

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



**LA PROPHYLAXIE PAR LE *NOVOEIGHT*<sup>®</sup> DANS  
L'HEMOPHILIE**

**Thèse de fin d'étude**

**Présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie**

**Session : MARS 2021**

**Présentée par :**

**Yahiaoui Mounira**

**Rebai Afaf**

**Kermet Said Hamid**

**Laidani Halima**

**Encadrée par :**

- **Pr.Lamraoui Fatima : Professeur Agrégé En Hématologie, CAC Blida**

**Co- Encadré par :**

- **Dr.Maifi Fatma Zohra : Hématologue, EPH Médéa**



# Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à exprimer notre gratitude et nos remerciements pour le bon DIEU le tout puissant de nous avoir donné la force et le courage de terminer nos études.*

*En second lieu, nous remercions vivement notre chère encadreuse chargée du suivi de ce travail «**Pr. Lamraoui Fatima** », professeur agrégé en hématologie CAC Blida, pour son aide et son soutien, pour ses conseils précieux, ses orientations et sa disponibilité.*

*Nous remercions également notre chère co-encadreuse «**Dr.Maifi Fatma Zohra**», hématologue chef d'unité d'hématologie au niveau de l'EPH Médéa pour son aide précieux et ses conseils fructueux.*

*Un grand merci à toutes les personnes qui nous ont aidées et contribuées, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.*

***Yahiaoui Mounira***

***Rebai Afaf***

***Kermet Said Hamid***

***Laidani Halima***



*Nous commençons par rendre grâce à Dieu, pour la patience, la compétence et le courage qu'il nous a donné pour arriver à ce stade et de nous avoir donné la force d'accomplir nos études.*

*Avec tout notre amour éternel et avec l'intensité de nos émotions, nous dédions cette thèse :*

***A Nos Très Chers Parents***

*Ce travail n'est que le fruit de vos soutiens, de vos encouragements, de vos prières et de votre amour si profond,*

***A Nos Frères Et Sœurs***

*Nous vous remercions pour vos aides, nous vous souhaitons une vie prospère, pleine d'amour et de joie et de succès,*

***A Nos Familles***

***A Nos Collègues Et Amis***

*Merci pour vos soutiens continus !*

***Yahiaoui Mounira***

***Rebai Afaf***

***Kermet Said Hamid***

***Laidani Halima***

### ***Résumé :***

L'hémophilie est une maladie hémorragique congénitale, héréditaire, touchant les garçons. Dans les formes sévères, elle se manifeste tôt par des atteintes articulaires sources de handicap. Les hémorragies engageant le pronostic vital sont possibles.

Le traitement actuel de l'hémophilie est substitutif. Il repose sur l'administration intraveineuse plusieurs fois par semaine de concentrés de facteurs VIII (FVIII) ou IX (FIX), issus du plasma ou produits par biotechnologie.

La mise en place, le suivi et l'aménagement du traitement prophylactique, visant à prévenir les hémorragies spontanées des hémophiles sévères, ainsi que la prise en charge des inhibiteurs, qui viennent compliquer et réduire les possibilités thérapeutiques, sont au premier plan des préoccupations dans la prise en charge des patients hémophiles .

**Mots clés : Hémophilie, arthroses, facteur anti hémophilique, prophylaxie, Novoeight .**

### ***Abstract***

Hemophilia is a congenital, hereditary, hemorrhagic disease affecting boys. In severe forms, symptoms appear early and may lead to disability. Bleeding life-threatening are possible.

The current treatment of hemophilia relies on intravenous administration, repeated several times a week, of clotting factor VIII (FVIII) or factor IX (FIX) concentrates, either derived from plasma or produced by biotechnology.

The implementation, monitoring and development of prophylactic treatment to prevent spontaneous bleeding from several hemophilia, as well as the management of inhibitors, which complicate and reduce therapeutic possibilities , are at the forefront of the management of hemophilia patients.

**Key Words :** Hemophilia, osteoarthritis, Anti hemophilic factor, prophylaxis, Novoeight

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ACC</b>	Anticoagulant Circulant
<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>AFH</b>	Association Française des Hémophiles
<b>AINS</b>	Anti Inflammatoires non stéroïdiens
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>ARN</b>	Acide Ribonucléique
<b>ATNC</b>	Agent Transmissible non Conventionnel
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>BHK</b>	Baby Hamster Kidney
<b>CHO</b>	Chinese Hamster Ovary
<b>CoMETH</b>	Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies
<b>CRM</b>	Hémorragiques constitutionnelles Cross Reacting Material
<b>EMA</b>	Agence Européenne du Médicament
<b>ETP</b>	Education Thérapeutique du Patient
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked Immuno Assay
<b>FAH</b>	Facteur anti-hémophilique
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FT</b>	Facteur Tissulaire
<b>FVIII</b>	Facteur VIII
<b>FVIII Ag</b>	Antigène FVIII
<b>FVIII C</b>	Facteur VIII coagulant
<b>GP</b>	Glycoprotein
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HEK</b>	Cellules rénales embryonnaires humaines

<b>HIC</b>	Hémorragie intracrânienne
<b>ITI</b>	Induction de Tolérance Immune
<b>JCPA</b>	Journée cumulée de présence d'antigène (journée durant laquelle le patient a reçu une ou plusieurs injections de fractions coagulantes)
<b>PUPs</b>	Previously Untreated Patients
<b>r FVIII</b>	Facteur VIII recombinant
<b>RFC</b>	Réseau FranceCoag
<b>SD</b>	Solvant détergent
<b>TFPI</b>	Inhibeur de la voie du facteur tissulaire
<b>TCA</b>	Temps de céphline activateur
<b>VHA</b>	Virus de l'Hépatite A
<b>VHB</b>	Virus de l'Hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'Hépatite C
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>WFH</b>	World Federation of Haemophilia
<b>VWF</b>	Facteur de von Willebrand

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Répartition mondiale des Hémophiles, selon le rapport annuel global de la FMH en 2014.....	<b>9</b>
<b>Figure 2</b> : Schéma illustrant les différentes étapes de l'hémostase.....	<b>10</b>
<b>Figure 3</b> : Représentation de l'hémostase primaire.....	<b>11</b>
<b>Figure 4</b> : Schéma de la cascade de la coagulation.....	<b>14</b>
<b>Figure 5</b> : représentation imagée de la cascade de la coagulation. Chaque pièce du domino représente un facteur de la coagulation. Dans l'hémophilie l'absence ou la diminution du facteur viii ou du facteur ix interrompt la cascade et la coagulation ne se fait pas correctement.....	<b>15</b>
<b>Figure 6</b> : Description du gène codant le facteur VIII.....	<b>16</b>
<b>Figure 7</b> : Description du gène codant le facteur IX.....	<b>17</b>
<b>Figure 8</b> : Mutations ponctuelles et délétions du gène codant le facteur VIII....	<b>18</b>
<b>Figure 9</b> : Inversion du gène codant le facteur VIII.....	<b>18</b>
<b>Figure 10</b> : Mutations ponctuelles et délétions du gène codant le facteur IX...	<b>19</b>
<b>Figure 11</b> : Mode de transmission de l'hémophilie, selon Belliveau.....	<b>21</b>
<b>Figure 12</b> : Formes cliniques de l'hémophile en fonction du taux du facteur coagulant. ....	<b>22</b>
<b>Figure 13</b> : Saignement intra articulaire du genou, selon Colvin .....	<b>23</b>
<b>Figure 14</b> : Représentation d'une articulation normale du genou.....	<b>26</b>
<b>Figure 15</b> : Evolution de l'hémarthrose aiguë.....	<b>28</b>
<b>Figure16</b> : Evolution des thérapeutiques dans la prise en charge du traitement de l'hémophilie.....	<b>39</b>
<b>Figure 17</b> : Fractionnement plasmatique pour l'obtention des facteurs anti-hémophiliques plasmatiques.....	<b>41</b>
<b>Figure 18</b> : Fabrication des facteurs anti-hémophiliques recombinants.....	<b>44</b>
<b>Figure 19</b> : technique de fusion et pygylation.....	<b>49</b>
<b>Figure 20</b> :FAH ViII/IX recombinants à demi vie allongé.....	<b>50</b>
<b>Figure 21</b> : Survenue des inhibiteurs selon les journées d'exposition.....	<b>57</b>
<b>Figure22</b> : Facteurs de risque de l'apparition d'inhibiteurs anti-VIII.....	<b>59</b>

<b>Figure 23</b> : Algorithme pour la prise en charge des patients avec inhibiteurs.....	<b>61</b>
<b>Figure 24</b> : Principales caractéristiques des agents « bypassant .....	<b>63</b>
<b>Figure 25</b> : Principes de la thérapie génique de l'hémophilie.....	<b>66</b>
<b>Figure 26</b> : Stratégie de gestion de la douleur chez les hémophilies.....	<b>68</b>
<b>Figure 27</b> : Structure moléculaire de FVIII et Turoctocog alfa.....	<b>69</b>
<b>Figure 28</b> : Structure cristallographique du Turoctocog alfa.....	<b>69</b>
<b>Figure 29</b> : Purification Turoctocog alfa.....	<b>70</b>
<b>Figure 30</b> : Information Administrative Et Règlementaire.....	<b>71</b>
<b>Figure 31</b> : Fiche conseil de Novoeight.....	<b>75</b>
<b>Figure32</b> : Quelques exemples de doses et de durées de traitement préconisées par types D'épisodes cliniques.....	<b>78</b>
<b>Figure 33</b> : Définition des protocoles des thérapies de remplacement des facteurs .....	<b>86</b>
<b>Figure 34</b> : score clinique enfant PedNet.....	<b>94</b>
<b>Figure 35</b> : Score radiologique de Petterson.....	<b>95</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie Classique.....	<b>45</b>
<b>Tableau 2</b> : Concentrés conventionnels de FIX d'origine recombinante .....	<b>48</b>
<b>Tableau 3</b> : Schéma posologique des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur.....	<b>63</b>
<b>Tableau 4</b> : Modalités de traitement chez les patients hémophiles mineurs (FVIII > 5%) selon Franchini et al.....	<b>79</b>
<b>Tableau 5</b> : Niveau du taux plasmatique de FVIII/FIX et durée d'administration préconisé selon diverses situations.....	<b>80</b>
<b>Tableau 6</b> : Niveau du taux plasmatique de FVIII et durée d'administration suggérés pour chaque médicament à demie vie standard (en l'absence de contrainte d'accès aux médicaments) selon Srivastava et al.....	<b>82</b>
<b>Tableau 7</b> : Critères d'initiation du traitement prophylactique primaire - Recommandations COMETH 2002.....	<b>87</b>
<b>Tableau 8</b> : Schéma thérapeutique du traitement prophylactique primaire- Recommandations COMETH 2002.....	<b>89</b>
<b>Tableau 9</b> : Protocole thérapeutique du la prophylaxie primaire.....	<b>89</b>
<b>Tableau 10</b> : Protocole thérapeutique de la prophylaxie secondaire.....	<b>91</b>

## PREMIERE PARTIE : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>CHAPITRE I : LHEMOPHILIE</b> .....	<b>2</b>
I-1.Définition .....	2
I-2.Historique De L'Hémophilie Et Espérance de vie .....	2
I-3.Epidémiologie .....	7
I-4. Physiopathologie Et Génétique De L'hémophilie .....	9
I-4-1.Rappels sur la physiologie de l'hémostase.....	9
I-4-1-1.L'hémostase primaire .....	10
I-4-1-2.la coagulation.....	12
I-4-1-3.Fibrinolyse (dissolution du caillot de fibrine) .....	14
I-4-2. Physiopathologie.....	14
I-4-3.Génétique de l'hémophilie .....	16
I-4-3-1,Description des gènes de l'hémophilie et des facteurs de coagulation...16	
I-4-3-2.Pathologies moléculaires des gènes de l'hémophilie.....	17
I-4-3-3.Transmission génétique de l'hémophilie .....	19
I-5. La Clinique.....	22
I-5-1.Les Formes Cliniques.....	22
I-5-1-1.La forme majeure définie par un taux de facteur < 1%, (50%).....	22
I-5-1-2.La forme modérée définie par un taux de facteur entre 1 et 5 %, (30%)...25	
I-5-1-3.La forme mineure définie par un taux de facteur > 5 %, (20%) .....	25
I-6.Complications De La Maladie.....	25
I-6-1.Complications Fréquentes.....	25
I-6-1-1.L'hémarthrose aiguë.....	25
I-6-1-2.L'hémarthrose chronique et l'arthropathie hémophilique.....	28
I-6-1-3.Les hématomes.....	29
I-6-1-4.Les infections virales .....	30
I-6-2. Les complications moins fréquentes.....	31
I-6-2-1.Engagement du pronostic vital .....	31
I-6-2-2.Les pseudotumeurs et les fractures.....	31
I-6-3.Cas particulier des inhibiteurs.....	32

I-7.Diagnostic Biologique De L'hémophilie .....	32
I-7-1. Diagnostic Phénotypique .....	32
I-7-1-1. Diagnostic d'orientation .....	33
I-7-1-2. Diagnostic de confirmation.....	33
I-7-1-3.Diagnostic différentiel .....	35
I-7-2. Diagnostic génotypique.....	36
<b>CHAPITRE 2 : TRAITEMENT DE L'HEMOPHILIE.....</b>	<b>38</b>
II-1. Objectifs Du Traitement.....	38
II-2. Moyens Thérapeutiques.....	39
II-2-1. Plasma frais congelé PFC .....	39
II-2-2. Les facteurs anti hémophilique (FAH) ou Le traitement substitutif.....	40
II-2-2-1.Généralités.....	40
a-Les facteurs anti hémophilique plasmatiques (p FAH) .....	40
b-Les facteurs anti hémophilique recombinants (r FAH) .....	43
II-2-2-2.Indications Thérapeutiques.....	50
a-Spécialités de FVIII.....	50
b-Spécialités de FIX.....	51
II-2-2-3.Schéma Posologiques .....	51
a-Spécialités FVIII .....	51
b-Spécialités FIX .....	52
II-2-2-4.Modalités d'administration .....	53
II-2-2-5.Complications Du Traitement Substitutif .....	53
a-Réactions d'hypersensibilité .....	53
b-Transmission d'agents pathogènes .....	54
c-Développement des inhibiteurs .....	56
II-2-3.Agents By-Passants.....	61
II-2-4.Produits dits non substitutifs.....	64
II-2-5.Thérapie génique.....	65
II-2-6.Traitements Annexes.....	66
II-2-6-1.La Desmopressine .....	66

II-2-6-2.Les agents anti fibrinolytiques .....	66
II-2-6-3.hémostatiques d'appoint .....	67
II-2-6-4.Les antalgiques .....	67
II-2-7.Kinésithérapie .....	68
II-3. Turoctocog alfa Novoeight® .....	69
II-3-1.Informations Administratives Et Règlementaires.....	71
II-3-2.Indications Thérapeutiques.....	71
II-3-3.Posologie .....	72
II-3-4.Surveillance du Traitement .....	72
II-3-5.Mode d'administration .....	72
II-3-6.Analyse Des Données Disponibles.....	73
II-3-6-1.Efficacité .....	73
II-3-6-2.Effets Indésirables .....	73
II-3-7.Transportabilité .....	74
<b>CHAPITRE III : MODALITES DE TRAITEMENT ; A LA DEMANDE ET PROPHYLAXIE.....</b>	<b>77</b>
III-1.Le traitement à la demande .....	78
III-1-1.Hémophile modéré à mineur sans inhibiteur.....	79
III-1-2.Hémophile sévère sans inhibiteur.....	80
III-1-3.Hémophile avec inhibiteur.....	83
III-2. Le traitement prophylactique .....	84
III-2-1.Types De Prophylaxie .....	86
III-2-1-1.Prophylaxie Primaire .....	86
III-2-1-2.La Prophylaxie Secondaire .....	90
III-2-1-3. La Prophylaxie Tertiaire .....	91
III-2-2.Modalités Pratiques De La Prophylaxie.....	92
III-2-3.Modalités pratiques de surveillance et de suivi .....	92
III-2-4.Education Thérapeutique .....	95
III-2-5.Les Obstacles A Une Prophylaxie.....	96

## **PREMIERE PARTIE : PARTIE BIBIOGRAPHIQUE**

I.contexte.....	98
II.critères de choix.....	98
III.ordre de déroulement .....	98
IV.conclusion.....	98
cas clinique n°1.....	99
cas clinique n°2.....	102
conclusion .....	104
Bibiographie.....	106

# INTRODUCTION

---

---

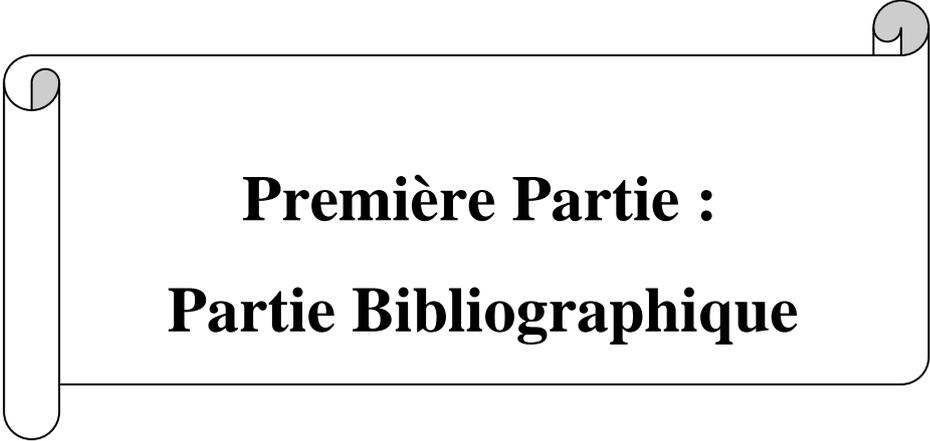
## INTRODUCTION

L'hémophilie représente la maladie hémorragique héréditaire la plus fréquente. Elle est la conséquence d'un déficit complet ou partiel en facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) de la coagulation sanguine. Ce déficit entraîne des hémorragies qui surviennent surtout dans les articulations et les muscles.

Des grands progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge des patients hémophiles ont concerné la mise en place de procédures de diagnostic plus précoces et plus précises, de moyens thérapeutiques de plus en plus sûrs et en quantité suffisante, permettant même la prophylaxie dès le jeune âge, et enfin l'espoir d'une thérapie génique dans quelques années.

L'objectif du présent travail est d'évaluer l'intérêt du traitement prophylactique en hémophilie, unanimement reconnu comme le traitement optimale pour la plus part des enfants hémophiles sèbres, sur le volet clinique.

La première partie abordera les données générales sur l'hémophile ainsi que les particularités relatives à la prise en charge de cette maladie chronique. Nous présenterons et discuterons dans la deuxième partie l'étude de deux cas cliniques bénéficiaires de traitement préventif au niveau de l'hôpital Mohamed Boudiaf à la wilaya de Médéa.



**Première Partie :**  
**Partie Bibliographique**

## CHAPITRE I : LHEMOPHILIE

*Les objectifs de ce chapitre sont de rappeler l'histoire et les différents éléments de physiopathologie, d'épidémiologie et cliniques de l'hémophilie,*

### ***I-1. Définition :***

***L'hémophilie*** est l'une des plus fréquentes maladies hémorragiques graves. C'est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au chromosome X, qui touche particulièrement le sujet de sexe masculin et dans laquelle le sexe féminin n'est que conducteur. On dit que la pathologie se transmet de mère en fils.

*L'hémophilie* est un trouble de la coagulation causé par un défaut qualitatif et/ou quantitatif en facteur VIII (FVIII) de la coagulation, on parle de ***l'hémophilie A*** ; et en facteur IX (FIX), on parle donc de ***l'hémophilie B***<sup>1</sup>. Le niveau de sévérité est corrélé à la gravité clinique de la maladie et à l'intensité du déficit en facteur. Cette pathologie est responsable d'une prédisposition à des hémorragies redoutables. Les manifestations cliniques les plus rencontrées sont les hématomes et les hémarthroses dont les complications seraient à l'origine d'un handicap socio-culturel et fonctionnel invalidant.

### ***I-2. Historique De L'Hémophilie Et Espérance de vie :***

*« La longue histoire de l'hémophilie mérite d'être contée à plus d'un titre. Elle occupe une place privilégiée dans l'histoire de la médecine. Elle est à la fois enrichissante, attachante et bouleversante. Elle apporte le témoignage essentiel des progrès de la médecine et des aléas thérapeutiques. »* Pr M.M. Samama

---

<sup>1</sup> Samama M, et autres, **Hémorragies et thromboses- du diagnostic au traitement**. 2<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson, 2009. 473p.

**Le mot « hémophilie »**, qui vient du grec haemo-philia, c'est-à dire « attirance pour le sang », est en fait un raccourci du mot haemorrhaphilia (« attirance pour les saignements »). L'origine du mot est discutée. Certains pensent qu'on parlait d'hémophilie dès le XVIe siècle. D'autres attribuent la paternité du mot à Schönlein, médecin allemand, ou à Hopff, son élève à Zurich, dans les années 1820-1840.

**La découverte de l'hémophilie**, qui n'avait pas encore de nom à l'époque, remonte à l'Antiquité. Le Talmud, recueil d'écrits hébraïques du IIe siècle avant Jésus-Christ, relate que les bébés mâles n'avaient pas besoin de subir la circoncision si deux de leurs frères avaient déjà succombé à cette intervention avant eux. *Il a été enseigné par le Tana'im : " Si elle a circoncis son premier fils et qu'il est mort, puis un second fils et qu'il est mort, elle ne doit pas circoncire le troisième", alors que le rabbin Siméon dit : "elle peut circoncire le troisième mais pas le quatrième" R Hiyya bar Abba dit : "Il y eut autrefois quatre sœurs à Sepphoris. La première circoncit son fils et il mourut ; la seconde circoncit son fils et il mourut ; la troisième circoncit son fils et il mourut ; la quatrième vint d'abord voir le rabbin Siméon ben Galamiel qui lui dit : "Tu ne dois pas circoncire ton fils". Pour la circoncision, il y a des familles dans lesquelles le sang est très fluide et il y a des familles dans lesquelles le sang est fermement retenu"*

**Abu Al-qasim Al-Zahrawi (1013-1106)** fait mention d'une famille de Cordoue, en Andalousie, dont les hommes meurent des suites d'hémorragies consécutives à des blessures mineures.



**Mousa Ibn Maimoun (1135-1204)** applique la règle concernant la circoncision à une famille en Égypte.



A partir des écrits de Albucasis, John Otto (1774-1844), un

médecin de Philadelphie, en 1803, retracé l'arbre généalogique à travers trois générations de la famille d'une femme appelée Smith installée aux Etats-Unis. Il propose alors la première description clinique et génétique précise de l'hémophilie mettant l'accent sur trois éléments distincts : c'est une maladie héréditaire qui cause des hémorragies chez le sexe masculin<sup>1</sup>. Il préconise, pour sa part, l'utilisation du sulfate de soude<sup>2</sup>.



***La maladie des rois :***

L'incidence accrue de l'hémophilie dans les cours royales européennes au cours des 200 dernières années a contribué à faire connaître la maladie dans le monde entier. L'arbre généalogique de la famille royale anglaise en est un exemple phare. C'est pourquoi la maladie était appelée « maladie royale » au XIXe et au début du XXe siècle. Porteuse, la reine Victoria d'Angleterre (1819-1901) l'a transmise à certains de ses descendants. Son fils, le prince Léopold, avait hérité de la maladie et est mort d'une blessure à la tête à l'âge de 31 ans.



Par le biais de deux de ses cinq filles, Alice et Béatrice, la maladie héréditaire s'est propagée sur plusieurs générations également dans les cours royales espagnole, prussienne et russe. Alexandra, la deuxième fille d'Alice, a épousé Nicolas II de Russie. Ils ont eu quatre filles et un fils, Alexis, qui souffrait d'hémophilie. Jusqu'à sa mort violente pendant la Révolution russe, Alexis était gardé par un marin qui avait pour tâche d'éviter que l'enfant ne soit blessé.

Entre-temps, de nombreuses enquêtes ont révélé que la « maladie royale »

---

<sup>1</sup> Raabe M, **Genes and disease series: Hemophilia**, Infobase Publishing, 2008, p133.

<sup>2</sup> Auzanneau M, **Histoire de l'hémophilie et de ses traitements : Hémophilie**, 2005, p 171.

correspondait à la forme B de l'hémophilie, plus rare que l'autre<sup>1</sup>.

***L'hémophilie au XXème siècle :***

Arrivé le XXe siècle, les médecins ont tenté de découvrir la cause de l'hémophilie. Jusqu'alors, ils croyaient que les vaisseaux sanguins des hémophiles étaient simplement trop fragiles. Au cours des années 1930, les médecins ont plutôt fait porter leurs recherches du côté d'anomalies plaquettaires comme cause étiologique. Ensuite, en 1937, Patek et Taylor, deux médecins de Harvard, ont découvert qu'ils arrivaient à corriger le problème de coagulation en ajoutant une substance dérivée du plasma sanguin. Cette substance a porté le nom de *globuline antihémophile*. En 1944, Pavlosky, un médecin de Buenos Aires, en Argentine, a procédé à un test de laboratoire dans le cadre duquel le sang d'un hémophile avait corrigé le problème de coagulation d'un deuxième hémophile et vice versa. Le savant avait, sans le savoir, devant lui deux hémophiles atteints chacun d'une carence en deux protéines différentes, soit le facteur VIII et le facteur IX. Cela a permis à d'autres chercheurs, en 1952, de confirmer que l'hémophilie A et l'hémophilie B sont bel et bien deux maladies distinctes<sup>2</sup>.

C'est au cours des années 1960, que l'on a identifié et nommé les facteurs de la coagulation. Dans un article publié en 1964 dans la revue *Nature*, on décrivait en détails le processus de la coagulation. L'interaction des différents facteurs nécessaires à la coagulation sanguine a alors pris le nom de *réactions en cascade* de la coagulation<sup>3</sup>.

Durant les années 1950 et au début des années 1960, les hémophiles étaient traités au moyen de sang entier ou de plasma frais. Malheureusement, ces produits sanguins ne renfermaient pas suffisamment de protéines de facteur VIII ou de facteur IX pour enrayer les hémorragies internes graves. La plupart des

---

<sup>1</sup> <https://www.hemophilia.ca/fr/lhistorique-de-lhemophilie>, consulte le : 18-03-2021.

<sup>2</sup> **Ibid.**

<sup>3</sup> **Ibid.**

hémophiles gravement atteints et certaines personnes souffrant d'une atteinte légère ou modérée décédaient durant l'enfance ou au début de l'âge adulte. Les causes les plus fréquentes de ces décès étaient des hémorragies affectant les organes vitaux, le cerveau surtout, et les saignements survenant après une intervention chirurgicale mineure ou un traumatisme.

Les survivants étaient en général handicapés par les effets à long terme d'hémorragies à répétition dans leurs articulations. La pression exercée par les volumineux épanchements sanguins dans les articulations ou les muscles ont fait de l'hémophilie l'une des maladies les plus souffrantes connues des médecins.

Ensuite, au cours des années 1960, le Dr Judith Pool a découvert le cryoprécipité. Le Dr Pool a constaté que la substance gélatineuse qui coulait au fond du plasma frais décongelé était riche en facteur VIII. Pour la première fois, on arrivait à perfuser suffisamment de facteur VIII pour maîtriser les hémorragies graves. Il était même envisageable désormais d'opérer des hémophiles<sup>1</sup>.

Par la suite, vers la fin des années 1960 et au début des années 1970, les concentrés de facteur VIII et de facteur IX ont fait leur apparition. Les concentrés lyophilisés sous forme de poudre pouvaient être gardés à domicile et utilisés au besoin. Ils ont révolutionné le traitement de l'hémophilie. Les hémophiles n'avaient plus autant besoin des hôpitaux. Il leur était maintenant possible de voyager, de garder un emploi à long terme et d'espérer mener une vie normale. Or, c'est précisément à ce moment qu'a éclaté le drame du sang contaminé : les produits sanguins renfermaient des virus hématogènes, comme celui de l'hépatite C et le VIH. De nombreux hémophiles ont été infectés<sup>2</sup>.

Des mesures de dépistage sont instaurées et des mécanismes avancés d'inactivation virale sont employés. Un autre obstacle était l'insuffisance de la

---

<sup>1</sup> <https://www.hemophilia.ca/fr/lhistorique-de-lhemophilie>, **op.cit.**

<sup>2</sup> **Ibid.**

quantité extraite des facteurs antihémophiliques pour couvrir les besoins des patients. La technologie recombinante permet de créer des produits de facteur synthétiques. La FDA approuve les facteurs recombinants VIII et IX respectivement en 1992 et en 1997. Depuis, la plupart des enfants nés hémophiles peuvent espérer vivre longtemps, être en bonne santé et mener une vie bien remplie. L'espérance de vie des hémophiles sévères a nettement augmenté (comme le montre le diagramme ci-dessous) : elle est passée d'une moyenne de 11 ans vers 1900 à environ 63 ans en 1980



25 % seulement des hémophiles du monde entier bénéficient de cette qualité de soins. Ceux qui n'ont pas accès à des soins modernes pour leur hémophilie, font face au même sort que les descendants de la Reine Victoria au XIXe siècle, une vie de souffrance, d'infirmité et une mort précoce

### ***I-3.Epidémiologie :***

L'hémophilie est une maladie ubiquitaire. Selon les sondages mondiaux annuels de la FMH, on estime que 400 000 personnes dans le monde seraient atteintes d'hémophilie<sup>1</sup>. La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un

---

<sup>1</sup> Evatt B. Guide pour la création d'un registre national des patients, FMH, 2010, p 40.

cas sur 10 000 naissances<sup>1</sup>. Il s'agit donc d'une maladie rare<sup>2</sup>. L'hémophilie B est moins fréquente que l'hémophilie A. Les hémophiles B représentent 15 à 20% des hémophiles dans le monde<sup>3</sup>. L'incidence est de 1 naissance sur 5000 enfants de sexe masculin pour l'hémophilie A et de 1 sur 30 000 enfants pour l'hémophilie B<sup>4</sup>. En ratio, il y a environ 1 cas d'hémophilie B pour 5 cas d'hémophilie A<sup>5</sup>.

La répartition mondiale des hémophiles est représentée dans la figure 1. Selon l'Annual Global Survey de 2014, en France, on dénombrait un ensemble de 6601 hémophiles dont 1201 hémophiles B, en Suisse 701 hémophiles dont 117 hémophiles B, en Belgique, 1 051 hémophiles dont 195 hémophiles B, en Tunisie, 419 patients dont 89 hémophiles B. En Iran, on comptait 5724 hémophiles dont 988 hémophiles B.

