



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

**Prise En Charge Diagnostique Clinique Et
Biologique De L'Hémophilie A Sévère**

Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

Présentée par :

- ILHAM FELLAG ARIQUET
- ASMA DAHMANE SBAIHIA
- HASSINA DJEBBAR

Chef département :DR BEN AZIZ

Encadreur :

- DR :LAMRAOUI

Co Encadreur :

-DR :ZEMRI

Session :MARS 2021

Remercîments

A DOCTEUR BEN AZIZ DE NOUS AVOIR LAISSER L'OCCASION ET DE NOUS ACCEPTER PARMIS LA PROMOTION DE BLIDA 6EME ANNEE DOCTORAT EN PHARMACIE ET L'AIDE QU'ELLE NOUS A DONNEE MALGRES TOUTES LES DIFFICULTES RENCONTREES AU COUR DE CETTE ANNEE PARTICULIERE AVEC TOUT NOTRE RESPECT ET NOTRE GRATITUDE.

MERCI A LA PROFESSEURE LAMRAOUI QUI A ACCEPTE EGALEMENT DE NOUS ENCADRER ET DE SA DISPONIBILITE.

MERCI A DOCTEUR ZEMRI NOTRE AIMABLE HEMATOLOGUE
MERCI POUR SON SOUTIEN ET CES COUPS DE BOOST.

MERCI A TOUS LES COLLEGUES, CONSOEUR ET CONFRES.

MERCI A NOS CHERS PARENTS FRERES ET SOEURS AINSI QUE NOS ENFANTS POUR LEUR SOUTIENS SANS FAILLES ET LEUR PRESENCE.

TABLE DES MATIERES

RESUME

I) ETAT DES CONNAISSANCES

A) PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

1) HEMOSTASE PRIMAIRE : LE CLOU PLAQUETTAIRE

2) HEMOSTASE SECONDAIRE : LA COAGULATION

a) La voie exogène

b) La voie endogène

c) La voie commune

B) L'HEMOPHILIE

1) HISTORIQUE

2) DEFINITION /GENERALITES

3) MODE DE TRANSMISSION ET DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

4) EPIDEMIOLOGIE

5) MANIFESTATION CLINIQUE

- a. SEVERITE**
- b. MANIFESTATIONS CLINIQUES**
- c. ESPERANCE DE VIE**

6) COMPLICATION DE LA MALADIE

7)DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE

A/DIAGNOSTIC EN LABORATOIRE

B / PRINCIPES DE DIAGNOSTIC

- ASPET TECHNIQUE**
- PRELEVEMENT DE L' ECHANTILLON**
- EXAMENS DE LABORATOIRE**
 - a. Le Temps de Céphaline avec Activateur : TCA**
 - b. Le Temps De Quinck: TQ**
 - c. Dosage biologique Du Facteur VIII**

8)LES TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILIE

8/A . SOIN GENERAUX ET PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILE A

8.1 Principes des soins

8.2 Prise en charge globale

8.3 Santé et activité physique

8.4 Traitement de substitution prophylactique

8.5 Traitement à domicile

8.6 Surveillance de l'état de santé et résultat

8.7 Prise en charge de la douleur

8/ B. L'EVOLUTION DES TRAITEMENTS

8/C. L'EVOLUTION DES TRAITEMENTS

09) PERSPECTIVES

10) IMPACTE FINANCIER

11) EXEMPLE D'UN CAS CLINIQUE

12) LEXIQUE

13) REFERENCES/ BIBLIOGRAPHIES

RESUME

L'hémophilie A est une maladie héréditaire liée à l'X, dont les conséquences hémorragiques sont graves et handicapantes pour le patient. La prise en charge consiste en deux modalités thérapeutiques : le traitement à la demande ou la prophylaxie. L'efficacité du traitement à la demande sur la prévention des complications n'est pas optimale, à la différence de la prophylaxie, thérapie de choix recommandée, cependant contrebalancée par son impact économique élevé. Les différentes études médicaux-économiques réalisées à ce jour concluent toutes que la prophylaxie est plus efficace mais également plus chère que le traitement à la demande. Ces résultats n'ont eu que peu d'impact sur les pratiques mais ont cependant engagé une réflexion sur les possibilités d'optimisation du traitement, notamment par sa personnalisation.

I) ETAT DES CONNAISSANCES

A) PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase est le processus biologique qui permet de limiter les pertes sanguines au niveau de brèches vasculaires. Elle se décline en deux étapes : l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire.

1) HEMOSTASE PRIMAIRE:

Le clou plaquettaire L'hémostase primaire se définit comme la succession d'événements qui va aboutir à la formation d'un amas plaquettaire, aussi appelé le clou plaquettaire, sur la brèche vasculaire. De nombreux intervenants entrent dans ce processus : le vaisseau avec sa couche intermédiaire qui est l'intima, les plaquettes, le facteur von Willebrand et le fibrinogène. L'hémostase primaire se met en place dans les 3 à 5 minutes suivant la brèche vasculaire.

Il est à noter que physiologiquement la structure endothéliale est non thrombogène, et empêche donc l'activation des plaquettes. La lésion vasculaire entraîne une vasoconstriction passagère et met en contact le sang avec les structures sous endothéliales. A la différence de l'endothélium, la partie sous endothéliale va activer les plaquettes. Cela va se faire par l'intermédiaire du facteur de von Willebrand sous endothéliale qui a la capacité de fixer les plaquettes à l'égard de son cousin, le facteur von Willebrand circulant qui n'a pas cette fonction. L'adhésion plaquettaire se fait donc par l'intermédiaire du facteur von Willebrand sous endothéliale qui va se fixer sur un récepteur plaquettaire

spécifique de type glycoprotéine membranaire appelé la glycoprotéine Ib : GPIIb/IIIa. Cette adhésion va activer les plaquettes qui vont :

- modifier leur structure anatomique

- libérer des substances pro agrégantes

- déclencher des signaux vers des molécules afin de déclencher des réactions enzymatiques participantes de l'hémostase

- entraîner un changement de conformation de l'intégrine GPIIb-IIIa. Ce dernier est un récepteur qui va permettre l'agrégation plaquettaire entre elles via sa liaison avec le fibrinogène.

Les molécules libérées et les molécules synthétisées ont des récepteurs plaquettaires spécifiques et peuvent donc recruter les plaquettes qui passent à proximité et de ce fait amplifier le mécanisme d'activation plaquettaire.

L'ensemble de ce processus aboutit donc à un amas plaquettaire.

2) HEMOSTASE SECONDAIRE :

- la coagulation : L'hémostase secondaire est appelée coagulation plasmatique. Cette dernière va aboutir à la formation d'un réseau de fibrine qui va englober l'amas de plaquettes fixé sur la brèche vasculaire. Elle fait intervenir différentes molécules nommées protéines de la coagulation qui comprennent :

- les facteurs de coagulation : désignés par des chiffres romains, ils sont au nombre de 12. Le chiffre romain est suivi d'un a minuscule quand le facteur est activé. Ils ont des rôles de zymogène : précurseurs d'enzymes

protéolytiques, enzymes de liaison, ou de cofacteurs.

-les inhibiteurs physiologiques de la coagulation comme l'antithrombine, la protéine C, la protéine S, le TFPI.

-le facteur tissulaire : protéine membranaire synthétisée par les fibroblastes présents dans l'adventice des vaisseaux.

-Les protéines de la coagulation, à l'exception du facteur tissulaire, sont synthétisées par le foie. Ce dernier joue donc un rôle important dans le maintien d'une hémostase normale. L'hémostase secondaire, qui va se mettre en place dans les 5 à 10 minutes suivant la brèche vasculaire, comporte deux voies principales (cf ANNEXE 1) : la voie exogène liée aux cellules endothéliales et la voie endogène en rapport uniquement avec le plasma. La coagulation plasmatique résulte d'une cascade d'activation et de réaction enzymatique.

a) La voie exogène

C'est la voie nécessitant un rôle des cellules endothéliales. Elle est composée de deux éléments : le facteur tissulaire et le facteur VII. Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire présent dans l'adventice des cellules endothéliales fixe le facteur VII, et de ce fait l'active : VIIa. Le complexe FT/VIIa formé, va permettre d'activer à son tour les facteurs IX (facteur de la voie endogène) et X fixés sur les surfaces membranaires (IXa et Xa), initiant la voie exogène de la coagulation. Le facteur IX activé renforce également l'activation du facteur X.

b) La voie endogène

Il s'agit d'une voie qui ne nécessite pas de cellule endothéliale et qui trouve ses composants dans le plasma. Cette voie est constituée de facteurs de coagulation : facteur VIII, IX, XI, XII et de facteurs de contact qui sont :

- le facteur XII
- la prékallikréine
- kinogène de haut poids moléculaire.

Les facteurs de contacts stimulent et activent le facteur XI (XIa). Ce dernier va activer le facteur IX (IXa). Puis le complexe IXa-VIIIa active le facteur X (Xa) pour rejoindre ensuite la voie commune. Il est à préciser que le facteur XI peut être également activé de façon rétroactive par la thrombine. Le facteur VIII intervient donc dans cette voie endogène en qualité de cofacteur et est activée de façon rétroactive par la thrombine.

