

Technologies génétiques pour l'hémophilie

Les technologies génétiques pour l'hémophilie évoluent rapidement.

Cette fiche d'information a pour but de vous aider à comprendre les similitudes, les différences et l'état actuel des connaissances sur les technologies génétiques existantes pour l'hémophilie.

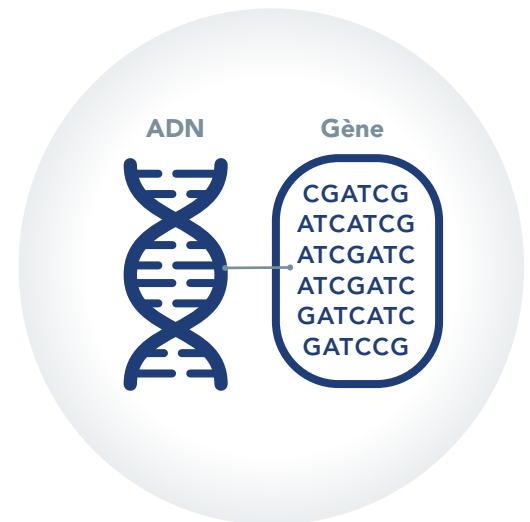
Qu'est-ce que l'ADN et que sont les gènes ?.....	2
Thérapies basées sur la technologie génétique.....	3
Comment les technologies génétiques modifient-elles l'ADN ?	4
Comment fonctionnent les technologies génétiques ?	5
Qu'est-ce que la thérapie génique par VAA ?.....	6
Qu'est-ce que la thérapie génique lentivirale ?	8
Qu'est-ce que l'édition génétique ?.....	10
Résumé des technologies génétiques pour l'hémophilie	12
Références	13

Qu'est-ce que l'ADN et que sont les gènes ?

Le corps humain est composé de milliards de cellules, qui sont les unités de base assurant toutes les fonctions nécessaires à la vie. La plupart des cellules contiennent une substance chimique appelée ADN, qui renferme les instructions génétiques de l'organisme. L'ADN est composé de quatre éléments constitutifs, ou « lettres » (A, T, C et G), qui peuvent être « lus » comme les mots ou les phrases d'un livre.

L'ADN contient des milliers de gènes. Les gènes sont les instructions dont les cellules ont besoin pour fabriquer des protéines. Les protéines contrôlent la plupart des fonctions essentielles de l'organisme, notamment la coagulation sanguine en réponse à une blessure.

Il arrive parfois qu'une lettre soit incorrecte ou manquante dans un gène, par exemple un A à la place d'un G. Cela provoque une confusion lors de la lecture des instructions et peut entraîner un dysfonctionnement de la protéine.

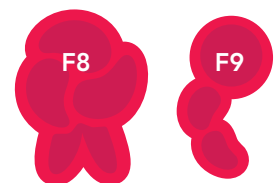


L'hémophilie A et l'hémophilie B sont des maladies héréditaires rares causées par un défaut du gène du facteur VIII (F8) ou du facteur IX (F9) de la coagulation, respectivement. Par conséquent, les personnes atteintes d'hémophilie ne produisent pas suffisamment de protéines de coagulation fonctionnelles et leur sang ne coagule pas correctement, ce qui entraîne des saignements spontanés.

Personnes
SANS
hémophilie



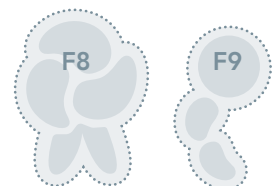
Protéines
F8 et F9
fonctionnelles



Personnes
AVEC
hémophilie



Protéines
F8 ou F9
absentes ou
déficientes



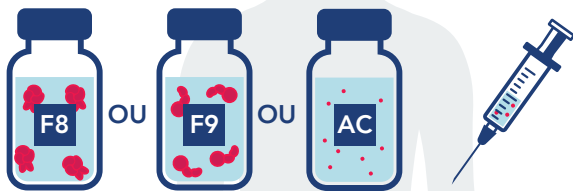
Visitez la [la plateforme d'apprentissage en ligne](#) de la FMH pour en savoir plus sur les troubles de la coagulation.



