

Recherche sur l'hétérogénéité de l'activité du facteur de coagulation dans l'hémophilie A sévère



2ième année de subvention

Drs Man-Chiu Poon et Gary D. Sinclair

Université de Calgary

Calgary, Alberta

Les personnes atteintes d'hémophilie A sévère (moins de 1 % d'activité du facteur VIII [FVIII]) ont de fréquents saignements spontanés dans leurs articulations, ce qui entraîne d'invalidants problèmes d'arthrite. La norme thérapeutique actuelle repose sur l'administration régulière de perfusions de concentré de facteur à titre préventif. Débutée tôt au cours de la vie, cette prophylaxie primaire améliore la qualité de vie des malades, mais il s'agit d'un traitement intensif qui représente un fardeau pour eux et pour leurs proches, sans oublier qu'il est coûteux. Souvent, on installe en outre un dispositif d'administration à demeure pour faciliter la perfusion et des complications peuvent survenir, comme l'infection ou la thrombose.

De 10 à 15 % environ des sujets les plus sévèrement atteints présentent des symptômes hémorragiques plus bénins que prévu. Nous estimons important d'identifier ces patients pour pouvoir individualiser leur traitement et réduire ainsi le nombre de perfusions superflues qui leur sont administrées. Nous croyons en effet que du facteur VIII est présent dans le sang de certains cas sévères, mais à un taux inférieur à 1 %, indécélable à l'aide des analyses de laboratoire actuelles. Une étude canadienne sur la prophylaxie menée par le Dr Victor Blanchette, a en effet révélé que certains sujets sévèrement atteints n'ont besoin que d'une ou deux perfusions hebdomadaires de FVIII – les taux de FVIII seraient inférieurs à 1 % avant la perfusion suivante et pourtant l'effet protecteur semblerait présent.

L'objectif de cette recherche est de mettre au point un test assez sensible pour mesurer avec précision les taux de facteur VIII circulants lorsqu'ils se situent entre 0 et 1 %, basé sur une mesure de l'activité de l'enzyme thrombine dont la production est proportionnelle au taux d'activité de FVIII. Trois aspects du traitement de l'hémophilie seront alors explorés avec la participation de cliniques des quatre coins du Canada. Tout d'abord, nous mesurerons l'activité du FVIII chez 200 personnes atteintes d'hémophilie A sévère après avoir suspendu leur traitement pendant cinq jours ou plus (ou lors du diagnostic), afin de déterminer si leur taux de FVIII de base a un impact sur le moment où survient leur première hémorragie articulaire spontanée. Nous tiendrons compte du fait que les personnes affectées aient ou non hérité d'autres mutations susceptibles de favoriser la coagulation malgré la présence d'un taux très faible d'activité du FVIII. Ensuite, chez les patients de l'étude du Dr Blanchette, intitulée Canadian Dose Escalation Prophylaxis Study (étude canadienne sur la prophylaxie par paliers), nous mesurerons le taux de FVIII plasmatique avant l'injection suivante de FVIII de remplacement. Cela pourrait permettre d'identifier le taux de FVIII minimum capable de conférer un effet protecteur contre les hémorragies et de déterminer ainsi la fréquence des perfusions de FVIII réellement nécessaires. En dernier lieu, nous explorerons avec le Dr Carcao le rapport entre le taux de FVIII de base chez les personnes atteintes d'hémophilie A sévère et la quantité de FVIII récupérée après une injection, d'une part, et la rapidité avec laquelle le FVIII récupéré est éliminé, d'autre part.

En conclusion, cette étude permettra d'évaluer le taux minimum de FVIII inférieur à 1 % qui maintient un effet protecteur afin d'individualiser le traitement des personnes atteintes d'hémophilie sévère.