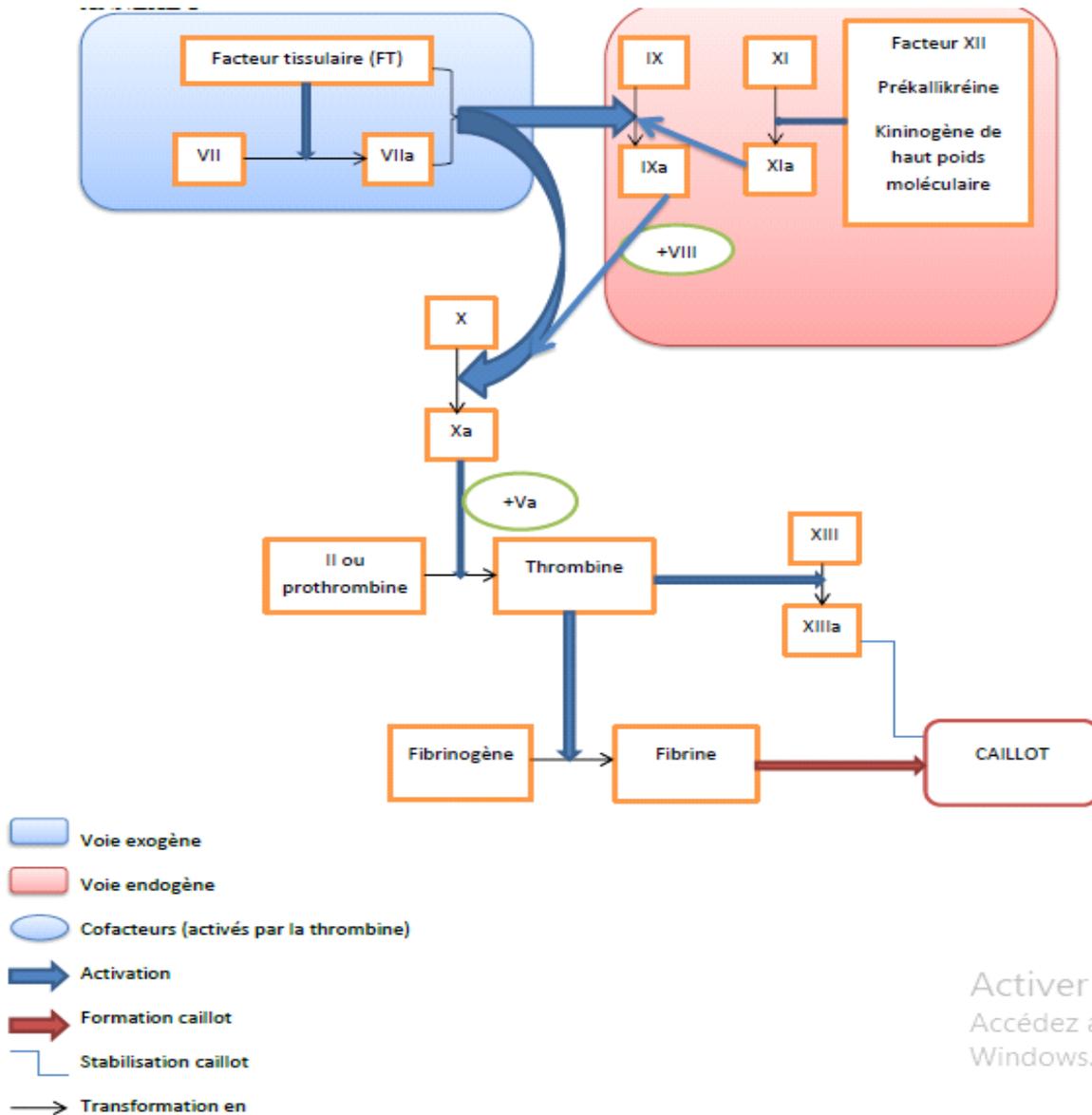
c) La voie commune

Le facteur Va (cofacteur activé de façon rétroactive par la thrombine) va se lier au facteur X, une fois que ce dernier ait été activé (Xa) par la voie exogène ou la voie endogène. Le complexe Xa/Va transforme la prothrombine (ou facteur II) en thrombine. La thrombine va avoir 5 fonctions importantes et différentes :

- convertit le fibrinogène soluble (ou facteur I) en fibrine insoluble qui va envelopper solidement l'agrégat plaquettaire pour former le caillot.
- stimule les plaquettes qui passent à proximité
- active les cofacteurs VIII (VIIIa) et V (Va)

-active le facteur XI (XIa)

-active le facteur XIII (XIII a) qui permet de stabiliser le caillot en créant des liaisons covalentes. VOIR SCHEMA



Activer \n Accédez at Windows.

B) L'HEMOPHILIE

1) HISTORIQUE

- Le mot hémophile vient du grec haemo-philia qui se traduit par « attirance pour le sang ». Ceci est en fait un raccourci du mot haemorrhaphilia qui signifie « attirance pour les saignements », L'hémophilie est connue depuis très longtemps mais jusqu'au XIXème siècle son mécanisme de transmission est assez flou:
- Au IIème siècle, dans le Talmud (un recueil de discussion rabbinique) était décrite l'interdiction d'une circoncision 3ème fils d'une famille dont les deux premiers garçons étaient morts d'hémorragie suite à ce geste chirurgical. Des soupçons sur l'existence d'une maladie hémorragique existaient déjà, expliquant que certaines familles avaient le sang très fluide alors que d'autres avaient le sang fermement retenu. Progressivement une idée plus précise du mode de transmission et des conséquences que cette pathologie peut avoir, ont été imposés.
- En 1944 débute la période thérapeutique moderne de l'hémophilie lorsque la chercheuse américaine Judith Pool découvre la possibilité de traiter les hémophiles avec un cryoprécipité plasmatique .
- *En 1952* Rose Mary Biggs différencia l'hémophilie A de l'hémophilie B , causé par le déficit du facteur IX. Elle l'appela « le

facteur Christmas » à l'époque qui était le nom d'un de ses patients.

- Plus récemment le clonage du gène du facteur IX a été réalisé par Choo et ses collaborateurs *en 1982*. Celui du facteur VIII par Gitschier et ses collaborateurs *en 1984*.

- L'hémophilie est baptisée « la maladie des rois », car elle fut ancrée dans de grandes familles royales d'Europe dont la principale est la famille royale de la reine Victoria (1819-1901). Elle était elle-même conductrice et plus de 20 de ses descendants furent hémophiles. Un des plus connu était le tsarévitch Alexis Nikolaievitch (arrière-petit-fils de la reine Victoria). Raspoutine qui était un guérisseur Russe, parvint à soulager de façon assez mystérieuse les maux d'Alexis, et eu surtout l'excellente idée de lui interdire l'aspirine. Cela lui permit de rentrer à la cours impériale comme médecin.

2)DEFINITION / GENERALITE

1. L'hémophilieA est un trouble congénital de la coagulation causé par un déficit en facteur de coagulation VIII (FVIII) (Le déficit provient des mutations génétiques sur le chromosome X qui porte les gènes des facteurs de coagulation.

2. La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances

3. D'après les sondages mondiaux annuels réalisés par la Fédération mondiale de l'hémophilie, on estime que 400 000 personnes dans le

monde seraient atteintes d'hémophilie

4. L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale .

5. L'hémophilie congénitale touche généralement les garçons du fait d'une mutation présente chez la mère (femme conductrice). Toutefois, les gènes *F8* et *F9* sont sujets à de nouvelles mutations, et au total, un tiers de tous les cas sont imputables à une mutation spontanée, et ce, en l'absence d'antécédent familial .

6. Il est essentiel de poser un diagnostic précis de l'hémophilie pour conseiller le bon traitement. L'hémophilie doit être suspectée chez des patients présentant les antécédents suivants :

- apparition fréquente d'ecchymoses dans la petite enfance ;
- saignement « spontané » (saignement sans raison apparente/connue), en particulier dans les articulations, les muscles et les tissus mous ;
- hémorragie après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

7. Dans environ deux tiers des cas, les patients ont des antécédents familiaux de maladie hémorragique

8. Le diagnostic définitif repose sur le dépistage des déficits en facteurs FVIII .

Signes hémorragiques

1. Le phénotype caractéristique de l'hémophilie est la tendance au saignement

2. Alors que les hémorragies se produisent toute la vie, certains enfants

atteints d'hémophilie grave n'ont de symptômes hémorragiques que lorsqu'ils commencent à marcher ou à courir

3. Certaines hémorragies peuvent engager le pronostic vital et nécessitent un traitement immédiat .

3) MODE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE ET DIAGNOSTIC.

- L'hémophilie A est une maladie génétique qui a un mode de transmission récessif lié au chromosome X

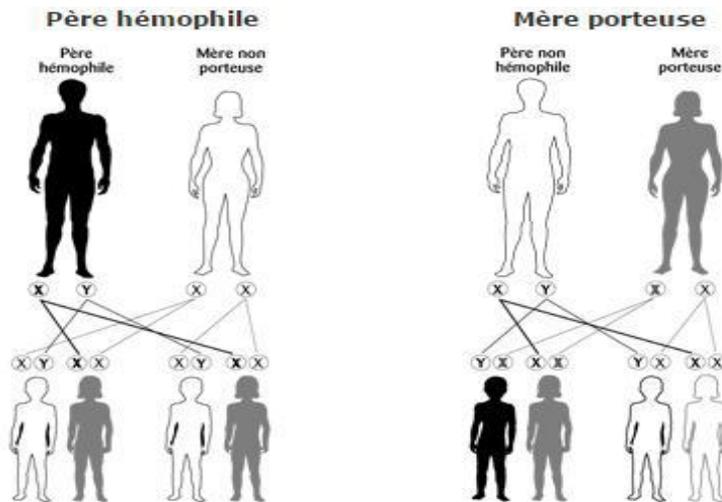
Les femmes sont donc conductrices, c'est-à-dire porteuses asymptomatiques, et les hommes sont atteints. Une femme conductrice a donc un risque sur deux (soit 50% de risque) d'avoir une fille porteuse dans sa descendance directe et un risque sur deux (soit 50% de risque) d'avoir un garçon atteint d'hémophilie. En revanche un hémophile n'aura aucun garçon hémophile mais toutes ses filles seront conductrices de la pathologie.

Il y a souvent une histoire familiale dans l'hémophilie mais il existe tout de même 30% de cas qui sont sporadiques ou de novo.

L'histoire familiale et les antécédents familiaux peuvent aider au diagnostic. L'histoire du patient peut aussi orienter le diagnostic.

Figure 1 : Transmission de l'hémophilie

a/ D'après Fédération Mondiale de l'hémophilie,



b / Seuls les garçons contractent en théorie la maladie.

