

## **DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **16 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Stéphanie DESAGE**

Titre de la thèse : Facteurs VIII et IX humains recombinants à demi-vie prolongée pour le traitement de l'hémophilie A et B.

### **Résumé**



L'hémophilie est une pathologie hémorragique rare, due à un déficit en facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A et en facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B. La sévérité de la maladie est corrélée à l'activité plasmatique du FVIII ou du FIX. Ainsi, les hémophiles sévères ont une activité du FVIII ou FIX inférieure à 1 IU/dL et présentent des accidents hémorragiques spontanés nécessitant l'introduction d'une prophylaxie intraveineuse. Depuis les années 2010, des thérapeutiques à demi-vie prolongée ont été développées, afin de réduire la fréquence des injections intraveineuses et d'améliorer la qualité de vie des patients. La 1ère partie de ce travail consistait à caractériser les mécanismes d'allongement de la demi-vie d'un FIX humain recombinant (rhFIX) fusionné à la sous-unité B du facteur XIII (FXIIIB), développé par notre équipe. Le rôle des interactions avec l'albumine et le fibrinogène a été démontré pour l'allongement de la demi-vie. Dans un second temps, nous avons essayé de développer un rhFVIII à demi-vie prolongée par fusion au FXIIIB, selon les mêmes modalités que pour le FIX. Malheureusement, compte-tenu de la taille importante de la construction, aucun FVIII fonctionnel n'a pu être produit. Enfin, le 3ème axe de ce travail correspondait à de la recherche clinique avec l'évaluation de l'apport de la technique chromogénique du dosage du FVIII en cas de traitement avec l'efmoroctocog alfa en contexte chirurgical. Nous avons pu montrer que le dosage chromogénique du FVIII permettait des adaptations thérapeutique d'efmoroctocog alfa de façon efficace, sûre, et bien tolérée en contexte chirurgical.

**Mots-clés :** Hémophilie, Demi-vie prolongée, Facteur VIII, Facteur IX, Chirurgie