Thérapies basées sur la technologie génétique

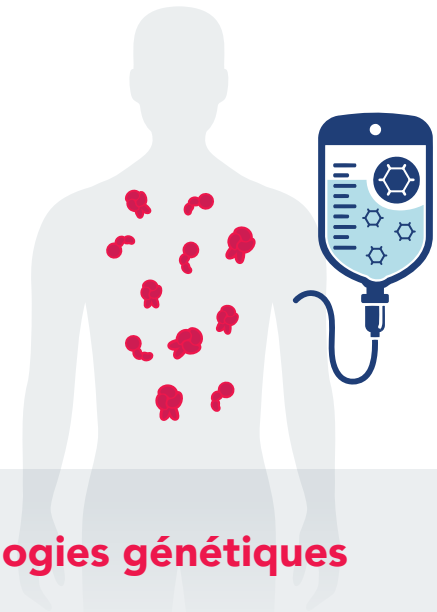


L'hémophilie étant causée par le dysfonctionnement d'un seul gène, elle est un bon candidat pour les thérapies basées sur la technologie génétique.



Traitement préventif

La prise en charge standard de l'hémophilie sévère nécessite un traitement préventif régulier (appelé prophylaxie) et un traitement à la demande des saignements à l'aide de concentrés de facteurs de coagulation ou d'autres agents coagulants (AC). Ces traitements permettent au sang de coaguler normalement, mais ils doivent être poursuivis pour rester efficaces.



Technologies génétiques

L'objectif de toutes les technologies génétiques utilisées pour traiter l'hémophilie est de restaurer la capacité de l'organisme à produire ses propres protéines F8 ou F9 fonctionnelles. Si l'organisme est capable de produire ses propres protéines F8 et F9 fonctionnelles, cela pourrait réduire, voire éliminer, le besoin de perfusions de facteurs de coagulation ou d'autres traitements hémostatiques. Ces effets ne peuvent pas être transmis aux enfants.

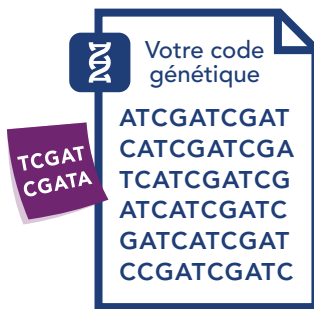
Il existe plusieurs types de technologies génétiques en cours de développement pour le traitement de l'hémophilie. Elles sont parfois désignées collectivement sous le nom de « thérapie génique ». Chaque type de technologie génétique présente des différences essentielles qui influent sur son mode d'administration, son fonctionnement, les risques connus et inconnus pour la sécurité et ses avantages.

Comment les technologies génétiques modifient-elles l'ADN ?

Une différence essentielle entre les technologies génétiques réside dans la manière dont l'ADN cellulaire est modifié.

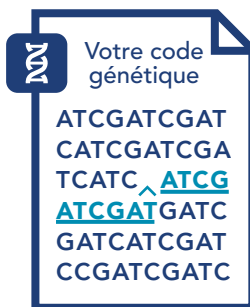


Si vous considérez votre ADN comme un livre, où chaque phrase est un gène, les trois technologies aboutissent à l'ajout d'une phrase complète qui peut être lue et comprise.



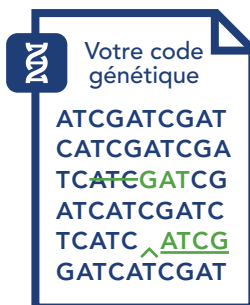
Thérapie génique par VAA

C'est comme ajouter une note autocollante contenant une nouvelle phrase à l'extérieur du livre.



Thérapie génique lentivirale

C'est comme insérer au hasard une nouvelle phrase n'importe où dans le livre, même au milieu d'une phrase existante.



Modification génétique

C'est comme corriger de petites erreurs grammaticales dans une phrase ou insérer une nouvelle clause grammaticalement correcte au milieu d'une phrase existante.

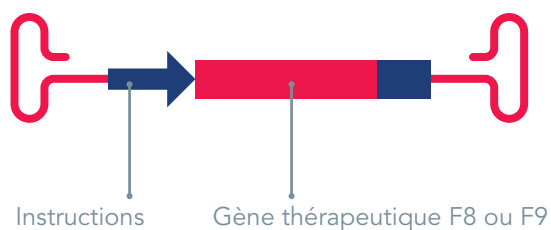
Comment fonctionnent les technologies génétiques ?

