



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :51

TRAITEMENT DE L'HÉMOPHILIE, NOUVEAUTÉS ET PERSPECTIVES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame EL KACHTOUHI AARIM Imane

Née le 20 Août 1995 à Ouezzane

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Facteurs anti hémophiliques (FAH) - Perspectives - Hémophilie -Traitement actuel

Membres du Jury :

Monsieur MASRAR AZLARAB

Professeur d'Hématologie biologique

Madame SOUAD BENKIRANE

Professeur d'Hématologie biologique

Monsieur ABDELLAH DAMI

Professeur de Biochimie

Monsieur ANASS JEAIDI

Professeur d'Hématologie biologique

Président

Rapporteur

Jury

Jury

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَدِيقُ
الْعَظِيمِ

سورة البقرة الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION:

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS/CHERCHEURS/MÉDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

*Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI
Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar.-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al
Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZIMEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUEACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

*Enseignants Militaires

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *

Pr. FILALIADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RAISS Mohamed

Pr. SIAH Samir *

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOUI.AADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. HACH Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie

Anatomie Pathologique

Ota-Rhine-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardia-Vasculaire

Ophtalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif

Pr. DOUDOUH Abderrahim *

Pr. HAJJI Leila

Pr. HESSISSEN Leila

Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Rhumatologie

Ophtalmologie

Rhumatologie [Di recteur Hôp. Al Ayaché Salé](#)

Pédiatrie

Cardiologie

Biophysique

Cardiologie [\(mise en disponibilité\)](#)

Pédiatrie

Radiologie

*Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. *Di recteur Hôpital Ibn Sina*
Mar

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELIAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo- Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardia vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

*Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa ""*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT AIJAbdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *

*Enseignants Militaires

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Di recteur Hôp. des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BEIAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie, Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

*Enseignants Militaires

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI
Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAoudi Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie

*Enseignants Militaires

Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *

Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *

Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *

Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *

Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *

Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *

Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEA. IDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad *

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique

*Enseignants Militaires

Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAIIDRISSI Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa
PROFESSEURS AGREGES:

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie

*Enseignants Militaires

Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *

*Enseignants Militaires

O. R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale

Pr. ZADDOUG Omar *

Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie Orthopédie

Anesthésie-réanimation

*Enseignants Militaires

2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSCIENTIFIQUES

PROFESSURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

Khaled Abdellah

*Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR*

*Enseignants Militaires



Dédicaces





A Allah

L'Unique, le Tout-Puissant,

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Que la prière et le salut soit sur le prophète.



À ma chère mère Malika

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse, de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal. Vous êtes une mère formidable.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime maman chérie

À mon cher père Mohamed

*Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre
éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour
que j'ai pour toi.*

*Ton soutien, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long de mes
études.*

J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.

*Mon très cher Papa : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il
t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.*

A decorative border with a repeating floral motif surrounds the text. The border is composed of small, stylized flowers and leaves arranged in a continuous line.

À mon très cher frère Hamza

*tu sais que l'affection et l'amour fraternel que je te
porte sont sans limite. Je te dédie ce travail en
témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous
unissent.*

*Puissions-nous rester unis dans la tendresse et
fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu
qu'il te apporte bonheur et t'aide à réaliser tous tes
vœux*

À ma chère sœur Fatima , son mari Omar , et ses fils Taha et Rayan

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, vous êtes le plus beau cadeau que dieu m'avait offert, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage et de patience.

Je vous souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès, de bonheur, de santé et que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

*À ma Chère soeur Radia, son mari Mouhsin et mes neveux Aymane, Adam
et Rayane*

*votre amour, votre tendresse, vos sacrifices consentis et vos prières ont été
pour moi une source de courage, de confiance et de patience et d'un grand
soutien tout au long de ma vie.*

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

*Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de
santé et de bonheur*

À ma chère sœur Souhaila, son mari Noureddine

*Aucune phrase ne saurait exprimer toute l'affection et l'amour que j'ai
pour vous.*

*Je suis reconnaissante pour tous les encouragements, le soutien et tous ce
que vous avez fait pour moi*

À tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la
plus sincère*

*À mes chers amis : Zaynab Amallal, Dounia Haida, Salma el boughabi,
Fatima zahrae El mansouri , Fadoua Belhacen, Sara laajel, Afaf el
houari, Hajar Oubella, , Hamza Assila, Khaoula El hajji*

*Grâce à vous, j'ai reconnu le vrai sens de l'amitié. Vous étiez toujours-là à
m'épauler et à m'encourager , Je vous en serai toujours reconnaissante*

*En témoignage de notre sincère amitié je vous dédie ce travail et je vous
souhaite tout le bonheur du monde.*



Remerciements



À notre maître et Président de thèse

Monsieur Le Professeur AZLARAB MASRAR

chef de service de laboratoire

d'hématologie biologique de l'hôpital Ibn Sina Rabat

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un bon exemple à suivre.

Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect

À notre maîtresse et rapportrice de thèse

Madame SOUAD BENKIRANE

Professeur en Hématologie biologique à l'hôpital Ibn Sina Rabat

Je tiens à vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance, pour tout le temps que vous m'avez réservé, la disponibilité et l'amabilité dont vous avez fait preuve, pour m'avoir guidée tout au long de la réalisation de ce travail, pour toutes les connaissances que vous savez si bien transmettre à vos étudiants.

*Nous vous prions d'accepter cher maître,
l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur ABDELLAH DAMI,

Chef de service de biochimie-toxicologie de l'HMIMV-Rabat

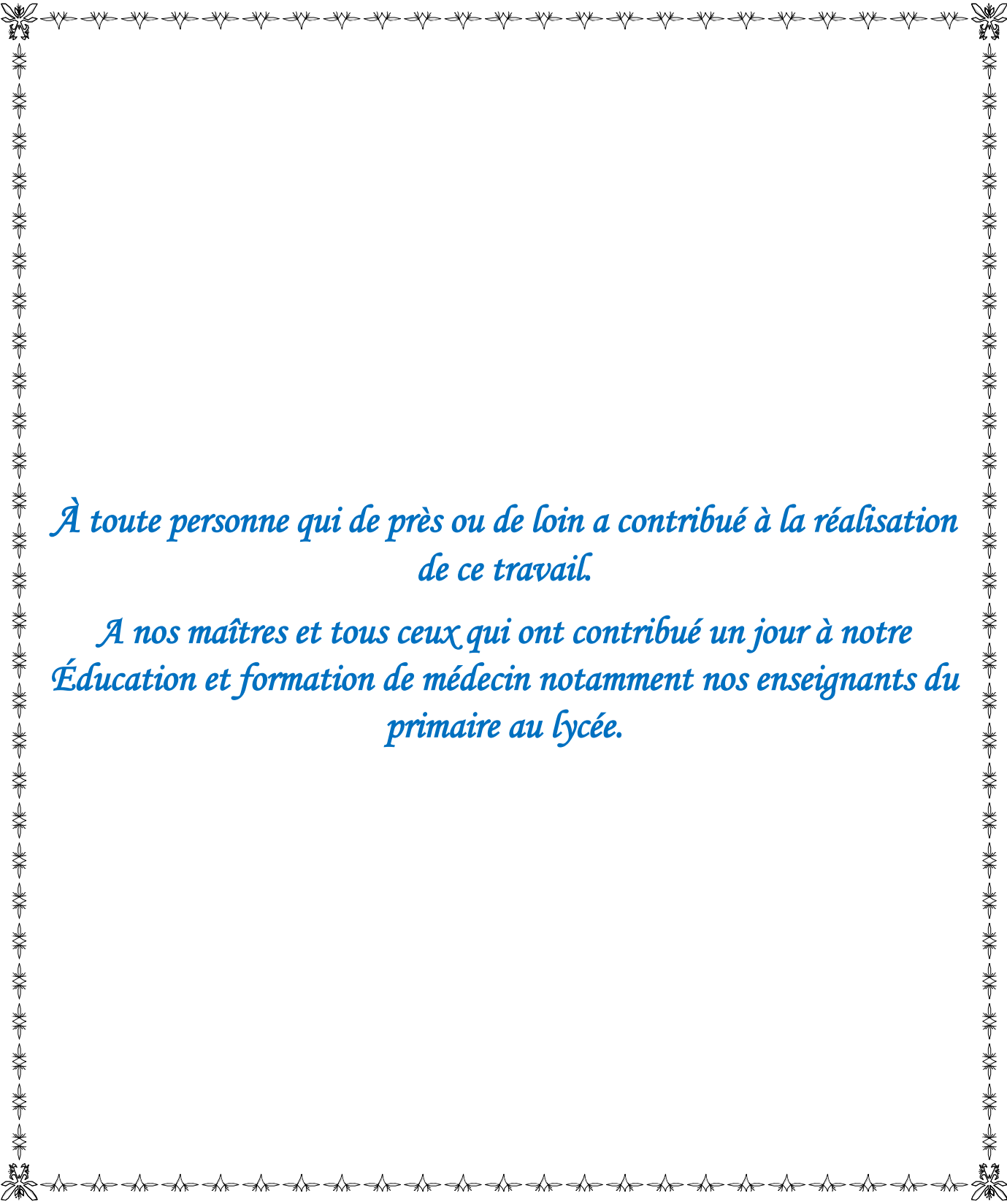
C'est un grand honneur pour nous de vous avoir dans notre jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur ANASS JEALDI,

*Professeur en hématologie biologique au centre de transfusion de
l'HMIMV-Rabat*

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de prendre
place au sein de ce jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de la
spontanéité avec laquelle Vous avez accepté de juger notre travail. Nous
tenons à vous exprimer tout notre respect. Soyez assurée de notre
reconnaissance sincère.*



*À toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation
de ce travail.*

*À nos maîtres et tous ceux qui ont contribué un jour à notre
Éducation et formation de médecin notamment nos enseignants du
primaire au lycée.*