En Algérie : le nombre d'hémophiles recensés était de 1435 en 2009 avec une prévalence de 4.1/100.000<sup>6</sup>. En 2014 était de 2066 patients dont 341 hémophiles B. En 2017 : 2362 cas d'hémophilie (sous-estimé)<sup>7</sup>.

---

<sup>1</sup> Srivastava A, Brewer AK, **Mauser-Bunschoten EP Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie**, 2<sup>ème</sup> édition, Blackwell Publishing, 2012, p74.

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé Paris, **Guide-Affection de Longue Durée. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare**, HAS, 2007, p 22.

<sup>3</sup> Srivastava A, Brewer AK, op.cit, p 74.

<sup>4</sup> Samama M, **op.cit**, p 473.

<sup>5</sup> Jenny G, Laurian Y, **L'hémophilie A et B**, Association Française des Conseillers en Génétique Marseille, Encyclopédie Orphanet Grand Public, 2006.

<sup>6</sup> Ouarhlent. Y , **L'hémophilie** ,[on line] : [http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/hemophilie\\_-presentation\\_pr\\_ouarhlent.pdf](http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/hemophilie_-presentation_pr_ouarhlent.pdf), consulte le : 18-03-2021.

<sup>7</sup> Djenouni.A, **L'hémophilie Constitutionnell** ,[on line] : <https://Facscm.Univ-Annaba.Dz/Wp-Content/Uploads/2020/05/Lhemophilie.Pdf>, consulte le : 18-03-2021.

*Figure n°1 : Répartition mondiale des Hémophiles, selon le rapport annuel global de la FMH en 2014.*



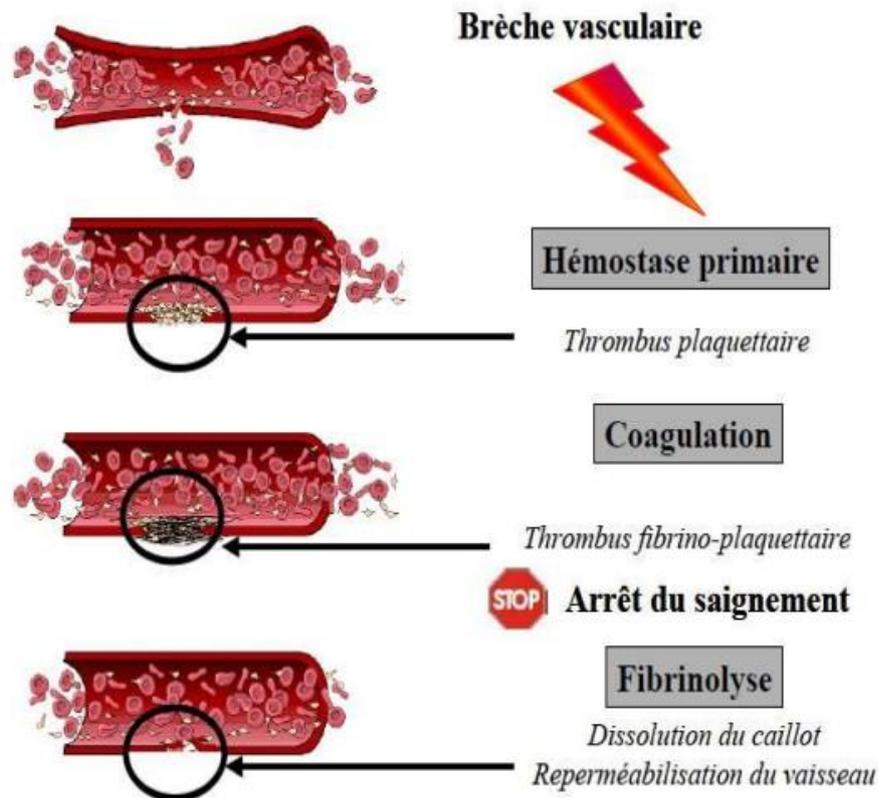
#### ***I-4. Physiopathologie Et Génétique De L'hémophilie :***

##### ***I-4-1. Rappels sur la physiologie de l'hémostase :***

L'hémostase comprend classiquement plusieurs étapes qui sont en fait étroitement intriquées :

- L'hémostase primaire comportant deux temps : un temps vasculaire et un temps plaquettaire.
- La coagulation plasmatique aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine insoluble.
- La fibrinolyse qui permet la dissolution du caillot de fibrine lorsque la plaie est cicatrisée.

Figure 2 : Schéma illustrant les différentes étapes de l'hémostase



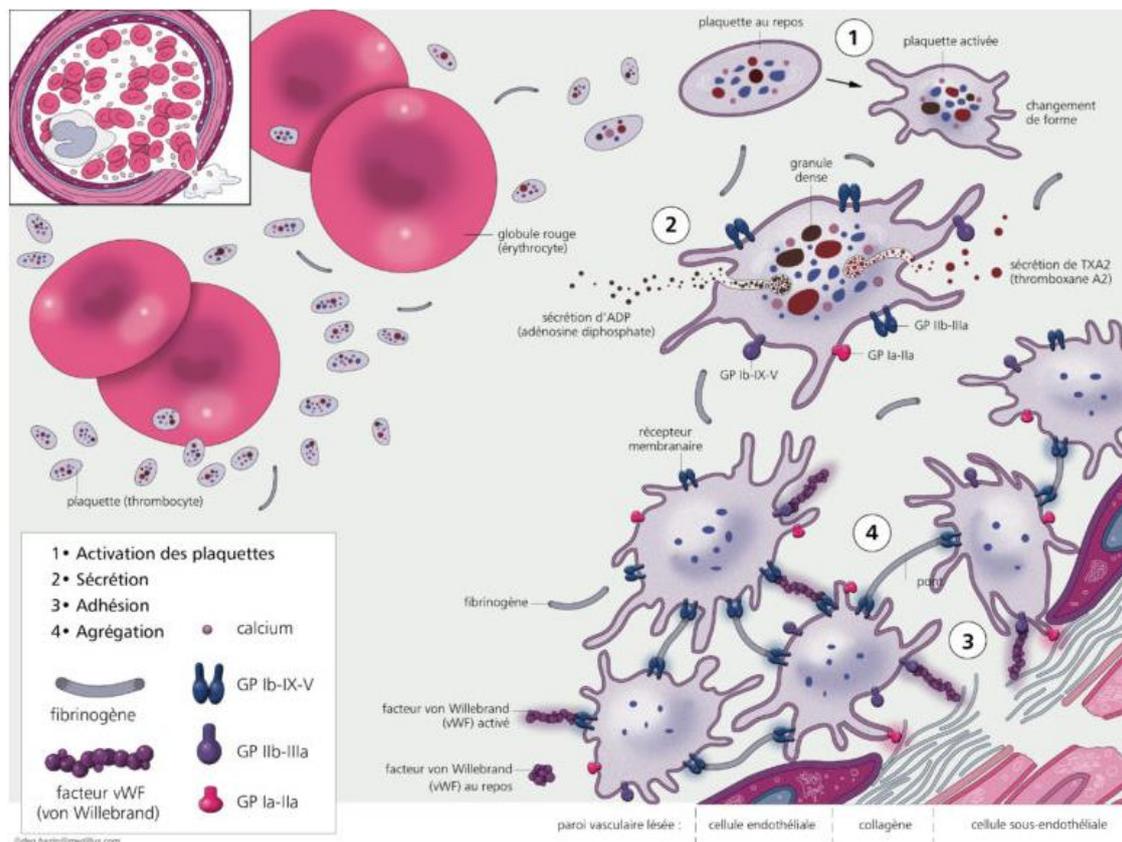
#### I-4-1-1. L'hémostase primaire :

Les principaux acteurs de l'hémostase primaire sont les vaisseaux, les plaquettes et deux facteurs : le fibrinogène et le facteur von Willebrand (VWF), qui participent également à la coagulation.

Parmi les molécules d'adhésion qui jouent un rôle important sur la plaquette il faut citer les glycoprotéines (GP) GPIb-IX-V qui se lient au facteur Willebrand présent au niveau du sous endothélium et la GPIa-IIa qui se fixe au collagène également présent au niveau du vaisseau lésé. Le facteur Willebrand se lie également au collagène du sous endothélium. Lorsque les plaquettes adhèrent au sous-endothélium par l'intermédiaire du VWF, la GP IIb-IIIa peut alors fixer le fibrinogène qui forme des ponts entre les plaquettes activées (agrégation). Le VWF peut également former un pont entre deux molécules de GP IIb-IIIa. En dehors de ces molécules d'adhésion présentes à la surface des

plaquettes, des petits granules présents à l'intérieur de ces cellules vont également jouer un rôle important. En effet, lorsque les plaquettes adhèrent au vaisseau lésé elles sont activées et libèrent dans la circulation le contenu de leurs granules ce qui va favoriser et entretenir leur agrégation. Des réactions biochimiques ont également lieu à l'intérieur des plaquettes activées, elles permettent la formation de molécules qui favorisent et stabilisent l'agrégation des plaquettes et donc le clou plaquettaire formé. Ces réactions permettent également aux plaquettes activées d'exposer à leur surface des phospholipides (PL) qui vont participer à la phase suivante : la coagulation.

Figure 3 : Représentation de l'hémostase primaire<sup>1</sup>.



<sup>1</sup> <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase>, consulte le : 18-03-2021.

***I-4-1-2. La coagulation :***

Lorsque le clou plaquettaire est formé sa structure doit être consolidée par les mailles d'un filet formé par la fibrine. Cette fibrine se forme lors de la coagulation plasmatique et provient de la transformation du fibrinogène en fibrine (Figure 4). On observe rapidement une gélification du sang due à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette transformation est la conséquence de l'action d'une enzyme : la thrombine. La thrombine (FIIa) ne peut circuler dans le sang sous sa forme enzymatique et existe donc sous une forme inactive la prothrombine (FII). Son activation résulte d'une série d'activation d'autres molécules enzymatiques (facteurs de la coagulation) qui elles aussi circulent dans le sang sous forme inactive. On parle de cascade de la coagulation.

Le déclenchement de la coagulation a lieu lorsque le sang circulant rentre en contact avec du facteur tissulaire (FT). Ce FT n'existe pas en circulation mais est présent au niveau du sous endothélium mis en contact avec le sang par la brèche vasculaire. Le FT se fixe au facteur VII (FVII) de la coagulation qui est activé en FVIIa. Le complexe FT/FVIIa va, en présence de phospholipides (PL) et de calcium, former un complexe enzymatique qui active un autre facteur circulant, le facteur X en facteur X activé (FXa). Ces phospholipides proviennent des cellules vasculaires lésées et des plaquettes activées. A son tour, le facteur Xa se regroupe avec le facteur V sur les PL pour former le complexe prothrombinase qui active la prothrombine en thrombine toujours en présence de calcium. La thrombine va alors transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Le complexe FT/Facteur VII activé est également capable d'activer le facteur IX ou facteur anti-hémophilique B. Le Facteur IXa se fixe à la surface des PL en présence de facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) pour former un complexe enzymatique activateur du FX qui rejoint la voie de la coagulation

initiée par le FT. Dans la circulation le facteur von Willebrand transporte le FVIII et le protège de la dégradation enzymatique.

Le Facteur X peut également être activé par d'autres voies d'activation. Lorsque le sang est au contact d'une surface électronégative (telle que le verre), la coagulation se déclenchera sans faire appel au FT. Cette surface est capable d'activer le facteur XII qui lui-même activera le facteur XI et ce dernier activera le Facteur IX. Le facteur IX activé en présence de facteur VIII de PL et de calcium pourra activer le Facteur X en Facteur Xa.

La formation de la thrombine (thrombinoformation) est un phénomène explosif, la thrombine est capable d'amplifier la cascade de la coagulation et donc sa propre formation. De plus la thrombine active les plaquettes et favorise l'étape de l'hémostase primaire.

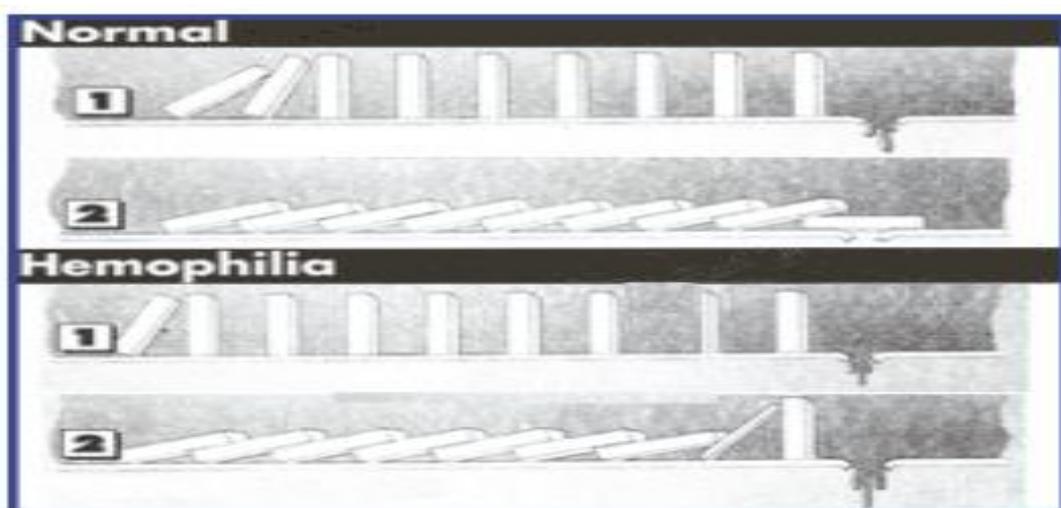
***\*Inhibition de la coagulation :***

Tout système d'activation, comme celui de la coagulation, possède un système naturel inhibiteur afin d'éviter son emballement. L'inhibition de la coagulation a lieu principalement grâce à 4 inhibiteurs. L'antithrombine qui comme son nom l'indique inhibe la thrombine mais également la plupart des facteurs activés (enzymes) de la coagulation. Le couple de la protéine C et de la protéine S qui inhibent les facteurs VIII et V de la coagulation et enfin le TFPI (inhibiteur de la voie du FT) qui inhibe le facteur VIIa couplé au facteur tissulaire.



l'avions décrit, les FVIII et FIX sont centraux dans le processus de la coagulation sanguine car nécessaires pour la génération suffisante et adéquate de thrombine lors de la phase de propagation. En l'absence de FVIII ou de FIX, le saignement persiste parce que l'amplification et la génération stable de FXa sont insuffisantes pour soutenir l'hémostase. En effet, le fonctionnement de la seule voie extrinsèque, qui initie le phénomène de coagulation, est insuffisant pour maintenir une hémostase correcte ; la voie intrinsèque générant beaucoup plus de FXa pour permettre la propagation efficace du phénomène de coagulation. L'absence d'un complexe tenase intrinsèque fonctionnel empêche « l'explosion de thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi comme un défaut de génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée.

**Figure 5 : représentation imagée de la cascade de la coagulation. Chaque pièce du domino représente un facteur de la coagulation. Dans l'hémophilie l'absence ou la diminution du facteur viii ou du facteur ix interrompt la cascade et la coagulation ne se fait pas correctement<sup>1</sup>.**



---

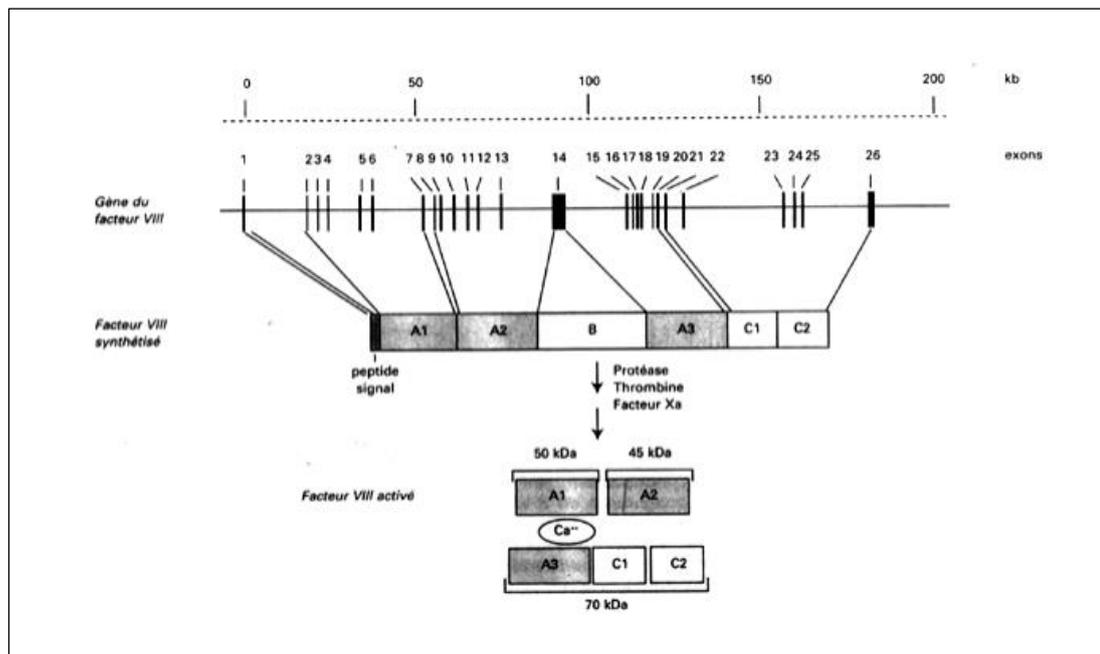
<sup>1</sup> [www.hemophilia.ca/fr/2.1.3.php](http://www.hemophilia.ca/fr/2.1.3.php), consulté le : 18-03-2021.

**I-4-3. Génétique De L'hémophilie :**

**I-4-3-1. Description des gènes de l'hémophilie et des facteurs de coagulation : (figure 6 et 7)**

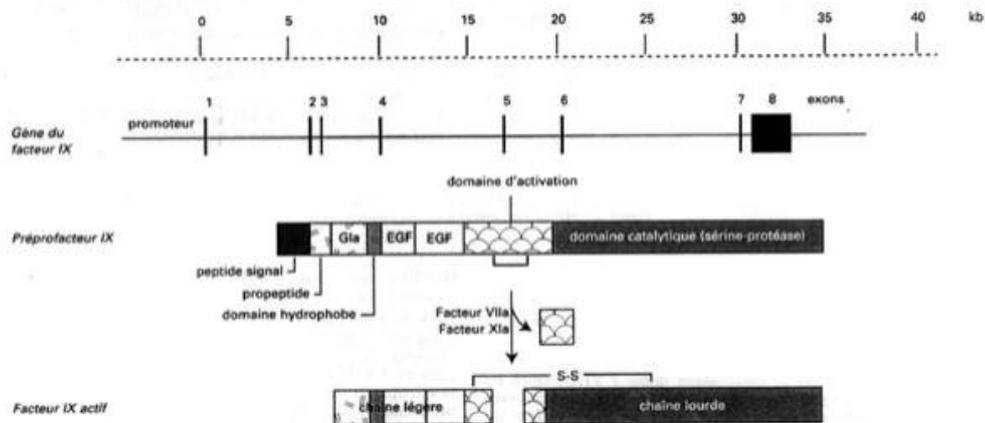
**a-Hémophilie A :** Le gène codant le facteur VIII est un gène de 186 kb situé sur le bras long du chromosome X. Il est constitué de 26 exons. La transcription donne un ARNm de 9kb qui code une protéine de 2 351 aa. La sécrétion se fait sous une forme inactive qui ne deviendra active qu'après action de la thrombine dans le plasma sanguin. Cette activation résulte d'un clivage. Le Facteur VIII est essentiellement produit par les hépatocytes mais les reins, la rate, le placenta et les ganglions lymphatiques peuvent également constituer des lieux de sécrétion.

**Figure 6 : Description du gène codant le facteur VIII.**



**b-Hémophilie B :** Le gène codant le facteur IX de la coagulation est un gène de 33 kb situé sur le bras long du chromosome X. Il est constitué de 8 exons à l'origine d'un ARNm de 2.8 kb et d'une protéine de 415 aa.

Figure 7 : Description du gène codant le facteur IX



#### ***I-4-3-2. Pathologies moléculaires des gènes de l'hémophilie :***

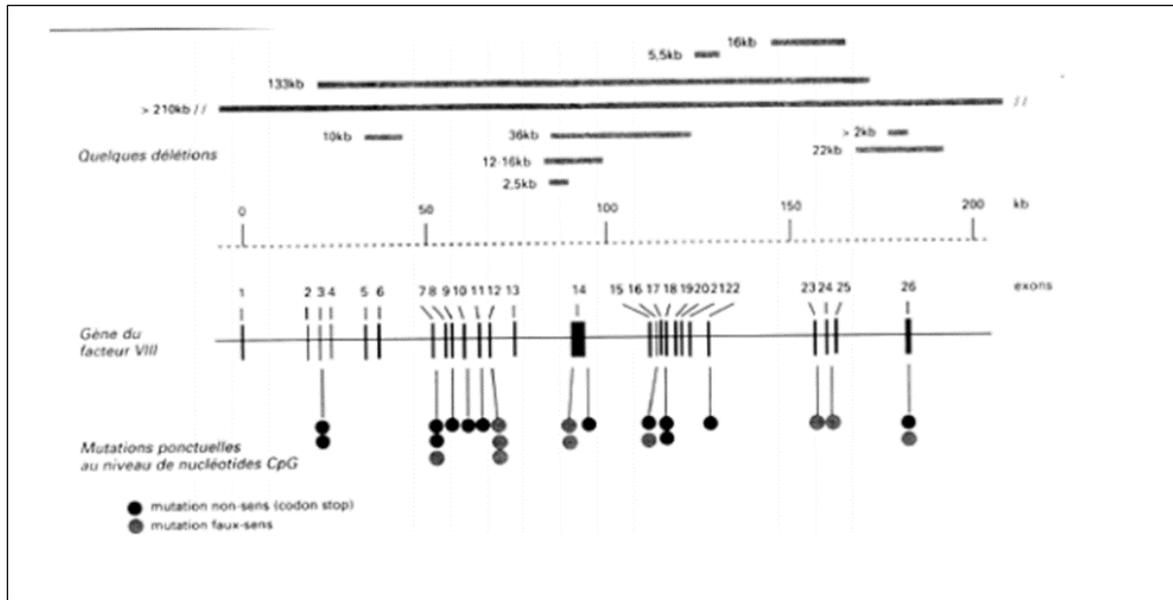
La recherche a beaucoup avancé en matière d'anomalies génétiques responsables de l'hémophilie. Ainsi, ont été décrites comme suit :

***a-Dans l'hémophilie A :*** Délétions, mutations ponctuelles et inversions :  
(figure 8 et 9)

- Délétion : Elles sont peu fréquentes et ne représentent que moins de 5% des cas. On y distingue : plus de 80 grandes délétions (2 à 210 kb), 40 petites délétions (1 à 23 pb) et 10 microinsertions.

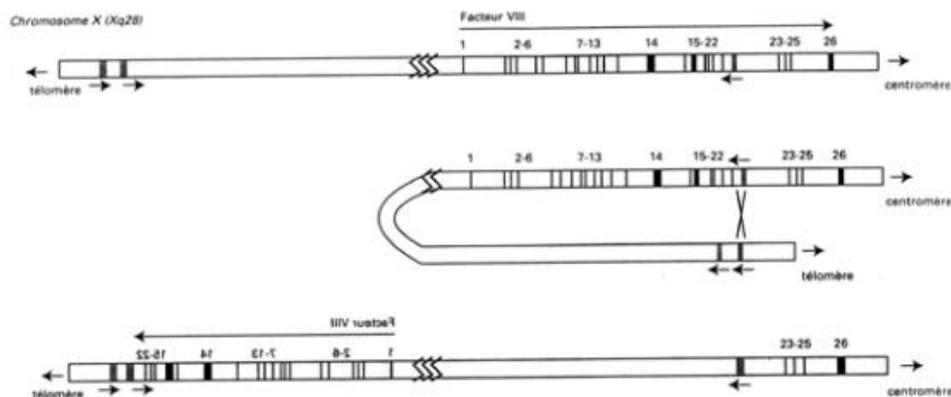
- Mutations ponctuelles : On en connaît actuellement 174 types. Les mutations non sens sont à l'origine de formes sévères de la maladie alors que les mutations faux sens sont responsables de formes plus modérées de la maladie.

Figure 8 : Mutations ponctuelles et délétions du gène codant le facteur VIII.



-Inversion (à l'origine de près de 50 % des cas d'hémophilie A) : L'existence d'une séquence homologue entre l'intron 22 et une région télomérique favorise un appariement pathologique intrachromosomique au cours de la méiose entre ces zones. La protéine codée est une protéine tronquée correspondant aux exons 1 à 22. Cette anomalie génétique avec prédilection chez les hémophiles A sévères. Elle est devenue un facteur prédictif d'apparition d'inhibiteurs.

Figure 9 : Inversion du gène codant le facteur VIII

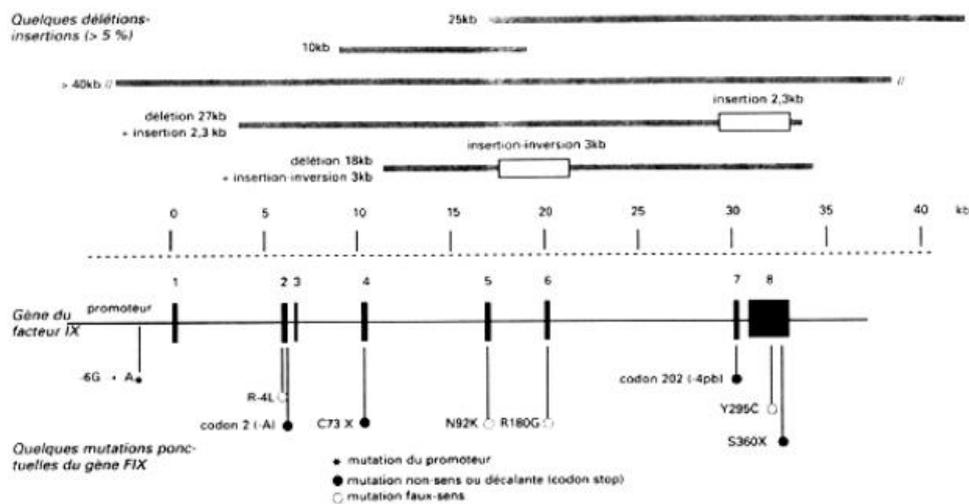


**b-Dans l'hémophilie B : délétions et mutations : (figure 10)**

-Mutations ponctuelles : Plus de 1000 mutations ponctuelles (substitutions, insertions et délétions) et la mutation du promoteur du gène sont actuellement connues.

-Délétions : 50 délétions ont été décrites.

**Figure 10 : Mutations ponctuelles et délétions du gène codant le facteur IX.**



**I-4-3-3. Transmission génétique de l'hémophilie :**

L'être humain a 22 paires de chromosomes autosomiques et une paire de chromosomes sexuels (X et/ou Y), soit un ensemble de 46 chromosomes dans chaque cellule. Les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y, tandis que les femmes ont deux chromosomes X. La progéniture mâle hérite du chromosome X de la mère et du chromosome Y du père, alors que la progéniture femelle hérite un chromosome X de chaque parent. Partant de ce rappel, il est possible d'expliquer l'atteinte quasi-exclusive des garçons qui se retrouvent malades alors que les filles restent généralement indemnes de troubles cliniques. En effet, chez la femme, lorsqu'il y a mutation d'un gène sur le chromosome X, l'activité normale du gène sur l'autre chromosome X vient compenser le déficit en facteur de la coagulation, faisant d'elle une conductrice de la pathologie mais

non hémophile. Elle est alors dite « conductrice hémophile » lorsqu'elle porte l'anomalie et peut la transmettre sans forcément l'exprimer cliniquement<sup>1</sup>.

Les femmes obligatoirement conductrices sont <sup>2</sup>:

- Les filles d'un homme hémophile ;
- Les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant au moins un autre membre de la famille hémophile ;
- Les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant une parente conductrice connue du gène de l'hémophilie ;
- Les mères de deux fils, voire plus, atteints d'hémophilie.

L'absence de second chromosome X chez l'homme empêche une possible atténuation des effets de la mutation et le rendra sujet aux différentes manifestations cliniques de l'hémophilie, faisant de lui un hémophile d'un point de vue génétique et clinique. Schématiquement, l'hémophilie est transmise dans plusieurs situations illustrées dans la (**figure 11**) :

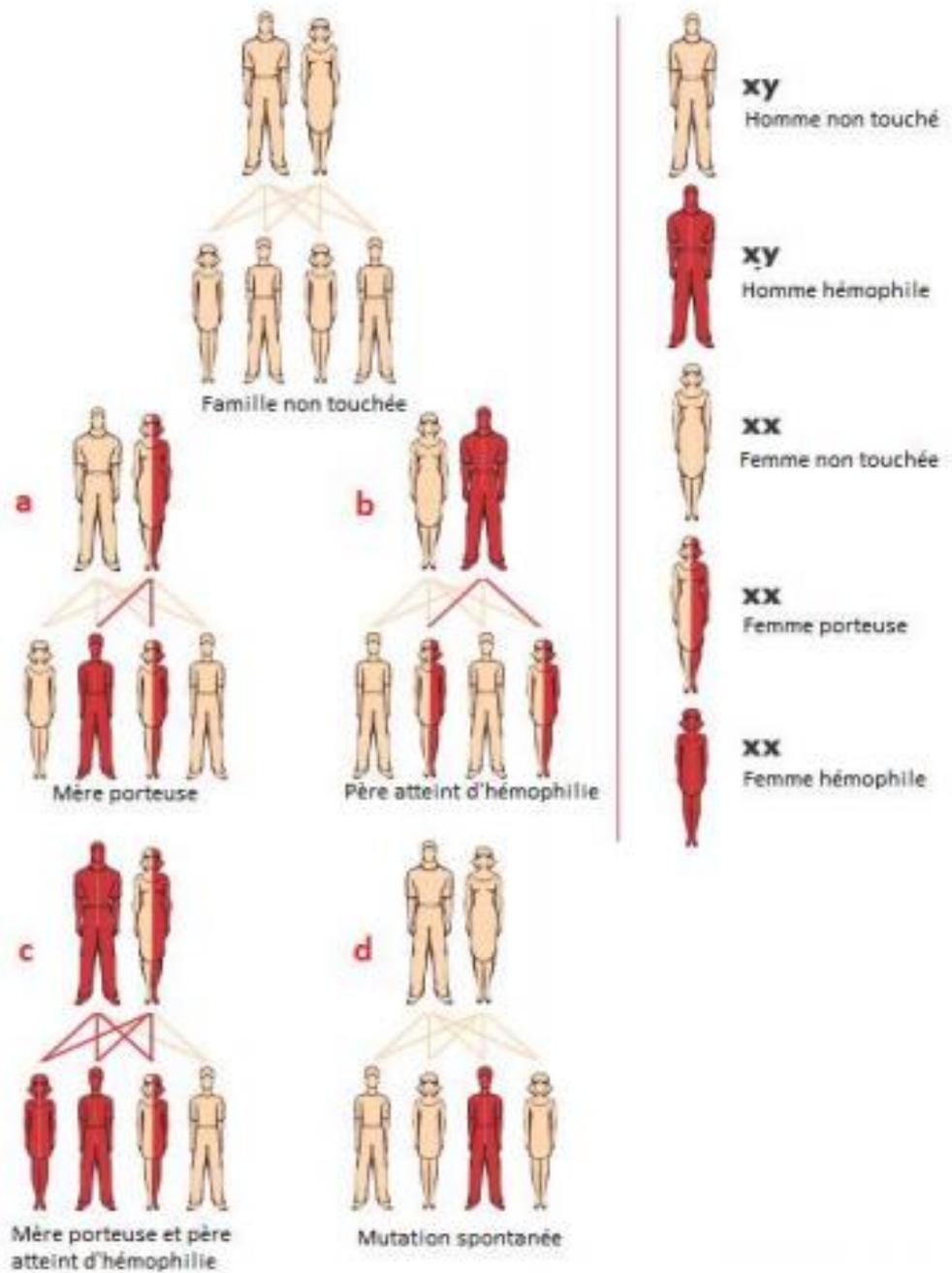
---

<sup>1</sup> Gay V, Fert Ferrer S, **Conductrices de l'hémophilie : ce qu'il faut savoir**, AFH, 2006, Publié le sur : [http://www.afh.asso.fr/IMG/pdf/femmes\\_et\\_maladies\\_hemorragiques.pdf](http://www.afh.asso.fr/IMG/pdf/femmes_et_maladies_hemorragiques.pdf) >

<sup>2</sup> Srivastava A, Brewer AK, **op.cit**, p 74.