Pourquoi les technologies génétiques utilisent-elles des virus ?

La plupart des technologies génétiques utilisent des vecteurs viraux pour acheminer le gène thérapeutique vers la cellule ciblée. Les virus sont naturellement doués pour pénétrer dans les cellules, ce qui en fait un vecteur efficace pour acheminer le gène thérapeutique. Les vecteurs viraux sont constitués de l'enveloppe externe du virus et ont été modifiés de manière à éliminer tout le matériel pathogène.

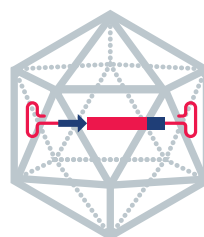
Transgène thérapeutique

Le gène thérapeutique est souvent appelé « transgène ». Le transgène thérapeutique contient également des instructions indiquant à quel endroit du corps les protéines fonctionnelles du facteur de coagulation doivent être produites.

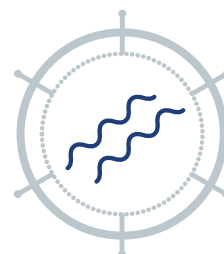


Vecteurs viraux

Les vecteurs viraux les plus couramment utilisés sont les virus adéno-associés (VAA ou AAV en anglais) et les lentivirus. Ces deux types de vecteurs permettent d'introduire le transgène dans vos cellules, mais ils peuvent cibler différents types de cellules et entraîner des modifications différentes de votre ADN cellulaire.

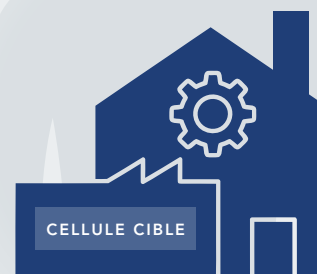
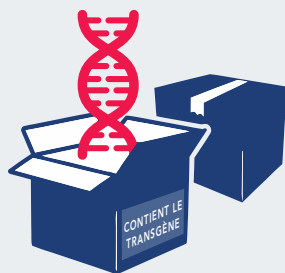


Virus adéno-associé
(vecteur AAV)



Lentivirus
(vecteur lentiviral)

Vous pouvez considérer les vecteurs comme des boîtes d'expédition qui acheminent le gène thérapeutique du facteur de coagulation vers sa destination finale.



Qu'est-ce que la thérapie génique par VAA ?

La thérapie génique VAA est un traitement contre l'hémophilie A ou B qui consiste à introduire une copie thérapeutique du gène F8 ou F9 dans le foie, ce qui permet aux cellules hépatiques de produire des protéines F8 ou F9 fonctionnelles qui sont libérées dans la circulation sanguine.

Quatre produits de thérapie génique par VAA ont été approuvés et trois sont disponibles dans certains pays.

Hémophilie A

TRAITEMENT	DÉVELOPPEUR
Roctavian® (valoctocogène roxaparvovec-rvox)	BioMarin

Approuvé pour la première fois en 2022

Pour le traitement des adultes atteints d'hémophilie A sévère sans antécédents d'inhibiteurs F8 et sans anticorps au AAV5 détectables.

Disponible aux États-Unis, en Allemagne et en Italie.

Hémophilie B

TRAITEMENT	DÉVELOPPEUR
Hemgenix® (etranacogène dezaparvovec-drlb)	CSL Behring

Approuvé pour la première fois en 2022

Pour le traitement des adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère.