Les filles conductrices, ayant un gène normal et un gène défectueux sont, dans la majorité des cas, protégées des formes sévères de la maladie et ne présentent aucun symptôme. Cependant, il existe une grande variabilité des taux de FVIII chez ces conductrices. Certaines ont des taux quasi normaux, tandis que d'autres présentent des taux beaucoup plus faibles, proches de ceux des hémophiles, et développent ainsi une forme symptomatique de la maladie : l'hémophilie A de la femme conductrice. En effet, il existe un mécanisme physiologique dans les cellules somatiques des femelles mammifères, par lequel un des chromosomes X est rendu inactif, afin d'égaliser la répartition des gènes efficaces sur les chromosomes sexuels. Cette inactivation du chromosome X, ou

lyonisation, intervenant lors du développement embryonnaire, est à l'origine de la variabilité des phénotypes observés chez les porteuses d'hémophilie.

c/ Le diagnostic clinique d'une hémophilie repose sur l'apparition de syndromes hémorragiques précoces et spontanés, de gravité et d'importance variables.

1. Age et circonstances

Les âges et circonstances de diagnostic ont beaucoup évolué depuis les années 1990. Pour les formes modérées et mineures d'hémophilie, le diagnostic était majoritairement réalisé lors d'événements hémorragiques excessifs, dans 72% et 81% des cas respectivement. Depuis les années 2000, ces circonstances ne représentent plus qu'un tiers des diagnostics, les enquêtes familiales permettant aujourd'hui de dépister la majorité des hémophiles. Pour les formes sévères, 1/3 des diagnostics sont révélés suite à des antécédents familiaux et la majorité suite à des manifestations hémorragiques.

2. Diagnostic pré et post-natal

Depuis la caractérisation du gène F8 (fin des années 1980), l'analyse ADN sur les cellules foetales issues des villosités choriales ou obtenues par amniocentèse permet de réaliser le diagnostic prénatal chez les femmes enceintes, porteuses obligatoires ou possibles de l'hémophilie. Il faut noter que jusqu'en 1970, il était fortement déconseillé aux femmes

porteuses de l'hémophilie d'avoir des enfants. L'arrivée du diagnostic prénatal offre désormais de nouvelles options aux futurs parents: de la possibilité d'interrompre la grossesse, à la planification de la procédure obstétrique adéquate de l'accouchement et la préparation psychologique à avoir un enfant hémophile.

Ces hémorragies qui peuvent survenir dès l'âge de la marche ou après un traumatisme minime se présentent sous différentes formes

a - des hématomes avec des localisations différentes qui peuvent éventuellement se compliquer et mettre en jeu les fonctions vitales. Il peut en effet y avoir des compressions vasculaires provoquant des ischémies ou des compressions nerveuses entraînant des paralysies. Les hématomes du psoas sont une **urgence vitale** et fonctionnelle par sa déperdition sanguine importante. Les hématomes rétro-orbitaires peuvent altérer la fonction oculaire et ceux du plancher buccale entraîner des asphyxies.

B - des ecchymoses qui sont souvent post traumatiques

C - des hémorragies viscérales comme par exemple des hémorragies intra cérébrales.

4) EPIDEMIOLOGIE

- La première étude portant sur l'épidémiologie de l'hémophilie en Algérie a été publiée en 1996, elle recensait 596 hémophiles.
 - **En 2002 :**

une enquête menée dans le but de faire le point sur l'hémophilie en Algérie a recensé 1128 hémophiles, 72% d'entre eux étaient au stade d'arthropathie chronique avec des séquelles orthopédiques majeures. Cette enquête a également permis d'évaluer la sévérité de le handicap moteur de ces patients, sur les 344 patients avec un handicap moteur, près de 70% d'entre eux nécessitaient l'aide d'une tierce personne pour les activités quotidiennes.

La prévalence de l'hémophilie, en Algérie, est passée de 3.25/100 000 habitants, en 2000, à 3.76/100 000 habitants, en 2006 puis à 4.1/100 000 habitants.

En 2008,2009dans le but de hiérarchiser les actes de chirurgie orthopédique, une étude rétrospective multicentrique nationale, a été faite. Elle a permis de :

- évaluer 656 hémophiles parmi lesquels 49.6% présentaient une indication à la chirurgie orthopédique,
- montrer l'étendue des lésions articulaires : les enfants âgés de 5 ans ou moins présentaient déjà une atteinte articulaire avancée, un geste de chirurgie orthopédique était indiqué chez des enfants âgés de 10 ans et tous les hémophiles sévères adultes nécessitaient une prothèse au niveau d'au moins une articulation

- En 2010

- une étude dans le but d'évaluer le degré de l'atteinte orthopédique a porté sur 216 patients : 50 ont été évalués sur le plan orthopédique : ils présentaient
 - un score clinique (selon le score PedNet) moyen de 27.6/patient avec un maximum à 78
 - un score radiologique (selon le score de Pettersson) moyen de 35.2 avec un maximum à 91,
 - tous présentaient au moins une indication à la chirurgie et 13 avaient subi un acte de chirurgie orthopédique.
 - 38 étaient sous traitement à la demande (TAD) et 12 sous prophylaxie secondaire.
- / En 2012, l'Algérie comptait 1435 hémophiles.
- / En 2014 ,ils étaient 1943dont 83% d'hémophilesde type Aet 17%

5) MANIFESTATION CLINIQUE ;

La classification biologique, importante dans la décision thérapeutique se définit donc de la façon suivante :

HEMOHILIE A ;

HEMOPHILIE SEVERE	Taux de facteur VIII inférieur à 1%
HEMOPHILIE MODEREE	Taux de facteur VIII compris entre 1% et 5%
HEMOPHILIE MINEURE	Taux de facteur VIII compris entre 5% et 40%

1. Sévérité

- La classification de l'hémophilie A dépend de sa sévérité, associée proportionnellement au déficit en facteur. Plus le taux d'activité du facteur est bas, plus le phénotype de la maladie sera marqué avec des saignements spontanés et prolongés plus fréquents. La sévérité de la maladie conditionne ainsi la fréquence des manifestations cliniques et leur type d'apparition: spontané ou secondaire à un traumatisme
- Les formes mineures et modérées d'hémophilie, dont les saignements peu fréquents surviennent surtout après des traumatismes ou chocs, se distinguent alors des formes sévères. Pour ces dernières, les saignements sont fréquents, 1 à 2 fois par semaine, et se manifestent spontanément ou après un traumatisme minime. Ils sont d'autant plus graves qu'ils peuvent passer inaperçus selon leur localisation.
- Il est important de noter l'hémophilie n'est pas une maladie évolutive : elle reste identique tout au long de la vie quelle que soit

sa sévérité.

2. Manifestations cliniques

- Les symptômes classiques de l'hémophilie A sont la formation spontanée d'ecchymoses et d'hématomes, des saignements excessifs après une intervention chirurgicale ou un traumatisme même mineur, et l'apparition de saignements spontanés dans les articulations et tissus mous. Les manifestations hémorragiques se produisent tout au long de la vie, avec l'apparition des premiers épisodes dès le plus jeune âge, parfois même en période néonatale, notamment en cas de circonstances obstétricales traumatiques avec extraction instrumentale. En dehors de cette situation clinique particulière, au cours de laquelle jusqu'à 20% des cas d'hémophilie sévère sont diagnostiqués, les premiers hématomes et ecchymoses apparaissent généralement dès l'apprentissage de la marche pour les hémophiles sévères. Les hémophiles mineurs sont souvent exempts de symptômes tant qu'ils ne sont pas confrontés à un acte chirurgical ou traumatique.

3. Espérance de vie

- Avant l'arrivée des premiers facteurs de coagulation dérivés du plasma, l'espérance de vie d'un patient hémophile n'excédait pas 30 ans. La disponibilité des traitements, dans les pays développés, a permis à partir des années 1960, d'augmenter l'espérance de vie jusqu'à 60 ans. Cependant, cette évolution favorable a été ralentie

dans les années 1970-80 par l'émergence des infections virales (VIH, VHC et VHB), et le fait qu'à cette période, les facteurs anti-hémophiliques (FAH) étaient d'origine plasmatique. Une étude canadienne a d'ailleurs comparé les taux de mortalité des patients atteints du VIH à ceux de patients exempts d'infection, sur 20 ans (1982-2003). On y constate une durée médiane de survie du groupe infecté par le VIH de 15 ans, comparée à plus de 20 ans (médiane non atteinte lors de l'analyse) pour les patients non infectés

- il apparaît que les progrès médicaux ont permis de changer le profil de l'hémophile, qui est désormais considérée comme une maladie chronique et n'engage plus systématiquement le pronostic vital des patients. Depuis 1992, avec l'utilisation de produits plus sûrs contrôlant le risque de transmission infectieuse, l'espérance de vie des patients hémophiles, même si elle reste diminuée, se rapproche nettement de celle de la population générale. Par ailleurs, devant une population vieillissante, les professionnels de santé se retrouvent confrontés à de nouvelles comorbidités liées à l'âge telles que les maladies cardiovasculaires, rénales et les cancers.

6) LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE

- De cette pathologie peut découler plusieurs complications.
- Ces complications nécessitent une prise en charge urgente afin de les réduire.
- Elles peuvent atteindre des tissus différents comme l'os, le cartilage

ou le muscle, Il y a donc des complications touchant l'appareil locomoteur avec les complications articulaires qui dominent la maladie, En voici les principales :

- - la synovite : après une hémarthrose aiguë, la membrane synoviale s'enflamme et se remplit de sang. De ce fait elle devient extrêmement fragile et la synoviale s'hypertrophie et devient douloureuse.
- - l'arthropathie hémophilique chronique. Elle se localise principalement au niveau des articulations du genou, de la cheville et du coude, mais aussi de la hanche et de l'épaule. Cette complication a deux concepts identifiés dans la destruction du cartilage. La théorie synoviale, qui est donc dans la continuité de la synovite.
- -L'hémosidérine, produit de destruction du sang par les macrophages, pénètre la synoviale, et provoque donc une synovite. Les cellules inflammatoires produisent des enzymes protéolytiques et qui ont une activité catabolique. Le cartilage est donc déformé, et subit des contraintes mécanique et est détruit petit à petit.Parallèlement il existe la théorie cartilagineuse. En fait le contact direct du sang sur les chondrocytes déséquilibre la croissance du cartilage. Dans ce déséquilibre prédomine l'inhibition de la synthèse des protéoglycanes indispensables à la synthèse du cartilage. Il en découle une fragilisation du tissu cartilagineux et

donc une destruction.