Listes des abréviations



AAV	: Adenovirus Associated Virus
AMH	: Association marocaine d'hémophilie
BHK	: Baby hamster kidney
CHO	: Cellules ovariennes de hamster chinois
CRH	: Centre de Référence Hémophilie
CRC -MCH	: Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
DDAVP	: Desmopressine
FAH	: Facteurs anti hémophiliques
FVIII	: Facteur VIII
FIX	: Facteur IX
FT	: Facteur tissulaire
HAS	: Haute Autorité de Santé
ITI	: Induction de la tolérance immune
JCPA	: Journée cumulée en présence d'antigène
MHEMO	: Filière de santé Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDF	: Produits de la dégradation de fibrine
PFC	: Plasma frais congelé
PLD	: Prophylaxie longue durée d'action
PNDS	: Protocole national de diagnostic et de soins
PPSB	: Prothrombine, Proconvertine, Stuart factor, antihaemophilic B factor
RFC	: Données Réseau FranceCoag
RTU	: Recommandation temporaire d'utilisation
TCA	: Temps de céphaline activée
TFPI	: Tissue Factor Pathway Inhibitor
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VVC	: Voie veineuse centrale
VWF	: Facteur Willebrand



Liste des illustrations



Liste des tableaux

Tableau I : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatique [40]	26
Tableau II : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant [40]	27
Tableau III : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX plasmatique. [40]	28
Tableau IV : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant. [40]	29
Tableau V : principales caractéristiques des traitements hémostatiques annexes. [40]	35
Tableau VI : Taux plasmatique de FVIII et fréquence d'administration selon Srivastava et al. [53]	39
Tableau VII : Traitement des patients hémophiles mineurs selon Franchini et al [56]	40
Tableau VIII : Schéma thérapeutique de la PLD précoce et progressivement intensifiée selon Meunier et al. [67]	44
Tableau IX : Doses d'ELOCTA en cas d'hémorragie et de chirurgies. [120]	61
Tableau X : Posologies ALPROLIX par indications. [120]	64
Tableau XI : Posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et lors d'une chirurgie chez les adolescents et les adultes. [123]	66
Tableau XII : la détermination de la posologie en cas d'épisode de saignement ou de Chirurgie. [124]	69
Tableau XIII : Traitement des épisodes hémorragiques avec REFIXIA [125]	71
Tableau XIV : Traitement en chirurgie avec REFIXIA [125]	72
Tableau XV : Posologies de référence en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie. [126] ..	74
Tableau XVI : les principales caractéristiques d'Emicizumab :[40]	81

Liste des figures

Figure 1: Schéma général de l'hémostase[8]	6
Figure 2: schéma général de l'hémostase primaire [9]	8
Figure 3: schéma de la cascade de la coagulation[9]	9
Figure 4: Illustration du mode de transmission liée à l'X de l'hémophilie. [21]	13
Figure 5: Evolution thérapeutique de l'hémophilie [31]	22
Figure 6: Processus d'allongement de la demi-vie du FVIII ou FIX et produits disponibles [113]	57
Figure 7: Conduite à tenir devant un accident hémorragique chez une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur en utilisant l'emicizumab.[40]	79
Figure 8: Mode d'action d'Emicizumab en se fixant d'une part au FIXa et d'autre part au FX. [129]	80
Figure 9: Principe de la thérapie génique.....	86
Figure 10: Taux plasmatiques de FIX au fil des 52 semaines après le traitement exprimés en pourcentage du niveau normal. [151].....	88
Figure 11: Taux plasmatiques de FVIII et chez le patient 3 pendant les 52 semaines après la thérapie génique. [150].....	89



Sommaire



Introduction	1
Chapitre I :Rappels	4
I. Définition	5
II. Epidémiologie	5
1. Dans le monde.....	5
2. En France : Données Réseau FranceCoag (RFC)	5
3. Au Maroc	5
III. Physiopathologie	6
1. la Physiologie de l'hémostase	6
1.1. Hémostase primaire.....	7
1.2. Coagulation	8
1.3. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation	9
1.4. Fibrinolyse.....	10
2. Conséquences du déficit en facteurs antihémophiliques sur l'hémostase	11
3. Génétique de l'hémophilie	11
3.1. Mécanismes génétiques en causes.....	11
3.2. Mode de transmission de l'hémophilie	12
IV. Diagnostic.....	13
1. Diagnostic clinique	13
1.1. La forme majeure	13
1.1.1. Hémorragies caractéristiques.....	14
1.1.2. Hémorragies moins spécifiques.....	14
1.2. Les formes modérées ou mineures	15
2. Diagnostic biologique :	15
3. Diagnostic différentiel	16
3.1. Dans le cadre d'un syndrome hémorragique avec allongement du TCA	16
4. Diagnostic génotypique	16
5. Diagnostic prénatal	18