Disponible aux États-Unis, dans l'Union européenne, au Royaume-Uni, au Canada, en Suisse et en Australie

TRAITEMENT	DÉVELOPPEUR
BBM-H901 (dalnacogène ponparvovec)	Belief BioMed et Takeda China

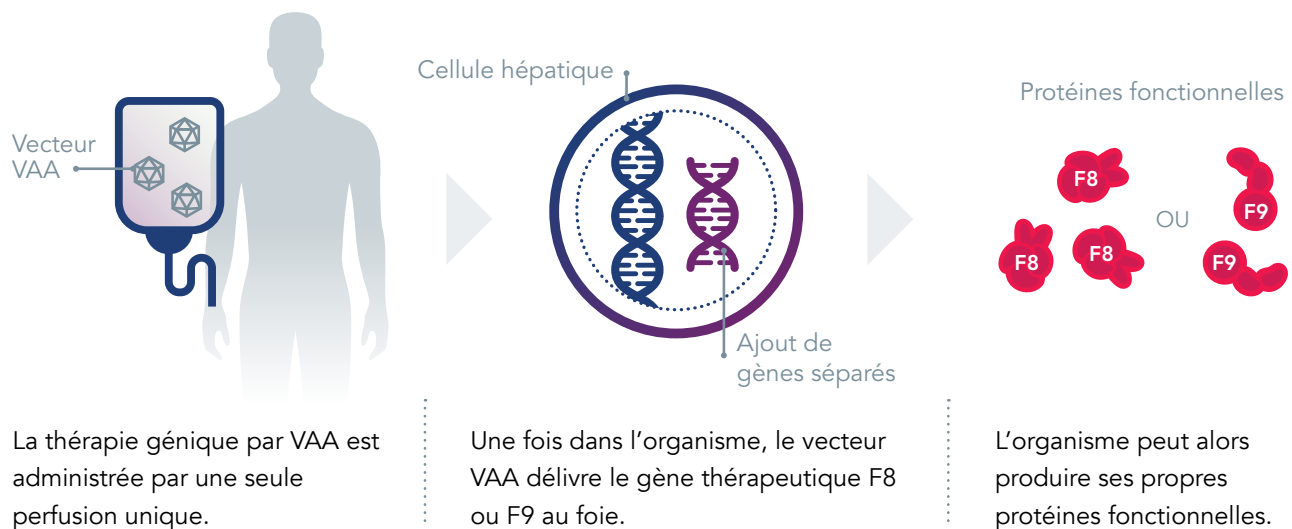
Approved in 2025

Pour le traitement des adultes atteints d'hémophilie B modérée à sévère.

Disponible en Chine.

Avertissement : la décision de bénéficier d'une thérapie génique par VAA est un processus potentiellement long et complexe qui doit commencer par une discussion avec votre professionnel de santé afin de prendre une décision commune. Il existe plusieurs tests d'éligibilité et des exigences rigoureuses en matière de suivi à long terme pouvant aller jusqu'à 15 ans.

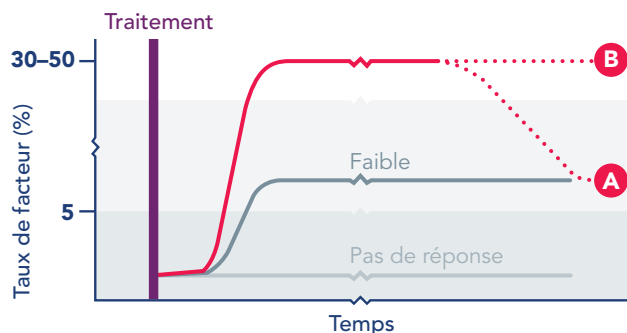
Comment fonctionne la thérapie génique par VAA ?



La thérapie génique par VAA s'apparente à l'ajout d'une note autocollante contenant une nouvelle phrase à l'extérieur du livre, ce qui signifie que le gène nouvellement ajouté reste séparé de votre ADN cellulaire.

Qu'advient-il de mes taux de facteurs de coagulation ?

Il est impossible de prédire comment les taux de facteur d'un individu réagiront à la thérapie génique par VAA ou combien de temps les effets dureront. La thérapie génique par VAA ne peut pas être administrée une seconde fois et ne peut pas être utilisée chez les enfants.



Chez la plupart des personnes atteintes de :

- Les taux de facteur **hémophiliques A** les taux de facteur augmentent pour atteindre un niveau modéré à normal, mais peuvent diminuer avec le temps ou se stabiliser après une diminution initiale.
- Les taux de facteur **hémophiliques B** augmentent jusqu'à atteindre un niveau modéré à normaux et sont généralement maintenus à long terme.

Certaines personnes ont une faible réponse ou ne répondent pas à la thérapie génique.