- - des pseudotumeurs qui sont des collections de sang vieilli localisés dans les tissus mous. Cette affection peut devenir volumineuse et comprimer les régions vasculonerveuses adjacentes. De plus elles peuvent entraîner des fractures pathologiques.
- - des fractures articulaires : l'arthropathie hémophilique chronique majore le risque de fracture articulaire.
- - des hématomes des loges musculaires inextensibles comme au niveau de l'avant-bras, avec des compressions vasculonerveuses entraînant des syndromes de Volkman.
- - Nous trouvons également des complications hémorragiques sévères comme des hémorragies neurologiques telles que des hématomes extra duraux et les hématomes du psoas qui représentent une **urgence absolue**.
- - Pour finir il existe des complications concernant le traitement anti hémophilique : **INHIBITEURS**
- - Physiologiquement, il s'agit d'anticorps anti-FVIII, IgG1 et IgG4, qui neutralisent l'activité coagulante du FVIII de substitution injecté au patient. Touchant jusqu'à 30% des hémophiles A sévères non préalablement traités, le risque est 4 fois plus élevé chez les hémophiles sévères par rapport aux hémophiles mineurs /modérés.
- - L'apparition d'inhibiteurs se manifeste dans les 100 premiers jours d'exposition (JCPA), généralement avant le 20ème JCPA, et

rarement après le 75ème., avec un pic d'apparition entre le 10ème et 15ème jour. La détection est assurée par la méthode de Bethesda modifiée par Nijmegen, qui permet de déterminer leur concentration, ou titre (exprimé en Unité Bethesda, UB) . Les inhibiteurs sont classés selon deux caractéristiques: leur titre et le déclenchement ou non d'une réponse anamnestic. On distingue ainsi les inhibiteurs à titre élevé, dépassant 5 UB et neutralisant rapidement le FVIII, des inhibiteurs à faible titre, dont la concentration est inférieure à 5UB. La réponse anamnestic est la réponse du système immunitaire, déclenchée par la mémoire de l'exposition initiale aux concentrés de facteur, lorsque le patient y est exposé une nouvelle fois. On parle d'inhibiteurs « forts » ou « faibles » répondeurs (réponse immunitaire forte ou faible en fonction de la rapidité de fabrication d'inhibiteurs lorsque le patient est exposé à nouveau au traitement.

- De façon générale, les inhibiteurs à titre élevé, sont associés à une réponse immunitaire forte. A l'inverse, une réponse immunitaire faible est souvent observée avec les inhibiteurs à faible titre. La complexité du développement d'inhibiteurs est liée au fait que ses facteurs de risque, permettant idéalement sa prévention, sont multiples et encore controversé.
- - les inhibiteurs chez un hémophile est actuellement la complication majeure du traitement .Ce sont en fait des anticorps que l'organisme

du patient va fabriquer pour combattre les molécules du traitement .
Ce dernier ne fonctionne donc plus. Il faut rechercher la présence d'inhibiteur chez un hémophile pour lequel le traitement s'avère inefficace. Dans la majorité des cas les inhibiteurs se présentent lors des 75 premières expositions aux traitements par concentrés de facteurs, le risque étant plus accru entre le 10ème et 20ème traitement. Environ 20 à 30% des hémophiles A développent des inhibiteurs contre 1 à 6% des hémophiles

- Il faut donc contrôler de manière régulière, l'apparition d'inhibiteurs chez un patient hémophile.
- - les complications infectieuses, dont surtout les virus VHB, VHC et VIH. En effet dans les années 1980 et au début des années 1990, de nombreux hémophiles ont été contaminés par ces virus via les injections de traitements anti hémophiliques. A partir de là des produits plus sécuritaires ont été mis en place et une surveillance drastique régit la fabrication de ces traitements qui sont réalisés soit à partir de plasma humain soit de synthèse par génie génétique.

7) DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ;

-Le diagnostic biologique est évoqué devant la mise en évidence de l'allongement d'un test de coagulation *in vitro* appelé temps de céphaline activée (TCA).

- Le diagnostic est ensuite confirmé par un dosage abaissé du facteur VIII
- La détermination du taux de facteur permet de classer les hémophilies

selon une échelle de sévérité : il existe en effet une très bonne corrélation entre le taux de facteur et l'intensité des signes cliniques hémorragiques.

- Les hémophilies sont ainsi classées en formes sévères, modérées et mineures en fonction des taux de facteur VIII

- Les hémophiles sévères ont des taux de facteur VIII à 1 %.

- Les hémophiles dits modérés ont des taux compris entre 1 % et 5% tandis que les hémophiles mineurs ont des taux de facteur compris entre 6% et 40%. Les formes sévères et mineures représentent chacune 40% des formes d'hémophilie, les formes modérées constituant les 20% restants.

A/DIAGNOSTIC EN LABORATOIRE

1. Il est essentiel de poser un diagnostic correct pour que le patient reçoive le traitement dont il a besoin. Dans différents troubles de coagulation, les symptômes peuvent être très semblables

. 2. Ce n'est que grâce à l'appui d'un service de laboratoire complet et précis, qu'il est possible de poser un diagnostic exact. Pour ce faire, le laboratoire doit respecter des

- connaissance et expertise en matière de tests de coagulation
- utilisation de matériel et de réactifs appropriés ;

• B / PRINCIPES DE DIAGNOSTIC

1. Comprendre les caractéristiques cliniques de l'hémophilie et la pertinence du diagnostic clinique.

2. Utiliser les tests de dépistage pour identifier la source possible du

saignement, par exemple, la numération plaquettaire et le temps de saignement TS ou d'autres tests de dépistage de la fonction plaquettaire, du temps de prothrombine (TP) et de la détermination du temps de thromboplastine partielle activée (APTT), plus souvent appelé temps de céphaline activé (TCA) .

3. Confirmer le diagnostic par des dosages de facteurs et d'autres investigations spécifiques approprié

ASPET TECHNIQUE/ Préparation des patients avant le prélèvement d'un échantillon sanguin ;

1. Les patients ne doivent pas nécessairement être à jeun avant un prélèvement sanguin visant à déceler de possibles troubles de la coagulation, même si un excédent de lipides peut fausser les résultats de certains analyseurs automatiques

. 2. Les patients doivent éviter de prendre des médicaments susceptibles d'influencer les résultats des tests tels que l'aspirine, qui peut avoir d'importantes répercussions sur la fonction plaquettaire, et de prolonger le temps de saignement ou le temps d'arrêt de l'hémorragie

3. Les patients doivent éviter de pratiquer des exercices exténuants immédiatement avant la ponction veineuse.

4. Si un patient est particulièrement angoissé par le prélèvement d'échantillon, les taux du facteur VIII et du facteur VW peuvent

provisoirement augmenter

PRELEVEMENT DE L ECHANTILLON/

1. L'échantillon doit être prélevé conformément aux lignes directrices standards.
2. L'échantillon doit, de préférence, être prélevé à proximité du laboratoire pour assurer un transport rapide.
3. Les échantillons doivent être testés dans les quatre heures suivant le prélèvement.
4. Les résultats des tests peuvent changer selon les conditions de stockage des échantillons. Des températures plus élevées ($> 25\text{ °C}$) provoquent une perte de l'activité du facteur VIII à mesure que le temps s'écoule, alors que le stockage des échantillons dans le froid (de $2\text{ à }8\text{ °C}$) provoque une activation par le froid l'échantillon doit donc être conservé à des températures variant de 20 °C à 25 °C si possible, mais pendant moins de quatre heures
5. La ponction veineuse doit être franche, et l'échantillon doit être prélevé dans la minute qui suit l'application du garrot sans stase veineuse prolongée.
6. Le sang doit être extrait dans une seringue plastique ou un dispositif de prélèvement à vide. L'aiguille doit être de calibre 19 à 21 pour les adultes et de 22 à 23 pour les jeunes enfants. Le prélèvement par des cathéters

veineux périphériques ou des cathéters veineux centraux non héparinisés peut être efficace pour de nombreux tests de l'hémostase

. 7. Il faut éviter d'utiliser le sang prélevé sur un cathéter permanent pour effectuer les tests de coagulation.

8. Il faut également éviter de faire mousser l'échantillon sanguin. Il est souvent utile de jeter les deux premiers millilitres de sang prélevés.

9. L'échantillon doit être prélevé dans des tubes de citrate contenant une solution aqueuse de dihydrate de citrate trisodique de 0,105 à 0,109 M (concentration : 3,2 %), qui maintient la proportion du sang par rapport au citrate à 9 pour 1. Si le tube contient moins de 80 % de volume cible, les résultats peuvent être affectés de façon négative. Une teneur plus élevée de citrate trisodique de 3,8 % n'est plus recommandée

10. Le mélange avec la solution de citrate doit être effectué avec rapidité et précision, et ce, par inversion délicate.

11 . Si l'échantillon ne peut pas être traité dans les quatre heures suivant le prélèvement, le plasma pauvre en plaquettes (PPP) peut être congelé à -30 °C et stocké pendant quelques semaines, ou jusqu'à six mois s'il est stocké à -70 °C. Le stockage à -20 °C n'est généralement pas approprié.

12 . Les échantillons congelés doivent être décongelés rapidement pendant quatre à cinq minutes à 37 °C pour éviter la formation de cryoprécipité

EXAMENS DE LABORATOIRE/

A. Le Temps de Céphaline avec Activateur : TCA

Il s'agit du temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes recalcifié en présence de phospholipides (PL), substitut des plaquettes sanguines, et aires d'activation du système contact.

La céphaline comporte d'une part des PL d'origine animale ou végétale et un activateur de la phase contact qui peut être particulaire (Kaolin le plus souvent) ou soluble (silice, acide ellagique). Lorsque l'activateur est le kaolin, le TCA est alors appelé TCK.

Certains activateurs sont plus particulièrement utilisés pour :

- la surveillance d'un traitement par HNF (heparine non fractionnée)
- le dépistage d'un Ac anti-phospholipide (ex : PTTLA : Partial Thromboplastin Time Lupus Anticoagulant

La nature chimique ainsi que la concentration en PL est variée d'une céphaline à l'autre ce qui explique la différence de sensibilité des tests en particulier aux anticoagulants circulants de type lupique

La concentration en PL des céphalines est dans tous les cas beaucoup plus faible que dans la thromboplastine

Ce test explore les facteurs de la voie intrinsèque (Prékallicréine, kininogène de haut poids moléculaire, XII, XI, IX, VIII) et les facteurs de la « voie commune » (X, V, II, fibrinogène).