Chapitre II : Les thérapies existantes.....	19
I. Historique des thérapies	20
II. Thérapies actuelles.....	22
1. Mesures générales.....	22
2. Traitement substitutif	23
2.1. Traitement substitutif de l'hémophilie A	24
2.2. Traitement substitutif de l'hémophilie B	27
2.2.1. Produits plasmatiques	27
2.3. Caractéristiques du traitement substitutif.....	29
2.3.1. Indications thérapeutiques	29
2.3.2. Pharmacocinétiques	29
2.3.3. Schéma posologique	30
2.3.4. Modalités d'administration.....	30
3. Facteurs activés ou agents by-passant.....	30
3.1. Outils thérapeutiques.....	31
3.2. Caractéristiques du traitement	31
3.2.1. Mécanisme d'action.....	31
3.2.2. Les indications	32
3.2.3. Schéma posologique	33
4. Traitement non spécifique.....	33
4.1. Desmopressine	33
4.2. Acide tranexamique.....	34
4.3. Hémostatiques d'appoint.....	35
4.4. Antalgiques.....	36
4.5. Rééducation et kinésithérapie.....	36
4.6. Gestes invasifs et traitements chirurgicaux	37
III. Modalités thérapeutiques	38
1. Traitement à la demande	38
1.1. Hémophilie sévère sans inhibiteur	38

1.2. Hémophilie modérée à mineures sans inhibiteur	39
2. Hémophilie avec inhibiteur.....	40
3. Traitement préventif : Prophylaxie	42
3.1. Hémophilie sévère sans inhibiteur	42
3.2. Hémophilie modérée à mineure	45
3.3. Hémophilie avec inhibiteur	46
3.4. Suivi biologique d'un hémophile traité.....	47
4. Les principaux obstacles dans la mise en place des thérapies actuelles	47
4.1. Développement des inhibiteurs	47
4.2. Défauts d'accès et d'adhérence aux traitements	51
4.3. Complications infectieuses.....	52
4.4. Réaction d'intolérance.....	52
4.5. Manifestations thrombotiques	53
Chapitre III : Nouveautés et perspectives.....	54
I. Amélioration des facteurs antihémophiliques actuels.....	55
1. Facteurs VIII	57
2. Facteurs IX.....	58
3. Exemples des nouveaux produits.....	59
3.1. Elocate.....	59
3.2. Alprolix	62
3.3. JIVI®.....	65
3.4. ADYNOVI®	68
3.5. REFIXIA®	70
3.6. IDELVION®.....	73
II. Utilisation un anticorps bispécifique mimant l'action du: Emicizumab : Hemlibra®	76
1. Qu'est-ce qu' Emicizumab ?.....	76
2. Indications et stratégies thérapeutiques :	76
3. Mode d'administration et posologies.....	77
4. Mode d'action	79

5. Effets pharmacodynamiques	80
III. Amélioration de l'hémostase en ciblant un inhibiteur physiologique de la coagulation	82
1. Inhibition du TFPI par des aptamères	82
2. Inhibition du TFPI par des anticorps	83
3. Régulation négative de l'antithrombine	84
IV. Thérapie génique	86
Conclusion.....	91
Résumés.....	93
Référence et bibliographie.....	97



Introduction



L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X , secondaire à un déficit en Facteur VIII pour l'hémophilie A et en Facteur IX pour l'hémophilie B [1]. Elle est à l'origine d'événements hémorragiques, surtout articulaire : hémarthroses.

Compte-tenu de ces complications hémorragiques, de leurs possibles répercussions en termes de handicap et de difficultés d'insertion sociale, l'hémophilie nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Bien qu'à l'heure actuelle l'hémophilie soit une maladie dont on ne guérit pas, les connaissances en hématologie, les techniques de purification, de la génétique et du génie biopharmaceutique sont en pleine révolution au cours des cinquante dernières années. Désormais, le traitement de référence est un traitement substitutif en concentrés de FVIII ou FIX d'origine plasmatique ou recombinante, qui permet de traiter et de prévenir l'apparition des épisodes hémorragiques et ainsi empêcher l'évolution vers l'arthropathie.

En fait, grâce aux schémas thérapeutiques adoptés à partir de ces concentrés de facteurs, l'espérance de vie de certains patients hémophiles traités par prophylaxie est aujourd'hui très proche de celle d'une personne non atteinte. Mais de grands obstacles sont encore à surmonter afin que ce constat puisse être une réalité pour tous les patients hémophiles : les grandes disparités mondiales dans le diagnostic de la pathologie et l'accès aux thérapies surtout dans les pays en développement, le défaut d'adhérence au traitement, et le développement d'anticorps dirigés contre les facteurs exogènes. Pour toutes ces raisons, l'hémophilie a bénéficié d'une remarquable mobilisation de l'industrie pharmaceutique, des chercheurs et des soignants et de nombreuses thérapies nouvelles sont actuellement à des stades avancés de leur développement.

Face à une multitude de schémas thérapeutiques innovants et de thérapies en développement, il s'avère important aujourd'hui de faire le point sur l'hémophilie, ce que l'on sait de la pathologie, des traitements actuels et à venir. C'est vers cet axe que ce travail se dirige, il permettra dans un premier temps de préciser la physiopathologie de l'hémostase et d'évoquer le diagnostic de l'hémophilie. Par la suite, un deuxième chapitre sera consacré à l'historique du traitement et une synthèse des thérapies actuelles en précisant les principales modalités thérapeutiques et présentant les principaux obstacles à sa mise en place à l'échelle mondiale. Enfin, les perspectives de traitement de l'hémophilie, leurs principes, leur stade d'avancement dans les essais cliniques, feront l'objet d'un troisième et dernier chapitre.