## Première Partie : Partie Bibliographique

Figure 11 : Mode de transmission de l'hémophilie, selon Belliveau<sup>1</sup>.



<sup>1</sup> Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al , **Inter Disciplinary Working**, Group European principles of haemophilia care, volume (14), N (2), 2008,p361-374.

**I-5. La Clinique :**

**I-5-1. Les Formes Cliniques :**

Le tableau clinique est identique dans les deux types d'Hémophilie A ou B. La fréquence des manifestations hémorragiques et leur intensité dépendent de la sévérité du déficit biologique. Les hémorragies sont habituellement provoquées et surviennent par poussées avec des périodes d'accalmie.

On distingue 3 formes cliniques selon le pourcentage du facteur antihémophilique en question (**figure 12**):

*Figure 12 : Formes cliniques de l'hémophile en fonction du taux du facteur coagulant.*

Degré de sévérité	Sévère	Modérée	Mineure
Niveau de facteur coagulant (% activité (UI/ml))	Inférieur à 1%	1%-5%	6%-30%
Manifestations cliniques	Saignements spontanés (articulations+++ et tissus mous)	Saignements spontanés occasionnels, après traumatismes, après chirurgie	Saignements après chirurgie, traumatisme important

**I-5-1-1. La forme majeure définie par un taux de facteur < 1%, (50%) :**

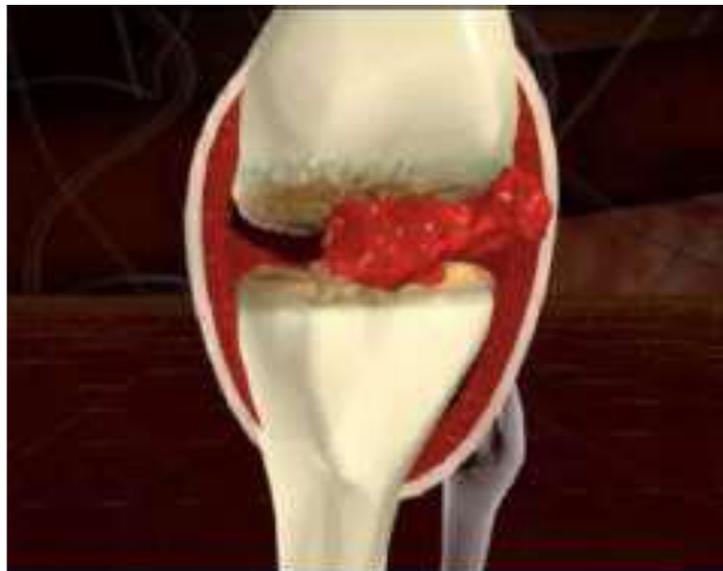
Les premières manifestations hémorragiques apparaissent le plus souvent à la suite de traumatismes minimes.

**a- Les hémarthroses :** Elles sont retrouvées dans 65 à 75% des cas, c'est la plus fréquente et la plus pathognomonique des manifestations. L'hémarthrose se

caractérise par une hémorragie dans une cavité articulaire<sup>1</sup>, comme illustré dans (la figure 13).

Les articulations les plus souvent touchées sont celles non protégées par les masses musculaires. Par ordre de fréquence décroissant, il s'agit des genoux, chevilles et coudes. D'autres articulations sont plus rarement atteintes, telles que les poignets, épaules et hanches. L'hémarthrose débute par une douleur vive au niveau de l'articulation, suivie en quelques minutes de tuméfaction, de chaleur et de rougeur.

*Figure 13 : Saignement intra articulaire du genou, selon Colvin<sup>2</sup>*



L'hémarthrose constituée se traduit par :

- Une douleur qui est vive, permanente, exacerbée par la mobilisation et par la palpation. Elle se calme en quelque heures par la perfusion de concentré de facteur anti-hémophilique à dose suffisante ;
  - Un gonflement articulaire visible avec une augmentation de la chaleur locale.
  - Une limitation des mouvements qui est liée à l'épanchement intra articulaire.
- Le flessum ou flexum est mesuré au goniomètre pour suivre l'évolution.

---

<sup>1</sup> Garnier D, **Dictionnaire illustré des termes de médecine**. 28<sup>ème</sup> édition, Maloine, 2004, p 1046.

<sup>2</sup> Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. **Op.cit**

L'articulation est généralement maintenue en position antalgique et la mobilité limitée<sup>1</sup>.

**b- Les hématomes** : il s'agit d'un épanchement hémorragique survenant dans les muscles ou se faisant dans l'espace cellulaire sous-cutané suivi de la constitution d'une collection. Les hématomes peuvent être superficiels et s'accompagner d'ecchymoses ; ils se résorbent spontanément plus ou moins vite. Certaines localisations sont tout de même dangereuses. C'est le cas du cou, du plancher de la bouche avec risque d'asphyxie, du creux axillaire avec risque de compression nerveuse ainsi que du creux poplité. Plus dangereux sont les hématomes profonds.

L'hématome du psoas est fréquent mais le diagnostic est difficile avant la phase d'état. La palpation montre une masse au niveau de la fosse iliaque, de chaque côté de l'ombilic. La complication à redouter est la compression du nerf fémoral.

D'autres hématomes peuvent se localiser au niveau des muscles abdominaux, des mollets, des bras et avant-bras, des paumes et des mains. Ils réalisent parfois de véritables syndromes compressifs tels que le syndrome de Volkman. Ils peuvent être minimes et spontanément résolutifs, mais leur répétition peut provoquer une anémie<sup>2 3</sup>.

**c- Les hématuries** : Spontanées et récidivantes sont moins fréquentes mais peuvent poser des problèmes de traitement et se compliquer de coliques néphrétiques et d'insuffisance rénale obstructive.

**d- Les hémorragies viscérales** : Sont moins fréquentes.

- les formes digestives doivent faire rechercher une lésion préexistante.

---

<sup>1</sup> Bayer Ontario, **L'hémophilie au quotidien**. Canada, Bayer, 2014.

<sup>2</sup> Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, et al, **Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience**, Clin Orthop Relat Res, 1996 , p 19-24.

<sup>3</sup> Jones P, **L'hémophilie et la vie**, Frison Roche, 1992,p 296.

- les localisations intracrâniennes post-traumatiques doivent être diagnostiquées et traitées en urgence, une de leurs complications est la survenue d'une épilepsie.

***I-5-1-2. La forme modérée définie par un taux de facteur entre 1 et 5 %, (30%) :***

Les accidents spontanés sont moins fréquents. La gravité et la localisation des hémorragies sont identiques à celles de la forme sévère.

***I-5-1-3. La forme mineure définie par un taux de facteur > 5 %, (20%) :***

Le tableau clinique peut se résumer aux hémorragies postopératoires ou suivant un traumatisme important. Le diagnostic de la maladie peut donc être fait à l'âge adulte, voire dans le cadre d'un bilan systématique préopératoire.

***I-6. Complications De La Maladie :***

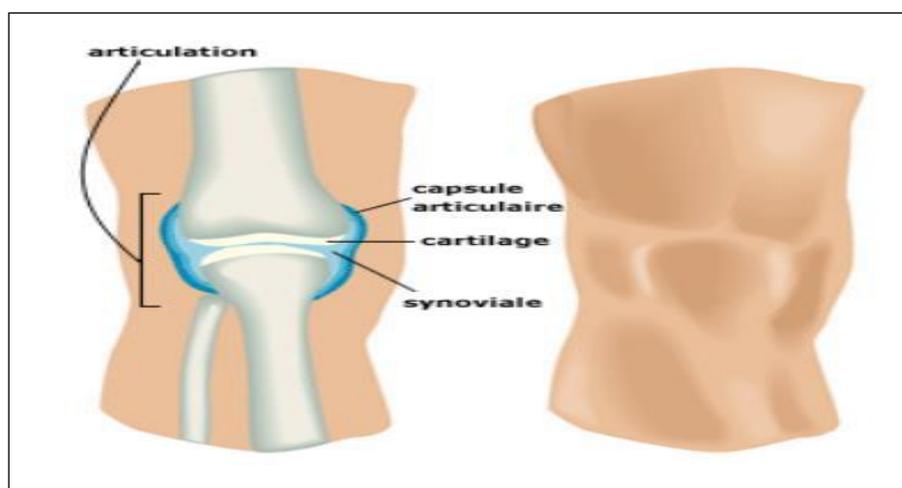
Les complications de la maladie sont corrélées à la gravité des hémorragies et à leur fréquence de répétition. Comme précité, certains saignements vont être à l'origine de complications aiguës et engager directement le pronostic vital. D'autres saignements, parce qu'ils se répètent à la même localisation, vont engendrer des complications chroniques, pouvant évoluer vers un handicap. Il est intéressant de classer ces facteurs par fréquence d'apparition, leurs répercussions étant majeures sur la qualité et l'espérance de vie du patient.

***I-6-1. Complications Fréquentes :***

***I-6-1-1. L'hémarthrose aiguë :*** Il s'agit de la complication aiguë la plus fréquente (70 à 80%), survenant typiquement dès l'apprentissage de la marche, c'est-à-dire avant l'âge de 2 ans. Bien que le pronostic vital ne soit pas engagé, il s'agit d'une complication grave, via les dommages articulaires provoqués et sa potentielle chronicité. Elle se manifeste de façon spontanée chez les hémophiles sévères, tandis qu'elle est secondaire à un traumatisme chez les modérés. Il s'agit en ce sens d'une caractéristique clinique typique des formes sévères d'hémophilie.

L'hémarthrose correspond à un saignement artriculaire, secondaire à la déchirure des capillaires de la membrane synoviale. Très irriguée, cette membrane tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et réduit la friction entre les os<sup>1 2</sup>.

*Figure 14 : Représentation d'une articulation normale du genou<sup>3</sup>.*



Cette déchirure engendre un afflux de sang dans la cavité articulaire qui déclenche une réaction inflammatoire. De plus, l'accumulation d'hémosidérine, dépôt consécutif à la dégradation des globules rouges, exacerbe la réaction inflammatoire par le recrutement de médiateurs dédiés. L'inflammation augmentant la vascularisation du tissu synovial, il en résulte une majoration du risque de récurrence de l'hémarthrose. Un véritable cercle vicieux s'installe : chaque saignement est suivi d'une inflammation (synovite) qui favorise la répétition du saignement.

Les articulations majoritairement atteintes sont en générale peu protégées par la masse musculaire : le genou, le coude et la cheville à hauteur de 45%, 30% et 15% respectivement. Le poignet (3%), l'épaule (3%), et la hanche (2%) sont touchés plus rarement. Cliniquement, l'articulation du patient est gonflée, douloureuse et perd de l'amplitude de mouvement. Ces symptômes peuvent être

---

<sup>1</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilie, **Lignes Directrices Pour La Prise En Charge De L'hémophilie**, 2<sup>ème</sup> Edition, 2012.

<sup>2</sup> Société Canadienne De L'hémophilie , **Guide sur la chirurgie orthopédique pour les hémophiles**, 2020.

<sup>3</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilie, 2005, p 12, [on line ]: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

précédés de sensations de picotement et de raideur. L'essentiel du traitement, accompagné de thérapies visant à diminuer la douleur, consiste en la neutralisation rapide et efficace du saignement par administration du facteur anti hémophilique<sup>1 2 3 4 5</sup>

---

<sup>1</sup> Orphanet, Goudemand, J. & Laurian, Y. **L'hémophilie** - encyclopédie Orphanet Grand public, 2006.

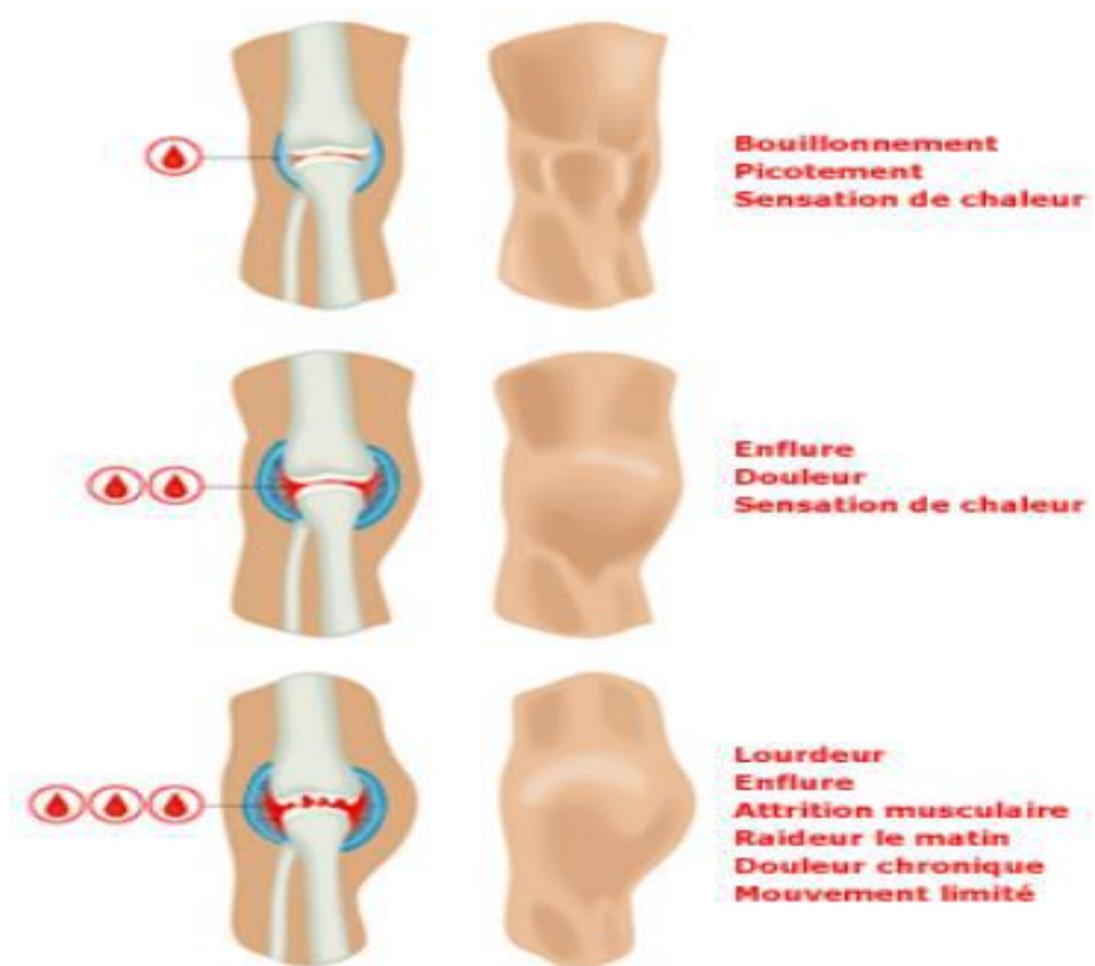
<sup>2</sup> Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère, [ on line ]:  
<http://www.sciencedirect.com.proxy1.athensams.net/science/article/pii/S0929693X06003836>.

<sup>3</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilie, **op.cit.**

<sup>4</sup> Berntop, E. Joint, **Outcomes In Patients With Haemophilia: The Importance Of Adherence To Preventive Regimens.** *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph*, 2009, p 1219–1227.

<sup>5</sup> Roosendaal, G, Jansen, N, Schutgens, R, Lafeber . F, **Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment,** *Haemophilia*, N 14, 2008 ,P 4–10.

Figure 15 : Evolution de l'hémarthrose aiguë<sup>1</sup>.



#### ***I-6-1-2.L'hémarthrose chronique et l'arthropathie hémophilique :***

Le risque majeur d'une hémarthrose aiguë est qu'elle se répète plusieurs fois au sein d'une même articulation. L'hémarthrose aiguë évolue alors sur un mode chronique, et l'articulation atteinte devient une articulation cible, au sein de laquelle se produisent des modifications irréversibles. Les tissus environnants, tels que les ligaments, les os et les muscles sont également touchés. La gravité des atteintes articulaires évolue selon deux stades : la synovite chronique (qui correspond à l'hypertrophie de l'articulation et du muscle), puis l'arthropathie hémophilique, qui est caractérisée par des lésions irréversibles du cartilage. La destruction du cartilage se complique d'une

<sup>1</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilie, **op.cit**

atrophie musculaire. Au final, la détérioration de l'articulation et du muscle aboutit à une perte fonctionnelle majeure accompagnée de douleurs<sup>1 2 3 4</sup>. Les conséquences pour le patient sont importantes et impactent fortement sa qualité de vie : les mouvements et activités sont limités, et nécessitent l'utilisation de béquilles pour les articulations des membres inférieurs<sup>5</sup>. L'arthropathie hémophilique constitue en ce sens une cause de morbidité de l'hémophilie sévère<sup>6 7</sup>. Elle apparaît en général à partir de la deuxième décennie de la vie, mais peut survenir plus tôt en fonction de la sévérité de la maladie, de la fréquence des saignements et de la prise en charge. La prise en charge de la synovite chronique nécessite l'utilisation de facteurs de coagulation, d'AINS ou stéroïdes à action prolongé (par injection intra articulaire), accompagné de kinésithérapie. Une synovectomie peut être envisagée en cas de synovite persistante associée à des saignements non maîtrisés<sup>8</sup>. Concernant l'arthropathie hémophilique, lorsque les dommages sont trop graves et touchent une articulation majeure comme le genou ou la hanche, la seule alternative est le remplacement par une prothèse articulaire<sup>9 10</sup>

### ***I-6-1-3. Les hématomes :***

Moins fréquents que les hémarthroses (10 à 20%), les hématomes sont une complication aiguë, d'origine post-traumatique dans 50% des cas. On distingue les hématomes superficiels, se manifestant au niveau des muscles des membres

---

<sup>1</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilie, **op.cit**

<sup>2</sup> **Ibid**

<sup>3</sup> Berntop, E. **Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens**, *Haemoph. Off. J. World Fed. N 15*, 2009, p 1219–1227

<sup>4</sup> Coppola, A, Tagliaferri. A, Di Capua. M, Franchini. M, **Prophylaxis in children with hemophilia: evidence based achievements, old and new challenges**, *Semin Thromb Hemost*, N 38, 2012, p 79–94.

<sup>5</sup> Dale T. M, Saucedo J. M, Rodríguez-Merchán, E. C. **Hemophilic arthropathy of the elbow: prophylaxis, imaging, and the role of invasive management**. *J. Shoulder Elbow Surg*, N 24, 2015, p1669–1678 .

<sup>6</sup> Berntop. E, **Joint Outcomes In Patients With Haemophilia: The Importance Of Adherence To Preventive Regimens**, *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph*, N 15, 2009, p1219–1227.

<sup>7</sup> Coppola. A, Tagliaferri. A, Di Capua, M, **op.cit**.

<sup>8</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilie, **op.cit**.

<sup>9</sup> **Ibid**

<sup>10</sup> Dale. T. M, Saucedo. J. M , Rodríguez-Merchán. E. C, **op.cit**.

ou de la paroi abdominale, et les hématomes profonds, touchant essentiellement le muscle psoas-iliaque. Leur gravité dépend de leur localisation. Par exemple, un hématome dans un muscle à gaine lâche, comme les fessiers ou la paroi abdominale peut, notamment chez le jeune enfant, engager le pronostic vital par l'anémie aiguë provoquée par la déperdition sanguine. Un hématome obstruant les voies respiratoires ou un axe neuro-vasculaire aura la même conséquence. Le muscle psoas iliaque est le plus fréquemment touché, suivi des muscle du bras et de l'avant-bras, du mollet et de la cuisse<sup>1 2</sup>. Le traitement consiste en une maîtrise efficace et précoce du saignement, associée à l'application de glace si la localisation le permet. La kinésithérapie est bien sur indiquée pour prévenir toute rétraction tendineuse et favoriser la résorption sanguine. Les hématomes de petit volume, à localisation à faible risque, nécessitent seulement d'être surveillés<sup>3</sup>.

#### ***I-6-1-4. Les infections virales :***

Il s'agit d'une complication particulière puisqu'elle n'est pas secondaire à la maladie en elle-même mais résulte des premiers FAH mis à disposition. Il reste important de l'aborder, au vu de ses conséquences dramatiques sur la population hémophile. Véritable progrès thérapeutique des années 1960 permettant l'accès au traitement substitutif, les premiers FAH, sous la forme de cryoprécipités, provenaient du mélange de plasma de différents donneurs. Comme précité, l'arrivée de ce traitement a permis d'augmenter l'espérance de vie des patients, mais l'a paradoxalement compromise par la transmission d'infections virales à partir des années 1980. L'infection par le virus de l'hépatite C a concerné en effet près de 80% des hémophiles dans les pays développés. Avant l'arrivée du vaccin, l'infection par le virus de l'hépatite B a touché la majorité des patients. Concernant le VIH, plus d'un tiers des

---

<sup>1</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilie, **op.cit.**

<sup>2</sup> Complications musculaires de l'hémophilie, [ on line ]:

<http://www.sciencedirect.com.proxy1.athensams.net/science/article/pii/S0929693X08005630>.

<sup>3</sup> **Ibid**

hémophiles A et B ont été contaminés avant 1985. Ce n'est qu'à partir de 1985 et de la mise en place de procédures strictes de vérification des donneurs, de purification et d'inactivation virale que la transmission infectieuse a été maîtrisée<sup>1 2 3 4 5</sup> Cette complication sera détaillée dans le chapitre suivant.

***1-6-2. Les complications moins fréquentes :***

***1-6-2-1.Engagement du pronostic vital :***

Tous les saignements localisés au niveau gastro-intestinal, du système nerveux central, du cou ou de la gorge (obstruant les voies respiratoires) sont à risque pour la survie du patient. Leur fréquence est globalement inférieure à 5%. Les hémorragies intracrâniennes, dont la fréquence est comprise entre 3 et 5 pour 1000 patients/an, sont caractérisées par des pics d'apparition aux âges extrêmes de la vie et peuvent affecter jusqu'à 4% des nouveau-nés hémophiles en période néonatale. Il s'agit de l'accident hémorragique le plus grave, nécessitant une hospitalisation en urgence<sup>6 7</sup>.

***1-6-2-2.Les pseudotumeurs et les fractures :***

Les pseudotumeurs constituent une complication spécifique et rare de la maladie, pouvant menacer directement la survie du patient ou engendrer la perte d'un membre. Elles sont secondaires à un saignement musculaire, typiquement lorsque l'hématome initial n'a pas été efficacement traité. La masse fibreuse qui se développe adhère et affecte les structures osseuses voisines pouvant causer des pressions au niveau des structures neuro-vasculaires. Leur rupture

---

<sup>1</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilien, **op.cit.**

<sup>2</sup> Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère, **op.cit.**

<sup>3</sup> Lee. C. A, **The natural history of HIV disease in haemophilia**, Blood Rev, N 12, 1998, p135–144

<sup>4</sup> **Ibid.**

<sup>5</sup> Négrier. C, **Le traitement de l'hémophilie : des dérivés du plasma à la thérapie génique**, Hématologie, N 2, 1996, p17–27.

<sup>6</sup> Goudemand. J, Laurian. Y, **L'hémophilie**, Encyclopédie Orphanet Grand public ,N10 ,2006.

<sup>7</sup> Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère, **op.cit**

exceptionnelle peut engendrer une hémorragie massive. Le traitement dépendant de la localisation et de la taille peut nécessiter l'excision voire l'amputation<sup>1</sup>.

Majoritairement au niveau des genoux et des hanches, les fractures surviennent lorsque l'amplitude articulaire est fortement diminuée et que les os sont ostéoporotiques<sup>2</sup>.

### ***I-6-3. Cas particulier des inhibiteurs :***

Un inhibiteur est une réponse immunitaire de l'organisme qui produit un anticorps dirigé contre le facteur VIII ou le facteur IX injecté lors du traitement anti-hémophilique conduisant à la suppression de l'action du facteur de coagulation. Le développement d'inhibiteurs contre un facteur de coagulation est la complication la plus grave du traitement de l'hémophilie. Elle apparaît dans la majorité des cas chez de jeunes enfants dans les 50 premiers jours d'exposition au traitement encore appelés JCPA (journées cumulées de présence de l'antigène). Généralement ceci correspond aux 50 premières injections de traitement. 15 à 30% des hémophiles A développent un inhibiteur contre environ 5% des hémophiles B.

### ***I-7. Diagnostic Biologique De L'hémophilie :***

#### ***I-7-1. Diagnostic Phénotypique :***

Ce diagnostic repose d'une part, sur un interrogatoire minutieux à la recherche d'une histoire hémorragique personnelle et/ou familiale qui permettra d'identifier les accidents hémorragiques et les complications survenues dans certaines situations cliniques caractéristiques de cette maladie constitutionnelle de l'hémostase telles que les hémarthroses, les extractions dentaires, les amygdalectomies et adénoïdectomies ; et d'autre part, sur le bilan d'hémostase qui permet, devant un allongement isolé du temps de céphaline activateur (TCA), la caractérisation du déficit en FVIII ou FIX et la présence éventuelle

---

<sup>1</sup> Fédération Mondiale De L'hémophilie, **op.cit.**

<sup>2</sup> **Ibid.**

d'un inhibiteur. Le temps de saignement, la numération plaquettaire, le temps de Quick et le temps de thrombine sont normaux<sup>1</sup>.

***I-7-1-1.Diagnostic d'orientation :***

Le prélèvement sanguin doit être fait sur une veine périphérique, permettant une compression manuelle de 10 minutes puis la mise en place d'un pansement semi-compressif pour une durée de 24 heures<sup>2</sup>.

Les examens d'hémostase de première intention effectués chez un hémophile sont : temps de céphaline + activateur (TCA), temps de Quick, taux de fibrinogène, temps de saignement, numération plaquettaire.

L'hémophilie est suspectée devant un allongement isolé du TCA. Cependant, le TCA peut être faussement raccourci par une activation in vitro en cas de prélèvement difficile<sup>3</sup>. Dans tous les cas le diagnostic n'est confirmé qu'après des tests complémentaires.

***I-7-1-2.Diagnostic de confirmation :***

Ce diagnostic repose sur les dosages des activités FVIII dans l'hémophilie A, et FIX dans l'hémophilie B. Ces dosages permettent d'évaluer la sévérité du déficit. Celui ci s'exprime en pourcentage ; et suivant le taux du facteur concerné on distingue les hémophilies sévères, modérées et mineures.

Un taux FVIII ou FIX supérieur à 30% (50% en situation chirurgicale) est nécessaire pour assurer une hémostase normale.

***a- Hémophilie A :***

Le FVIII coagulant (FVIIC) est dosé habituellement en un temps, sur le principe de la correction du temps de coagulation d'un plasma dépourvu de

---

<sup>1</sup> Masrar. A, Benkirane Agoumi. N, **Maroc Médical**, volume 27 n°3, Septembre 2005.

<sup>2</sup> Lambert. T, Rafowicz. A, Dommergues. JP , **Enfant hémophile**, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Elsevier, 1999.

<sup>3</sup> **Ibid**

FVIII sous l'effet de l'apport de FVIII par le plasma du patient. Plus rarement, la méthode en deux temps (génération de la prothrombinase) est utilisée. En général les résultats des deux méthodes sont bien corrélés. Cependant des différences peuvent être observées dans les formes mineures ou modérées d'hémophilie (jusqu'à 40 % des cas) avec en général des taux de FVIII deux à cinq fois plus élevés en un temps qu'en deux temps. La méthode chromogénique peut également être utilisée et donne habituellement des résultats bien corrélés avec la méthode en deux temps<sup>1</sup>.

Enfin l'antigène FVIII (FVIII<sub>Ag</sub>) peut être dosé en radio-immunologie ou en ELISA avec des taux habituellement proches des taux de FVIII C. Les patients chez lesquels le dosage antigénique retrouve, même à l'état de traces, la présence du facteur antihémophilique sont dits aussi « CRM+ » (CRM : cross reacting material). Le risque de développer un inhibiteur est probablement plus faible chez ces patients que chez les sujets CRM-<sup>2 3</sup>.

### ***b- Hémophilie B :***

Le FIX coagulant (FIXC) est dosable par une méthode en un ou deux temps selon les mêmes principes que ceux utilisés pour le dosage du FVIII<sub>C</sub>. Il est possible d'utiliser aussi une méthode chromogénique. Enfin l'antigène facteur IX (FIX<sub>Ag</sub>) est dosable en ELISA<sup>4</sup>.

Sur le plan biologique on distingue d'après le rapport FIXC/FIX<sub>Ag</sub>, les hémophilies :

B- : avec un rapport proche de 1, qui ont donc une diminution proportionnelle du FIXC et FIX<sub>Ag</sub> ;

B+ : avec un rapport inférieur à 0.5, qui ont donc une diminution plus marquée du FIXC que du FIX<sub>Ag</sub> ; en fait 30 à 50 % des hémophilies B sont de

---

<sup>1</sup>Masrar A, Benkirane Agoumi N, **op.cit.**

<sup>2</sup> **Ibid.**

<sup>3</sup> **Goudemand. J, Hémophilie**, Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier, EMC,1997.