• Les « objectifs » du TCA :

- rechercher un trouble de l'hémostase (voie intrinsèque)

- i. - surveiller un traitement par HNF
- ii. - rechercher un ACC

Ce test comporte plusieurs temps :

- i. - incubation à 37 °C, 2 à 5 mn selon les réactifs du plasma (100 µ L) et du mélange céphaline et activateur (100 µL)
- ii. - ajout du chlorure de calcium (0.025 M, 100 µL) (=To),
- iii. -génération de thrombine et apparition du caillot de fibrine

Le TCA du patient est comparé à un TCA témoin qui correspond au temps moyen, obtenu à partir d'un pool de plasma de 30 sujets témoins

Le résultat s'exprime en ratio :

$$\text{TCA}_{\text{patient}} / \text{TCA}_{\text{témoin}}$$

Ce ratio varie en fonction de l'âge :

- de 0 à 1 mois □ ratio < 1,6
- de 1 à 3 mois □ ratio < 1,5
- de 3 mois à 16 ans □ ratio < 1,3
- après 16 ans □ ratio < 1,2

B. LE TEMPS DE QUINCK: TQ

Il s'agit du temps de coagulation à 37 °C, d'un plasma citraté pauvre en plaquettes (100 µL), en présence de thromboplastine (200 µL) (= mélange de PL et de facteur tissulaire) et de calcium.

Les PL y sont en excès (ce qui explique que lorsqu'un Ac anti-phospholipide est présent, il est neutralisé par ces phospholipides en excès et ne modifie pas le TQ)

Le réactif contient en plus du polybrène (inhibiteur de l'héparine), ce qui explique que le TQ n'est pas allongé par un traitement par héparine aux posologies pharmacologiques.

Ce test explore la voie extrinsèque (VII) et la voie commune (X, V, II, fibrinogène).

Il n'est pas modifié pour des taux de fibrinogène compris entre 0.6 et 6 g/L.

Les « objectifs » du TQ :

- rechercher une anomalie de l'hémostase (voie extrinsèque)
 - i. - évaluation du degré d'insuffisance hépato-cellulaire
 - ii. - surveillance d'un traitement par AVK.

Ce test comporte plusieurs temps :

1. incubation à 37 °C du plasma + thromboplastine, pendant 4 min.
2. ajout de calcium (=To), génération de thrombine et apparition du caillot de fibrine.

NB : certains réactifs sont constitués de thromboplastine calcique.

Il existe 3 façons différentes d'exprimer le résultat :

1. le Temps de Quick, exprimé en seconde par rapport au temps d'un témoin
2. le Taux de Prothrombine (TP) exprimé en pourcentage par rapport à la normale. La norme : TP > 70%
3. Cette « conversion » se fait grâce à une droite dite de « Thivolle » :
 - mesure du TQ d'un plasma témoin pur puis dilué au 1/2, 1/4 : report sur un

graphique des temps qui permettent de faire correspondre le TP associé :

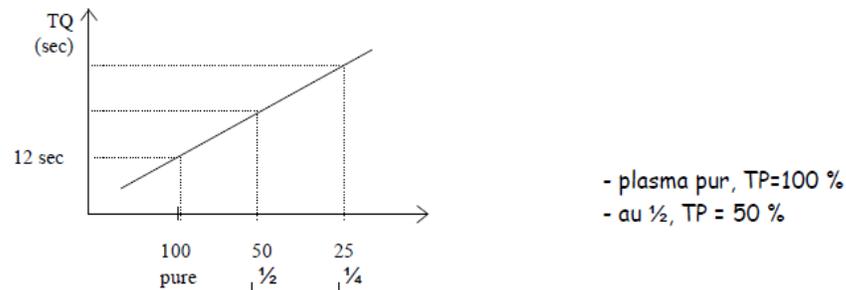


Fig1. droite de Thivolle : en reportant le TQ du patient sur cette droite il en est déduit le TP correspondant.

3. l'INR (International Normalized Ratio) pour la surveillance d'un traitement par AVK ; l'objectif étant de réduire les variations liées, aux différentes thromboplastines utilisées.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ}_{\text{patient}}}{\text{TQ}_{\text{témoin}}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI = Index de Sensibilité Internationale, variable selon le réactif utilisé.

Le diagnostic biologique d'une hémophilie A est caractérisé par les signes suivants :

- un TS normal
- un nombre de plaquettes normal
- un TP normal
- un TCA allongé.

C- DOSAGE biologique DU FACTEUR VIII

- Le diagnostic d'une hémophilie A repose sur la mise en évidence d'un déficit isolé en FVIII. Le dosage du FVIII peut être réalisé selon deux méthodes

Biologiques: une méthode dite « chronométrique » et une méthode dite « amidolytique » ou « chromogénique ».

- Ces deux méthodes sont très différentes et complémentaires. Actuellement, en France, la méthode chronométrique est la plus répandue dans les LBM. Le dosage chronométrique du FVIII repose sur la mesure d'un TCA.
- Ce test est effectué sur le plasma du malade dilué mélangé à un plasma déficient en FVIII. Il présente des performances variables, selon les réactifs utilisés.
- Outre les caractéristiques de l'activateur utilisé pour le TCA, la nature des phospholipides et plasma déficient en FVIII sont des paramètres déterminant dans les performances de l'analyse. Le dosage chromogénique du FVIII est fondé sur la mesure de l'activité enzymatique d'un facteur de la coagulation sur un substrat chromogène ;
- Les deux méthodes, chronométriques et chromogéniques, sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances notamment dans les formes modérées et mineures d'hémophilie A (30 % des cas)².
- La discordance la plus fréquemment observée est un taux de FVIII, au moins 2 fois supérieur par méthode chronométrique que par méthode chromogénique. Plus rarement (30 % des cas discordants), une discordance inverse peut être observée.

- L'activité du FVIII déterminée par méthode chromogénique semble la mieux corrélée aux phénotypes hémorragiques des patients, hémophiles modérés ou mineurs.
- Au moment du diagnostic de l'hémophilie A, il est donc intéressant de disposer de ces deux méthodes de dosage du FVIII
- Le dosage immunologique du FVIII est également réalisable mais peu fait en pratique courante. La méthode a été classiquement décrite pour différencier les déficits quantitatifs (*Cross Reacting Material negative* ou CRM-) des déficits qualitatifs (*Cross Reacting Material positive* ou CRM+).
- Actuellement, peu de laboratoires d'analyse réalisent ce dosage
- Quelle que soit la méthode de dosage, les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, notamment un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent masquer un déficit en FVIII. D'autres circonstances peuvent entraîner des variations et les tests doivent donc être répétés en cas de forte suspicion clinique (VOIR SCHEMAS)

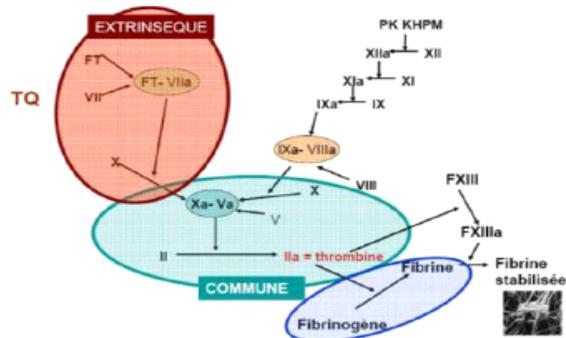
Temps de Quick

- **Différentes expressions**
 - Temps de Quick (s)
 - **Taux de Prothrombine** en % par rapport à la droite de Thivolle
 - **INR** tenant compte de la sensibilité des thromboplastines utilisées (ISI)

- **Causes d'un allongement isolé du Temps de Quick:**

- Anomalie congénitale (exceptionnelle):
 - Déficits congénitaux en facteur VII
- Anomalie acquise (cas le plus fréquent):
 - Atteinte hépatique
 - Avitaminose K
 - Traitement par les Avk

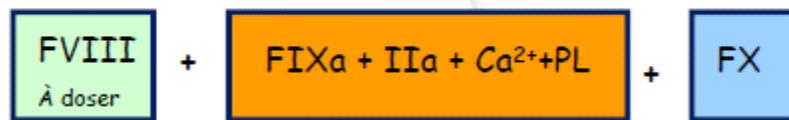
- **Confirmation par le dosage des facteurs (FV, FII, FVII ou FVII+X)**



Au laboratoire

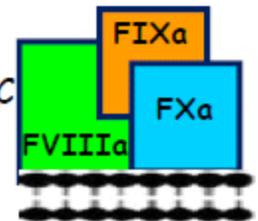
- déterminer le temps de Quick témoin (s)
- Déterminer les valeurs de référence (TP>75%)
- connaître l'isi de la thromboplastine utilisée
- connaître la sensibilité de la thromboplastine utilisée au déficit en facteur de la voie extrinsèque (FVII notamment)

Dosage chromogénique du FVIII



- Activation du FVIII par la IIa
- FXa généré proportionnellement au FVIII

1/ Incubation 5min à 37°C



2/ Incubation 5min à 37°C

Mesure de la densité optique

- insensible à l'héparine
- insensible au ACC lupique
- avec meilleur CV
- plus coûteux

8) TRAITEMENT DE L'HEMOPHILIE :

8/A SOINS GÉNÉRAUX ET PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE A

8.1 Principes des soins

1. Les soins visent principalement à prévenir et à soigner l'hémorragie en apportant le facteur de coagulation déficient.
2. La prise en charge des hémophiles est meilleure dans des centres de soins
3. Les hémorragies doivent être soignées le plus rapidement possible, de préférence dans les deux heures. En cas de doute, il faut substituer rapidement
4. Afin de faciliter une bonne prise en charge dans les cas urgents, tous les patients doivent avoir à leur disposition un document facilement accessible sur lequel figurent le diagnostic, la gravité du trouble de coagulation, la présence ou non d'un inhibiteur, le type de médicament prescrit, la posologie initiale de produits anti hémophiliques en cas de saignement aigu, modéré et léger et les coordonnées du médecin/centre de soins traitant

5. Les veines doivent être traitées avec précaution. Elles constituent le lien vital d'un hémophile
6. Les traitements complémentaires peuvent servir à maîtriser le saignement
7. Il est possible de prévenir les hémorragies grâce au remplacement prophylactique du facteur antihémophilique

8.2 Prise en charge globale

1. Les soins intégrés favorisent la santé physique et psychosociale ainsi que la qualité de vie tout en réduisant la morbidité et la mortalité
2. L'hémophilie est une maladie rare qui est complexe à diagnostiquer et à prendre en charge. Les soins optimaux de ces patients, notamment ceux atteints des formes

Graves de la maladie, ne se limitent pas uniquement au traitement de l'hémorragie.