Chapitre I :Rappels



I. Définition

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle, rare et chronique. On distingue 2 types d'hémophilie selon la protéine de la coagulation déficitaire: hémophilie A si le déficit est lié au facteur VIII, hémophilie B s'il est lié au facteur IX. [2]

II. Epidémiologie

1. Dans le monde

L'hémophilie est une maladie rare avec une prévalence similaire chez toute la population mondiale. La prévalence mondiale est de l'ordre de 1 pour 10000 personnes avec un ratio entre les hémophilies A et B qui est de 4 hémophiles A pour 1 hémophile B [3]

2. En France : Données Réseau FranceCoag (RFC)

Le Réseau FranceCoag (RFC) est un réseau national permettant un suivi de la cohorte de patients porteurs d'une pathologie hémorragique constitutionnelle, dont l'hémophilie. [3]

Les derniers chiffres du RFC de juillet 2017 estimaient à 5 864 le nombre de patients hémophiles A (dont 32 % d'HA sévères) et à 1 341 le nombre de patients hémophiles B (dont 27 % d'HB sévères). [4]

3. Au Maroc

Actuellement, on ne dispose pas de données statistiques sur l'hémophilie. Selon les estimations de l'OMS, plus de 3 000 personnes seraient touchées par l'hémophilie au Maroc, alors que le pays n'en recense que 1000 cas. [5]

III. Physiopathologie

1. la Physiologie de l'hémostase

L'hémostase comprend plusieurs étapes qui sont liées : (figure 1)

- L'hémostase primaire qui est la première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes.
- la coagulation dont le rôle est de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine en une durée de 5 à 10 minutes.
- fibrinolyse assurant secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures. [6]
[7]

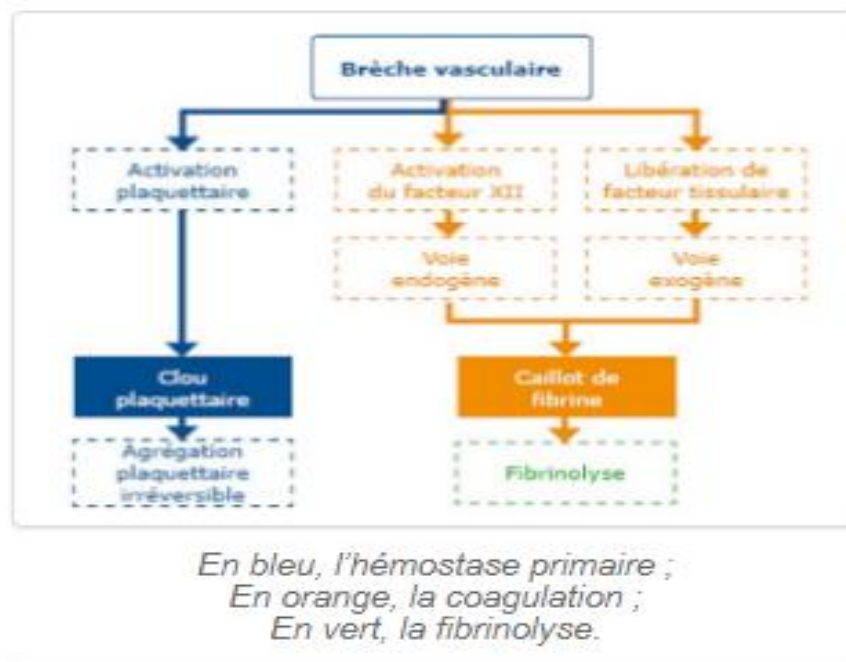


Figure 1: Schéma général de l'hémostase[8]

1.1. Hémostase primaire

Quatre acteurs principaux dominent cette phase : les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes sanguines, et deux protéines plasmatiques qui sont le fibrinogène et le facteur Willebrand (VWF).

L'hémostase primaire constitue une barrière hémostatique d'urgence par la mise en œuvre d'un clou plaquettaire, obstruant la brèche vasculaire par l'intermédiaire des étapes suivantes :

- La vasoconstriction : c'est le temps vasculaire : première étape secondaire à la formation d'une fente vasculaire, responsable d'une vasoconstriction qui réduit le calibre des vaisseaux, ralentissant ainsi le débit sanguin et permettant par là une réduction des pertes et une certaine stase circulatoire qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.

- L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium : C'est le temps plaquettaire ; il s'agit d'un phénomène passif induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec les structures sous-endothéliales hautement thrombogènes comme le collagène, mises à nu par la rupture de la couche endothéliale. L'adhésion plaquettaire est permise par la fixation du VWF au collagène qui s'arrime à la membrane plaquettaire par son récepteur, la GPIIb.

- Activation plaquettaire et sécrétion plaquettaire : L'activation des cellules plaquettaires est caractérisée par deux phénomènes principaux, leur changement de forme et leur activation métabolique.