<sup>4</sup> **Ibid.**

type B+<sup>1</sup> .

Les hémophilies B- regroupent plusieurs possibilités :

- ✓ Aucune synthèse détectable de FIX, avec un risque accru de développer un inhibiteur et des délétions géniques importantes ;
- ✓ Synthèse (ou demi-vie) réduite d'une molécule par ailleurs normale ;
- ✓ les variants Leyden avec anomalies du gène promoteur.

***I-7-1-3.Diagnostic différentiel :***

***a- Dans l'hémophilie A :*** Les principaux diagnostics différentiels de l'hémophilie A sont :

- la maladie de Willebrand (type 1, 2A, 2B, 2M, 3) : il existe une diminution de l'activité Cofacteur de la ristocétine (vWFRCo). Par ailleurs, la transmission est autosomale (habituellement dominante) et le type de la symptomatologie hémorragique n'est pas exactement comparable avec l'hémophilie A
- le variant 2N de la maladie de Willebrand : qui peut être aisément confondu avec une hémophilie A mineure. Dans la forme 2N, la seule anomalie du VWF est une liaison défectueuse au FVIII alors que l'on a donc comme unique anomalie une diminution isolée du FVIII sans diminution du vWFAg, ni du vWFRCo ; la seule possibilité de diagnostic différentiel est de mesurer l'interaction VWF-FVIII, qui sera normale en cas d'hémophilie mineure et diminuée s'il s'agit d'un Willebrand 2N. Les autres signes sont : un mode de transmission autosomal, une demi-vie du FVIII injecté plus courte.
- une auto anticorps anti-FVIII : si le déficit en FVIII est associé à la présence d'un anticorps anti-FVIII ; le contexte est cependant très

---

<sup>1</sup> Goudemand J, op.cit.

évocateur : sujet âgé, femme en post-partum, antibiothérapie récente, maladie auto-immune associée<sup>1</sup>.

- déficits en FXII, prékallicroïne et kininogène haut poids moléculaire (KHPM) : ces déficits ne sont pas associés à des hémorragies.
- déficit en facteur XI : dosage spécifiques
- déficit combiné en FVIII et FV : TCA et temps de Quick allongés<sup>2</sup>.

***b- Dans l'hémophilie B :***

Le diagnostic différentiel de l'hémophilie B doit être fait par rapport à l'hémophilie A par dosage spécifique des FVIII et IX. Il doit également être distingué des déficits congénitaux ou acquis des autres facteurs vitamine-k dépendants : FII, FVII, FX. Il faut également s'assurer de l'absence d'hépatite ou de prise d'anticoagulant oral. Les anticorps spécifiques anti-FIX peuvent être suspectés chez des patients non hémophiliques même si l'apparition de ces anticorps est très rare<sup>3</sup>.

Le diagnostic de l'hémophilie B est retenu dès que les autres facteurs vitamino-K dépendants sont normaux, il n'y a en règle générale pas de diagnostic différentiel, en dehors des très rares inhibiteurs acquis du FIX associés à une maladie auto-immune, une maladie de Gaucher, une infection<sup>4</sup>.

***I-7-2. Diagnostic génotypique :***

La stratégie adoptée aujourd'hui dépend du type de l'hémophilie et de type de la mutation<sup>5</sup>. Dans l'hémophilie A, la détection directe de la mutation est possible actuellement dans plus de 50% des cas d'hémophilie A majeure, elle met en évidence soit une inversion des introns 22 ou 1, soit l'on dispose d'une

---

<sup>1</sup> Goudemand J, **op.cit.**

<sup>2</sup> Roberts HR, Hoffman M, **Haemophilia A and B. Williams hematology**, 6<sup>ème</sup> édition, 2001, p 1639-1657.

<sup>3</sup> Burnouf T, **Contribution de la chromatographie à la pureté et à l'innocuité des fractions plasmatiques**, Bio Transfusion, 1989, p 5-19.

<sup>4</sup> **Goudemand J, op.cit.**

<sup>5</sup> M'hamed Bassa, **Diagnostic biologique de l'hémophilie : étude prospective et données de littérature**, 2009.

sonde oligonucléotidique de la séquence mutée. La description d'un mécanisme unique expliquant près de la moitié des hémophilies A graves par l'inversion du gène FVIII représente une avancée majeure dans le dépistage de cette maladie et de son diagnostic anténatal. Une détection directe de cette anomalie par Southern ou par LD-PCR permet en effet, non seulement de caractériser, sans analyse familiale exhaustive, chaque conductrice potentielle et d'étudier les familles en l'absence du cas index. Le screening des autres anomalies géniques se fait par RT-PCR sur RNAm des exons du gène FVIII excepté l'exon 14 dont la détection des anomalies nécessite une amplification du DNA par PCR. Dans le cas où la mutation n'aurait pas pu être identifiée au préalable, l'alternative est d'utiliser le séquençage automatique du gène FVIII<sup>1</sup>.

Dans le cas de l'hémophilie B, il existe plusieurs polymorphismes intra géniques utilisables en combinaison et sont informatifs chez 90 % des cas. Dans le reste des cas, le diagnostic direct par séquençage génique est utilisé<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> M'hamed Bassa, **op.cit.**

<sup>2</sup> **Ibid.**

## **CHAPITRE 2 : TRAITEMENT DE L'HEMOPHILIE**

*Les objectifs de ce chapitre sont de définir les outils thérapeutiques utilisés dans la prise en charge des patients hémophiles, leur intérêt, et leur évolution*

Le traitement actuel de l'hémophilie est substitutif. Il repose sur l'administration intraveineuse plusieurs fois par semaine de concentrés de facteurs VIII (FVIII) ou IX (FIX), issus du plasma ou produits par biotechnologie. Ce traitement préventif des saignements est contraignant, coûteux, ne permet qu'une correction transitoire et partielle du déficit et est associé au risque de développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs).

Des concentrés de FVIII et FIX dotés d'une plus longue demi-vie, un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'action du FVIII et diverses stratégies modifiant la régulation physiologique de la coagulation et administrés par voie sous-cutanée représentent de nouvelles options de traitement, validées ou en cours d'évaluation. Les résultats préliminaires des études de thérapie génique semblent également très prometteurs. Ces développements offrent aux patients hémophiles de nouvelles perspectives de traitement voire de guérison

### ***II-1. Objectifs Du Traitement :***

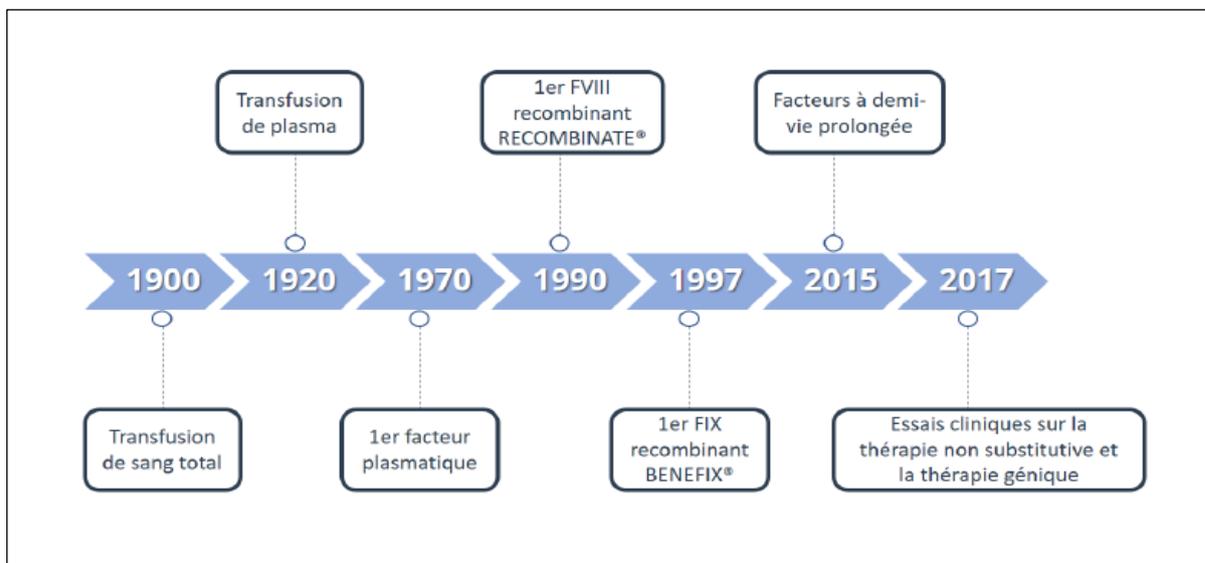
- Le premier objectif de la prise en charge est le traitement des accidents hémorragiques, principalement hémarthroses et hématomes.
- La prévention des accidents hémorragiques et des complications notamment les arthropathies, soit dans la vie courante, en parle alors de prophylaxie, soit lors des interventions chirurgicales, où des protocoles précis doivent être appliqués pour couvrir les périodes per- et post opératoires.
- Adopter une hygiène de adaptée.

## II-2. Moyens Thérapeutiques

Les premiers Thérapeutiques de l'hémophilie consistaient en des perfusions sanguines mais étaient inefficaces car même un volume important du plasma apportait une quantité insuffisante en facteurs de coagulation déficitaires.

Durant les dernières décennies, des avancées thérapeutiques majeurs ont considérablement augmenté l'espérance de vie et amélioré la qualité de vie des patients hémophiles.<sup>1</sup>

Figure16 : Evolution des thérapeutiques dans la prise en charge du traitement de l'hémophilie



### II-2-1. Plasma frais congelé PFC :

Produit sanguin labile, le PFC est un plasma provient d'un seul donneur obtenu à partir d'une unité du sang par centrifugation, et mis à congeler dès que possible et aux maximums dans les deux heures qui suivent la fin du prélèvement du sang.

Durant les années 1950 et au début des années 1960, les hémophiles étaient traités au moyen de sang entier ou de plasma frais. Malheureusement, ces produits

<sup>1</sup> Bel Florianne, **Prescriptions Des Facteurs Anti-Hémophiliques En Ambulatoire : Analyse Rétrospective De La Cohorte Lyonnaise De 2001 A 2016**, Doctorat En Pharmacie, Université Claude Bernard – Lyon 1, 2017, p 22.

sanguins ne renfermaient pas suffisamment de protéines de facteur VIII ou de facteur IX pour enrayer les hémorragies internes graves.<sup>1</sup>

En 1964, le Judith Graham Pool a constaté que les cryoprécipités plasmatiques contenaient un taux beaucoup plus important en facteurs de la coagulation que le sang frais. Cette découverte a représenté une étape considérable dans la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie.<sup>2</sup>

### ***II-2-2. Les facteurs anti hémophiliques (FAH) ou Le traitement substitutif :***

Le traitement substitutif consiste en des injections de concentrés de facteurs de coagulation, le facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A et le facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B, ils sont soit d'origine plasmatique (FAH plasmatique) soit d'origine recombinant obtenus par génie génétique (FAH recombinant).

#### ***II-2-2-1. Généralités :***

##### ***a- Les facteurs anti hémophiliques plasmatiques (p FAH) :***

Les FAH plasmatiques sont produits à partir de fractionnement du plasma humain (obtenu après étapes de centrifugation, congélation, tests de conformité). Le fractionnement se définit par la précipitation des protéines par le froid (cryoprécipitation) ou par l'éthanol à froid. Puis des techniques de chromatographie permettent de séparer et purifier les protéines désirées. Ces fractions anti-hémophiliques hautement purifiées autorisent l'administration du facteur déficitaire sous un volume réduit. Cela permet au patient une auto-administration à domicile et donc une prise en charge plus rapide et rend possible les chirurgies majeures.

Cette révolution de la prise en charge a cependant été ternie par les contaminations virales post transfusion. Nous estimons que pratiquement tous les hémophiles dans les années 1980 furent contaminés par le virus de l'hépatite C et que 60 à 70 % des hémophiles d'Europe de l'ouest et des Etats Unis furent infectés

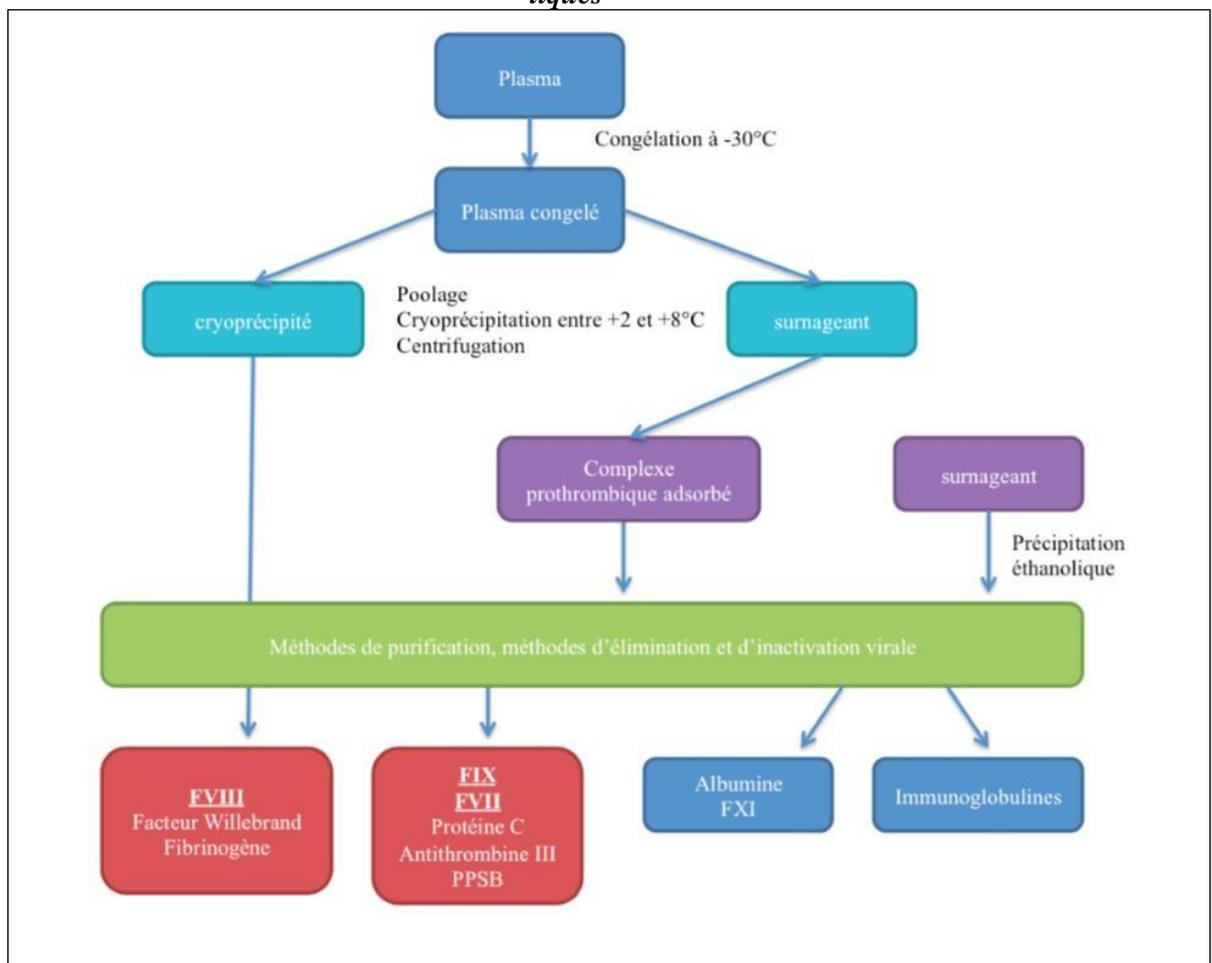
---

<sup>1</sup> Maria Rkain, *L'hémophilie Au Maroc. Etat Actuel Et Perspectives*, Doctorat De Médecine, Centre De Traitement De L'hémophilie, 2006,p

<sup>2</sup> Bel Florianne, *op.cit*, p 23.

par le VIH. Ces évènements ont entraîné une sécurisation de la production des facteurs avec une sélection rigoureuse des donneurs, un contrôle unitaire des dons, une multiplication des tests de dépistage et des étapes de purification, des méthodes d'élimination et d'inactivation virale (solvant détergent, pasteurisation, nano filtration).<sup>1</sup>

Figure 17 : Fractionnement plasmatique pour l'obtention des facteurs anti-hémophiliques plasmatiques<sup>2</sup>



### a-1. Facteurs Anti hémophiliques A plasmatiques (p FVIII) :

Obtenus à partir du plasma purifié et fractionné, le fractionnement consiste à séparer les différentes protéines du plasma qui seront d'intérêt thérapeutique, il débute toujours par une cryoprécipitation entre 2° et 4°degré C, qui permettra de récupérer un cryoprécipité de FVIII après diverses étapes de chromatographie.

<sup>1</sup> Bel Florianne, *op.cit*, p 23.

<sup>2</sup> *Ibid*, p 24.

Suite à cela, des procédés d'inactivation virale sont appliqués afin de sécuriser le produit final avant son utilisation chez le patient hémophile,

*Deux spécialités sont commercialisées en Algérie :*

- **Immunate®** : est un concentré humain de coagulation dérivé du plasma contenant à la fois le facteur VIII (FVIII) et le facteur von-Willebrand (vWF). Ce complexe est purifié par une chromatographie d'échange d'anion. Le processus de fabrication d'**Immunate** comprend également deux étapes d'inactivation du virus : Le traitement par polysorbate 80 et Le traitement thermique par vapeur.<sup>1</sup>
- **Haemoctin®** : FAH plasmatique produit au moyen de méthodes modernes de concentration et de purification d'un pool regroupant jusqu'à 20 000 dons de plasma.

Les méthodes possibles de collecte et de traitement du plasma, y compris l'inactivation virale et les contrôles de qualité, sont énoncées dans diverses directives et sont soumises à des contrôles stricts de la part des autorités nationales (par exemple, conseils régionaux, Paul-Ehrlich-Institut / PEI) et internationales (EMA, FDA) compétentes.

Après décongélation du plasma, la majeure partie du complexe de facteur VIII est présente dans ce que l'on appelle le cryoprécipité. Dans une première étape de nettoyage (adsorption sur hydroxyde d'aluminium), les facteurs de coagulation sont notamment éliminés. La fraction brute obtenue est soumise à une première étape d'inactivation virale (traitement par solvant-détergent, SD). Cette étape est suivie d'une purification chromatographique au moyen d'un échangeur d'anions. Cette étape aboutit à une augmentation de la concentration de facteur VIII à 100× et représente donc la principale étape de purification dans le procédé

---

<sup>1</sup> [https://www.researchgate.net/publication/301190922\\_IMMUNATE\\_SD\\_-\\_A\\_new\\_Factor\\_VIII\\_-\\_von-Willebrand\\_Factor\\_Complex\\_Concentrate](https://www.researchgate.net/publication/301190922_IMMUNATE_SD_-_A_new_Factor_VIII_-_von-Willebrand_Factor_Complex_Concentrate), consulté le : 19-03-2021.

de fabrication. Après diverses étapes de filtration, l'éluat de la colonne est introduit dans le récipient final et lyophilisé.

Ensuite, une seconde étape d'inactivation virale (traitement thermique) est réalisée.<sup>1</sup>

### ***a-2. Facteurs Anti hémophiliques B plasmatiques (p FIX)***

Le facteur IX dérivé du plasma est une fraction plasmatique humaine, concentrée en FIX. Elle est obtenue par nano filtration à 15 nanomètres du plasma humain afin d'éliminer tous les virus enveloppés tels que le VIH, VHC et VHB ou non enveloppés tels que le VHA et le Parvovirus.<sup>2</sup>

Parmi les pFIX on trouve : *Immunine 600 UI (Baxter)*.

### ***b- Les facteurs anti hémophiliques recombinants (r FAH):***

Dans les années 1990, *les premiers FAH recombinants*, issus donc du génie génétique, voient le jour avec les progrès de la recherche fondamentale sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). A cet instant, la problématique du risque infectieux semble quasi-inexistante et l'espérance de vie des patients hémophiles quasi-normale avec l'essor des trithérapies anti-VIH.<sup>3</sup>

Ils sont issus par introduction des gènes du FVIII et du FIX dans des cellules d'origine animales (cellules CHO pour Chinese Hamster Ovary ou cellules BHK pour Baby Hamster Kidney).<sup>4</sup> Elles ont été choisies pour leur capacité à effectuer les modifications post- traductionnelles nécessaires (glycosylation et repliement) et pour leur recul dans la production d'autres protéines recombinantes. Grâce à des conditions optimales, les cellules mises en culture vont produire le facteur de

---

<sup>1</sup> [https://www.biotest.com/ch/fr/produits/hematologie/haemoctin/fabrication\\_et\\_securite\\_virale/procede-de-fabrication.cfm](https://www.biotest.com/ch/fr/produits/hematologie/haemoctin/fabrication_et_securite_virale/procede-de-fabrication.cfm)

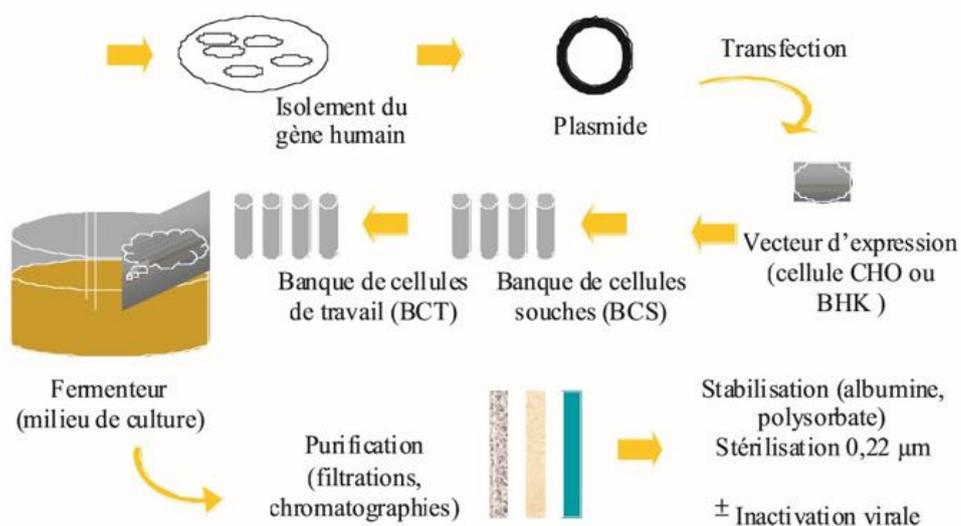
<sup>2</sup> Bouila Bi Tanny Patrice, **Détection Des Inhibiteurs Des Facteurs Antihémophiliques A Et B Chez Des Hémophiles Suivis Au Centre Hospitalier Universitaire De Yopougon A Abidjan (Cote D'ivoire) En 2017**, Doctorat En Pharmacie, universitaire de yopougon a abidjan , 2017-2018, p 28.

<sup>3</sup> Mathew Fonteneau, **Évaluation D'un Changement Thérapeutique Chez Les Patients Atteints D'hémophilie A Suivis Au Chu De Toulouse : Exemple De L'efmoroctocog Alfa (Elocta)**, Doctorat En Pharmacie , Université Toulouse Iii Paul Sabatier, 2020, p 47.

<sup>4</sup> Bel Florianne, **op.cit**, p 24.

coagulation souhaité en grande quantité. Le facteur recombinant est ensuite isolé et purifié pour former le concentré de produit final.<sup>1</sup>

Figure 18 : Fabrication des facteurs anti-hémophiliques recombinants<sup>2</sup>



<sup>1</sup> Nathalie CHU, **Optimisation De La Gestion Des Facteurs Anti- Hémophiliques : Etat Des Lieux National Et Mise En Place D'un Réseau Pharmaceutique Régional En Midi- Pyrénées**, Doctorat En Pharmacie, Université Toulouse Iii Paul Sabatier, 2015 , p 27.

<sup>2</sup> Bel Florianne, **op.cit**, p 23.

***b-1 .Les facteurs anti hémophiliques recombinants à demi vie standard :***

***b-1-1.Facteurs Anti hémophiliques A recombinants à demie vie standard (r FVIII) :***

Le principe de fabrication réside en l'introduction du gène codant le FVIII dans un plasmide, qui sera ensuite intégré dans une cellule d'origine animale. Le plasmide modifié s'intégrera ensuite dans le patrimoine génétique de la cellule, ce qui permettra la production du FVIII en grandes quantités qui sera par la suite isolé et purifié avant de constituer le concentré de produit final injecté chez le patient hémophile.<sup>1</sup>

Les différentes spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinants à demie vie standard se distinguent en fonction du type de lignée cellulaire de production (CHO/BHK/HEK), et des caractéristiques de la protéine (FVIII pleine longueur, simple chaîne, tronqué ou délété du domaine B).<sup>2</sup>

**Tableau 1 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie classique<sup>3</sup>**

Dénomination	Laboratoire fabricant/distributeur	Substance active	Caractéristiques
ADVATE®	BAXTER/BAXALTA	Octocog alfa	FVIII recombinant entier Protéine de 2332 aa, poids moléculaire 280 kDa Produit sur cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO)
AFSTYLA®	CSL BEHRING	Lonocog alfa	FVIII recombinant simple chaîne (rVIII-SingleChain)
HELIXATE NEXGEN®	CSL BEHRING	Octocog alfa	FVIII recombinant entier Protéine de 2332 aa, poids moléculaire 280 kDa Produit sur cellules rénales de jeune hamster (BHK)

<sup>1</sup> Mathew Fonteneau, op.cit, p 51.

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé, Protocole National de Diagnostic et de Soins (Pnds) Hémophilie, Version N3, 2019, [ On Line ] : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds\\_hemophilie\\_argumentaire\\_10.10.19.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf), Consulté Le : 18-03-2021.

<sup>3</sup> Elsa Llasera, Hémophilie : L'arrivée Des « Long Acting » Va-T-Elle Modifier Nos Pratiques Biologiques, Doctorat De Médecine, Université De Nantes, 2017, p26.

## Première Partie : Partie Bibliographique

<b>KOGENATE BAYER</b>	BAYER HEALTHCARE	Octocog alfa	FVIII recombinant entier Protéine de 2332 aa, poids moléculaire 280 kDa Produit sur cellules rénales de jeune hamster (BHK)
<b>KOVALTRY®</b>	BAYER HEALTHCARE	Octocog alfa	FVIII recombinant entier Protéine de 2332 aa, poids moléculaire 280 kDa. Produit sur cellules rénales de hamster nouveau-né (BHK)
<b>NOVOEIGHT®</b>	<b>NOVO NORDISK</b>	<b>Turoctocog alfa</b>	<b>FVIII recombinant avec un domaine B tronqué</b> <b>Protéine de 1445 aa, poids moléculaire 166 kDa</b> <b>Produit sur cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO)</b>
<b>NUWIQ®</b>	OCTAPHARMA	Simoctocog alfa	FVIII recombinant à domaine B tronqué Protéine de 1440 aa Produit sur cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) 293 F
<b>REFACTO AF®</b>	PFIZER	Moroctocog alfa	FVIII recombinant avec un domaine B tronqué Protéine de 1438 aa Produit sur cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO)

- **ADVATE®** :

Il s'agit de facteur VIII recombinant (Octocog alpha) de troisième génération de la lignée cellulaire CHO. Dans un but de sécurité, le processus de fabrication n'utilise aucune protéine animale ou humaine. La cellule est transfectée avec le gène du facteur VIII et celui du facteur de von Willebrand. L'intérêt du facteur de von Willebrand est de stabiliser le facteur VIII dans le milieu de culture. Le facteur VIII est ensuite purifié par chromatographie échangeuse d'ions et chromatographie d'immun-affinité. Le produit ne contient plus que des traces de facteur de von Willebrand (< 2 ng/UI de facteur VIII) et ne contient pas d'albumine. Il a

remplacé Recombinate®, produit par le même laboratoire, qui contenait de l'albumine. L'activité spécifique du produit est de 4 000 UI/mg de protéine à 10 000 UI/mg de protéine.

- **NOVOEIGHT®**

Il s'agit de facteur VIII recombinant (Turoctocog alfa) de troisième génération avec un domaine B tronqué fabriqué à partir de la séquence codant pour 10 acides aminés de l'extrémité N-terminale et 11 acides aminés de l'extrémité C du domaine B naturel. Il est produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) sans ajout de matières d'origine humaine ou animale. Au cours de la sécrétion, certaines molécules de rFVIII sont clivées à l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde (HC) à l'acide aminé 720, et un anticorps monoclonal liant C-terminal à cette position est utilisé dans le processus de purification permettant l'isolement du rFVIII intact.

L'inactivation virale est assurée par une étape d'inactivation du détergent ainsi qu'une étape de nano filtration à 20 nm. La caractérisation de la protéine purifiée a démontré que le turoctocog alfa était entièrement sulfaté à Tyr346 et Tyr1664, qui est nécessaire pour une activation protéolytique optimale par la thrombine. Les évaluations cinétiques ont confirmé que le turoctocog alfa était activé par la thrombine à un taux similaire à celui observé pour d'autres produits de rFVIII entièrement sulfatés à ces positions. Tyr1680 a également été entièrement sulfaté dans le turoctocog alfa, ce qui a entraîné une forte affinité (faible nm Kd) pour la liaison au facteur von Willebrand (VWF).

Des demi-vies de  $7,2 \pm 0,9$  h chez les souris F8-KO et  $8,9 \pm 1,8$  h chez les chiens d'hémophilie A ont confirmé que le turoctocog alfa s'est lié au VWF après la perfusion. Des études fonctionnelles comprenant une analyse par thromboélastographie de l'hémophilie humaine Un sang total additionné de turoctocog alfa et des études d'effet chez des souris modèles hémorragiques ont démontré un effet dose-dépendant du turoctocog alfa. Les données non cliniques confirment ainsi

l'effet hémostatique du turoctocog alfa et, avec l'évaluation clinique complète, soutiennent l'utilisation comme thérapie de remplacement du FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A<sup>1</sup>.

***b-1-2. Facteurs Anti hémophiliques B recombinants à demi vie standard(r IX) :***  
Produits génétiquement modifiés par l'insertion du gène du FIX humain dans le code génétique de cellules hôtes telles que les cellules de hamster, capables de produire de grandes quantités de facteurs de coagulation.<sup>2</sup>

**Tableau 2 : Concentrés conventionnels de FIX d'origine recombinante<sup>3</sup>**

Dénomination	Laboratoire fabricant/distributeur	Substance active	Caractéristiques
<b>BENEFIX®</b>	PFIZER	Nonacog alfa	<i>FIX recombinant formé d'une simple chaîne glycoprotéique, 415 aa, poids 55 kDa Produit sur cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO)</i>
<b>RIXUBIS®</b>	BAXTER/BAXALTA	Nonacog gamma	FIX recombinant à chaîne glycoprotéique unique, 415 aa, poids 68 kDa Produit sur cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO)

***b-2. Les facteurs anti hémophiliques recombinants à demi prolongé :***

Les produits anti hémophiliques recombinants ont révolutionné la prise en charge du patient hémophile mais deux problématiques se posaient toujours :

\* le développement fréquent d'inhibiteurs qui neutralisent l'effet des facteurs de substitution.

