

AMÉLIORER LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE WILLEBRAND

L'ENJEU

La maladie de Willebrand est caractérisée par 3 types: Le type 1 avec un défaut qualitatif de Facteur Willebrand (VWF), le type 2 avec des défauts qualitatifs du VWF et le type 3, forme sévère de la maladie, caractérisée par une absence de VWF. Pour la plupart des patients de type 1, le traitement est la **desmopressine** qui permet de libérer dans le sang le VWF stocké dans les parois des vaisseaux. Cependant, une partie des patients de type 1, la plupart des patients de type 2, et tous les patients de type 3 ne sont pas répondeurs à la desmopressine. Ces patients peuvent bénéficier alors d'un **traitement substitutif**: du VWF plasmatisque hautement purifié. Depuis peu, du VWF recombinant est également disponible en thérapie de substitution. Mais le traitement substitutif a aussi des limites. D'abord il ne guérit pas. Ensuite, il nécessite une administration intraveineuse qui compromet la qualité de vie du patient et augmente les risques d'infection. Sa durée de vie relativement courte réduit la durée de son action et nécessite une injection répétée en cas d'hémorragie persistante. Enfin le traitement substitutif n'est pas suffisant dans la plupart des cas de maladie de Willebrand (mVWF) de type 2B. Ce sous-type se caractérise par un défaut qualitatif en VWF qui s'accompagne d'une thrombopathie (ou anomalie des plaquettes sanguines). Il est donc nécessaire de développer des alternatives à la desmopressine et au VWF purifié plasmatisque ou recombinant.

LES AXES DE RECHERCHE

Trois axes sont principalement développés.

1. Générer un VWF à durée de vie allongée. Pour cela, il s'agit de comprendre d'abord les mécanismes naturels d'élimination du VWF, les types de cellules et les récepteurs sur ces cellules impliqués. Ensuite, il s'agit de modifier le VWF afin qu'il emprunte d'autres voies d'élimination plus lentes.

2. Traiter définitivement la mVWF notamment en utilisant la thérapie génique. La thérapie génique est une stratégie attrayante pour le traitement de la mVWF car elle est causée par un seul défaut génétique et parce que le VWF est sécrété dans la circulation, évitant la nécessité de cibler des organes ou des tissus spécifiques. Cependant, le développement de la thérapie génique pour la mVWF a été entravé par la longueur considérable et la complexité inhérente de la protéine VWF. Plusieurs techniques différentes de thérapie génique pour la mVWF sont testées pour répondre à ce challenge.
3. Développer une thérapie pour le sous-type 2B de la mVWF qui représente la forme la plus sévère de la maladie puisqu'il combine un défaut de Facteur Willebrand et un défaut des plaquettes.

LE DEGRÉ D'AVANCEMENT DE LA RECHERCHE

Tous les travaux actuels sont encore au stade de la recherche. Il y a quelques résultats dans des modèles animaux encourageants qui ont été reportés pour la thérapie génique mais les taux d'expression du VWF et sa qualité hémostatique ne sont pas encore satisfaisants.

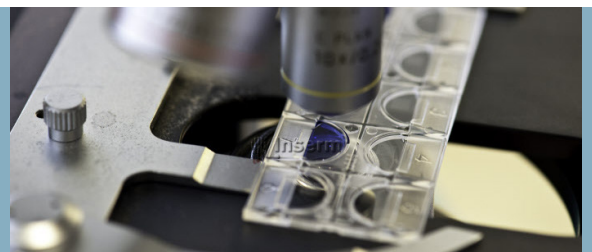
QUELLES ÉQUIPES TRAVAILLENT SUR CE PROJET ?

Une dizaine d'équipes, principalement en Europe et en Amérique du Nord produisent régulièrement des travaux sur le VWF. En Europe : Cécile Denis (Inserm U1176, France), Anna Randi & Daniel Cutler (Imperial College London), R. Schneppenheim (University Medical Center, Hamburg), Karen Vanhoorelbeke & Simon de Meyer (Kortrijk University, Leuven), Jan Voorberg (Sanquin, Amsterdam), Jeroen Eikenboom (Eindhoven Laboratory, Leiden) G. Castaman (Vicenza, Italy), Flora Peyvandi & Pier Mannucci (University of Milan), D. Lillicrap (University of Toronto, Canada), Robert Montgomery, JE Sadler & Denisa Wagner (États-Unis).

Les chercheurs ont besoin de votre soutien pour faire avancer ce projet

POUR EXEMPLE

Au sein de l'unité 1176 de l'Inserm de nombreux travaux ont été menés et publiés récemment pour comprendre la maladie de Willebrand de type 2B, forme la plus délétère de la maladie. À partir de ces connaissances, des travaux sont menés pour essayer de contrecarrer le développement de la maladie, notamment au niveau des plaquettes sanguines. Différents agents sont testés in vitro dans un modèle de maladie de Willebrand de type 2B chez la souris qui est développé dans l'unité. Des travaux sont également menés pour trouver des agents plus efficaces que la desmopressine pour



restaurer des taux normaux de VWF chez les patients de type 1. Enfin, l'unité collabore avec l'équipe du Dr F. Mingozzi, du Généthon spécialiste en thérapie génique pour développer des nouveaux vecteurs permettant d'utiliser efficacement la thérapie génique pour soigner la mVWF.