmazes et Srinivasa V Kaveri**

Unité Inserm 430 “immunopathologie humaine”

Tél : 01 43 95 95 63 ou 01 43 95 95 89

Fax : 01 45 45 90 59

Mél : [sebastien.lacroix@brs.ap-hop-paris.fr](mailto:sebastien.lacroix@brs.ap-hop-paris.fr)

[srini.kaveri@brs.ap-hop-paris.fr](mailto:srini.kaveri@brs.ap-hop-paris.fr)