\* Les patients atteints d'hémophilie A sous prophylaxie doivent recevoir des injections intraveineuses tous les jours ou trois fois par semaine, tandis que les

---

<sup>1</sup><https://translate.google.com/translate?hl=fr&sl=en&u=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797664/&prev=search&pto=aue>, consulte le 18-03-2021.

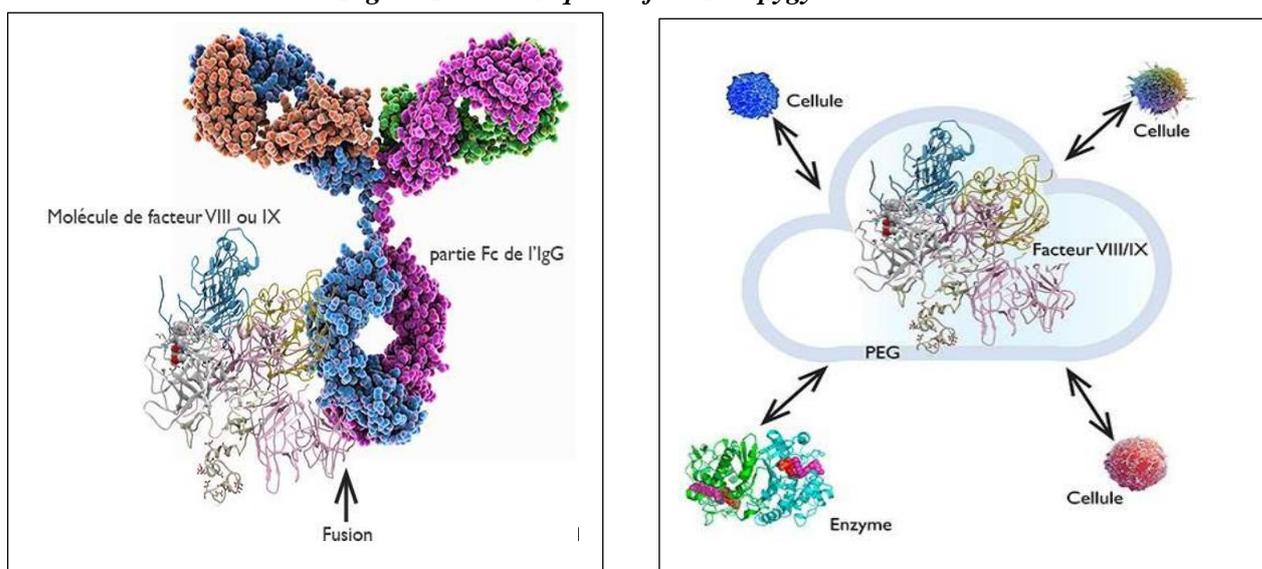
<sup>2</sup> Bouila Bi Tanny Patrice, **op.cit**, p 29.

<sup>3</sup> Elsa Llasera, **op.cit**, p 21.

hémophiles B sont traités deux fois par semaine, en raison de la plus longue demi-vie de FIX par rapport au FVIII <sup>1</sup>

Dans cette optique, le développement d'une nouvelle génération de facteurs de coagulation dotés *d'une demi-vie prolongée* pouvait globalement améliorer la prise en charge des patient atteint d'hémophilie et leur qualité de vie en réduisant le fardeau des injections intraveineuses fréquentes, le besoin de voies veineuses centrales chez l'enfant et perte d'adhérence au traitement généralement observée chez les adolescents. De plus, la possibilité de maintenir des niveaux de concentration élevés permet une activité physique sans incident et permet de couvrir efficacement les interventions chirurgicales majeures avec peu d'injections et une faible consommation de facteur. Diverses technologies ont été utilisées pour obtenir l'amélioration du profil pharmacocinétique des FVIII et FIX recombinants, y compris la PEGylation, la glycoPEGylation, la liaison disulfure entre les chaînes légères et lourdes et la fusion avec d'autres protéines recombinantes comme le domaine Fc des IgG ou de l'albumine afin d'aboutir à de nouveaux produits : *les facteurs anti-hémophiliques à demi vie prolongée*<sup>2</sup>

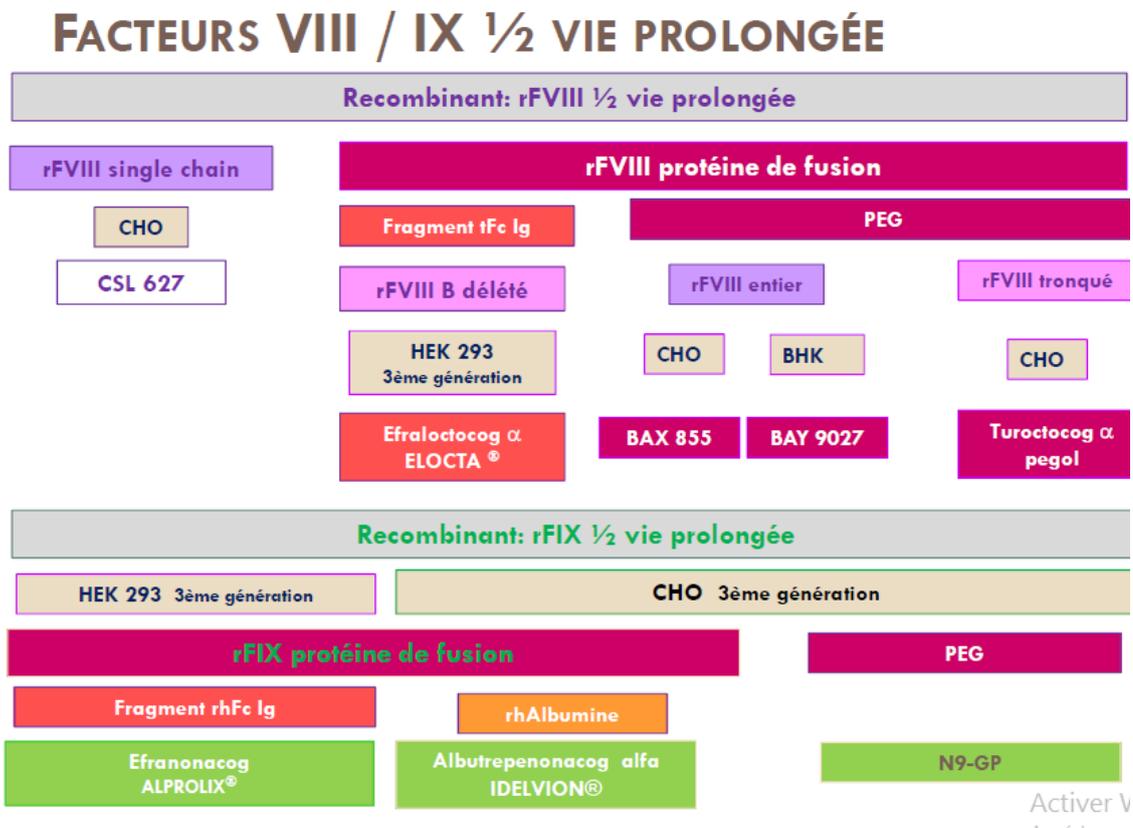
Figure 19 : technique de fusion et pygylation



<sup>1</sup> Slimani Samia , **Les Facteurs Anti-Hémophiliques À Demi-Vie Prolongée : Etude Prospective À Propos De 52 Cas Avec Revue De La Littérature**, Doctorat en médecine, Université Mohammed V – Rabat, 2018, p 12-13.

<sup>2</sup> **Ibid**, p 8.

Figure 20 :FAH VIII/IX recombinants à demi vie allongé<sup>1</sup>



## II-2-2.2. Indications Thérapeutiques :

### a- Spécialités de FVIII :

Les indications de toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII sont comparables. Ce libellé générique comprend dans les faits, les situations cliniques suivantes :<sup>2</sup>

- Le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile A sans inhibiteur,
- Le traitement de l'accident hémorragique ou de la prévention du saignement lors de la chirurgie chez l'hémophile A avec un taux d'inhibiteur inférieur

<sup>1</sup> Anne Lienhart, Valérie Chamouard, **Evolution de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie**, [ on line] : <https://www.acophra.fr/wp-content/uploads/2016/11/Evolution-de-la-prise-en-charge-th%C3%A9rapeutique-de-l-hemophilie-DR-Chamouard-Dr-Lienart.pdf>, consulté le : 26-02-2020

<sup>2</sup>: Haute Autorité De Santé, **Protocole National De Diagnostic Et De Soins (Pnds) Hémophilie**, Version N3, 2019, [ On Line] : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/Pnds\\_Hemophilie\\_Argumentaire\\_10.10.19.Pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/Pnds_Hemophilie_Argumentaire_10.10.19.Pdf), p 19/

à 5 Unités Bethesda (UB/mL),

- ***Les prophylaxies à court, moyen et long terme,***
- Le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de FVIII bas ne répondant pas à la Desmopressine (MINIRIN®) ou pour lesquelles la Desmopressine est contre-indiquée.

Les indications octroyées par les AMM des FVIII concernent le traitement et la ***prophylaxie*** des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) dans tous les groupes d'âge à l'exception des FVIII pégylés pour lesquels l'indication n'est octroyée que chez les enfants de plus de douze ans dans les pays où ils sont disponibles.

***b-Spécialités de FIX<sup>1</sup>:***

- Le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile sans inhibiteur.
- Le traitement de l'accident hémorragique ou de la chirurgie chez l'hémophile B avec inhibiteur dont le titre est inférieur à 5 UB (Unités Bethesda),
- La prophylaxie à court, moyen et long terme
- Le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de FIX bas.

Les indications de toutes les spécialités pharmaceutiques de FIX incluent le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie B dans tous les groupes d'âge à l'exception du FIX pégylé pour lesquels l'indication n'est octroyée que chez les enfants de plus de douze ans dans les pays où il est utilisé.

***II-2-2-3.Schéma Posologiques :***

***a-Spécialités FVIII :*** Le schéma posologique est superposable quelle que soit la spécialité de FVIII avec des spécificités qui peuvent varier pour les FVIII à demi-vie prolongée. L'activité coagulante du FVIII dans le plasma est exprimée en pourcentage de la normale, ou en unité internationale (UI). Une UI d'activité de FVIII par kilogramme de poids corporel augmente en moyenne le

---

<sup>1</sup> : Haute Autorité De Santé, **op.cit**, p 22.

taux de FVIII circulant de 2% (Taux de récupération)<sup>1</sup>. La demi-vie du FVIII plasmatique ou recombinant est de 8 à 14 Heures, sa clairance dépend de la concentration plasmatique en facteur Willebrand car celui-ci va le protéger de la dégradation. L'élimination moyenne chez un sujet avec un taux en facteur Willebrand normal est de 3ml /h/kg<sup>2</sup>

La dose nécessaire au patient sera calculée avec la formule suivante :

Nombre d'UI de FVIII nécessaires = poids corporel (kg) x augmentations désirée de la concentration du FVIII (%) x 0,5

La posologie en UI est déterminée en fonction de l'augmentation attendue du taux de FVIII (% de la normale). La formule suivante permet de calculer l'augmentation attendue du taux de FVIII : 2 x nombre d'UI administrées/poids corporel (kg)<sup>3</sup>. La posologie est calculée en fonction du risque de la gravité de l'accident hémorragique ou du risque hémorragique de l'acte chirurgical. Ce risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre et la durée du traitement substitutif.<sup>4</sup>

***b-Spécialités FIX*** : La demi-vie est en moyenne de 15 à 33 heures pour le FIX plasmatique et de 18 à 24 heures pour le FIX recombinant. Lorsqu'on administre par voie intraveineuse une unité par kilogramme chez un sujet sans inhibiteur, le taux plasmatique en FIX augmente de 1 UI/dl s'il s'agit de concentrés dérivés de plasma alors qu'il n'augmentera que de 0,8 UI/dl chez l'adulte et de 0,7 UI/dl chez l'enfant pour les produits recombinants<sup>5</sup>

La dose nécessaire au patient sera donc calculée avec la formule suivante :

---

<sup>1</sup> Novais Teddy, **Elaboration D'un Référentiel De Compétences Pharmaceutiques Apres Evaluation Préalable Des Besoins Educatifs Des Patients Atteints D'hémophilie Et Leurs Aidants Naturels**, Doctorat En Pharmacie, Université Claude Bernard – Lyon 1, 2014, p 27-28.

<sup>2</sup> Elsa Llasera, **op.cit**, p 21.

<sup>3</sup> Novais Teddy, **op.cit**, p 28.

<sup>4</sup> Haute Autorité De Santé, **op.cit**, p 22.

<sup>5</sup> Elsa Llasera, **op.cit**, p 21.

Nombre d'UI de FIX nécessaires = poids corporel (kg) x augmentations désirée de la concentration du FIX (%) x 1

La posologie en UI est déterminée en fonction de l'augmentation attendue du taux de FIX (% de la normale). La formule suivante permet de calculer l'augmentation attendue du taux de FIX : 1 x nombre d'UI administrées/poids corporel (kg)<sup>1</sup>.

La posologie est calculée en fonction du niveau du risque de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical. Le risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre et la durée du traitement substitutif.<sup>2</sup>

#### ***II-2-2-4. Modalités d'administration :***

L'administration de toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII et FIX s'effectue par voie intraveineuse. Au début de la prise en charge de l'enfant, cet acte infirmier est encadré et réalisé dans un centre de traitement de l'hémophilie, en milieu hospitalier ou en hospitalisation à domicile. Mais ce geste pourra être délégué au patient ou à ses parents. Cela implique une formation et une connaissance des règles d'asepsie et des techniques d'injection qui permet au patient une prise en charge en ambulatoire, le rendre autonome et améliorer sa qualité de vie.

En raison du risque d'allergie lors de l'administration du FIX, les premières injections doivent être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité du traitement apporté et immédiat en cas de réaction allergiques.

#### ***II-2-2-5. Complications Du Traitement Substitutif :***

***a-Réactions d'hypersensibilité :*** Les concentrés de facteurs de la coagulation peuvent provoquer des réactions allergiques bénignes, et se

---

<sup>1</sup> Novais Teddy, **op.cit**, p 31.

<sup>2</sup> Haute Autorité De Santé, **op.cit**, p 22.

manifester par de l'urticaire ou de l'érythème.<sup>1</sup> De rares réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec toutes les différents FVIII utilisés (protéines humaines ou les traces de protéines de souris ou hamster). Le développement d'inhibiteur chez les patients hémophiliques B l'expose à la survenue de réactions allergiques sèvres, comme un choc anaphylactique ou le développement d'un syndrome néphrotique secondaire à la précipitation des complexes antigènes-anticorps anti facteur IX au niveau rénal. Ces manifestations peuvent apparaitre dès la nouvelle administration de FIX qui suit l'apparition de l'inhibiteur<sup>2</sup>.

***b-Transmission d'agents pathogènes :***

Le risque infectieux des médicaments dérivés du sang est lié à la transmission possible d'agents pathogènes : Virus, Bactéries, Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC).

Bien que les concentrés du FVIII aient transformé la vie des hémophilies en permettant à beaucoup de mener une existence quasi-normale ; cette liberté a un cout. Beaucoup de patients de patients traités avant 1985, date à partir de laquelle les concentrés ont été soumis à la chaleur ou à des produits chimiques afin de détruire des virus, ont été infectés par des virus hépatiques et /ou par le VIH. La plupart des patients atteints d'hémophilie sévère ont été ainsi exposés au virus de l'hépatite B, et ils ont développé une immunité contre ce virus, en témoigne la présence d'anticorps anti- HBs. Certains, en petit nombre, sont devenus porteurs chroniques de HBsAg, et ils peuvent infecter leurs partenaires sexuels, qui doivent donc bénéficier d'une vaccination préventive contre l'hépatite B. ils courent également le risque d'infection le virus delta. A tous les receveurs potentiels de produits sanguins venant de pools du plasma, il doit être proposé les vaccinations contre l'hépatite A et B, car celles-ci protègent contre les infections à virus hépatiques A, B et D.

---

<sup>1</sup> <https://www.hemophilia.ca/files/Chapitre%2005.pdf>

<sup>2</sup> Novais Teddy, op.cit, 37.

Avant 1985, le virus de l'hépatite C était transmis de façon ubiquitaire par les concentrés de FVIII, si bien que pratiquement tous les receveurs devenaient infectés. Il est certain que beaucoup de ces patients ont eu une hépatite, ayant évolué dans une proportion notable de cas vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Le traitement par l'Interféron et la Ribavirine est bénéfique à un certain nombre de patients La transplantation hépatique doit être envisagée chez les malades ayant une maladie hépatique sévère ou un cancer du foie<sup>1</sup>.

***Transmission de virus :***

*Virus de l'hépatite A – maladie aiguë guérissant spontanément.*

*Virus de l'hépatite B \_ 5 à 10% deviennent porteurs chroniques d l'HBs Ag*

*Virus de l'hépatite C \_ maladie hépatique chronique progressive*

*Virus de l'hépatite D \_ ne s'observe que chez ceux ayant HBs Ag*

*Virus de l'immunodéficience humain VIH.*

*Parvovirus \_ maladie systémique aiguë guérissant spontanément.*

Avant le dépistage systématique des produits sanguins pour le VIH, des milliers de patients hémophiles ont reçu des facteurs substitutifs plasmatiques contaminés par le VIH entre les 1979 et 1985. Dans les années 1990, 80 à 90% des patients hémophiles sévères des pays développés étaient séropositifs. Ils représentaient 1% des patients VIH.

Au-delà de ce drame, la diminution des défenses immunitaires liée au VIH augmente le risque d'infections opportunistes et bactériennes chez les patients séropositifs avec un taux de lymphocytes T CD4 faible (CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>). Cependant l'infection par le VIH et le taux de CD4 restent des facteurs de risque d'infections controversés chez les patients hémophiles après

---

<sup>1</sup> Haslett, C , Chilvers.E R, Boon. N. A, Colledge.N. R, Hunter. J. A .A, **Davidson Médecine Interne** -Principes Et Pratiques-, 19<sup>ème</sup> édition anglaise, Maloine, 2005, p 951.

prothèse totale de genou<sup>1</sup>.

Les autres agents infectieux transmissibles identifiés ou non (ATNC e type nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt Jacob, prions....)

L'utilisation actuelle de facteurs de coagulation sécurisés d'origine plasmatisque ou recombinante a permis de ne plus avoir de cas de contamination rapportés depuis 1986.

***c-Développement des inhibiteurs :***

Le développement d'un inhibiteur, anti-FVIII chez les hémophiles A, anti-FIX chez les hémophiles B est la complication iatrogène la plus redoutée chez l'hémophile. Les inhibiteurs diminuent l'efficacité du traitement anti hémophilique, compliquant la prise en charge de la maladie et affectant considérablement la qualité de vie des patients.

L'inhibiteur est un anticorps dirigé contre le facteur déficitaire, acquis à la suite du traitement par FAH. Il s'agit d'une immunoglobuline G dirigé contre les domaines des chaînes légères ou des chaînes lourdes du FAH Le risque de développer un inhibiteur souvent appelé Anticoagulant Circulant (ACC) concerne surtout les hémophiles A sévères, pour lesquels les études montrent des incidences entre 8 et à 35 % selon les séries.

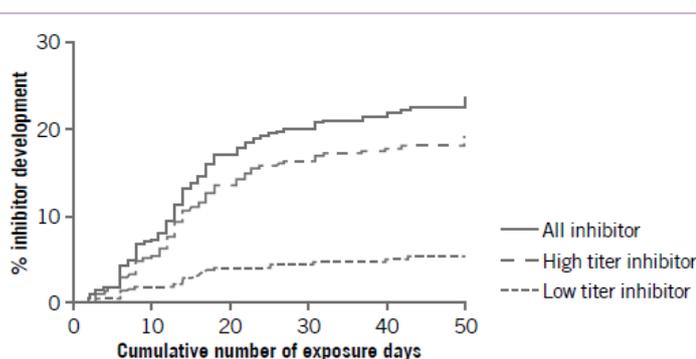
Le risque est maximal au cours des 50 premières journées d'exposition au traitement, avec une médiane de survenue de 13 à 15 jours d'exposition et un âge médian de 15 mois <sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Cécile Toanen, Prothèse Totale De Genou Chez L' Hémophile Sévère : Quand L'implanter ?, Doctorat De Médecine, Université De Nantes, 2016, 24.

<sup>2</sup> Thierry Lambert, **Traitement Prophylactique Et Prise En Charge Des Inhibiteurs : Deux Thèmes Majeurs De La Prise En Charge De L'hémophilie**, Horizons Hémato, Volume (05) Numéro( 02) , Avril / Mai / Juin 2015, p 129.

Figure 21 : Survenue des inhibiteurs selon les journées d'exposition<sup>1</sup>



La complication devient très rare après 100 jours d'exposition. L'inhibiteur peut être transitoire ou permanent. On distingue classiquement les réponses immunologiques de type faible et fort répondeur en fonction du titre plasmatique d'anticorps inhibiteur au moment du pic des relances anamnestiques lors de l'exposition à l'antigène. Il est exprimé en unités Bethesda (UB). Les valeurs supérieures à 5 UB définissent les inhibiteurs de titre élevé dont la gravité est liée à l'inefficacité du traitement substitutif conventionnel, l'anticorps inhibiteur ne pouvant être saturé par l'apport de FAH, y compris avec de très fortes doses.

Cette incidence est environ 10 fois moindre dans l'hémophilie B sévère et dans l'hémophilie A modérée ou mineure. L'inhibiteur chez l'hémophile B avec inhibiteur peut s'associer à un risque de réaction anaphylactique et d'atteinte rénale tubulaire<sup>2</sup>.

Environ 10 à 15 % des patients atteints d'hémophilie A et 1 à 3 % atteints d'hémophilie B traités par FAH peuvent former des inhibiteurs, correspondant à des anticorps dirigés contre les concentrés en facteurs (anticorps anti-FVIII et anticorps anti-FIX), compromettant l'efficacité du traitement. Le risque de développer ces inhibiteurs existe quel que soit l'origine du traitement substitutif, plasmatique ou recombinant. A ce jour, peu de données sont

<sup>1</sup> Thierry Lambert , *op .cit*, p 130.

<sup>2</sup> *Ibid*, p 129.

disponibles sur la relation qui pourrait exister entre les modalités d'administration des FAH et l'apparition d'inhibiteurs<sup>1</sup>.

Néanmoins, certains facteurs pourraient exercer une influence sur leur développement :

*-Type d'hémophilie* : L'apparition d'inhibiteurs est beaucoup plus fréquente dans l'hémophilie A que dans l'hémophilie B. Par ailleurs, si le risque est présent chez les hémophiles modérés, il est toutefois beaucoup plus fort dans les formes sévères d'hémophilie. Ainsi, la prévalence des inhibiteurs dans l'hémophilie A sévère varie de 15 à 33% en fonction des études. Dans l'hémophilie B sévère, elle ne représenterait que 1 à 5% des cas<sup>2</sup>.

*-Facteurs génétiques et familiaux* : la fréquence d'apparition d'inhibiteur est également liée au type de mutations touchant le facteur VIII ou IX. Par exemple, les anomalies touchant le facteur VIII associées à un risque accru d'inhibiteur sont la mutation à codon stop, la délétion étendue et l'inversion de l'intron 22. En dehors des gènes codant pour la fabrication des facteurs VIII et IX, d'autres gènes jouent aussi un rôle dans l'apparition d'inhibiteurs, comme ceux du complexe majeur d'histocompatibilité (gènes du système HLA). Le facteur ethnique serait aussi impliqué : l'incidence des inhibiteurs apparaît plus importante dans la population d'origine africaine et afro- américaine<sup>3</sup>.

*-Type de traitement* : les méthodes de fabrication, de purification, de stabilisation et d'inactivation virale utilisées peuvent engendrer l'immunogénicité d'un produit. L'influence du type de concentré, plasmatique ou recombinant, sur l'apparition d'inhibiteur est controversée. L'hypothèse d'une plus forte incidence d'inhibiteur sous les produits d'origine recombinante versus produits d'origine plasmatique avait été évoquée, mais certaines études récentes sur des plus larges cohortes de patients viennent contredire cette

---

<sup>1</sup> Nathalie CHU, *op .cit*, p 34.

<sup>2</sup> Meryem Bouyadmar, **Développement Des Inhibiteurs Chez Les Hémophiles Etude Rétrospective A Propos De 22 Cas**, Doctorat En Médecine, Université Mohammed V- Rabat, 2017, p 30.

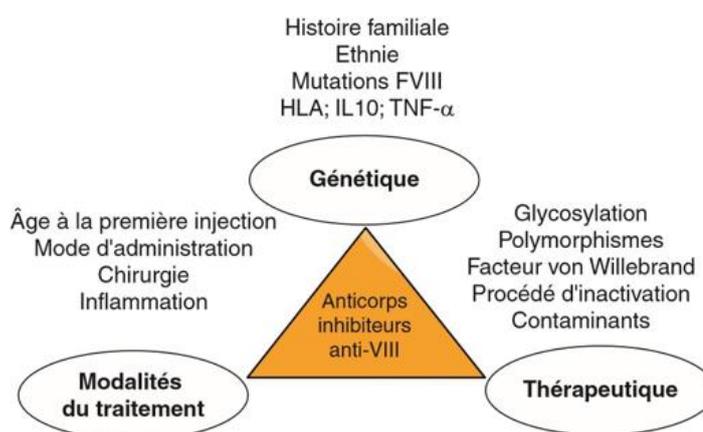
<sup>3</sup> Nathalie CHU, *op .cit*, p 34.

observation. Les résultats de l'étude rétrospective CANAL en 2007, suivie de ceux de la cohorte prospective RODIN en 2013 et de la méta-analyse de Franchini et al ne montrent en effet pas de différence significative entre les dérivés plasmatiques et recombinants<sup>1,2</sup>

Cependant, l'étude RODIN a mis en évidence un risque de développement d'inhibiteur plus élevé avec les facteurs FVIII recombinants de 2<sup>ème</sup> génération (lignée BHK : Helixate®, Kogenate®) qu'avec les facteurs de 3<sup>ème</sup> génération (lignée CHO : Advate®, Refacto®) dans l'hémophilie A. Ce résultat très inattendu s'est confirmé récemment par les résultats de 2 études publiées en novembre 2014 : l'analyse des données collectées par le RFC de la sous-cohorte française des enfants atteints d'hémophilie A sévère non préalablement traités (sous-cohorte Pups) et celle d'une cohorte anglaise d'enfants également atteints d'hémophilie A sévère non préalablement traités<sup>3</sup>.

-Autres facteurs de risque : l'état inflammatoire du patient au moment du traitement, la perturbation de l'état immunitaire, au cours d'une infection bactérienne ou virale, peuvent influencer le développement d'inhibiteurs.

**Figure22 : Facteurs de risque de l'apparition d'inhibiteurs anti-VIII<sup>4</sup>**



L'inhibiteur peut être dépisté par une recherche biologique systématique

<sup>1</sup> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1208024>, consulte le : 20\_03-2021.

<sup>2</sup> Nathalie CHU, **op.cit**, p 35.

<sup>3</sup> **Ibid**, p 35.

<sup>4</sup> Bel Florianne, **op.cit**, p 37.

ou lors de la constatation d'une efficacité insuffisante du traitement substitutif conventionnel. Dans les formes les plus graves, le pronostic fonctionnel est aggravé et le pronostic vital peut être engagé, avec franche augmentation du risque de mortalité (multiplié par 5 par rapport aux patients sans inhibiteur)<sup>1</sup>.

➤ ***La prise en charge d'un hémophile avec inhibiteur comporte 2 volets :***

- ✓ ***Assurer le traitement hémostatique des accidents hémorragiques :***  
l'utilisation de médicaments alternatifs (agents by-passants, traités plus tard) qui permettent d'assurer une correction partielle de la coagulation malgré l'absence de possibilité de correction du taux de facteur déficitaire : FVII activé recombinant ou concentrés de complexe prothrombique activé<sup>2</sup>.
- ✓ ***Éradiquer l'inhibiteur :*** l'éradication fait appel à des protocoles d'induction de tolérance immune. Cette stratégie, pratiquée depuis plus de trente ans consiste à administrer des concentrés de facteur VIII ou IX de façon très régulière et dont les doses varient selon les protocoles. L'objectif est d'induire une anergie immunitaire pour que le système immunitaire finisse par tolérer le facteur VIII (ou facteur IX) « médicament » administré.

Pour l'hémophilie A, le choix des protocoles est orienté par des recommandations (AFSSAPS 2006, Les schémas comprennent 3 à 14 injections intraveineuses par semaine de concentrés de facteur VIII pendant plusieurs mois. Une fois l'inhibiteur disparu, les doses de facteurs administrés sont progressivement diminuées.

Pour l'hémophilie B, il n'y a pas de recommandation et les réponses à l'induction de tolérance immune sont le plus souvent mauvaises. De plus, compte tenu des risques allergiques et du risque de syndrome néphrotique associés, le rapport bénéfice / risque doit être méthodiquement évalué<sup>34</sup>

---

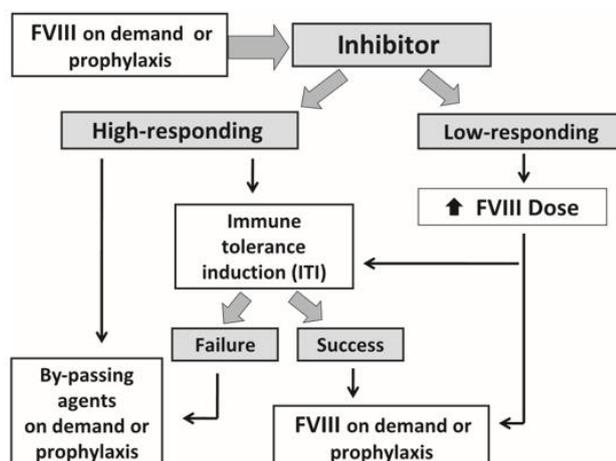
<sup>1</sup> Thierry Lambert , *op .cit*, p 129.

<sup>2</sup> *Ibid*, p 130.

<sup>3</sup> Raphaël Marlu, **Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie : variants du facteur Xa dépourvus du domaine Gla**, Doctorat en Biotechnologie, Instrumentation, Signal et Imagerie pour la Biologie, la Médecine et l'Environnement, Université De Grenoble , 7 février 2013, p 36.