3. Pour améliorer la santé et la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie, il convient notamment d'accorder la priorité à
 - la prévention des hémorragies et des lésions articulaires
 - la prise en charge des complications
 - les lésions articulaires et musculaires et les autres séquelles de l'hémorragie
 - le développement de l'inhibiteur
 - la (ou les) infection(s) virale(s) transmise(s) par des produits sanguins
 - la prise en compte de la santé psychosociale,

4. Équipe pluridisciplinaire ;

1/ Pour mieux répondre aux vastes besoins des personnes atteintes d'hémophilie et de leurs familles, une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé doit prodiguer des soins de manière coordonnée, conformément à des protocoles de pratique médicale reconnus et à des recommandations nationales de traitement .

2/ L'équipe de soins intégrés doit être multidisciplinaire par nature, et savoir accorder une attention particulière à la santé physique et psychosociale des patients et de leurs familles. L'équipe de base doit être composée des membres suivants :

- un responsable médical (de préférence un pédiatre ou un hématologue pour les adultes).
- un coordonnateur des soins infirmiers.
- un spécialiste de l'appareil locomoteur (physiothérapeute, spécialiste en médecine physique, orthopédiste, rhumatologue).
- un technicien de laboratoire.
- un spécialiste de la douleur un dentiste un spécialiste des maladie infectieuse un immunologiste un gynécologue/obstétricien

8.3 Santé et activité physique

1. Il convient d'encourager l'activité physique pour améliorer la condition physique et le développement neuromusculaire normal en se concentrant sur le renforcement musculaire, la coordination, la condition physique générale, le fonctionnement physique, le poids corporel et l'estime de soi.

2. Il est conseillé de pratiquer des sports sans contact comme la natation, la marche, le golf, le tir à l'arc, le vélo, l'aviron, la voile et le tennis de table.
3. Le patient doit consulter un spécialiste de l'appareil locomoteur avant de pratiquer des activités physiques.

8.4 Traitement de substitution prophylactique

1. La prophylaxie prévient les hémorragies et la destruction articulaire et doit être le but de la thérapie visant à préserver une fonction musculo-squelettique normale.
- 2 Pour les patients aux prises avec des hémorragies répétées, notamment dans les articulations cibles, la prophylaxie à court terme pendant quatre à huit semaines peut être utilisée pour interrompre le cycle de saignement
3. La prophylaxie ne réverse pas les lésions établies des articulations , toutefois, ce traitement préventif permet de décroître la fréquence des saignements, de ralentir la progression de la maladie articulaire et d'améliorer la qualité de vie.

8.5 Traitement à domicile

1. S'il y a lieu et dans la mesure du possible, les personnes atteintes d'hémophilie doivent être prises en charge à leur domicile.
2. Le traitement à domicile permet de disposer immédiatement des facteurs de coagulation et d'assurer par conséquent un traitement précoce optimal, ce qui réduit la douleur, les dysfonctionnements et l'incapacité

à long terme et diminue considérablement le nombre des admissions hospitalières dues aux complications .

3. Le traitement à domicile doit faire l'objet d'une étroite surveillance par l'équipe de soins intégrés et ne doit débiter qu'après une sensibilisation et une formation adéquates.

8.6 Surveillance de l'état de santé et résultat

1. L'évaluation systématique régulière au moins tous les douze mois assure une surveillance longitudinale de chaque patient et permet de déceler des problèmes nouveaux ou possibles dès les premières manifestations de la maladie afin de modifier ou d'adapter les schémas thérapeutiques

2. Les patients doivent rencontrer l'équipe multidisciplinaire après chaque épisode hémorragique grave.

8.7 Prise en charge de la douleur

1. 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 :

1. En général, aucun antalgique n'est prescrit

2. 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

1. 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.

2. Il convient d'utiliser, entre autres, des compresses froides, l'immobilisation, les attelles et les béquilles .

3. Le traitement comprend la formation fonctionnelle, les adaptations et l'analgésie adéquate.

4. Les inhibiteurs COX-2 jouent un rôle plus important dans ce cas.

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 produit de libération rapide est utilisé plus de quatre fois par jour

8/B L'EVOLUTION DES TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILIE.

- Les premiers essais par transfusions dans les années 1940 ont apporté un progrès considérable, mais c'est en 1964 que le cryoprécipité (élaboré par Judith Pool), beaucoup plus riche en facteurs de coagulation, va apporter un changement flagrant dans la thérapeutique et dans le mode de vie des hémophiles. C'est à partir de là que l'évolution des traitements anti hémophilique va s'accélérer.
- A partir de la fin des années 1960 et des débuts des années 1970, ont été élaborés des concentrés de facteur VIII et IX.
- En 1990 à l'aide de procédés modernes d'inactivation virale et de nano filtration, l'utilisation de concentrés de facteurs est devenue plus sécuritaire et a permis de stopper les transmissions de virus qu'il pouvait y avoir auparavant. En effet les concentrés hautement purifié de facteur VIII ont vu le jour en 1987, pour finir, les traitements de synthèse qu'on appelle recombinants et obtenus par génie génétique sont apparus en 1993 pour le facteur VIII et Depuis 1995, la pharmacovigilance a instauré une traçabilité des médicaments dérivés du sang qui s'étend de leur fabrication jusqu'à leur administration.
 - Donc à l'heure actuelle, on trouve différents produits anti hémophiliques sur le marché, soit des recombinants, soit des plasmatiques. Ils sont à dispensation hospitalière et couteux.

FACTEUR VIII ANTI HEMOPHILIQUE A

PLASMATIQUES

FACTANE®

OCTAFIX®

MONONINE®

RECOMBINANTS

ADVATE®

KOGENATE®

HELIXATE®

OCTANE®

REFACTO®

NOVOEIGHT®

- La posologie des facteurs plasmatiques et recombinants dépend :

1) De leur durée de vie : 8 heures pour le facteur VIII

2) De la cinétique propre à chaque patient avec taux de récupération à réaliser lors du diagnostic.

3) De la gravité de l'accident hémorragique et de sa localisation.

4) Par exemple : Pour un traumatisé crânien : 50U/kg pour le facteur VIII

Pour une hémarthrose constituée : 20 à 30U/kg pour le facteur VIII

5) Le nombre d'injection est décidé de façon individuelle en fonction de la localisation de l'accident hémorragique et de sa gravité.

Ces traitements peuvent être administrés à la demande ou de façon prophylactique, c'est-à-dire que les patients s'administrent de façon

régulière le traitement (2 à 4 fois par semaine) afin de passer d'une hémophilie sévère à une hémophilie modérée.

Le but est de prévenir complètement les hémarthroses spontanées et d'abaisser l'incidence de celles traumatiques à moins de deux par an.

Cela permet d'améliorer la qualité de vie des hémophiles. La coordination médicale pour l'étude et le traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles proposent un schéma par palier.

Par exemple / pour ce qui concerne le facteur VIII, la posologie au premier palier est de 50 UI/kg une fois par semaine, puis de 30UI/kg deux fois par semaine au second palier. Le troisième palier comporte une injection à 25UI/kg à J1 et J3, une injection à 30UI/kg à J5 ou d'une injection de 30UI/kg toutes les 72 heures.

Pour finir il y a un 4ème palier défini par une injection de 25 UI/kg toutes les 48 heures.

En fait en cas de survenue de deux hémarthroses en moins de 6 mois, il est proposé au patient de passer au palier supérieur. La COMETH définit donc des protocoles en France mais des schémas différents sont proposés à l'étranger.

- -Les traitements par facteur VIII plasmatiques et recombinants ne conviennent pas aux patients ayant développé des inhibiteurs Dans ce cas-là on utilise une autre classe de traitement appelée facteurs activés ou **agents by passant**. Ils sont au nombre de deux.

a) Le **FEIBA**® (factor eight inhibitor bypassing activity): mélange de

facteurs de coagulation déjà activés : facteur II activé, facteur VII activé et facteur IX activé et de phospholipides. Il est d'origine plasmatique et a subi une inactivation virale par chauffage à la vapeur.

b) Le **NOVOSEVEN®** : facteur VII recombinant activé. Après avoir été injecté à un patient hémophile il se fixe de façon aspécifique à la surface des plaquettes, où il participe et favorise à la production massive de thrombine.

- Ces deux médicaments permettent donc, à une posologie adaptée en fonction de la gravité des symptômes de prendre en charge des patients hémophiles ayant développé une allo-immunisation. voir tableaux)

Spécialité (DCI)	Origine	Etapas Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI/mg)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Voie d'administration	Laboratoire
FEIBA® Complexe prothombique activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIII ^c)	Plasmatique	Pasteurisation Nanofiltration 35 nm	20	500	Poudre	EPPI système de transfert sans aiguille Baxject I HI FLOW	IV	Shire Takeda
				1 000				
NovoSeven® eptacog alpha (FVII activé)	Recombinant Cellule CHO	Traitement SD	1	1 mg	Poudre	EPPI adaptateur sans aiguille	IV	Novonordisk
			2	2 mg				
			5	5 mg				
			8	8 mg				
HEMLIBRA® emicizumab	Anticorps monoclonal Humanisé bi-spécifique Cellule CHO	NR	1	30 mg	Solution prête à l'emploi	Kit avec seringue et aiguilles	SC	Roche
			0,4	60 mg				
			0,7	105 mg				
			1	150 mg				

(Principales caractéristiques de médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur)

Spécialité (DCI)	Indication de l'AMM
<p>FEIBA® Complexe prothrombique activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIIIc°)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en FVIII chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur contre le FVIII. - En cas d'échec de traitement par le facteur VIIa dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en FIX chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur contre le FIX. - En prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le FVIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le FIX, après échec par le facteur VIIa.
<p>NovoSeven® Eptacog alpha (FVII activé)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des accidents hémorragiques survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour : <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteur dirigé contre le FVIII ou le FIX de titre > 5 UB. • Patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnesticque à l'administration de FVIII ou de FIX est prévisible. • RTU pour le traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteur hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique
<p>HEMLIBRA® emicizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti FVIII. Peut être utilisé dans toutes les tranches d'âges. Absence de données pour les patients < 1 an.