Le phénomène de sécrétion plaquettaire, libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA2 créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique.

- Agrégation des plaquettes : elle est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs interplaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur

membranaire spécifique, la GpIIb/IIIa. [6] [7]

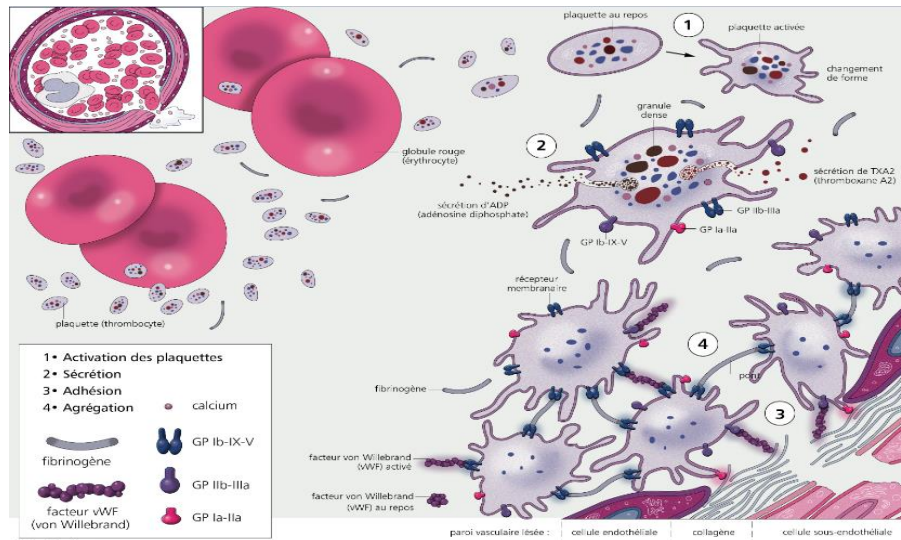


Figure 2: schéma général de l'hémostase primaire [9]

1.2. Coagulation

Vu que l'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, il doit être consolidé par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente.

Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétroactivation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire.

Plusieurs étapes sont identifiées :

1re étape : déclenchement de la coagulation par activation du facteur VII ;

2e étape : activation du facteur X et formation du complexe enzymatique prothrombinase ;

3e étape : formation de la thrombine ;

4e étape : formation du réseau de fibrine insoluble.[6] [7]

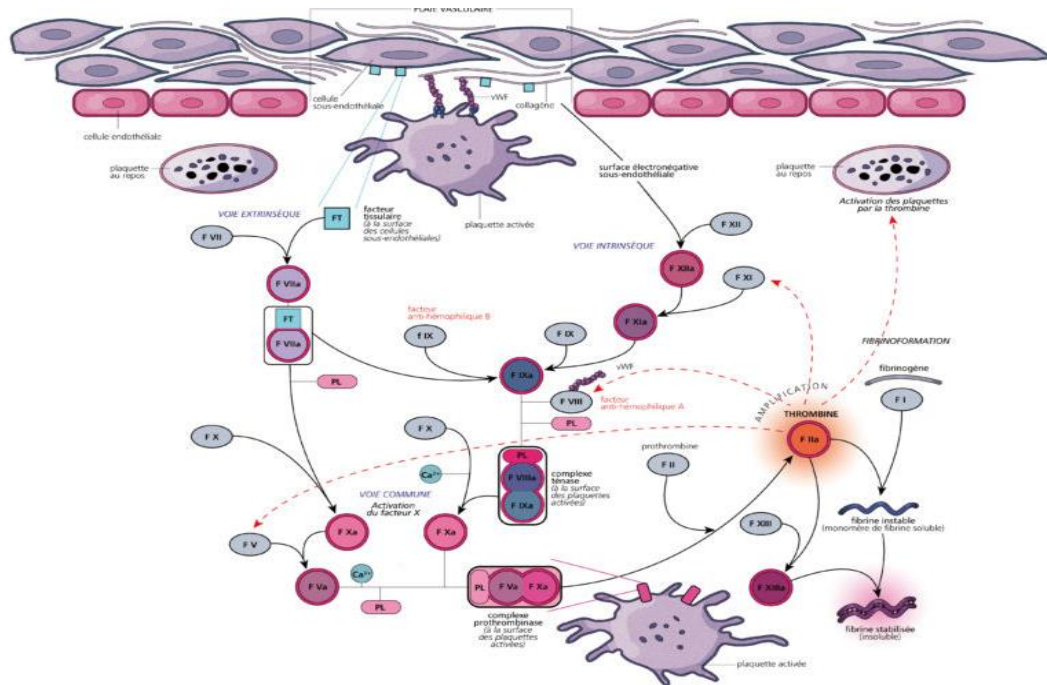


Figure 3: schéma de la cascade de la coagulation[9]

1.3. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Trois systèmes inhibiteurs physiologiques de la coagulation: le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), l'antithrombine et le système protéine C / protéine S.

- **TFPI** (Tissue Factor Pathway Inhibitor) : est un multivalent, la protéinase inhibitrice du type Kunitz se produisant dans trois isoformes : TFPI-a, TFPI-ô (une forme tronconique avec deux domaines de Kunitz), et le phosphatidylinositol glycosylé (GPI) ancré TFPI-β. [10,11].