<sup>4</sup> Afsaps, **Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante**, pdf.

figure 23 : Algorithme pour la prise en charge des patients avec inhibiteurs<sup>1</sup>



### II-2-3. Agents By-Passants

Les agents « by passants » sont une alternative thérapeutique utilisée chez les patients hémophiles avec inhibiteurs, ils visent à contourner le besoin en facteur VIII ou IX.

Deux spécialités pharmaceutiques sont utilisées pour le traitement et la prévention des accidents hémorragiques chez les hémophiles avec inhibiteurs :

**II-2-3-1. Feiba®** : (*factor eight inhibitor bypassing activity*). Ce dérivé, appelé aussi complexe prothrombique activé d'origine plasmatique, est une fraction lyophilisée stérile du plasma humain à activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII contenant des formes activées des facteurs de coagulation : FIIa, FVIIa, FIXa et des phospholipides.

L'activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII est exprimée en unités arbitraires. Une unité d'activité FEIBA est définie comme étant la quantité de complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur FEIBA NF nécessaire pour réduire à 50% de la valeur à blanc le TCA d'un plasma de référence contenant un titre élevé de l'inhibiteur du facteur VIII. Le FEIBA est d'origine plasmatique et subit une inactivation par chauffage à la vapeur et une

<sup>1</sup> Bel Florianne , **op.cit**, p 40.

nanofiltration.

*Feiba*® est indiqué pour les patients atteints d'hémophilie A et B associée à la présence d'inhibiteurs pour :

- la maîtrise des épisodes hémorragiques spontanés ;
- les interventions chirurgicales ;
- la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans<sup>1</sup>.

**II-2-3-2. *Novoseven*®** : Il s'agit de facteur VII recombinant activé (eptacog alfa activé) produit par génie génétique à partir de cellules BHK. Le facteur VII purifié passe par plusieurs étapes de chromatographie au cours desquelles la molécule s'active spontanément. Le facteur VII activé est stabilisé par du chlorure de calcium sans ajout de protéines humaines. Utilisé à forte dose, il s'avère d'une très bonne efficacité chez les hémophiles avec inhibiteur. Après injection, il se fixe de façon non spécifique à la surface des plaquettes, où il participe avec les autres facteurs activés de coagulation au phénomène d'explosion de thrombine thrombin burst.

*Novoseven*® est indiqué dans les :

- Épisodes hémorragiques mineurs à modérés (y compris traitement à domicile) : Un traitement précoce a démontré son efficacité dans le traitement des saignements articulaires, musculaires et cutanéomuqueux mineurs à modérés.
- Épisodes hémorragiques graves.
- Procédure invasive/intervention chirurgicale<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Meryem Bouyadmar, *op.cit*, p 65-67.

<sup>2</sup> *Ibid*, p 75-76.

## Première Partie : Partie Bibliographique

Figure 24 : Principales caractéristiques des agents « bypassant ». <sup>1</sup>

	FEIBA®	NOVOSEVEN® Facteur VII activé recombinant
<b>DCI</b>	complexe prothrombique activé	Eptacog alfa
<b>Laboratoire</b>	Baxter	Novo Nordisk
<b>Présentations</b>	500 UI/20mL	1 mg (50kUI) / 1mL
	1000 UI/20mL	2 mg (100kUI) / 2mL
		5 mg (250kUI) / 5mL 8 mg (400kUI) / 8mL
<b>Concentrations</b>	25 à 50 UI/mL	1 mg/mL 50 kUI/mL
<b>Demi-vie</b>	Non connue	2,3h
<b>Prescription</b>	PH	PH
	Statut AMM	Statut AMM
<b>Conservation</b>	2 à 8°C ou <25°C 6 mois	<25°C
<b>Stabilité après reconstitution</b>	3h maxi à <25°C	6h maxi à <25°C
		24h à <5°C
<b>Dispositif de reconstitution</b>	OUI	NON
	(Baxject II)	(kit d'injection à fournir en plus)
<b>Débit d'administration</b>	2 UI/kg/mn	Bolus en 2 à 5 mn

Tableau 3 : Schéma posologique des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur <sup>2</sup>

Spécialité	Posologie
<b>Feiba®</b> complexe prothrombique activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIIC°)	<b>Traitement des épisodes hémorragiques</b> 50 à 100 U/kg 2 à 3 fois par jour Max 100 U/kg/injection Max 200 U/kg/24 H <b>Prévention des épisodes hémorragiques :</b> 50 à 100 U/kg de poids corporel 3 fois par semaine (à adapter en fonction du phénotype hémorragique et de la réponse individuelle du patient)

<sup>1</sup> Novais Teddy, *op.cit*, p 43.

<sup>2</sup> Haute Autorité De Santé, *op.cit*, p 25.

	Max 100 U/kg/injection
<b>NovoSeven® eptacog alpha (FVII activé</b>	90 µg/kg en bolus IV à répéter toutes les 2-3 heures jusqu'à hémostase puis espacer les doses. Episodes hémorragiques mineurs à modérés : possibilité d'injection unique 270 µg/kg. *RTU prophylaxie : dose initiale 90 µg/kg/j. en cas d'inefficacité augmentation de la dose par palier. Max 270 µg/kg /J

#### **II-2-4. Produits Dits Non Substitutifs :**

Des thérapeutiques non substitutives aux mécanismes d'action différents sont en cours de développement. Ces molécules présentent de nombreux avantages avec des demi-vies longues, des fréquences d'injection allant de une fois par semaine à une fois par mois, des modalités d'injection par voie sous cutanée, ainsi que des profils d'efficacité et de tolérance prometteurs y compris pour les patients avec inhibiteurs.<sup>1</sup>

**II-2-4-1. Emicizumab :** Un anticorps bispécifique, sa configuration, avec deux points d'attache, un sur le facteur IX, un autre sur le facteur X lui permet de se substituer au facteur VIII. Il est actuellement commercialisé sous le nom d'Helimbra® utilisé pour le traitement des hémophiles avec inhibiteur, puisque cet anticorps n'est pas reconnu par l'inhibiteur. Ce médicament étant un anticorps s'injecte par voie sous-cutanée et a une demi-vie très longue : la posologie actuelle est d'une injection par semaine, mais il semble qu'une posologie à double dose permette de passer à une injection toutes les deux semaines voire, avec des doses plus élevées encore, à une fois par mois. Une extension d'indication est probable : ce produit pourra probablement aussi être utilisé chez l'hémophile sans inhibiteur.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bel Florianne, *op.cit*, p 28.

<sup>2</sup> Jean-François Schved, **L'hémophilie Et Ses Traitements : Actualités Et Perspectives**, Horizons Hémato, Volume (09) Numéro( 02) , Avril / Mai / Juin 2019 , p 94.

**II-2-4-2. Concizumab** : un anticorps dirigé contre un inhibiteur naturel de la coagulation le TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire qui est une protéine intervenant dans la régulation de la coagulation) qui aurait les mêmes avantages, utilisable chez les hémophiles avec ou sans inhibiteur, injectable par voie sous-cutanée une fois par semaine

**II-2-4-3. Fitusiran** : est un oligonucléotide induisant un déficit en antithrombine. L'effet de ce déficit induit est chez l'hémophile, de diminuer de façon spectaculaire le nombre d'épisodes de saignements. Là encore une injection sous-cutanée hebdomadaire suffira<sup>1</sup>.

**II-2-5. Thérapie Génique :**

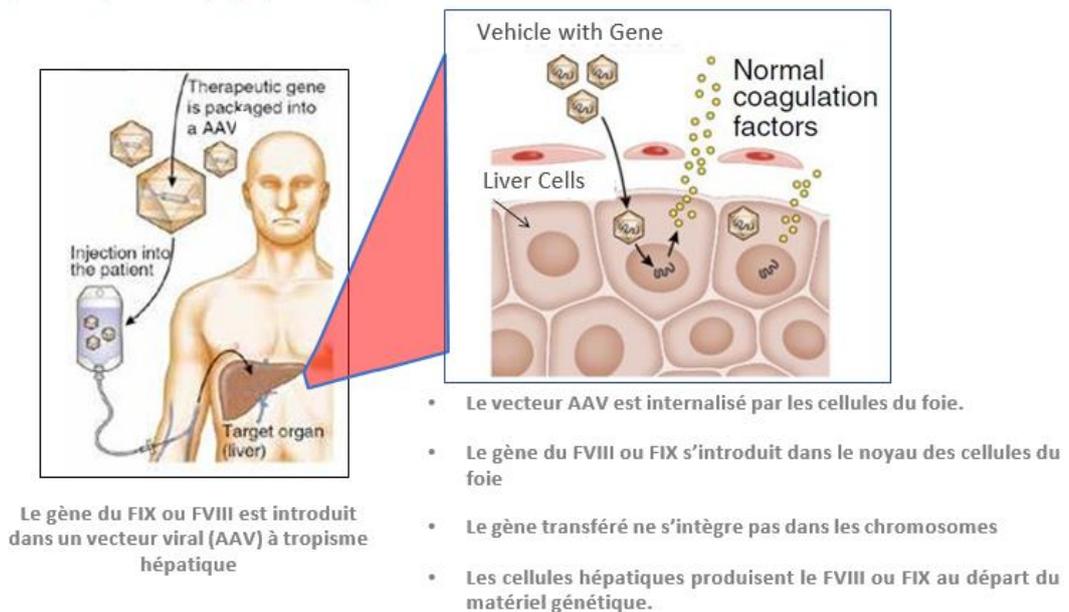
Les progrès sont actuellement majeurs tant pour l'hémophilie A que pour l'hémophilie B. La stratégie utilisée consiste à insérer dans les hépatocytes le gène du FVIII ou du FIX. Elle fait appel à des vecteurs viraux à tropisme hépatique (adeno-associated virus ou AAV). Les études en cours utilisent des sérotypes différents et des séquences génétiques optimisées pour favoriser l'expression et la synthèse du FVIII et du FIX. Sur base des quelques études dont les résultats sont publiés, la plupart des patients traités ne saignent quasi plus, ne doivent plus être traités par concentrés de facteurs et obtiennent des concentrations de FVIII et FIX variables d'un patient à l'autre, parfois normalisées (> 50 %), mais le plus souvent comprises entre 20-40 %. Ce résultat semble se maintenir dans le temps pour l'hémophilie B. Par contre, après 3 ans de recul, il semble y avoir une perte progressive d'expression dans le temps pour l'hémophilie A chez plusieurs patients.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Jean-François Schved, *op. cit.*, p 94- 94.

<sup>2</sup> Cédric Hermans, *Les Nouveaux Traitements De L'hémophilie.*[on line] : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/les-nouveaux-traitements-de-lhemophilie>, consulte le : 23-03-2021.

Figure 25 : Principes de la thérapie génique de l'hémophilie<sup>1</sup>



## II-2-6. Traitements Annexes :

**II-2-6-1. La Desmopressine** : aussi appelée DDAVP, un produit de synthèse qui stimule le facteur VIII et le facteur de von Willebrand, une autre protéine liée à la coagulation. Il peut servir à traiter ou prévenir les saignements chez les personnes souffrant d'hémophilie A légère (plus de 5 % de l'activité normale du facteur de coagulation). Une seule injection de 0,3 µg par kg de poids corporel peut hausser de trois à six fois le taux du facteur VIII. Ce composé peut être utilisé plusieurs jours consécutifs,. Cependant, les usages répétés épuisent le stock initial de facteur VIII, rendant le produit moins efficace.

La DDAVP peut être administrée de trois façons : par perfusion (dans une veine), diluée dans 50-100 mL de solution saline normale (durée : 20-30 minutes); par injection sous-cutanée (sous la peau) d'une formulation à forte dose (15 µg/mL); et par vaporisateur nasal, avec une formulation à forte dose (150 µg par jet).

<sup>1</sup> Cédric Hermans, *op.cit.*

**II-2-6-2. Les agents anti fibrinolytiques** : tels que l'acide tranexamique et l'acide epsilon aminocaproïque (EACA), ils favorisent la stabilité du caillot et sont utiles en traitement adjuvant. Ils n'empêchent pas les saignements articulaires, mais ils contribuent au contrôle des saignements des muqueuses (saignement buccal, épistaxis, ménorragie) et sont particulièrement opportuns lors d'une chirurgie dentaire.

**II-2-6-3. Hémostatiques d'appoint** : En cas d'épistaxie, les tampons imbibés d'alginate sont conseillés en première intention dans les cas plus difficiles l'utilisation de mèches de cellulose oxydé est possible exclusivement en milieu hospitalier. Les plaies superficielles sont traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium. Les ecchymoses peuvent être atténuées par application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica. Le froid ou cryothérapie doit être employé dans ce contexte.

**II-2-6-4. Les antalgiques** : Les douleurs aiguës et chroniques sont fréquentes chez les patients atteints d'hémophilie. L'évaluation adéquate de l'origine de la douleur est essentielle pour conseiller une bonne prise en charge.

- **Douleur causée par l'accès veineux** : En général, aucun antalgique n'est prescrit. Chez certains enfants, l'application de vaporisateur ou de crème anesthésique sur le site de l'accès veineux peut être utile.

- **Douleur provoquée par le saignement articulaire ou musculaire** : Alors que les concentrés de facteurs de coagulation doivent être administrés aussi vite que possible pour stopper le saignement, d'autres médicaments sont souvent nécessaires pour contrôler la douleur. Il convient d'utiliser, entre autres, des compresses froides, l'immobilisation, les attelles et les béquilles.

- **Douleur ressentie après une intervention chirurgicale** : Il faut éviter l'injection intramusculaire d'analgésique. La douleur résultant d'une intervention chirurgicale doit être prise en charge en coordination avec l'anesthésiste. Au début, il est possible d'administrer de la morphine par intraveineuse ou un autre analgésique narcotique, suivi par un opioïde oral

tel que le Tramadol, la Codéine, l'Hydrocortisone, et d'autres médicaments. Dès que la douleur diminue, il est possible de prendre du Paracétamol/de l'Acétaminophène.

- **Douleur due à l'arthropathie hémophilique chronique** : L'arthropathie hémophilique chronique se développe chez des patients qui n'ont pas été correctement soignés à l'aide des concentrés de facteurs de coagulation pour enrayer le saignement des articulations. Le traitement comprend la formation fonctionnelle, les adaptations et l'analgésie adéquate. Les inhibiteurs COX-2 jouent un rôle plus important dans ce cas. Il faut éviter les autres AINS. Lorsque la douleur est handicapante, la chirurgie orthopédique peut être indiquée. Les patients souffrant de douleurs persistantes doivent être envoyés vers l'équipe spécialisée dans la gestion de la douleur<sup>1</sup>.

Figure 26 : Stratégie de gestion de la douleur chez les hémophilies<sup>2</sup>

1	Paracétamol/acétaminophène Si ce n'est pas efficace ↓
2	Inhibiteur COX-2 (par ex. : célécoxib, méloxicam, nimésulide et autres ; ou Paracétamol/acétaminophène plus codéine (3-4 fois/jour) ou Paracétamol/acétaminophène plus tramadol (3-4 fois/jour)
3	Morphine : utiliser un produit de libération lente doté d'un écoulement pour une libération rapide. Augmenter le produit de libération lente si le produit de libération rapide est utilisé plus de quatre fois par jour.

Remarques :

- Si, pour une quelconque raison, les médicaments ont été arrêtés pendant un certain temps, les patients qui ont pris et toléré des médicaments narcotiques à haute dose doivent recommencer le médicament à une dose plus faible ou prendre un analgésique puissant sous la surveillance d'un médecin.
- Les patients souffrant d'hypertension et de dysfonctionnement rénal doivent faire preuve de prudence en utilisant des inhibiteurs COX-2.

### II-2-7. Kinésithérapie :

La kinésithérapie doit être débutée rapidement. Elle doit être douce, précautionneuse pour éviter l'apparition d'attitudes vicieuses secondaires aux raideurs articulaire, et aux rétractions de des parties molles. La reprise de

<sup>1</sup> Alok Srivastava, Christopher A. Ludlam Et Autres, **Lignes Directrices Pour La Prise En Charge De L'hémophilie**, Revue Scientifique Haemophilia, 2eme, Edition, Blackwell Publishing Ltd., 2012, p 15-16.

<sup>2</sup> *Ibid*, p 15.

l'appui sera précoce dès la sédation des douleurs. Un travail d'entretien des amplitudes articulaires et d'élongations musculaires doit être toujours préconisé dans l'arthropathie hémophilique.<sup>1</sup>

### II-3. Turoctocog alfa Novoeight®

Le *Novoeight*® est un facteur de coagulation VIII recombinant de troisième génération et de lignée cellulaire CHO à domaine B tronqué. L'étape de purification comporte une nano filtration à travers une membrane de très faible porosité (filtre à pores de 20 nm).<sup>2</sup>

Figure 27: Structure moléculaire de FVIII et Turoctocog alfa<sup>3</sup>

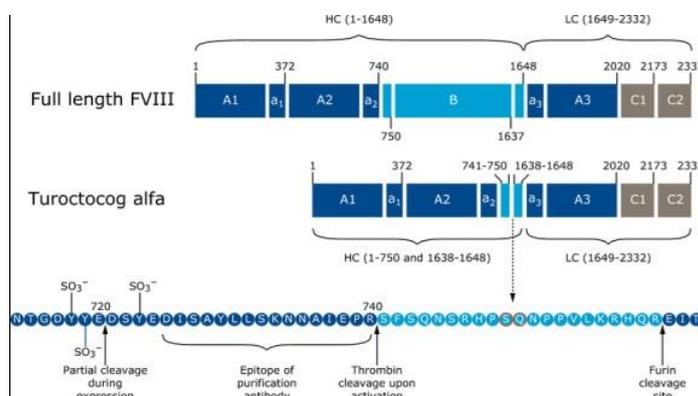
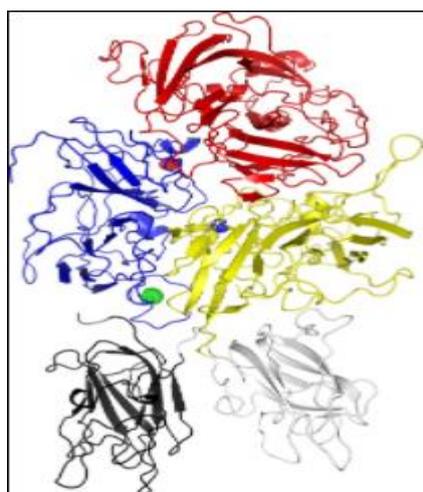


Figure 28: Structure cristallographique du Turoctocog alfa<sup>4</sup>



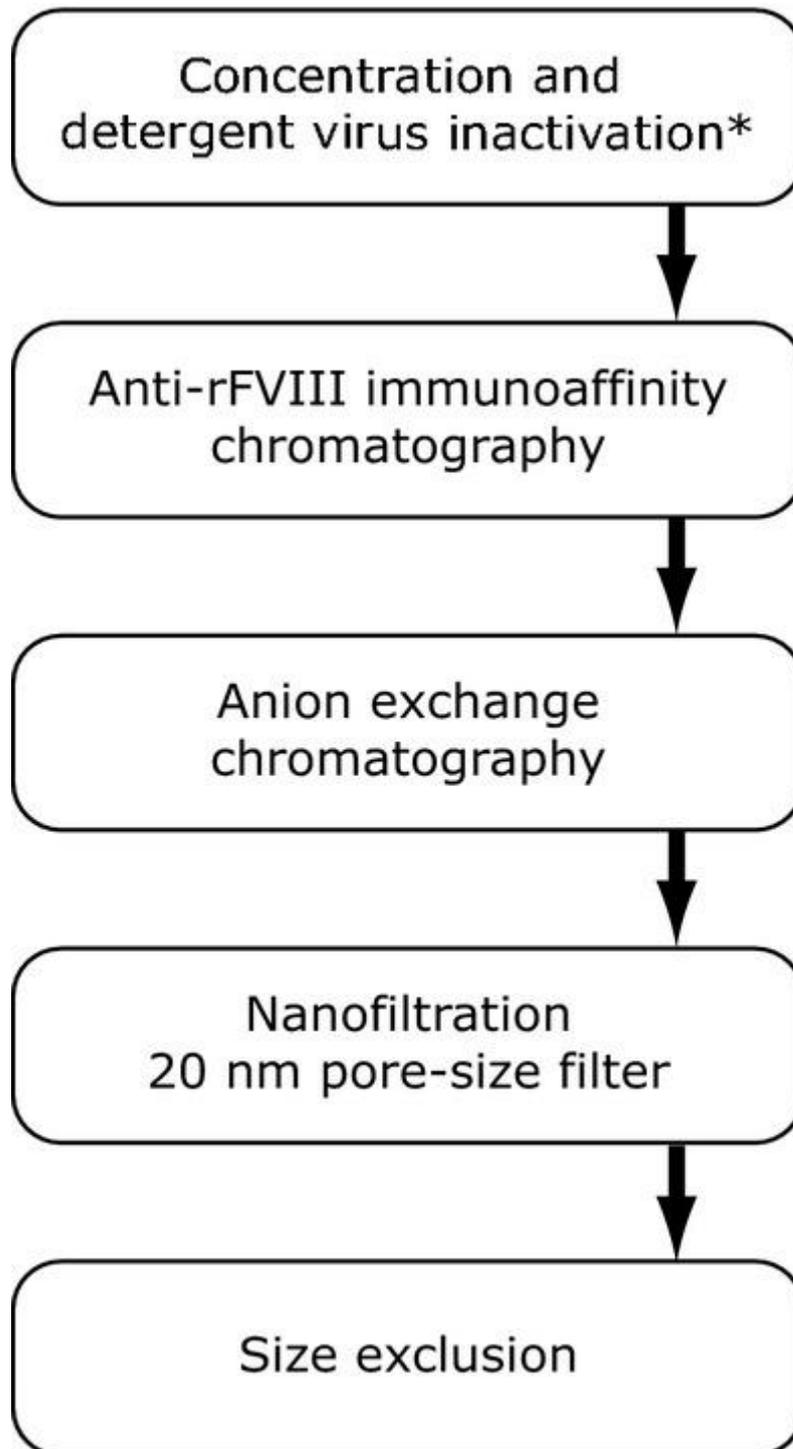
<sup>1</sup> Maria Rkain, *op.cit*, p 44.

<sup>2</sup> Haute Aoutorité De Santé, **Commission De La Transparence avis 2 avril 2014**, [on line] : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13452\\_NOVOEIGHT\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13452.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13452_NOVOEIGHT_PIC_INS_Avis2_CT13452.pdf), consulte le : 18-02\_2020.

<sup>3</sup> <https://translate.google.com/translate?hl=fr&sl=en&u=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797664/&prev=search&pto=aue>, consulte le 18-03-2021.

<sup>4</sup> *Ibid.*

Figure 29: Purification Turoctocog alfa<sup>1</sup>



\*Hydrophobic interaction/ion exchange  
Virus inactivation: Triton X-100

<sup>1</sup> <https://translate.google.com/translate?hl=fr&sl=en&u=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797664/&prev=search&pto=aue>, consulte le 18-03-2021.

Le *Novoeight* se présente sous différents dosages<sup>1</sup> pour mieux répondre aux indications thérapeutiques.

NOVOEIGHT 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958573958)

NOVOEIGHT 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574030)

NOVOEIGHT 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574269)

NOVOEIGHT 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574320)

NOVOEIGHT 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574498)

NOVOEIGHT 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Boîte de 1 flacon de poudre + 1 seringue préremplie de 4 mL de solvant + 1 adaptateur pour flacon (CIP : 3400958574559)

**II-3-1. Informations Administratives Et Règlementaires :**

*Figure 30 : Information Administrative Et Règlementaire<sup>2</sup>*

AMM	Date initiale : 13/11/2013 (procédure centralisée) Dans le cadre de l'AMM, un suivi particulier de pharmacovigilance/PGR et des études cliniques complémentaires ou de suivi sont demandés.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière (semestrielle) La délivrance est réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (article R.5121-80 du code de la Santé Publique).

Classification ATC	2013	
	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B02	Antihémorragiques
	B02B	Vitamine K et autres hémostatiques
	B02BD	Facteurs de la coagulation sanguine
	B02BD02	Turoctocog alfa

**II-3-2. Indications Thérapeutiques :**

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients

<sup>1</sup> Haute Autorité De Santé, **Commission De La Transparence avis 2 avril 2014, op.cit, p 1.**

<sup>2</sup> **Ibid**, p3.

présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

*Novoeight* peut être utilisé à tout âge.<sup>1</sup>

### ***II-3-3.Posologie :***

La posologie et la durée de traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.<sup>23</sup>

### ***II-3-4.Surveillance du Traitement :***

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence de renouvellement des injections. Dans le cas particulier d'une intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par des tests de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable. Selon les patients, la réponse au facteur VIII peut varier, entraînant des taux de récupération *in vivo* et des demi-vies différents.

- *Chirurgie* : Il n'existe aucune expérience concernant la chirurgie chez les enfants.
- *Personnes âgées* : Il n'existe aucune expérience chez les sujets de plus de 65 ans.
- *Population pédiatrique* : Pour le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients de moins de 12 ans, des doses de 25 à 50 UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les deux jours ou de 25 à 60 UI de facteur VIII par kg de poids corporel 3 fois par semaine sont recommandées. Pour les enfants de plus de 12 ans, les doses recommandées sont identiques à celles des adultes.<sup>4</sup>

### ***II-3-5.Mode d'administration :***

Voie intraveineuse. La vitesse d'injection recommandée pour *Novoeight*

---

<sup>1</sup> Haute Aoutorité De Santé, **Commission De La Transparence avis 2 avril 2014, op.cit**, p 3.

<sup>2</sup> *Ibid*, p 3.

<sup>3</sup> Voir le **Schéma Posologiques**, p 51.

<sup>4</sup> Haute Aoutorité De Santé, **Commission De La Transparence avis 2 avril 2014, op.cit**, p 4.

est de 1 à 2 ml/min. Elle doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient.

***II-3-6. Analyse Des Données Disponibles :***

Pour l'inscription de Novoeight (turoctocog alfa), les données cliniques fournies proviennent de quatre études de pharmacocinétique (3522, 3600, 3893, 4015), et des études suivantes :

- une étude de phase III (étude Guardian 1, 3543) réalisée chez des adultes et adolescents de 12 ans et plus,
- une étude de phase III (étude Guardian 3, 3545) réalisée chez des enfants de moins de 12 ans,
- une étude de suivi (étude Guardian 2, 3568) réalisée chez les patients ayant complété les études Guardian 1 et 3, et les études de pharmacocinétique 3600, 3893 et 4015 ; cette étude est en cours.

Il est à noter que la population de l'étude Guardian 1 se composait en partie des patients ayant complété l'étude de pharmacocinétique 3522 et a été la population source des patients inclus dans les études de pharmacocinétique 3600 et 3893. Ces trois études de pharmacocinétique ont fait l'objet, en parallèle du recueil de paramètres pharmacocinétiques, d'un recueil des évènements indésirables.

Les paramètres pharmacocinétiques retrouvés dans l'ensemble de ces études ne seront pas commentés.

***II-3-6-1. Efficacité :*** Efficacité et sécurité pour la prophylaxie à long terme :

- Efficacité prouvée avec O inhibiteur détecté chez les PTPs dans une des plus larges études concernant un facteur VIII (Guardian<sup>tm</sup>1 et 3)
- *Novoeight* réduit la fréquence du saignement a tout âge.

***II-3-6-2. Effets Indésirables :*** Les données d'évènements indésirables sont issues d'une analyse groupée des études de Guardian 1, et 3 et de l'étude de suivi Guardian 2, ainsi que des études de pharmacocinétique 3522, 3893 et 3600. Au total, les évènements indésirables ont été observés sur 214 patients.

L'effet indésirable le plus recherché est *l'immunogénicité*. Le critère de jugement principal des études cliniques de Guardian 1, Guardian 3 et de l'étude de suivi, Guardian 2, était l'incidence de survenue d'un anticorps inhibiteur anti-facteur VIII, définie par un taux supérieur ou égal à 0,6 unité Bethesda.

Aucun inhibiteur n'a été retrouvé chez les patients des études de phase III ainsi que dans l'étude de suivi. La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % du taux d'incidence de survenue d'un inhibiteur était de 2,5 pour l'étude Guardian 1, et de 6,1 pour l'étude pédiatrique Guardian 3. La tolérance de *Novoeight*, compte tenu des inhibiteurs, était conclue si cette borne était inférieure à 6,8 %.

Parmi les 19 patients ayant eu un changement de statut sérologique en ce qui concerne les anticorps anti-CHO, deux patients négatifs à l'inclusion étaient positifs en fin d'étude.<sup>1</sup>

***II-3-7. Transportabilité*** : la conservation de ce produit peut se faire jusqu'à 30°C pendant 6 mois (au-delà des 25°C recommandés par les autres facteurs de coagulation).<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Haute Aoutorité De Santé, **Commission De La Transparence avis 2 avril 2014, op.cit**, p9-13.

<sup>2</sup> **Ibid**, p 3.

Figure 31 : Fiche conseil de Novoeight<sup>1</sup>



**NOVOEIGHT®**  
Efmorocctogoc alfa  
(Facteur VIII)

**FICHE  
CONSEIL  
Professionnel**

**Conditions de prescription et de délivrance**  
Ce médicament doit être prescrit par un médecin du CRTH (Centre Régional du Traitement de l'Hémophilie). Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.  
Il peut être prescrit par un médecin généraliste en renouvellement d'une ordonnance du CRTH pour une durée de validation de l'ordonnance initiale

**Présentation et conservation**

**Présentation:**  
Novoeight® se présente sous 6 dosages:  
250UI/500UI/1000UI/1500UI/2000UI/3000UI

Chaque boîte de Novoeight® contient:

- 1 flacon de poudre
- 4 mL de solvant dans une seringue pré-remplie
- L'ensemble du matériel nécessaire à la reconstitution et à la réalisation d'une injection

**Conservation:**

**> AVANT RECONSTITUTION**

- **Au réfrigérateur**  
Entre 2°C et 8°C  
Conservez le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière
- **A température ambiante**  
Jusqu'à 9 mois à une T ≤ 30°C et 3 mois pour une T entre 30°C et 40°C.  
Inscrire la date sur la boîte à laquelle le produit a été entreposé à température ambiante.  
Ne pas remettre le produit au réfrigérateur.

**> APRÈS RECONSTITUTION**  
Après reconstitution, le médicament doit être utilisé immédiatement.  
Si vous ne pouvez pas utiliser immédiatement la solution reconstituée, vous devez l'utiliser dans un délai de 4h si la solution est conservée à une température ≤ 30°C et 24h si la solution est conservée entre 2 et 8°C.