(Principales indications des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur)

	Hémophilie A
Palier 1	50 UI/kg 1 fois par semaine
Palier 2	30 UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes)
Palier 3	Soit 30 UI/kg 3 fois par semaine (jours fixes) Soit 30 UI/kg toutes les 72 heures (tous les 3 jours)
Palier 4	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures

(Schéma Thérapeutique De La Prophylaxie Longue Durée Précoce Et Progressivement Intensifiée)

Traitement de l'hémophilie A sévère :

Modalité de traitement : A la demande et prophylaxie

Deux modalités de traitement sont considérées en hémophilie : à la demande, qui correspond à un traitement curatif ponctuel et la prophylaxie, qui est un traitement préventif

a) Le traitement à la demande

Il s'agit d'une modalité de traitement curative, qui consiste à administrer du FVIII uniquement lors d'un accident hémorragique. L'efficacité est « immédiate », en arrêtant le saignement et limitant ses conséquences directes. Il n'y a cependant aucun effet prolongé, et la répétition du saignement ne peut pas être empêchée. Comme les degrés de sévérité et états cliniques sont caractéristiques d'un patient, la Fédération Mondiale de l'Hémophilie recommande des intervalles de doses et des durées de traitement assez grands qui sont à adapter à chaque situation.

b) La prophylaxie

La sécurisation des processus de fabrication et la mise sur le marché de facteurs recombinants a ensuite permis le déploiement et l'évaluation de l'efficacité de la prophylaxie. Par ses travaux précoces et la publication de la première étude à grande échelle ayant suivi des patients sous prophylaxie à long terme en 1992, le professeur Suédois Inga Marie Nilsson est considérée comme l'une des pionnières de cette modalité de

traitement La prophylaxie est définie par l'injection régulière de FVIII avant l'apparition d'un saignement²⁷, à long terme. En cas de chirurgie, une prophylaxie à court terme est utilisée en pré et post-opératoire, désignée par le terme de traitement préventif Le but de la prophylaxie, tel que mis en place historiquement dans les travaux suédois, est de diminuer le déficit en FVIII et de limiter la fréquence des saignements, afin de protéger le capital articulaire et musculaire. Depuis, différents protocoles sont reconnus par les sociétés savantes. Ils varient selon l'âge d'initiation.

On distingue ainsi

- la prophylaxie primaire, instaurée avant le développement d'une articulation cible (généralement avant l'âge de 3 ans);
- la prophylaxie secondaire, instaurée après maximum deux saignements articulaires mais avant l'apparition d'une articulation cible;
- la prophylaxie tertiaire, commencée après l'apparition d'une articulation cible.

8/C. L'EVOLUTION DES TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILIE

Trois approches thérapeutiques peuvent encore améliorer la qualité de vie des hémophiles dans un avenir plus ou moins proche :

- Premièrement les facteurs anti hémophiliques de longue durée d'action.
- Secondairement et dans un futur beaucoup plus lointain on parle de produits médicamenteux à administrer au patient par voie orale ou par inhalation comme la desmopressine.

- Pour finir la thérapie génique éveille de certains espoirs et représenterait un certain progrès thérapeutique dans cette pathologie. Il est à noter qu'en 2011 une description évoquait que 6 patients anglais hémophile B ont reçu une injection unique d'un transgène codant le facteur IX via un adénovirus de type 8, dirigé vers le foie. Leur taux de facteur est remonté à des valeurs suffisantes (entre 1% et 6%) pour éliminer les symptômes et écarter les risques hémorragiques majeurs. Ces patients, à l'heure actuelle, accompagnés de 4 autres patients ayant reçu des doses plus importantes, présentent des résultats encourageants pour L'AVENIR

10) PERSPECTIVE

.1 Les facteurs VIII en développement

Le traitement substitutif a prouvé son efficacité depuis plusieurs décennies mais a l'inconvénient de devoir être administré par voie parentérale, les résultats sont moins probants avec les FVIII actuels. Concernant le FVIII, différentes stratégies sont à l'essai et d'après les résultats précliniques et les premiers résultats chez l'homme, il semble possible de dépasser les 30 h de demi-vie, ce qui autoriserait une véritable prophylaxie au moyen d'une seule injection par semaine, voire moins pour ceux dont la pharmacocinétique est la plus favorable.

Différentes pistes sont également à l'étude pour injecter ces médicaments par voie sous-cutanée, en utilisant des molécules dont l'activité spécifique est augmentée par l'introduction de quelques mutations ponctuelles

puisque la biodisponibilité de la voie sous-cutanée est inférieure à celle de la voie intraveineuse.

2. L'activation de l'hémostase sans remplacement du FVIII

Le premier candidat parmi ces principes consistant à ne plus remplacer la molécule manquante, mais à faire en sorte que l'on corrige au moins partiellement la capacité hémostatique, est **l'emicizumab**. Ce médicament permet en effet de compenser de façon assez prolongée (il s'agit d'un anticorps monoclonal) l'absence ou le fonctionnement défectueux du FVIII. Il va permettre l'interaction, par reconnaissance spécifique, du FIXa et du FX à la surface des phospholipides membranaires. La génération de FXa ainsi obtenue va ensuite poursuivre son rôle enzymatique de clivage de la prothrombine en thrombine et ainsi permettre le développement du processus de coagulation. Le niveau de coagulation obtenu n'est toutefois pas complet, mais on peut estimer d'après les résultats des études cliniques et l'utilisation du médicament sur plusieurs marchés mondiaux, qu'il correspond à celui d'un hémophile mineur

- Ce médicament (**HEMLIBRA**®) est réservé à l'hémophile A avec et sans inhibiteurs dans certains pays et il permet d'assurer une prophylaxie très efficace des saignements qu'il y ait ou non des inhibiteurs.

- Une autre approche consiste à diminuer la synthèse ou l'activité d'une molécule anticoagulante (antithrombine, TFPI pour « Tissue Factor Pathway Inhibitor », protéine C, protéine S) afin de contrebalancer le déficit de la voie procoagulante observé en cas d'hémophilie.
- Ces molécules physiologiques, régulatrices du phénomène de coagulation, conduisent à une augmentation significative du risque thrombo-embolique lorsqu'elles sont déficitaires chez l'animal ou chez l'homme.
- Par contre elles semblent pouvoir être utilisées avec sécurité en cas d'hémophilie.
- L'inhibition de l'activité du TFPI se fait par un anticorps monoclonal et celle de l'antithrombine utilise un ARN interférant. Cette nouvelle technologie suppose de l'on fabrique un fragment nucléotidique de petite taille complémentaire d'un segment de l'ARN messenger (ARNm) naturel codant pour la protéine d'intérêt. Ce fragment est couplé à un ligand qui va venir se fixer sur son récepteur naturel à la surface des cellules ciblées (cellules hépatiques dans ce cas précis). L'ARN interférant est internalisé dans la cellule et va venir s'apparier avec l'ARN messenger naturel

pour provoquer une inhibition de la traduction de cet ARNm et ainsi supprimer plus ou moins complètement la biosynthèse de la protéine ciblée dans la cellule. Il y a donc dans ce cas-là une diminution de la quantité d'antithrombine circulant dans le plasma et donc une moindre inhibition du processus de coagulation.

- Ces principes de ré-équilibrage du processus de coagulation sont obtenus par l'administration sous-cutanée des médicaments en développement avec des intervalles entre les injections pouvant atteindre 1 mois.
- Comme noté précédemment il faut prendre garde aux associations thérapeutiques (agents by-passant et complexe prothrombique activé notamment, mais également FVIII et FIX) et organiser les soins de façon adaptée en cas de traumatisme important ou de chirurgie, ce qui peut être délicat car l'objectif est de corriger complètement l'hémostase.
- En effet, il convient de savoir que le niveau de correction de l'hémostase consécutif à l'emploi de ces molécules est le plus souvent partiel, que le TCA est totalement normalisé aux concentrations thérapeutiques d'**emicizumab** malgré une

coagulation qui ne l'est pas alors que les tests d'hémostase standards demeurent anormaux avec les anti-TFPI ou l'ARN interférant anti-antithrombine alors qu'il existe un niveau variable de correction de l'hémostase.

- Le problème de la mesure de l'impact de ces associations thérapeutiques sur le processus de coagulation est réel, car une correction insuffisante serait associée à un contrôle insuffisant des saignements et une correction supra-physiologique risquerait de provoquer des accidents thrombotiques.
- De plus, comme pour tous les anticorps monoclonaux, le risque de développer des anticorps dirigés contre l'anticorps thérapeutique existe et ceux-ci peuvent modifier la pharmacocinétique de l'anticorps monoclonal voire inhiber son action.
- La mise sur le marché d'**emicizumab** a donc ouvert la voie à de nouvelles alternatives thérapeutiques dont les principes diffèrent fondamentalement pour certaines des concepts antérieurs et devraient, si ces molécules franchissent avec succès le cap du développement clinique, modifier de façon très substantielle l'approche de la maladie

3 -La thérapie génique

Le principe théorique de la thérapie génique est connu depuis plusieurs années :

- un seul gène est impliqué et celui-ci est bien connu, il peut être inséré dans un vecteur qui aujourd'hui demeure un virus génétiquement modifié et de nombreux tissus cibles peuvent fabriquer la protéine d'intérêt, FVIII ou FIX.
- La correction prolongée du déficit chez l'homme, après une vingtaine d'années de recherches actives, a pu être obtenue grâce à l'emploi d'adénovirus associés recombinants qui appartiennent à la classe des parvovirus et permettent de délivrer assez efficacement le gène médicament dans les cellules cibles. Avec une application initiale dans l'hémophilie B du fait de la taille du transgène plus facile à introduire dans le vecteur viral, des hémophilies B sévères ont pu être transformés en hémophiles modérés/mineurs à la suite d'une seule perfusion du procédé de thérapie génique, et ce pendant une dizaine d'années . Nul ne sait aujourd'hui quelle sera la durée réelle de la capacité des cellules hépatiques à poursuivre la production de FIX, mais on sait maintenant que celle-ci devrait être au moins de 10 ans.
- L'amélioration des vecteurs viraux génétiquement modifiés et l'optimisation des cassettes d'ADN humain codant pour le FVIII ou le FIX, permet aujourd'hui d'obtenir des valeurs circulantes de 20 à 30% (voire plus pour certains patients) du facteur de coagulation manquant,

c'est-à-dire de corriger presque complètement le profil hémorragique au moyen d'une seule perfusion intraveineuse de moins d'une heure.