Pour plus d'informations sur la thérapie génique par VAA, veuillez consulter [l'outil de prise de décision](#) partagée de la FMH et [la plateforme d'apprentissage en ligne](#).



Qu'est-ce que la thérapie génique lentivirale ?

La thérapie génique lentivirale est à l'étude comme traitement potentiel de l'hémophilie A. Elle consiste à introduire une copie fonctionnelle du gène F8 dans les cellules souches sanguines du patient. Toutes les futures cellules sanguines produites par ces cellules souches contiendront une copie fonctionnelle du gène du facteur de coagulation, ce qui permettra à l'organisme du patient de produire sa propre protéine de facteur de coagulation.

La thérapie génique lentivirale est encore en phase d'essais cliniques et, par conséquent, de nombreuses questions restent sans réponse, notamment en ce qui concerne la sécurité et la durabilité à long terme. La thérapie génique lentivirale a été approuvée pour deux autres maladies sanguines rares, la drépanocytose et la bêta-thalassémie.

Deux thérapies lentivirales sont actuellement à l'étude pour l'hémophilie A.

TRAITEMENT

CD68-ET3-LV

En cours d'investigation clinique (NCT05265767)

DÉVELOPPEUR

**Christian Medical College,
Vellore, Inde**

TRAITEMENT

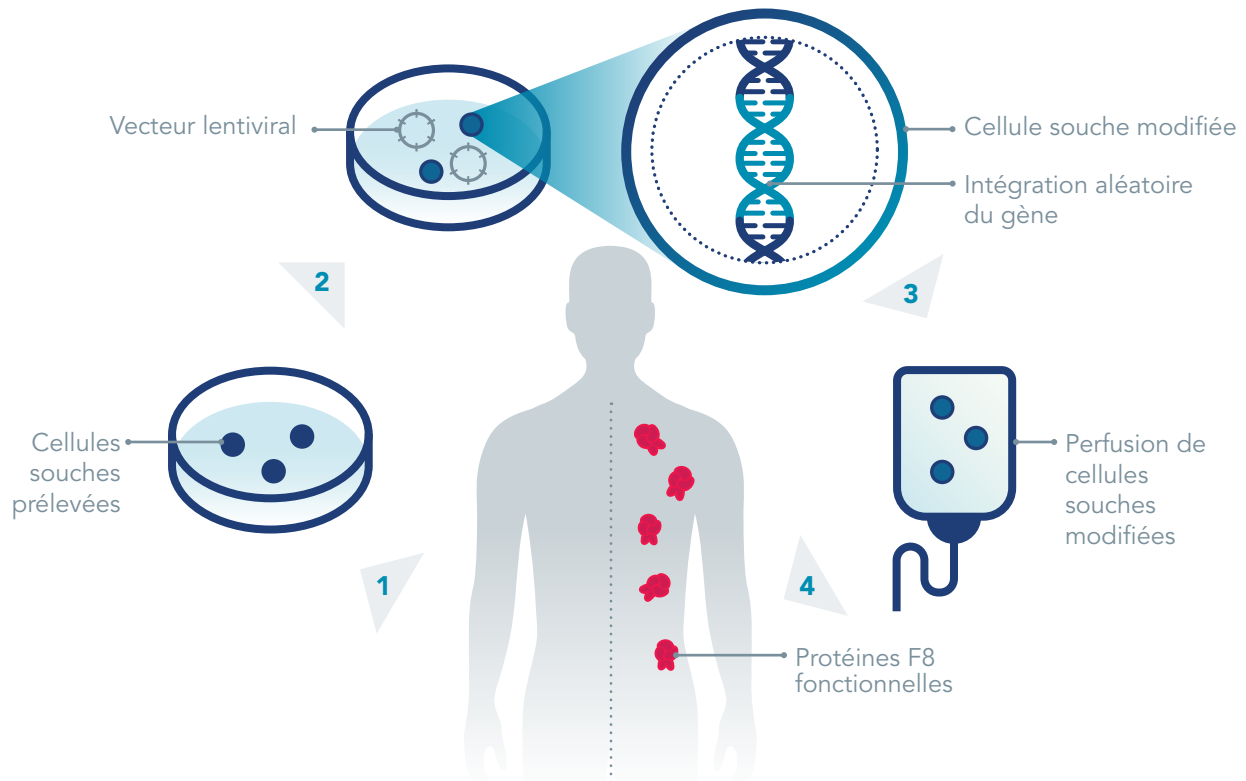
Pleightlet (MUT6)

En cours d'investigation clinique (NCT03818763)

DÉVELOPPEUR

**Faculté de médecine du
Wisconsin**

Comment fonctionne la thérapie génique lentivirale ?