**Indications et mécanisme d'action**  
Novoeight® est indiqué dans le traitement et la prévention (notamment en cas de chirurgie) des saignements chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie A.  
Il est utilisé pour remplacer le facteur VIII manquant ou défaillant afin d'augmenter le taux de facteur VIII dans le sang et corriger temporairement la tendance hémorragique.  
Le facteur VIII est une protéine produite naturellement dans le corps pour que le sang forme des caillots et arrête les saignements

**Posologie**

- **Traitement à la demande**

► Nombre d'UI nécessaires =  
Poids du patient (kg) x Augmentation souhaitée de l'activité du facteur VIII (UI/mL) x 0,5  
1 UI/kg augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2UI/dL

**Mode d'administration**

- Administration intraveineuse
- Débit d'administration déterminé en fonction du confort du patient (maximum: 2 mL/min).
- Après reconstitution, la solution finale doit être légèrement opalescente et incolore (ne pas l'utiliser si elle est trouble ou contient des particules visibles)

<sup>1</sup> <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/17132/novoeight-professionnels.pdf>, consulté le 18-03-2021.

Degré d'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
<b>Hémorragie</b>		
Cébut d'hémorragie, de saignement musculaire ou buccal	20-40	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémorragie plus étendue, hémorragie musculaire ou hémorragie	30-60	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur et de l'irritabilité aigüe.
Hémorragie engageant le pronostic vital	60-100	Renouveler l'injection toutes les 6 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
<b>Chirurgie</b>		
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30-60	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 6 à 24 heures, selon les besoins, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL).

*La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent être adaptées, selon l'efficacité clinique au cas par cas*

**Précautions d'emploi**

- Réactions d'hypersensibilités de type allergique
- Il est préconisé de rechercher la présence d'inhibiteurs à l'aide de tests spécifiques (risque de formation d'anticorps neutralisants dirigés contre le facteur VIII).
- En cas de régime hyposodé (chaque flacon contient 28 mg de sodium)

**Conseils à donner aux patients**

 Toute décision de modification de dose ou arrêt du médicament doit être prise par le médecin du CRTH\*. Informer le patient de ne jamais prendre l'initiative seul.

 En cas de voyage, conseiller au patient de partir avec les documents suivants: carte d'hémophilie, carnet de santé, carte de groupe sanguin, ordonnance, carnet d'hémophilie, certificat médical et courrier\*\* du médecin faisant référence au traitement par Novoeight®.

Donner des collecteurs DASRI à chaque dispensation et reprendre les collecteurs pleins

**En prophylaxie**

Adultes et enfants > 12 ans: pour la prophylaxie à long terme, la dose recommandée est de 20-40 UI/kg tous les 2 jours ou de 20 à 50UI 3 fois/semaine. Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles entre les injections ou d'administrer des doses plus élevées.

Enfants < 12 ans: 25-50UI/kg tous les 2 jours ou 25-60 3 fois/semaine.

**Après chaque injection, notez dans le carnet d'hémophilie:**

- La date de l'injection
- Le nom et numéro de lot du produit (utilisez les étiquettes décollables présentes sur le carton/flacon)
- Le nombre d'UI injectées
- Le motif de l'injection

 Si le patient gère lui-même ses injections, informer le que les flacons de Novoeight® et le matériel pour injection ne doivent pas être jetés avec les ordures ménagères. Le patient doit les jeter dans des mini-collecteurs (boîtes jaunes) et les rapporter dans un point de collecte.

 Insister auprès du patient sur la nécessité de signaler son traitement par Novoeight® à tout professionnel de santé.

**Coordonnées téléphoniques des Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie**

CAEN: 02 31 06 48 49 

ROUEN: 02 32 88 02 49

\* Centre Régional de Traitement de l'hémophilie

\*\* Si voyage à l'étranger: courrier à rédiger en anglais



### CHAPITRE III : MODALITES DU TRAITEMENT ; A LA DEMANDE ET PROPHYLAXIE

*Les objectifs de ce chapitre sont de définir les différents schémas thérapeutiques utilisés dans la prise en charge des patients hémophiles et l'intérêt du traitement prophylactique*

Les FAH peuvent être utilisés lors d'un événement hémorragique (« je saigne, je me traite »), nous parlons alors **de traitement à la demande** ; ou régulièrement, pour prévenir l'apparition des épisodes hémorragiques qu'ils soient spontanés ou provoqués, et en cas de geste invasif prévu, nous parlons alors **de prophylaxie**. L'administration prophylactique des FAH est aujourd'hui recommandée par le World Federation of Haemophilia et l'Organisation Mondiale de la Santé. Il fait office traitement de référence.

Les modalités du traitement substitutif tiennent compte de :

➤ **Deux paramètres pharmacocinétiques des FVII et FIX :**

- **Le taux de récupération** : Il se définit comme le taux de remise en circulation du facteur après injection. C'est un paramètre pharmacocinétique de distribution classiquement déterminé à l'issue d'une injection unique ou épreuve pharmacocinétique appelés encore **épreuve de récupération**. Il est calculé à partir du pic théorique espéré. Ce paramètre est exprimé par la dose administrée divisée par le volume plasmatique. Il est souhaitable de réaliser cette épreuve pharmacocinétique avant toute chirurgie. Classiquement, 1 unité de FVIII/Kg remonte le taux basal de 2% et 1 unité de FIX/Kg de 1%

- **La demi-vie de la molécule** : Elle est de l'ordre de 10-12h pour le FVIII et de 14-30 SELON LE FIX.

➤ **Du taux de facteur à atteindre** : Les doses perfusées et les durées de substitution dépendent de l'indication thérapeutique qui est fonction de la localisation du site hémorragique, de la gravité de l'hémorragie et du risque hémorragique.

➤ *De l'efficacité clinique observée*<sup>1</sup>.

**III-1. Le traitement à la demande :**

Le principe du traitement à la demande est d'injecter du FAH à dose suffisante dès les premiers signes d'hémarthrose ou autre saignements. Pour cela, le patient dispose des médicaments à son domicile, et le plus souvent apprend à se l'injecter lui-même par voie veineuse.<sup>2</sup>

Les doses et le rythme des injections doivent prendre en compte :

- La localisation de l'hémorragie
- La sévérité du déficit en FAH
- Le type de FAH utilisé
- Le niveau de risque hémorragique auquel est exposé le patient

Ces injections pourront être répétées selon l'importance du saignement, son évolution et le risque de récurrence.<sup>3</sup>

*Figure 32 : Quelques exemples de doses et de durées de traitement préconisées par types*

*D'épisodes cliniques*<sup>4</sup>

	<b>Posologies de FVIII</b> (rythme de perfusion)	<b>Posologies de FIX</b> (rythme de perfusion)	<b>Durées de traitement</b>
Hémarthroses Hématomes mineurs	20 à 30 UI/kg (1 à 2 fois/j)	30 à 40 UI/kg (1 à 2 fois/j)	1 à 2 j
Hématomes sévères	40 à 50 UI/kg (2 à 3 fois/j)	50 à 100 UI/kg puis 30 à 40 UI/kg (1 à 2 fois/j)	Adapter en fonction de l'évolution clinique
Hémorragies intracrâniennes	50 à 60 UI/kg (3 fois/j)	60 à 80 UI/kg (2 fois/j)	Adapter en fonction de l'évolution clinique
Hémorragies digestives	40 à 50 UI/kg (3 fois/j)	50 à 60 UI/kg (2 fois/j)	Adapter en fonction de l'évolution clinique

<sup>1</sup> Novais Teddy, *op.cit*, p 33-34.

<sup>2</sup> Thierry Lambert, *op.cit*, p 129.

<sup>3</sup> Bel Florianne, *op.cit*, p 32.

<sup>4</sup> *Ibid*, p 32.

### **III-1-1. Hémophile modéré à mineur sans inhibiteur**

Pour les plaies mineures, épistaxis, petits hématomes, les moyens locaux (compression, sutures cutanées, glace) peuvent suffire. Pour les formes mineures de l'hémophilie A, il est possible d'utiliser la Desmopressine. Le traitement se présente sous 2 formes : injection intraveineuse (Minirin®) et forme de spray nasal (Octim®). Néanmoins, la réponse à la desmopressine est variable d'un individu à un autre.<sup>1</sup>

**Tableau 4 : Modalités de traitement chez les patients hémophiles mineurs (FVIII > 5%) selon Franchini et al<sup>2</sup>**

<b>1- Saignements mineurs/ chirurgie mineure</b> DDAVP : 0,3 mg/kg IV éventuellement répétés toutes les 8 à 12 h Acide tranexamique: 20 mg/kg 3 fois par jour per os ou 10 mg/kg IV 3 fois par jour seul ou en association au DDAVP.
<b>2- Saignements majeurs/ chirurgie majeure</b> Facteur VIII : doses à injecter pour obtenir un taux de F VIII de 80 à 100 % pendant 1 à 7 jours et maintenir un taux à 50 % du 7 <sup>ème</sup> au 14 <sup>ème</sup> jour.
<b>3- Inhibiteurs :</b> Traitement ou prévention du saignement : DDAVP (0,3 mg/kg IV), by-passant : FEIBA® (50 U/kg IV toutes les 8 à 12 h), rFVIIa® (90 mg/kg IV toutes les 2 à 3 h) Eradication de l'inhibiteur par tolérance immune.

Pour les hémophiles A modérés, ou mineurs non répondeurs à la Desmopressine et les hémophiles B modérés ou mineurs, le traitement consistera en injections de FAH en adaptant la posologie de FVIII ou IX à injecter, en fonction du taux de base du patient et du taux souhaité en fonction de la situation clinique hémorragique. Les hémophiles A ou B modérés/mineurs ont un risque de développement d'inhibiteurs qui n'est pas nul. Il convient donc de prendre un avis

<sup>1</sup> Nathalie CHU, **op.cit**, p 28.

<sup>2</sup> Haute Autorité De Santé, **op. cit**, p 39.

spécialisé en hémostase avant toute substitution de FVIII ou IX, sauf urgence vitale. L'acide tranexamique (Exacyl®) peut être utilisé en complément en cas de saignement muqueux.<sup>1</sup>

### III-1-2. Hémophile sévère sans inhibiteur

Le traitement repose sur la réalisation d'injections intraveineuses de FAH. Les doses injectées dépendent de la localisation de l'hémorragie, de son degré de sévérité, du concentré de facteur utilisé et du taux plasmatique en FVIII ou FIX à atteindre pour arrêter l'hémorragie

**Tableau 5 : Niveau du taux plasmatique de FVIII/FIX et durée d'administration préconisé selon diverses situations<sup>2</sup>**

Type de saignement	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Taux F VIII souhaité (UI/dl <sup>-1</sup> )	Durée (jours)	Taux F IX souhaité (UI/dl <sup>-1</sup> )	Durée (jours)
<b>Articulation</b>	40 – 60	1-2, plus prolongée si réponse inadéquate	40 – 60	1-2, plus prolongée si réponse inadéquate
<b>Hématome superficiel sans compression neuro-Vasculaire (exception du psoas)</b>	40 – 60	2-3, parfois plus prolongée si réponse inadéquate	40 – 60	2-3, parfois plus prolongée si réponse inadéquate
<b>Hématome du psoas ou musculaire profond, avec lésion neurovasculaire ou perte de sang importante :</b>				
<b>Initial</b>	80 – 100	1-2,	60 – 80	1-2,

<sup>1</sup> Haute Autorité De Santé, **op. cit.**, p 39.

<sup>2</sup> **Ibid**, p 38.

[Première Partie : Partie Bibliographique]

<b>Entretien</b>	30 - 60	3-5 parfois plus prolongée que la prophylaxie secondaire pendant la rééducation	30 – 60	3-5 parfois plus prolongée que la prophylaxie secondaire pendant la rééducation
<b>SNC / tête :</b>				
<b>Initial</b>	80 – 100	1-7	60 – 80	1-7
<b>Entretien</b>	50	8-21	30	8-21
<b>Gorge et Cou :</b>				
<b>Initial</b>	80 – 100	1-7	60 – 80	1-7
<b>Entretien</b>	50	8-14	30	8-14
<b>Gastro-intestinal :</b>				
<b>Initial</b>	80 – 100	7-14	60 – 80	7-14
<b>Entretien</b>	50		30	
<b>Rénal</b>	50	3-5	40	3-5
<b>Lacération profonde</b>	50	5-7	40	5-7
<b>Chirurgie majeure :</b>				
<b>Pré-opératoire</b>	80-100		60-80	
<b>Post-opératoire</b>	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
<b>Chirurgie mineure :</b>				
<b>Préo-pératoire</b>	50-80		50-80	
<b>Post-opératoire</b>	30-80	1-5 selon le geste	30-80	1-5 selon le geste

**Tableau 6 : Niveau du taux plasmatique de FVIII et durée d'administration suggérés pour chaque médicament à demi vie standard (en l'absence de contrainte d'accès aux médicaments) selon Srivastava et al<sup>1</sup>**

Niveau du risque hémorragique/ type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de FVIII à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours) pour les médicaments à demi vie standard
Risque hémorragique mineur : hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	30-50	A titre indicatif : 15 à 20 UI/kg* Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	50-80	A titre indicatif : 25 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-110	A titre indicatif : 50 à 70 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à cicatrisation

<sup>1</sup> Haute Autorité De Santé, **op. cit.**, p 37.

Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 8, 12 puis 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du FVIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)
-------------------	--------	--

### **III-1-3. Hémophile avec inhibiteur**

L'apparition d'un inhibiteur spécifique vis-à-vis du traitement anti-hémophilique rend le traitement conventionnel inefficace et augmente la morbi-mortalité. Un inhibiteur est suspecté devant l'absence de réponse ou la diminution de l'efficacité clinique vis-à-vis du traitement adapté par facteur de coagulation, auparavant efficace. Dans ce cas, la récupération et la demi-vie du facteur de coagulation administré diminuent considérablement. Chez l'hémophile sévère avec un inhibiteur, les saignements, les douleurs et les hospitalisations sont plus fréquentes. Dans l'hémophilie modérée/mineure, l'inhibiteur peut neutraliser le facteur de coagulation exogène (administré) et endogène (synthétisé naturellement), ce qui peut donner au patient une symptomatologie d'hémophilie sévère tant que persiste l'inhibiteur.

La stratégie de prise en charge des manifestations hémorragiques de l'hémophile avec inhibiteur doit être effectuée au sein de centres spécialisés. Le choix d'un médicament dépend du titre d'inhibiteur, de la réponse anamnesticque, des données de la réponse clinique au médicament, du site et de la nature du saignement, des stratégies envisagées notamment d'éradiquer l'inhibiteur ou non. Chez environ 30 % des patients atteints d'hémophilie A et présentant un inhibiteur anti FVIII, une réponse immunitaire anamnesticque peut survenir, mais elle reste minime, en cas de traitement par des concentrés de complexe pro-thrombinique activé (CCPa) et selon leur teneur en FVIII. Chez les patients atteints

d'hémophilie B et présentant un inhibiteur anti FIX, une réponse immunitaire anamnestic peut survenir en cas de traitement par concentrés de complexe prothrombinique activé ou non, contenant du FIX.

Une individualisation du traitement reste la meilleure approche thérapeutique :

- Le choix du traitement entre la substitution conventionnelle par FVIII/FIX ou l'utilisation d'un agent by-passant doit prendre en compte le titre de l'inhibiteur, son évolution et les expériences de traitement des épisodes hémorragiques préalables.
- Dans le cas d'un inhibiteur de faible titre (ou faible répondeur), le traitement par FVIII ou FIX prescrit au moment de l'apparition de l'inhibiteur, peut être maintenu, mais à une posologie plus forte, et ce, pour à la fois neutraliser l'inhibiteur et permettre une activité coagulante pour arrêter un saignement. La même approche thérapeutique peut être appliquée en situation d'urgence, chez les patients ayant développé initialement un inhibiteur de fort titre (ou fort répondeur) et qui dans le temps est devenu faible, jusqu'à la relance de l'inhibiteur.
- Dans le cas d'un inhibiteur de fort titre (ou patient fort répondeur), le traitement devient inefficace.

L'utilisation de médicament « by-passant » est alors indispensable.

- Pour les patients hémophiles avec inhibiteurs sous traitement par emicizumab, devant de rares cas de micro-angiopathies thrombotiques, il est recommandé en cas de saignement d'utiliser du NovoSeven® ou de ne pas utiliser de fortes doses de FEIBA®. <sup>1</sup>

## ***II-2. Le traitement Prophylactique :***

Si la stratégie du traitement à la demande a permis l'amélioration de la survie et de la qualité de vie, elle s'avère incapable d'empêcher l'apparition de

---

<sup>1</sup> Haute Autorité De Santé, **op. cit.**, p 39-40.

lésions articulaires parfois encore sévère. C'est pourquoi, à l'initiative des médecins scandinaves qui en ont démontré l'efficacité, s'est développée une nouvelle stratégie : le traitement dit, prophylactique, qui consiste à injecter régulièrement des FAH, 2à3 fois par semaine, dès le jeune âge et en l'absence même de signe hémorragique .Il est acquis que cette est la seule permettant de prévenir l'atteinte articulaire .<sup>1</sup>

L'objectif du traitement prophylactique vise à maintenir de manière constante un taux circulant en facteur de coagulation plasmatique satisfaisant afin de prévenir l'apparition de complications hémorragiques et fonctionnelles que la maladie entraîne (arthropathie hémophilique). La prophylaxie est considérée actuellement comme le « gold standard » du traitement des formes d'hémophilies sévères de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte. Ce schéma thérapeutique a énormément contribué à l'amélioration de la qualité de vie des patients en évitant l'apparition d'handicaps fonctionnels dans l'enfance.<sup>2</sup>

Il existe plusieurs types de prophylaxie. ***La prophylaxie continue*** (primaire, secondaire et tertiaire) est administrée de manière régulière pendant plusieurs mois, et souvent plusieurs années. ***La prophylaxie intermittente*** ou **périodique** est administrée pour de plus courtes périodes, généralement quelques semaines ou quelques mois.<sup>3</sup>

En Algérie, la directive portant sur l'instauration officielle de la prophylaxie chez les enfants hémophiles a été devenue effective en 2017 à l'occasion de la célébration de la journée mondiale de l'hémophilie ,370 patients ont été soumis à ce type du traitement.

---

<sup>1</sup> Jean-François Schved, **op.cit**, p 94.

<sup>2</sup> Nathalie CHU, **op.cit**, p 30-31.

<sup>3</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, **Prophylaxie Chez L'enfant Hémophile**, p11, **pdf**.

Figure 33 : Définition des protocoles des thérapies de remplacement des facteurs<sup>1</sup>

Traitement épisodique (« à la demande »)	Le traitement est administré au moment du saignement cliniquement manifeste
Prophylaxie continue Prophylaxie primaire	Le traitement continu* régulier est entamé en l'absence de maladie articulaire ostéocartilagineuse reconnue, déterminée par un examen physique ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième manifestation clinique de saignement des grosses articulations et l'âge de trois ans**.
Prophylaxie secondaire	Le traitement continu* régulier est entamé après deux saignements, voire plus, des grosses articulations** et avant l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des techniques d'imagerie.
Prophylaxie tertiaire	Le traitement continu* régulier est entamé après l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des radiographies rectilignes des articulations concernées.
Prophylaxie intermittente (« périodique »)	Le traitement est administré pour prévenir le saignement durant une période de 45 semaines, au maximum, par an.

### III-2-1.Types De Prophylaxie :

#### III-2-1-1 .Prophylaxie Primaire :

La prophylaxie primaire est un traitement continu régulier entamé en l'absence de maladie articulaire ostéo-cartilagineuse reconnue, déterminée par un examen physique ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième manifestation clinique de saignement des articulations et avant l'âge de 3 ans.<sup>2</sup>

Elle est recommandée au cours de l'hémophilie sévère et de certaines hémophilies modérées à phénotype clinique hémorragique et a pour objectif immédiat de prévenir l'apparition hémarthroses spontanées, et pour objectif à long terme de prévenir l'arthropathie. Elle vise aussi l'amélioration de la qualité de vie.

Le traitement repose sur les injections de FAH de manière régulière et répétée en raison de la demi-vie courte des produits (8-12h pour le FVIII et 18-24h pour le FIX).

Les recommandations au sujet de la prophylaxie primaire, diffusées par la COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles), préconisent l'instauration du traitement

<sup>1</sup> Alok Srivastava, *op.cit*, p 13.

<sup>2</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, *op.cit*, p13.

prophylactique primaire dès le plus jeune âge. Il existe de forts arguments pour introduire la prophylaxie précocement. D'une part, une plus grande fragilité du jeune cartilage vis-à-vis des hémarthroses est suggérée par les résultats d'études chez l'animal. D'autre part, dans des études cliniques en Suède et aux Pays-Bas, le bon pronostic articulaire est corrélé au jeune âge de début de la prophylaxie.<sup>1</sup>

**Tableau 7 : Critères d'initiation du traitement prophylactique primaire -  
Recommandations COMETH 2002<sup>2</sup>**

Critères d'initiation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hémophile A ou B sévère</li><li>• Age <math>\leq</math> 36 mois</li><li>• Au plus tard après 2 hémarthroses survenues sur 1 ou 2 articulation(s) majeure(s) sur une période de 6 mois OU après 3 hémarthroses quelque soit l'articulation sur une période de 6 mois</li><li>• Articulations normales à l'initiation</li></ul>
-----------------------	---

✓ **Protocole de prophylaxie Primaire** : Les protocoles de prophylaxie se différencient selon la posologie utilisée, deux protocoles de prophylaxie fréquemment utilisés pour lesquels nous disposons de données à long terme :<sup>3</sup>

-*Le protocole Malmö* : 25-40 IU /kg par dose administrée trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A, et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B.

-*Le protocole Utrecht* : 15-30 IU /kg par dose administrée trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A, et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B.

Toutefois, plusieurs autres protocoles sont suivis pour la prophylaxie, dans un même pays, et le régime optimal reste à définir.

<sup>1</sup> Nathalie CHU, **op.cit**, p 31.

<sup>2</sup> **Ibid**, p 13.

<sup>3</sup> Alok Srivastava, **op.cit**, p 13.

- *Protocole Norvégien* : injection 2 à 3 fois par semaine de 15-20 UI/kg de FVIII (Prophylaxie à doses intermédiaires.)
- *Protocole Canadien plus récent (régime en escalade de doses)* : 15-20UI/kg une fois par semaine, augmenté en fréquence selon la réponse clinique du patient (Prophylaxie à faibles doses) .<sup>1</sup>

Le protocole doit être autant que possible personnalisé, en fonction de l'âge, de l'accès veineux, du phénotype du saignement, de l'activité, et de la disponibilité des concentrés de facteurs de coagulation.

Pour les très jeunes enfants, il est conseillé de commencer la prophylaxie une fois par semaine et d'évoluer en fonction du saignement et de l'accès veineux. Il vaut mieux administrer la prophylaxie le matin pour couvrir les périodes d'activités.

L'administration prophylactique des concentrés de FAH peut être conseillée avant d'exercer des activités présentant un risque plus élevé de blessures<sup>2</sup>.

Le schéma thérapeutique est formé d'une succession de paliers thérapeutiques définis par une dose et un rythme d'injection. L'évaluation du palier se fait après une période de 3 mois. En cas d'absence d'hémarthrose, le traitement est poursuivi au même palier. En cas d'évènement hémorragique, les doses thérapeutiques sont augmentées au palier supérieur.<sup>3</sup>

Le retour à un palier inférieur peut être envisagé après une année entière sans hémarthrose, sans jamais redescendre en dessous du palier 2 jusqu'à la fin de la croissance de l'enfant.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Clémentine Geffroy, **Impact Medico-Economique De La Prophylaxie Chez L'hémophile A Severe Et Interet De Sa Personnalisation**, Doctorat En Pharmacie, Université d'Aix-Marseille, 2017, p 26.

<sup>2</sup> Alok Srivastava, **op.cit**, p26 .

<sup>3</sup> Nathalie CHU, **op.cit**, p 31.

<sup>4</sup> Bel Florianne, **op.cit**, p 35.

**Tableau 8 : Schéma thérapeutique du traitement prophylactique primaire-  
Recommandations COMETH 2002<sup>1</sup>**

	<b>HEMOPHILIE A</b>	<b>HEMOPHILIE B</b>
<b>PALIER 1</b>	50 UI/kg 1 fois par semaine	70 UI/kg 1 fois par semaine
<b>PALIER 2</b>	30UI/kg 2 fois par semaine	Sàit 50UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes) Soit 50UI/kg toutes les 96h
<b>PALIER 3</b>	Soit 30UI/kg 3 fois par semaine (jours fixes) Soit 30UI/kg toutes les 72h	50UI/kg toutes les 72h
<b>PALIER 4</b>	25 à 30UI/kg toutes les 48h	-

**Tableau 9 : Protocole thérapeutique de la prophylaxie primaire<sup>2</sup>**

	<b>HEMOPHILIE A</b>	<b>HEMOPHILIE B</b>
<b>PALIER 1</b>	15 UI/kg 2 fois par semaine	30 UI/kg 1 fois par semaine
<b>PALIER 2</b>	15 UI/kg 3 fois par semaine	20UI/kg 2 fois par semaine
<b>PALIER 3</b>	15 UI/kg toutes les 48h	20 UI/kg 3 fois par semaine

Il est conseillé de vérifier les valeurs résiduelles de FVIII ou de FIX afin de s'assurer que le schéma posologique permet d'obtenir un FVIII ou un FIX supérieur à 1 %. Des objectifs de taux résiduels plus élevés peuvent à l'heure actuelle être visés avec l'utilisation des médicaments à demi-vie allongée

A noter que, dans certaines situations cliniques (en cas d'accident hémorragique grave, comme par exemple en cas d'HIC), la prophylaxie est débutée, au moins les premiers mois après l'accident, directement au 3ème palier. Une fois que la période à risque de récurrence hémorragique est passée, les

<sup>1</sup> Nathalie CHU, *op.cit*, p 32.

<sup>2</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, *op.cit*, p13

conditions de désescalade des posologies est similaire aux autres patients.<sup>1</sup>

L'apparition d'un anticorps inhibiteur entraîne une modification du schéma recommandé de prophylaxie primaire (discuter l'éventualité soit d'une induction de tolérance immune soit d'une prophylaxie par des agents by passing)<sup>2</sup>

### ***III-2-1-2. La Prophylaxie Secondaire :***

La prophylaxie secondaire est un traitement continu régulier entamé après deux saignements, voire plus, des grosses articulations et avant l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des techniques d'imagerie.

Elle est destinée aux enfants âgés de 03 à 15 et elle concerne tous les enfants hémophiles A ou B sévère ou ayant un phénotype hémorragique sévère ne répondant pas aux critères d'inclusion de la prophylaxie primaire, c'est-à-dire les enfants hémophiles dont l'âge est > 03ans quel que soit leur passé hémorragique et les enfants de moins de 03 ayant une ou plusieurs articulations cibles (articulation siège d'au moins 3 hémarthroses pendant une période de 6 mois).

A long terme, la prophylaxie secondaire a les mêmes objectifs que la prophylaxie primaire de longue durée (prévenir l'arthropathie hémophilique). A court terme, elle a un meilleur impact sur la réduction des hémarthroses aiguës et des articulations cibles.<sup>3</sup>

Les critères d'initiation sont par exemple :

- ✓ *Indications médicales* : existence d'une articulation cible, antécédents cumulés de 3 hémarthroses sur un site articulaire majeur, répétition de 2 hémarthroses sur une articulation majeure en moins de 6 mois.
- ✓ *Indications sociales* : difficultés parentales pour la prise en charge précoce des accidents hémorragiques, intérêt en termes de qualité de vie pour l'enfant ou l'adulte<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup>Houte Autorite De Sante, **op.cit**, p 41.

<sup>2</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, **op.cit**, p 14.

<sup>3</sup> Ibid, p 15.

<sup>4</sup> Novais Teddy **op.cit**, p 36-37.

Tableau 10 : Protocole thérapeutique de la prophylaxie secondaire<sup>1</sup>

	HEMOPHILIE A	HEMOPHILIE B
PALIER 1	15-25 UI/kg 1 fois par semaine	40 UI/kg 1 fois par semaine
PALIER 2	20 UI/kg 2 fois par semaine	40 UI/kg 2 fois par semaine
PALIER 3	20 UI/kg 3 fois par semaine	-

Le palier 1 est destiné aux enfants de 3 ans ou plus sans articulation avec possibilité d'escalade thérapeutique.

S'il y a une ou plusieurs cibles, il faut commencer la prophylaxie par le palier 3, faire une désescalade thérapeutique s'il n'y pas de récurrence (absence d'hémarthrose) pendant une durée d'au moins une année sans descendre en dessous du palier 2.

### III-2-1-3. La Prophylaxie Tertiaire :

Commencée après l'apparition d'une articulation cible en vue de prévenir d'autres lésions.

Cette phase de prise en charge, le tout est orienté vers une neutralisation de la synovite chronique, par une synoviorthèse chimique à base d'héxatrione 2% (corticoïde à longue durée plus de 3 mois), dont les résultats sont très satisfaisants, en matière de réduire les fréquences d'hémarthroses et d'arrêter toute évolution de l'arthropathie hémophilique. D'autres méthodes

Peuvent être utilisées, en premier lieu la synovectomie à ciel ouvert, encore mieux sous arthroscopie pour pouvoir toucher même la partie condylienne de la synoviale. La synoviorthèse radioactive à l'yttrium 90 est une autre méthode plus efficace. A noter qu'il existe d'autres synoviorthèses chimiques à base d'acide osmique, de Rifampicine et à l'acide hyaluronique, ce dernier est laissé préférentiellement après toute neutralisation synoviale.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, *op.cit*, p 15.

<sup>2</sup> \_\_\_\_\_, **Patient Hémophile : Entre le risque articulaire et le besoin d'une pratique sportive Hemophilic patient. Between joint risk and the need for a sport,** ] on line [ : <http://www.infpf.dz/revue/2020/10/17/patient->

### **III-2-2 .Modalités Pratiques De La Prophylaxie :**

✓ **Choix de l'heure du jour de la prophylaxie** : Il vaut mieux administrer la prophylaxie le matin pour couvrir les périodes d'activités. Le choix du jour d'injection sera donc fait en concertation avec le clinicien, l'enfant et sa famille visant la meilleure compliance possible au traitement, il pourra tenir compte :

- des contraintes familiales,
- des activités scolaires de l'enfant,
- des activités parascolaires de l'enfant
- si une rééducation est programmée, faire correspondre le jour de l'injection avec le jour de la rééducation

✓ **Choix du produit de la prophylaxie** : Facteur anti hémophilique A ou B d'origine recombinante ou plasmatique est choisi en fonction des moyens de chaque centre.

✓ **Voie d'abord et du site d'injection** : La voie périphérique est préférable, cependant les difficultés d'accès à celle-ci ne doivent pas s'opposer à la réalisation de la prophylaxie et le recours à une voie centrale (site implantable) est alors indiqué. Le choix le choix du site se fait au cas par cas en concertation entre l'enfant, ses parents et les soignants.