- TFPI inhibe le FT / facteur activé complexe (VIIa- FVIIa) par l'intermédiaire du domaine de Kunitz 1 ainsi que FXa dans le complexe de prothrombinase via le domaine Kunitz 2 [12,13], tandis que le domaine Kunitz 3 semble être responsable de la localisation de surface cellulaire de TFPIs [13].
- Antithrombine : Un inhibiteur physiologique de la coagulation plasmatique, qui inhibe de façon irréversible les sérine protéases : facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa en agissant comme un substrat suicide [14].
- Système protéine C / protéine S : Il bloque l'amplification de la coagulation plasmatique. La thrombomoduline ; un cofacteur présent à la surface des cellules endothéliales est liée à la partie générée de la thrombine pendant de la coagulation plasmatique qui active la protéine C fixée sur son récepteur endothélial EPCR (Endothelial Protein C Receptor), qui, une fois activée, inactive les facteurs V/Va et VIII/VIIIa [15, 16].

1.4. Fibrinolyse

Elle permet la dégradation du caillot de fibrine.

La principale enzyme de la fibrinolyse est la plasmine qui émane du plasminogène ; précurseur plasmatique inactif d'origine hépatique.

Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine, et s'y fixe par un récepteur spécifique aux côtés de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques. La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, identifiés comme les produits de dégradation de la fibrine, ou PDF.

Ce système très fin de régulation de l'activité de la plasmine et de sa restriction à la surface de la fibrine explique le fait que la fibrinolyse physiologique soit un processus qui reste localisé au niveau du thrombus. Son rôle réside en effet dans la lyse progressive du caillot après la cicatrisation de la brèche vasculaire, mais aussi dans la prévention de son extension évitant par-là l'occlusion de la lumière vasculaire. [6] [7]

2. Conséquences du déficit en facteurs antihémophiliques sur l'hémostase

En l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, due soit à un déficit de l'enzyme FIXa, soit à un déficit du cofacteur FVIIIa, ne permettant pas une activation importante du FX à la surface des plaquettes. On peut pas avoir une stabilité du caillot qui est générée par l'explosion de thrombine.

Ainsi l'hémophilie est due essentiellement un défaut de la génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée, qui va être responsable d'un syndrome hémorragique dont l'importance dépend de la quantité résiduelle de facteur antihémophilique. [17]

3. Génétique de l'hémophilie

3.1. Mécanismes génétiques en causes

Hémophilie A

Le mécanisme est complexe et résulte de diverses mutations du gène Xq28 : la délétion, la duplication, l'insertion, l'inversion, l'insertion/délétion et la substitution.

Récemment , les chercheurs ont mis en évidence le lien entre certaines mutations et le développement d'inhibiteurs, principale complication de l'hémophilie. [18]

Hémophilie B

Les mutations ponctuelles sont responsables de déficit dans plus de 95 % des cas. Les mutations sont colligées dans une base de données accessible qui, dans sa treizième version, comportait 2 891 entrées patientes, 211 délétions courtes (moins de 30 nucléotides) et/ou insertions, 91 larges délétions et 962 mutations ponctuelles. [17]

3.2. Mode de transmission de l'hémophilie

La transmission est récessive liée à l'X, avec un pourcentage estimé à 50%.

Un garçon issu d'une mère conductrice aura alors une chance sur deux de l'être .

Quant aux filles, on a deux cas selon le parent qui porte la mutation ; une fille issue d'un père ayant l'hémophilie sera automatiquement conductrice de l'hémophilie [19], mais en héritant un chromosome X normal de la mère, la production des facteurs de la coagulation sera assurée la majorité du temps, en contrepartie, une fille née d'une mère conductrice aura une probabilité de 50% d'être conductrice elle aussi.

A cet égard, on a deux cas de figures ; des filles conductrices obligatoires : fille née d'un père hémophile et des filles conductrices possibles : fille née d'une mère conductrice. Cet issue est primordial pour poser le statut de porteuse de la maladie, pour les couples désireux d'enfants ayant des antécédents familiaux d'hémophilie [20].

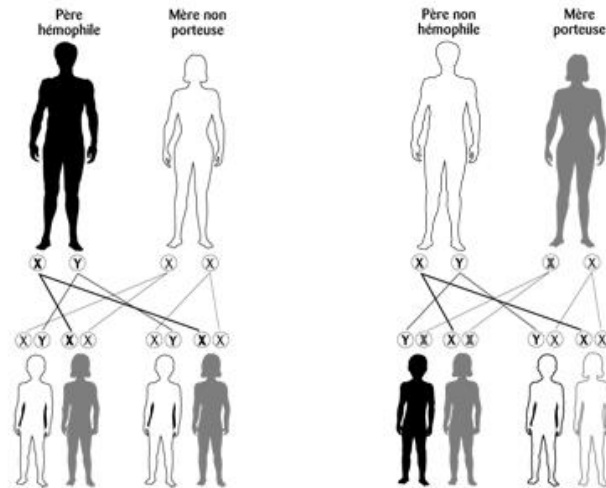


Figure 4: Illustration du mode de transmission liée à l'X de l'hémophilie. [21]

IV. Diagnostic

1. Diagnostic clinique

Le tableau clinique est identique pour l'hémophilie A et B.