1. La thérapie génique lentivirale est administrée par **transfert autologue de cellules** « propres », dans lequel les cellules souches sanguines d'une personne sont prélevées et modifiées à l'extérieur du corps.

2. Ces cellules souches sont modifiées à l'extérieur du corps à l'aide d'un lentivirus portant le gène thérapeutique F8.

3. Les cellules souches modifiées sont ensuite réinjectées dans l'organisme, et le gène thérapeutique F8 est transmis à toutes les futures cellules sanguines.

4. Grâce à l'insertion du gène thérapeutique, le corps peut produire ses propres protéines F8 fonctionnelles.



La thérapie génique lentivirale s'apparente à l'insertion aléatoire d'une nouvelle phrase n'importe où dans un livre, même au milieu d'une phrase existante.

Cela signifie que le gène thérapeutique F8 sera transmis à toutes les futures cellules sanguines, ce qui se traduira par des effets thérapeutiques durables.

Cependant, l'incorporation aléatoire dans l'ADN peut présenter des risques inconnus pour la sécurité.

Qu'est-ce que l'édition génétique ?

La modification génétique utilise un mécanisme spécialisé, appelé CRISPR, pour modifier avec précision des sections spécifiques de l'ADN dans des types de cellules spécifiques. La modification génétique permet de corriger de petites erreurs génétiques ou d'insérer des gènes dans des emplacements sûrs spécifiques. Dans le cas de l'hémophilie, toutes les technologies actuellement en cours de développement utilisent des emplacements sûrs pour incorporer une copie thérapeutique du gène F8 ou F9 dans l'ADN cellulaire.

L'édition génétique en est encore au stade des essais cliniques et de nombreuses questions restent donc sans réponse.

Trois thérapies par édition génétique sont à l'étude dans le domaine de l'hémophilie.

Hémophilie A

TRAITEMENT	DÉVELOPPEUR
MGX-001	Metagenomi
En cours d'investigation préclinique	

Hémophilie B

TRAITEMENT	DÉVELOPPEUR
REGV131-LPN1265	Regeneron
En cours d'investigation clinique (NCT06379789)	

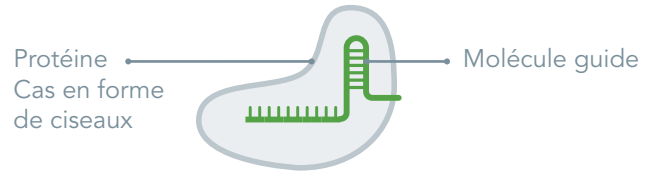
TRAITEMENT	DÉVELOPPEUR
BE-101	Be Biopharma
En cours d'investigation clinique (NCT06611436)	

Comment fonctionne l'édition génétique ?

Étape 1 : Administration du gène thérapeutique et du mécanisme d'édition génétique

Mécanisme d'édition génétique

Le mécanisme d'édition génétique se compose d'une protéine Cas en forme de ciseaux et d'une molécule guide.