✓ **Escalade du traitement** : Le passage d'un palier au suivant se fait en cas de fréquence élevée d'hémarthroses ou d'hématomes.<sup>1</sup>

### **III-2-3.Modalités pratiques de surveillance et de suivi :**

✓ **Visites médicales** :

- Trimestrielles jusqu'à 150 journées cumulées en présence d'antigène (JCPA) au moins, puis semestrielles.

- Un examen d'évaluation orthopédique annuel,

✓ **Suivi biologique** : une recherche d'anticorps anti FVIII ou FIX, tous les 5 JCPA jusqu'à 20 jours d'exposition ensuite tous les 10 JCPA du 21ème jour

---

[hémophile-entre-le-risque-articulaire-et-le-besoin-dune-pratique-sportive-hemophiliac-patient-between-joint-risk-and-the-need-for-a-sport/](#), consulte le : 28-03-2021.

<sup>1</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, **op.cit**, p 19-20.

jusqu'à 50 JCPA et tous les 6 mois jusqu'à 150 JCPA.

✓ **Surveillance clinique** : Un examen clinique général et ostéo-articulaire, le poids, la taille :<sup>1</sup>

**\*La revue du carnet d'hémophile pour :**

- Hémarthrose(s) : nombre, localisation, Articulation cible : localisation,
- Nombre d'unités/kg par injection,
- Accidents hémorragiques graves (mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation,)
- Quantité de FVIII/IX reçue dans le cadre de la prophylaxie / dose théorique,
- Nombre d'injections non administrées, motif,
- Arrêts de prophylaxie, motif,
- Traitements substitutifs reçus : nombre de JCPA, doses, produit(s).

**\*\*Type d'accès veineux (Périphérique, site implantable, cathéter type central), si cathéter ou site implantable**

- Complications : infection, thrombose, hématome, obstruction,
- Entretien, surveillance.
- Modalités des injections : jours et heures, personne qui réalise habituellement l'injection : parent, enfant, infirmier hospitalier, infirmier libéral.

**\*\*\* Vérifier les vaccinations, notamment la vaccination contre l'hépatite B, elles doivent se faire en sous-cutané.**

✓ **Bilan de surveillance à long terme** : Pour l'évaluation du statut orthopédique, on recommande :

- Un Score orthopédique pour les 6 articulations majeures (grille PedNet), à effectuer une fois par an. Ce score est recommandé pour

---

<sup>1</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, **op.cit**, p 21.

le suivi des enfants hémophiles sévères sous prophylaxie.<sup>1</sup>

Figure 34 : score clinique enfant PedNet<sup>2</sup>

Type de Modification	Degré d'Atteinte	Score
Articulationcible	Non	0
	Oui	1
Synovite chronique	Non	0
	Oui	1
Douleur	Absente	0
	Légère	1
	Modérée	2
	Sévère	3
Démarche	Marche, course, sauts normaux	0
	Marche normale, course ou sauts anormaux	1
	Marche normale + 1 ou 2 anomalies	2
	Marche normale + 3 ou plus anomalies	3
Force	Toute amplitude avec résistance maximale	0
	Toute amplitude avec résistance minime	1
	Toute amplitude sans résistance	2
	Incapacité à bouger dans toute amplitude	3

Type de Modification	Degré d'Atteinte	Score
Atrophie musculaire	Aucune	0
	Mineure	1
	Sévère	2
Tuméfaction	Absente	0
	Mineure	1
	Modérée ou sévère	2
Amplitude	Non limitée	0
	Limitation ≤ 10°	1
	Limitation > 10°	2
Rétraction	Absente	0
	Limitation ≤ 10°	1
	Limitation > 10°	2
Craquement	Absent	0
	Mineur	1
	Sévère	2

- Un Bilan radiologique.
- Un score de Pettersson est recommandé sur les articulations majeures tous les 5 ans.

Ainsi, un score nul ne correspond à une articulation indemne ; un score à 13 est le reflet d'une détérioration articulaire maximale.

<sup>1</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, *op.cit*, p21-22.

<sup>2</sup> *Ibid.*

Figure 35 : Score radiologique de Petterson<sup>1</sup>

Type de Modification	Atteinte	Score
Ostéoporose	Absente	0
	Présente	1
Elargissement épiphysaire	Absent	0
	Présent	1
Irrégularité de la surface sous-chondrale	Absente	0
	Modérée	1
	Importante	2
Formation de kystes sous-chondraux	Absente	0
	1 kyste	1
	> kyste	2
Pincement de l'interligne articulaire	Absent	0
	> 50%	1
	< 50%	2
	Moins de 50	1
Erosions des berges articulaires	Plus de 50	2
	Absentes	0
Incongruence des surfaces articulaires	Présentes	1
	Absente	0
Déformation, dislocation et/ou angulation	Modérée	1
	Importante	2
	Absente	0
Total maximum		13 points

- Une évaluation IRM peut être indiquée.

#### III-2-4. Education Thérapeutique :

C'est une pratique récente qui a progressivement été intégrée dans la prise en charge des patients atteints de maladie chronique Selon l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Cela a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »<sup>2</sup>

Pour les patients hémophiles, un suivi régulier dans un centre de traitement de l'hémophilie est indispensable :

<sup>1</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, **op.cit**, p 15.

<sup>2</sup> Organisation Mondiale de la Santé, bureau régional pour l'Europe, **Rapport de l'OMS- Europe: Education Thérapeutique du Patient [Internet]. 1998. Available from, ] on line[**: <http://www.se-for.com/medias/OMS-chroniques-1998.pdf>, consulte le : 28-03-2021.

- le patient (et son entourage) doit connaître précisément son hémophilie : type, sévérité, présence ou non d'un inhibiteur, réponse à la desmopressine en cas d'hémophilie mineure, médicament habituellement utilisé pour corriger le déficit ; toutes ces informations sont mentionnées sur la carte et le carnet de santé que le patient doit toujours avoir avec lui ;

- le patient doit connaître la transmission de la maladie ;

- il doit savoir identifier les situations à risque, adapter son mode de vie (certains sports sont à proscrire, d'autres sont recommandés) ;

- il doit savoir identifier les symptômes évocateurs de saignement et les traitements à mettre en œuvre (compression, surveillance, administration de facteurs) ;

- le patient doit connaître les situations justifiant un contact médical ;

- il doit maîtriser le traitement à domicile et/ou l'auto traitement le cas échéant<sup>1</sup>.

### ***III-2-5 .Les Obstacles A Une Prophylaxie :***

- ✓ Coût élevé : Pris en charge par le système de soins de santé.
- ✓ L'accès L'accès veineux périphérique peut être difficile : il est parfois nécessaire de poser un dispositif d'accès veineux central (en général un Port-a-Cath) pour faciliter les prises de sang et l'administration des perfusions de concentrés de facteur.
- ✓ Le manque d'information des parents sur l'utilisation du port-à-cath à la maison.
- ✓ Les principales complications de ces dispositifs sont l'infection et la formation de caillots dans les veines (thromboses).<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hemophilie-4046.html#d5940e334>, consulte le : 28-03-2021

<sup>2</sup> Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, **op.cit**, p 27.



**Deuxième Partie :**  
**Partie Pratique**

## Deuxième Partie : Partie Clinique

---

*L'objectif de cette partie est d'évaluer l'intérêt du traitement prophylactique par le Turoctocog alfa (Novoeight®) dans l'hémophilie A sur le volet clinique.*

### ***I.Contexte :***

Il s'agit d'une étude de cas des patients hémophiles A, pris en charge au niveau du service d'hématologie à l'hôpital Mohamed Boudiaf à la wilaya de Médéa.

Cette étude a pour objectif de juger l'efficacité d'un concentré anti hémophilique recombinant de la troisième génération ; le **Novoeight®** (**Turoctocog alfa**), dans le traitement prophylactique de l'hémophilie A.

### ***II.Critères de choix :***

Nous avons inclus :

- Des patients de jeune âge.
- Demeurant à Médéa.
- Ayant des signes cliniques suspectant la présence de troubles d'hémostase.
- Le déficit en facteur VIII de coagulation a été prouvé.

### ***III.Ordre de déroulement :***

- Interrogatoire.
- Examen clinique.
- Bilan de première intention.
- Bilan de certitude.
- Elaboration du diagnostic, type et la sévérité de la maladie.
- Prise en charge de l'hémophilie :
  - Traitement général.
  - traitement substitutif.
- Evaluation de l'efficacité du traitement sur le plan clinique et biologique.

### ***IV.Conclusion***

### CAS CLINIQUE N°1

**R.B** un nourrisson de 9 mois, demeurant à Médéa, présentait une hémorragie suite à sa circoncision.

La circoncision a été faite le matin avec un bilan préopératoire réalisé dans un laboratoire privé :

- Un hémogramme normal :
  - Hb= 11g/dl.
  - GR= 4.8 million/mm<sup>3</sup>.
  - GB= 11 mille/ mm<sup>3</sup>.
  - Plaquettes= 192 mille/ mm<sup>3</sup>).
- TP normal.

Le paramètre de TCK n'a pas été fait.

La circoncision s'est déroulée dans des conditions très normales et le nourrisson a été sorti de l'hôpital le jour même.

Le soir, les parents ont ramené à nouveau leur fils, il présente une hémorragie, une FNS a été réalisée, le taux de l'hémoglobine a baissé d'une façon remarquable et arrivait à 7g/dl.

Malheureusement, son chirurgien n'était pas présent ce soir et le patient a été libéré.

Le lendemain, son état général a été altéré, représenté aux UMC , son taux d'hémoglobine était à 5g/dl et sa tension artérielle était imprenable (état du choc).

La conduite à tenir en urgence :

- Hospitalisation.
- Réanimation.

- Transfusion du sang iso groupe iso Rhésus.
- Bilan d'hémostase complet.
- Interprétation des résultats :
  - TP = 91% (normal).
  - TCK= 83 sec (allongé/témoin=30sec).
  - Fibrinogène = 2.3g/l (normal).

➡ Suspicion d'hémophilie.

L'état du patient s'est amélioré, il n'est plus en danger, il est donc possible de mieux explorer sa maladie.

- ❖ *Un interrogatoire* visant à chercher des préalables antécédents :
  - Personnels : - Grossesse de déroulement normal.
    - accouchement par voie basse le : 01/10/2017.
    - vaccination correcte selon le calendrier.
  - Familiaux : - deuxième d'un frater (une sœur de 2 ans)
    - oncles maternels indemnes.
  - Médicaux : ecchymoses à répétition.
- ❖ *L'examen clinique* : le reste de l'examen est strictement normal.
- ❖ *Un dosage des deux facteurs de coagulation VIII et IX* est envisageable, réalisé au niveau de laboratoire du CHU MUSTAPHA BACHA.

Les résultats étaient comme suit :

- taux de facteur IX normal.
- facteur VIII de coagulation < 1%.

D'après les informations et les données recueillies, il s'agit d'une hémophilie A sévère.

- ❖ *Traitement* : Protocole utilisant des facteurs de remplacement, puisque le nourrisson ne présentait pas encore d'hémarthrose, on avait recours à la prophylaxie primaire débutée le mois d'octobre 2018 par le

*Novoeight*<sup>®</sup> à raison de 20 UI/Kg deux fois par semaine, pour nourrisson pesant 12Kg ; la dose nécessaire de *Novoeight*<sup>®</sup> était de 250 UI \*2/semaine.

❖ *Evolution et surveillance :*

✓ *Sur le plan clinique :*

Absence de manifestations hémorragiques : ecchymoses, hémarthroses ou autres.

✓ *Sur le plan biologique :*

- Recherche d'éventuel inhibiteur par le titrage d'ACC qui s'est avéré négatif. Cette recherche est recommandée 2 fois par an.
- Recherche des infections virales : HIV et HCV ----sérologie négative.

Ag HBS---- négatif.

## CAS CLINIQUE N°2

**B.M** un nourrisson de 18 mois, demeurant à Médéa, a été orienté vers le service d'hématologie par son pédiatre qui a constaté la survenue des ecchymoses spontanées à répétition.

❖ *Interrogatoire :*

➤ Antécédents personnels :

- grossesse de déroulement normal.
- accouchement par voie basse (Novembre 2017).
- ictère tardif.
- allaitement maternel.
- vaccination correcte selon le calendrier vaccinal.
- l'enfant n'a pas pris des médicaments qui interfèrent avec l'hémostase.

➤ Antécédents familiaux : pas d'antécédents pathologiques.

➤ Antécédents médicaux : ecchymoses à répétition au moindre traumatisme depuis la naissance.

➤ Antécédents chirurgicaux : rien à signaler, circoncision non faite.

❖ *L'examen clinique :* est sans particularités mais à part la présence d'ecchymoses multiples.

L'hématologue a ainsi demandé un bilan d'hémostase complet, il a révélé un TCK allongé d'où la demande d'un dosage des deux facteurs de coagulation VIII et IX, réalisé aussi au niveau du CHU Mustapha Bacha.

❖ *Interprétation des résultats :*

Facteur IX -----valeur normale.

Facteur VIII <1%.

➡ Il s'agit donc d'une hémophilie A sévère.

L'hématologue a décidé donc de débiter une prophylaxie par *facteur VIII plasmatique* à raison de 2 injections par semaine.

❖ *Evolution et surveillance du traitement :*

- ✓ Sur le plan clinique :
  - Les ecchymoses post traumatiques toujours présents.
  - Apparition d'une hémarthrose.
  - Infection urinaire à répétition.
- ✓ Sur le plan biologique :
  - Recherche d'ACC : résultat douteux le 26/07/2018, refaite le 16/09/2018—résultat négatif.
  - Sérologie virale négative (HIV, HCV, Ag HBS).

Devant l'absence d'une amélioration clinique sous traitement initial , voir même apparition de nouveaux symptômes liés à l'hémophilie A (hémarthrose), l'hématologue a décidé de mettre le nourrisson sous une prophylaxie secondaire par le Novoeight® à raison de 20 UI/kg trois fois par semaine soit 250UI 3fois/semaine.

❖ *Evolution et surveillance du protocole :*

- ✓ Sur le plan clinique :
  - Nourrisson en très bon état, ne présentait pas d'épisodes hémorragiques.
  - Le 08/05/2019, le nourrisson a subi une circoncision sans aucun incident.
- ✓ Sur le plan biologique :
  - Le patient n'a pas développé d'inhibiteur, ACC négatif (0UB).
  - Sérologie virale (HIV, HCV, AG HBS) négative.

**CONCLUSION :**

- Le protocole prophylactique a été bien et bon efficace en réalité pour les deux patients, les deux nourrissons sont actuellement en bon état de santé et vivent leur quotidien comme les autres enfants.

On note ici le rôle des parents qui ont été bien informés et éduqués sur cette maladie, son traitement et ses complications, à savoir :

- Identifier les premiers signes de saignement intra articulaire.
- Connaitre le maniement et l'administration des FAH.
- Coopérer avec le médecin traitant pour un bon suivi et une meilleure évaluation médicale.

Sans oublier le rôle du pharmacien hospitalier qui veille à assurer la disponibilité en permanence du traitement efficace et sûr.

## CONCLUSION

---

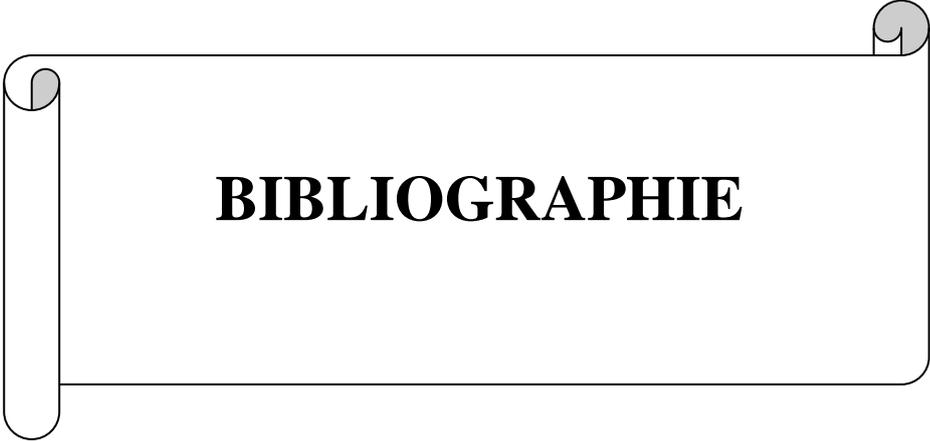
### CONCLUSION

L'administration régulière et prophylactique des facteurs manquants de la coagulation (FVIII et FIX) représente le traitement actuel de référence de l'hémophilie.

Cette approche est limitée par la contrainte d'injections intraveineuses fréquentes, son efficacité imparfaite et le développement d'anticorps neutralisant les FVIII et FIX.

De nombreuses innovations devraient apporter des solutions. Il s'agit du développement de facteurs à demi-vie prolongée. S'y ajoutent divers agents administrés par voie sous-cutanée et moins fréquemment, tels qu'un anticorps bispécifique mimant l'action du FVIII et plusieurs molécules réduisant l'inhibition physiologique de la coagulation. Les premiers résultats de thérapie sont par ailleurs prometteurs.

La bonne utilisation des nouveaux traitements disponibles et la validation des approches les plus récentes, en garantissant la sécurité des patients, représentent des défis importants.



**BIBLIOGRAPHIE**

### A.livres

- 1) Auzanneau M, **Histoire de l'hémophilie et de ses traitements : Hémophilie**, 2005.
- 2) Bayer Ontario, **L'hémophilie au quotidien**. Canada, Bayer, 2014.
- 3) Burnouf T, **Contribution de la chromatographie à la pureté et à l'innocuité des fractions plasmatiques**, Bio Transfusion, 1989.
- 4) Evatt B. **Guide pour la création d'un registre national des patients**, FMH, 2010.
- 5) Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, et al, **Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience**, Clin Orthop Relat Res, 1996.
- 6) Garnier D, **Dictionnaire illustré des termes de médecine**. 28<sup>ème</sup> édition, Maloine, 2004
- 7) **Goudemand. J, Hémophilie**, Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier, EMC,1997.
- 8) Haslett, C , Chilvers.E R, Boon. N. A, Colledge.N. R, Hunter. J. A .A, **Davidson Médecine Interne -Principes Et Pratiques-**, 19<sup>ème</sup> édition anglaise, Maloine, 2005.
- 9) Jenny G, Laurian Y, **L'hémophilie A et B**, Association Française des Conseillers en Génétique Marseille, Encyclopédie Orphanet Grand Public, 2006.
- 10) Jones P, **L'hémophilie et la vie**, Frison Roche, 1992.
- 11) Lambert. T, Rafowicz. A, Dommergues. JP , **Enfant hémophile**, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Elsevier, 1999.
- 12) Orphanet, Goudemand, J. & Laurian, Y. **L'hémophilie - encyclopédie Orphanet Grand public**, 2006.
- 13) Raabe M, **Genes and disease series: Hemophilia**, Infobase Publishing, 2008.
- 14) Roberts HR, Hoffman M, **Haemophilia A and B. Williams hematology**, 6<sup>ème</sup> édition, 2001.
- 15) Samama M, et autres, **Hémorragies et thromboses- du diagnostic au**
- 16) Srivastava A, Brewer AK, **Mauser-Bunschoten EP Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie**, 2<sup>ème</sup> édition, Blackwell Publishing, 2012.

### B.Doctorat

- 17) Bel Florianne, **Prescriptions Des Facteurs Anti-Hémophiliques En Ambulatoire : Analyse Rétrospective De La Cohorte Lyonnaise De 2001 A 2016**, Doctorat En Pharmacie, Université Claude Bernard – Lyon 1, 2017.

## Bibliographie

---

- 18) Bouila Bi Tanny Patrice, **Detection Des Inhibiteurs Des Facteurs Antihemophiliques A Et B Chez Des Hemophiles Suivis Au Centre Hospitalier Universitaire De Yopougon A Abidjan (Cote D'ivoire) En 2017**, Doctorat En Pharmacie, universitaire de yopougon a abidjan , 2017-2018.
- 19) Cécile Toanen, **Prothèse Totale De Genou Chez L' Hémophile Sévère : Quand L'implanter ?**, Doctorat De Médecine, Université De Nantes, 2016.
- 20) Clémentine Geffroy, **Impact Medico-Economique De La Prophylaxie Chez L'hémophile A Severe Et Interet De Sa Personnalisation**, Doctorat En Pharmacie, Université d'Aix-Marseille, 2017.
- 21) Elsa Llasera, **Hémophilie : L'arrivée Des « Long Acting » Va-T-Elle Modifier Nos Pratiques Biologiques**, Doctorat De Médecine, Université De Nantes, 2017.
- 22) Maria Rkain, **L'hémophilie Au Maroc. Etat Actuel Et Perspectives**, Doctorat De Médecine, Centre De Traitement De L'hémophilie, 2006.
- 23) Mathew Fonteneau, **Evaluation D'un Changement Thérapeutique Chez Les Patients Atteints D'hémophilie A Suivis Au Chu De Toulouse : Exemple De L'efmoroctocog Alfa (Elocta)**, Doctorat En Pharmacie , Université Toulouse Iii Paul Sabatier, 2020.
- 24) Meryem Bouyadmar, **Développement Des Inhibiteurs Chez Les Hémophiles Etude Rétrospective A Propos De 22 Cas**, Doctorat En Médecine, Université Mohammed V- Rabat, 2017.
- 25) Nathalie CHU, **Optimisation De La Gestion Des Facteurs Anti-Hémophiliques : Etat Des Lieux National Et Mise En Place D'un Réseau Pharmaceutique Régional En Midi- Pyrénées**, Doctorat En Pharmacie, Université Toulouse Iii Paul Sabatier, 2015.
- 26) Novais Teddy, **Elaboration D'un Référentiel De Compétences Pharmaceutiques Apres Evaluation Préalable Des Besoins Educatifs Des Patients Atteints D'hémophilie Et Leurs Aidants Naturels**, Doctorat En Pharmacie, Université Claude Bernard – Lyon 1, 2014.
- 27) Raphaël Marlu, **Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie : variants du facteur Xa dépourvus du domaine Gla**, Doctorat en Biotechnologie, Instrumentation, Signal et Imagerie pour la Biologie, la Médecine et l'Environnement, Université De Grenoble , 7 février 2013.
- 28) Slimani Samia , **Les Facteurs Anti-Hémophiliques À Demi-Vie Prolongée : Etude Prospective À Propos De 52 Cas Avec Revue De La Littérature**, Doctorat en médecine, Université Mohammed V – Rabat, 2018.

### C.Revues

- 29) Alok Srivastava, Christopher A. Ludlam Et Autres, **Lignes Directrices Pour La Prise En Charge De L'hémophilie**, Revue Scientifique Haemophilia, 2eme, Edition, Blackwell Publishing Ltd., 2012.

## Bibliographie

---

- 30) Berntop, E. **Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens**, *Haemoph*, Off. J. World Fed. N 15, 2009.
- 31) Berntop, E. **Joint, Outcomes In Patients With Haemophilia: The Importance Of Adherence To Preventive Regimens**. *Haemoph*. Off. J. World Fed. Hemoph, 2009.
- 32) Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al , **Inter Disciplinary Working, Group European principles of haemophilia care**, volume (14), N (2), 2008.
- 33) Coppola, A, Tagliaferri. A, Di Capua. M, Franchini. M, **Prophylaxis in children with hemophilia: evidence based achievements, old and new challenges**, *Semin Thromb Hemost*, N 38, 2012.
- 34) Dale T. M, Saucedo J. M, Rodríguez-Merchán, E. C. **Hemophilic arthropathy of the elbow: prophylaxis, imaging, and the role of invasive management**. *J. Shoulder Elbow Surg*, N 24,2015.
- 35) Goudemand. J, Laurian. Y, **L'hémophilie** , Encyclopédie Orphanet Grand public ,N10 ,2006.
- 36) Jean-François Schved, **L'hémophilie Et Ses Traitements : Actualités Et Perspectives**, *Horizons Hémato*, Volume (09) Numéro( 02) , Avril / Mai / Juin 2019.
- 37) Lee. C. A, **The natural history of HIV disease in haemophilia** , *Blood Rev*, N 12, 1998.
- 38) Masrar. A, Benkirane Agoumi. N, **Maroc Médical**, volume 27 n°3, Septembre 2005.
- 39) Négrier. C, **Le traitement de l'hémophilie : des dérivés du plasma à la thérapie génique**, *Hématologie*, N 2, 1996.
- 40) Roosendaal, G, Jansen, N, Schutgens, R, Lafeber . F, **Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment**, *Haemophilia*, N 14, 2008 .
- 41) Thierry Lambert, **Traitement Prophylactique Et Prise En Charge Des Inhibiteurs : Deux Thèmes Majeurs De La Prise En Charge De L'hémophilie**, *Horizons Hémato*, Volume (05) Numéro( 02) , Avril / Mai / Juin 2015.

### D.Site Internet

- 42) ———, **Patient Hémophile :Entre le risque articulaire et le besoin d'une pratique sportive Hemophiliac patient.Between joint risk and the need for a sport,** ] on line[ : <http://www.infpf.dz/revue/2020/10/17/patient-hemophile-entre-le-risque-articulaire-et-le-besoin-dune-pratique-sportive-hemophiliac-patient-between-joint-risk-and-the-need-for-a-sport/>, consulte le : 28-03-2021.
- 43) Anne Lienhart, Valérie Chamouard, **Evolution de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie** , [ on line] : <https://www.acophra.fr/wp-content/uploads/2016/11/Evolution-de-la-prise-en-charge->

## Bibliographie

---

- th%C3%A9rapeutique-de-lhemophilie-DR-Chamouard-Dr-Lienart.pdf, consulté le : 26-02-2020
- 44) Cédric Hermans, **Les Nouveaux Traitements De L'hémophilie**,]on line[ : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/les-nouveaux-traitements-de-lhemophilie>, consulte le : 23-03-2021.
- 45) Complications musculaires de l'hémophilie, ] on line[ : <http://www.sciencedirect.com.proxy1.athensams.net/science/article/pii/S0929693X08005630>.
- 46) Djenouni.A, **L'hémophilie Constitutionnell** ,]on line[ : <https://facscm.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2020/05/Lhemophilie.Pdf>, consulte le : 18-03-2021.
- 47) Enjeux d'une prise en charge ,**pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère**, ] on line[ : <http://www.sciencedirect.com.proxy1.athensams.net/science/article/pii/S0929693X06003836>.
- 48) Fédération Mondiale De L'hémophilie, 2005, p 12, ]on line[ : [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
- 49) Gay V, Fert Ferrer S, **Conductrices de l'hémophilie : ce qu'il faut savoir**, AFH, 2006, Publié le sur : [http://www.afh.asso.fr/IMG/pdf/femmes\\_et\\_maladies\\_hemorragiques.pdf](http://www.afh.asso.fr/IMG/pdf/femmes_et_maladies_hemorragiques.pdf) >
- 50) Haute Aautorité De Santé, **Commission De La Transparence avis 2 avril 2014**, ]on line[ : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13452\\_NOVOEIGHT\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13452.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13452_NOVOEIGHT_PIC_INS_Avis2_CT13452.pdf), consulte le : 18-02-2020.
- 51) Houte Autorite **De Sante, Protocole National De Diagnostic Et De Soins (Pnds) Hemophilie**, Version N3, 2019, [ On Line] : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/Pnds\\_Hemophilie\\_Argumentaire\\_10.10.19.Pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/Pnds_Hemophilie_Argumentaire_10.10.19.Pdf), Consulté Le : 18-03-2021.
- 52) Houte Autorite De Sante, **Protocole National De Diagnostic Et De Soins (Pnds) Hemophilie**, Version N3, 2019, [ On Line] : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/Pnds\\_Hemophilie\\_Argumentaire\\_10.10.19.Pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/Pnds_Hemophilie_Argumentaire_10.10.19.Pdf) .
- 53) <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/17132/novoeight-professionnels.pdf>, consulte le 18-03-2021.
- 54) <https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase>, consulte le : 18-03-2021.
- 55) <https://translate.google.com/translate?hl=fr&sl=en&u=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797664/&prev=search&pto=aue>, consulte le 18-03-2021.
- 56) <https://translate.google.com/translate?hl=fr&sl=en&u=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797664/&prev=search&pto=aue>, consulte le 18-03-2021.
- 57) <https://translate.google.com/translate?hl=fr&sl=en&u=https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24797664/&prev=search&pto=aue>, consulte le 18-03-2021.
- 58) <https://www.biotest.com/ch/fr/produits/hematologie/haemoctin/fabrication>

## Bibliographie

---

- \_et\_securite\_virale/procede-de-fabrication.cfm
- 59) <https://www.hemophilia.ca/files/Chapitre%2005.pdf>
- 60) <https://www.hemophilia.ca/fr/lhistorique-de-lhemophilie>, consulte le : 18-03-2021.
- 61) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1208024>, consulte le : 20\_03-2021.
- 62) <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hemophilie-4046.html#d5940e334>, consulte le : 28-03-2021
- 63) Organisation Mondiale de la Santé, bureau régional pour l'Europe, **Rapport de l'OMS- Europe: Education Thérapeutique du Patient [Internet]. 1998. Available from, ] on line[**: <http://www.se-for.com/medias/OMS-chroniques-1998.pdf>, consulte le : 28-03-2021.
- 64) Ouarlent. Y , **L'hémophilie** ,]on line[ : [http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/hemophilie\\_-\\_presentation\\_pr\\_ouarlent.pdf](http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/hemophilie_-_presentation_pr_ouarlent.pdf), consulte le : 18-03-2021.
- 65) [https://www.researchgate.net/publication/301190922\\_IMMUNATE\\_SD\\_-\\_A\\_new\\_Factor\\_VIII\\_-\\_von-Willebrand\\_Factor\\_Complex\\_Concentrate](https://www.researchgate.net/publication/301190922_IMMUNATE_SD_-_A_new_Factor_VIII_-_von-Willebrand_Factor_Complex_Concentrate), consulte le : 19-03-2021.
- 66) [www.hemophilia.ca/fr/2.1.3.php](http://www.hemophilia.ca/fr/2.1.3.php), consulte le : 18-03-2021.

### E.Autres

- 67) Afsaps, **Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante**, pdf.
- 68) Direction Générale De La Prévention Et De La Promotion De La Santé, **Prophylaxie Chez L'enfant Hémophile**, pdf.
- 69) Fédération Mondiale De L'hémophilie, **Lignes Directrices Pour La Prise En Charge De L'hémophilie**, 2ème Edition, 2012.
- 70) Haute Autorité de Santé Paris, **Guide-Affection de Longue Durée. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare**, HAS, 2007.
- 71) Société Canadienne De L'hémophilie , **Guide sur la chirurgie orthopédique pour les hémophiles**, 2020.