- La perfusion du vecteur viral peut provoquer une agression des cellules hépatiques dans certains cas mais un traitement corticoïde de courte durée semble permettre de contrôler le phénomène. Par contre il existe chez certains patients hémophiles, comme dans la population contrôle, des anticorps dirigés contre ces virus, acquis lors des épisodes infectieux antérieurs, qui rendent difficile et peut être impossible l'utilisation de ces vecteurs viraux. De plus les personnes qui sont ainsi traitées développent une réaction immunitaire contre le virus, laquelle se manifeste par la présence d'anticorps spécifiques pendant au moins une dizaine d'années, ce qui rend théoriquement aujourd'hui la ré-administration éventuelle du vecteur impossible si une baisse de synthèse du facteur de coagulation survenait.
- Toutes ces remarquables avancées dans la prise en charge des patients hémophiles va modifier rapidement et de façon durable le parcours de santé et le parcours de vie de patients dont l'espérance de vie n'était que d'une dizaine d'années au début du XXème siècle et très probablement permettre à ces personnes souffrant d'une maladie hémorragique complexe et invalidante d'envisager un avenir très différent de celui de leurs aînés, du moins dans nos pays à économie développée. Elles nécessiteront une capacité des professionnels de santé à proposer aux patients un accompagnement éducatif adapté et innovant. Elles vont

également modifier de façon substantielle les structures de soins pour maladies hémorragiques et la manière dont les professionnels de santé y travaillent et établissent des liens particuliers avec les personnes souffrant de maladies hémorragiques, comme pour beaucoup de pathologies chroniques humaines apparaissant dès l'enfance.

10) impact financier;

- l'Algérie a consacré pour l'acquisition des médicaments anti hémophiliques une enveloppe financière estimée en 2016 à 7 milliards de dinars celle-ci était de 760 millions en 2010

- le traitement prophylactique consiste en l'injection régulière de concentrés de facteurs de coagulation en vue de prévenir le risque de saignement. 370 patients sont soumis à ce type de traitement en 2017. le nombre ne dépassait pas 51 en 2013

- L'efficacité du traitement à la demande de l'hémophilie A sévère sur la prévention des complications n'est pas optimale. C'est pourquoi le traitement prophylactique est actuellement la thérapie de choix. Sa généralisation a cependant été entachée dans un premier temps par les préoccupations infectieuses des FAH plasmatiques. A l'heure actuelle, où le risque infectieux est maîtrisé, l'enjeu concerne plutôt l'optimisation de l'aspect économique du traitement. Celui bloque en effet fortement

son accès dans les pays en voie de développement, et peut remettre en question son intérêt chez l'adulte dans les pays où les ressources sont encadrées. Dans ces pays où les budgets sont contraints, la bonne allocation des ressources financières, et notamment celles relatives à la santé, fait partie des objectifs prioritaires.

- En France, les patients ont accès au traitement sans difficulté mais l'encadrement des dépenses de santé impose des réévaluations quinquennales des produits de santé, où des justifications sur l'efficacité et l'intérêt du remboursement du traitement sont demandées. Au sein de la communauté scientifique, les considérations financières et la justification de l'allocation de ces ressources ont motivé la réalisation d'analyses médico-économiques appliquées à l'hémophilie. Il en résulte que la prophylaxie est une modalité de traitement plus chère, mais plus efficace. Néanmoins, ces résultats n'ont eu qu'un impact limité sur les pratiques mais ont engagé une certaine réflexion sur les possibilités d'optimisation du traitement, notamment par sa personnalisation.

- L'objectif est d'évaluer l'intérêt de la personnalisation du traitement de l'hémophilie tant sur le volet clinique qu'économique

11) ETUDE DE CAS CLINIQUE AU NIVEAU NOTRE

ETABLISSEMENT

Il sagit du malade /

- **NOM:**ZEROUKI
- **PRENOM :** KAMEL
- **DATE DE NAISSANCE :** 24 /07 / 1993
- **ADRESSE :** MEDJADJA (CHLEF)
- **FILS DE :** M'HAMED ET ZEROUKI YAMINA
(CONSANGUINITE)
- **diagnostic :** Coagulopathie constitutionnelle type hémophilie A
sévère
- **taux facteur VIII**< 1%
- **présence d'anticorps anti facteur viii** (inhibiteur)
- **la conduite en cas d'hémorragie:** traitement à la demande

1 - LE FACTEUR DE SUBSTITUTION: facteur VII novoseven

2 - autres : anti fibrinolytiques " **EXACYL** "

- le nombre d'accidents hémorragiques par mois : 0 - 3 FOIS

- le nombre de boites par mois : 10 BOITES DE " FACTEUR VII " 5MG - NOVO SEVEN (BY PASSANT)

- autres indications : /

- le traitement prophylactique : possible, si hémorragie cérébrale, en continue, sauf complication

- en cas d'extraction dentaire : POSSIBLE.

Protocole de 03 - 05 jours .

- en cas de circoncision : circoncis:

- **NB / les doses des facteurs de substitution sont en fonction du poids du malade (45 kg)**

Le visa du médecin traitant (hématologue) : **Dr ZEMRI .W**

Fiche hémophilie données épidémiologiques

NOM / PRENOM ZEROUKI KAMEL

Date de naissance lieu de résidence 24/07/1993 à Medjadja

Date de diagnostic / lieu de diagnostic /

Structure de suivi / EPH Chettia Chlef

Type d'hémophilie / A

Taux facteur sévérité / viii < 1% (sévère)

Sérologie HIV, HCV, HBV / dernière recherche négative

Si sérologie positive / "traitement oui ou non

Inhibiteur recherche faite de la dernière recherche / 2017
(méthode de Bethesda) titre faible <1%)

Présent / titre absent non titre

Recherche refaite date toujours présent ou disparus / non

Prophylaxie oui / non

-prophylaxie : non

-traitement à la demande : oui

Suivi oui pdv décès Age en hospitalisation a domicile / suivi

consommation en facteur vii (Novoseven 1mg , 2mg ,5mg) ; pour l'année 2020 :

- budget allouer au compte de l'EPH CHETTIA (CHLEF) pour l'approvisionnement en médicaments et produits

pharmaceutique pour l'année 2020 était de : **99,000,000,00 DA**

- le malade Zerrouki a consommé la somme **47,000,000,00 DA** en facteur VII .
- ce qui représente plus que la moitié du budget réserve pour l'achat de tous les produits pharmaceutiques destinés aux soins et la prise en charge de tous les malades hospitalisés et la distribution ambulatoire des maladies chroniques et les autres hémophiles.
- notre établissement se retrouve en face d'une situation critique avec un dépassement et un endettement de 200,000,000.00 da (vingt milliard de centime)
- tous ces difficultés et les mauvaises allocations financières sont à discuter et rendent notre objectif d'une meilleure prise en charge de nos malades hémophiles insurmontable
- notre souhait est d'optimiser les ressources budgétaires pour accéder au traitement prophylactiques le pratiquer à large échelle pour une prise en charge clinique et économique correcte et rationnelle.

13) LEXIQUES

1. **De novo**: survenue d'une nouvelle mutation du facteur VIII ou IX sans antécédents familiaux mais qui se transmettra héréditairement aux générations futures.

2- Cryoprécipité : précipité obtenu par décongélation lent à froid d'un plasma sanguin suivie d'une centrifugation et de la séparation du surnageant.

3- Médicaments recombinants: sont des médicaments fabriqués par génie génétique.

4- Médicaments plasmatiques: sont des produits dérivés du sang

5- Génie génétique: ensemble des techniques de la biologie moléculaire permettant l'étude de la modification des gènes.

Recommandations :COMETH 2002. Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique. [Mise à jour en 2006).

6- Desmopressine: analogue de synthèse de l'hormone antidiurétique libère le facteur VIII

7- Zymogène: précurseur protéique d'une enzyme

REFERENCE ET BIBLIOGRAPHIE :

1. Dorian Chauvet. Évaluation de la prise en charge des patients hémophiles et des patients atteints de la maladie de Willebrand dans les services d'urgences pédiatriques et adultes d'Aquitaine : état des lieux. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01237685
2. Les outils de diagnostics en hémostase (Dr Christophe Nougier, laboratoire d'hématologie hospices civils de Lyon)
3. Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie (Thèse dirigée par Benoît POLACK/Université de Grenoble)
4. Vécu parental de l'annonce du diagnostic d'hémophilie chez l'enfant (Service d'hématologie-oncologie et immunologie pédiatrique, CHU Nord, place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex, France)
5. Impact médico-économique de la prophylaxie chez l'hémophile Asévère et intérêt de sa personnalisation Clémentine Geffroy 5.
6. PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HÉMOPHILIE. Version n° 3 - France
7. PROPHYLAXIE CHEZ L'ENFANT HÉMOPHILE (DIRECTIVES NATIONALES) élaboré, sous la Direction du Professeur MESBAH Smail, Directeur Général de la Prévention et de la Promotion de la Santé au Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière,

8. Le diagnostic de l'hémophilie et des autres troubles de coagulation MANUEL DE LABORATOIRE (Publié par la Fédération mondiale de l'hémophilie) (FMH)

9. LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE 2EME EDITION (FMH)

10. Impact médico-économique de la prophylaxie chez l'hémophile Asévère et intérêt de sa personnalisation (Clémentine Geffroy)