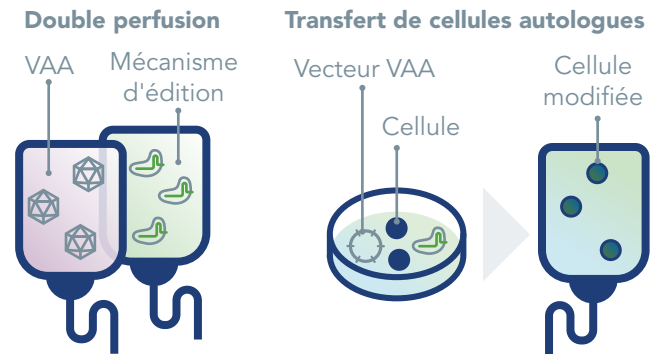


Deux méthodes d'administration

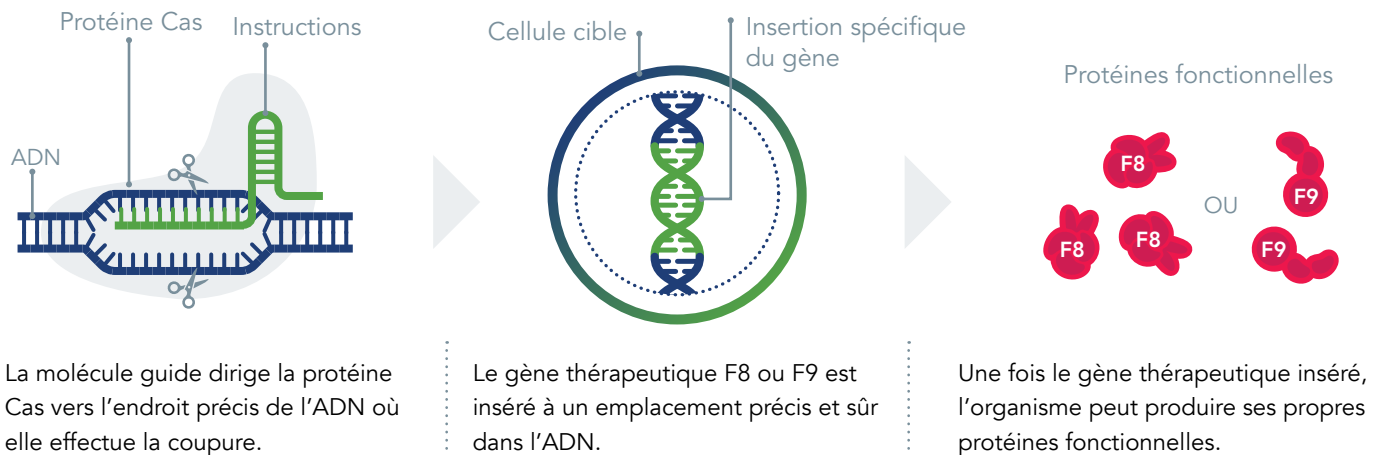
Les technologies d'édition génétique peuvent utiliser plusieurs méthodes d'administration pour l'étape 1, en fonction du type de produit.

Double perfusion : comme dans le cas de la thérapie génique par VAA, l'administration du traitement se fait à l'intérieur du corps.

Transfert autologue de ses « propres » cellules : comme dans le cas de la thérapie génique lentivirale, l'administration du traitement se fait à l'extérieur du corps après prélèvement des cellules sanguines.



Étape 2 : incorporation ciblée du gène thérapeutique F8 ou F9



ATCC
GATC
GTCG
GATG

La modification génétique revient à ajouter une clause grammaticalement correcte au milieu d'une phrase existante.

Résumé des technologies génétiques pour l'hémophilie

	Thérapie génique par VAA	Thérapie génique lentivirale	Modification génétique
À quel stade de développement clinique en est-elle ?	1 traitement approuvé et disponible pour l'hémophilie A 3 traitements approuvés et 2 disponibles pour l'hémophilie B	2 produits en phase 1 pour l'hémophilie A	1 technologie a terminé les études précliniques pour l'hémophilie A 2 produits en phase 1/2 d'essais cliniques pour l'hémophilie B
Comment est-il administré ?	À l'intérieur du corps : perfusion intraveineuse unique	À l'extérieur du corps : prélèvement de cellules souches, modification cellulaire et transfert de cellules autologues.	À l'intérieur du corps : dual infusion. À l'extérieur du corps : prélèvement de cellules, modification cellulaire et transfert de cellules autologues.
Peut-il être utilisé plusieurs fois ?	Toutes les technologies génétiques sont actuellement des traitements uniques, car la plupart du temps, les vecteurs viraux ne peuvent être introduits dans l'organisme qu'une seule fois en raison de la réponse immunitaire déclenchée. Si le traitement échoue, les patients peuvent reprendre en toute sécurité leur traitement habituel ou envisager d'autres options thérapeutiques non génétiques.	Traitement unique	Possibilité de traitements répétés
Comment cela modifie-t-il mon ADN ?	La plupart des transgènes existent séparément de votre ADN. Cependant, il peut y avoir de faibles niveaux d'intégration de l'ADN, généralement inférieurs à 1 %.	Tous les transgènes sont insérés de manière aléatoire dans l'ADN.	Les technologies qui utilisent un VAA à l'intérieur du corps sont des traitements uniques. Les technologies administrées à l'extérieur de l'organisme offrent la possibilité de traitements répétés.
Y a-t-il des risques pour la santé du foie ?	Cible précisément l'insertion du gène dans des sections spécifiques de l'ADN.	Inconnu et peu probable	Les technologies qui utilisent des VAA ciblant le foie sont susceptibles de provoquer des élévations hépatiques.
Quelle est la durée des effets ?	Oui, environ 80 % des personnes atteintes d'hémophilie A et environ 20 % des personnes atteintes d'hémophilie B présentent une élévation des enzymes hépatiques.	Dans le cas de l'hémophilie A, l'augmentation du taux de facteur présente des niveaux de durabilité variables. Dans le cas de l'hémophilie B, l'augmentation du taux de facteur semble être durable.	La durabilité dépendra des types de cellules ciblées. La durabilité de ces technologies génétiques est actuellement inconnue, mais elles ont le potentiel d'être durables à long terme.
Peut-on l'utiliser chez les enfants ?	La thérapie génique n'est actuellement pas approuvée pour une utilisation chez les enfants atteints d'hémophilie.	Il est peu probable que la thérapie génique lentivirale soit disponible pour les enfants atteints d'hémophilie.	Il est possible que l'édition génétique soit disponible pour une utilisation chez les enfants atteints d'hémophilie.
Les effets sont-ils héréditaires ?	Non. Toutes les technologies génétiques ciblent les cellules non reproductrices ; par conséquent, les effets ne peuvent pas être transmis aux enfants.		
Le traitement est-il réversible ?	Non. Une fois que le gène thérapeutique a été introduit, le processus ne peut pas être arrêté ou annulé.		

Références

1. Hermans C, Valentino LA, Thornburg CD, et al. Une nouvelle stratégie lexicale d'édition génétique pour la communauté des hémophiles : plan de recherche pour le développement et résultats préliminaires. *Hemophilia*. 2024.
2. Kessler CM, Valentino LA, Thornburg CD, et al. Développement d'un nouveau lexique d'édition génétique pour l'hémophilie : méthodologie et résultats. *Res Pr Thromb Haemost*. 2025.
3. McKeown W, Hermans C, Unzu C, et al. Mise en œuvre d'un lexique de modification génétique pour l'hémophilie à des fins pratiques. *Hemophilia*. 2025.

Avertissement : La Fédération mondiale de l'hémophilie ne pratique pas la médecine et ne recommande en aucun cas un traitement à des personnes spécifiques. La FMH ne garantit en aucun cas, de manière expresse ou implicite, que les doses de médicaments ou autres recommandations thérapeutiques figurant dans le présent document sont correctes. Pour ces raisons, il est fortement recommandé de demander l'avis d'un médecin et/ou de consulter les instructions imprimées fournies par le laboratoire pharmaceutique avant d'administrer l'un des médicaments mentionnés dans cette publication. La Fédération mondiale de l'hémophilie ne cautionne aucun produit thérapeutique ni aucun fabricant ; toute référence à un nom de produit ne constitue pas une recommandation de la part de la FMH.

Publié par la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH)
© Fédération mondiale de l'hémophilie, 2025

La FMH encourage toute organisation à but non lucratif œuvrant dans le domaine de l'hémophilie ou des troubles de la coagulation à traduire et à diffuser ses publications. Pour obtenir l'autorisation d'imprimer, de diffuser ou de traduire la présente publication, veuillez contacter le service de Données et Recherche à l'adresse ci-dessous.

La présente publication est disponible en format PDF sur le site Internet de la FMH : www.wfh.org.

Fédération mondiale de l'hémophilie

1184, rue Sainte-Catherine Ouest
Bureau 500, Montréal (Québec) H3B 1K1
Canada

T +1 514.875.7944
wfh@wfh.org

wfh.org