La fréquence et l'intensité des symptômes dépendent étroitement de la sévérité du déficit en facteur de la coagulation. Les hémorragies surviennent habituellement par poussées entrecoupées par des périodes d'accalmie.[22, 23]

1.1. La forme majeure

Les premiers symptômes apparaissent généralement dans la première année de vie suite aux traumatismes minimes, le nouveau-né ne saignant habituellement pas. [22, 23]

1.1.1. Hémorragies caractéristiques

- *Les hémarthroses* atteignent les articulations soumises à des pressions importantes (chevilles, genoux, hanches) ou peu protégées (poignets, coudes). Elles réalisent un tableau d'arthrite aiguë avec articulation chaude, gonflée, douloureuse et impotence fonctionnelle.

- *Les hématomes* peuvent être superficiels et s'accompagnent d'ecchymoses; ils se résorbent spontanément plus ou moins vite.

Les hématomes profonds sont les plus dangereux, en particulier :

- les hématomes comprimant un tronc nerveux (médian et cubital à la loge antérieure de l'avant-bras, sciatique à la fesse ou au creux poplité).
- les hématomes entraînant une réaction tendineuse, syndrome de VOLKMANN (consécutif à un hématome de la loge de l'avant-bras) ou équin (après un hématome du mollet).
- les hématomes du plancher de la bouche avec un risque d'asphyxie.
- les hématomes rétro-orbitaires avec un risque de cécité.
- les hématomes difficiles à diagnostiquer du fait de leur topographie (psoas, espace rétro-péritonéal).

- *Les hématuries* : spontanées et récidivantes sont moins fréquentes mais peuvent poser des problèmes de traitement et se compliquer de coliques néphrétiques. [22, 23]

1.1.2. Hémorragies moins spécifiques

- Les hémorragies provoquées, cutanées par coupure, buccales par morsure de langue, postopératoires même pour des gestes minimes (avulsion dentaire).

- Les hémorragies viscérales sont moins fréquentes.

- Les localisations intracrâniennes post-traumatiques pouvant se compliquer par la survenue d'une épilepsie, ils doivent être diagnostiquées et traitées en urgence. [22, 23]

1.2. Les formes modérées ou mineures

Il s'agit le plus souvent des hémorragies postopératoires ou à l'occasion d'un traumatisme important. Ainsi, le diagnostic de la maladie peut être fait à l'âge adulte, voire dans le cadre d'un bilan systématique préopératoire.[22, 23]

2. Diagnostic biologique :

Il repose sur des tests d'orientations et d'autres de confirmation :

- *Le bilan biologique d'orientation permet de suspecter l'hémophilie devant :*

- Un temps de Saignement normal (avec une numération plaquettaire normale)
- Un temps de Quick normal.
- Un temps de céphaline activée Activateur allongé, corrigé par l'addition de plasma témoin.

- *Il sera affirmé par le dosage des facteurs VIII et IX qui permet de préciser :*

- le type de l'hémophilie : A si le déficit est en F.VIII ou B si on a un déficit en F.IX.

- la sévérité de l'hémophilie :

- hémophilie majeure : F VIII ou IX < 1 %

- hémophilie modérée : F VIII ou IX compris en 1 et 5 %

- hémophilie mineure : F VIII ou IX > 5 % . [22, 23]

3. Diagnostic différentiel

Peut se discuter dans deux contextes nosologiques :

3.1. Dans le cadre d'un syndrome hémorragique avec allongement du TCA

On évoquera:

- ✓ **Une maladie de Willebrand** : Touchant les deux sexes et qui associe dans sa forme classique une diminution du F. Willebrand entraînant un allongement du temps de Saignement plus ou moins important.
- ✓ **Un déficit en Facteur XI** : Le TCA est corrigé par l'addition de plasma témoin. Le diagnostic est affirmé par le dosage spécifique du F.XI.
- ✓ **Un auto-anticorps anti F. VIII** survenant dans le post-partum, au cours de certaines néoplasies, de lymphomes ou chez le sujet âgé.[22, 23]

3.2. Dans le cas d'un allongement isolé du TCA sans syndrome hémorragique

- ✓ **Un déficit en facteur XII** qui sera éliminé par le dosage spécifique du F. XII. Ce déficit n'entraîne aucun risque hémorragique même lors d'intervention chirurgicales majeures.[22, 23]
- ✓ **Un Anticoagulant Circulant de type antiprothrombinase** survenant dans de nombreuses affections auto-immunes (Lupus érythémateux), néoplasiques, infectieuses, ou en dehors de toute pathologie connue. L'addition de plasma témoin au plasma du patient ne corrige pas le TCA. Cet anticoagulant Circulant ne s'accompagne pas d'un risque hémorragique mais s'observe paradoxalement chez les patients présentant des thromboses à répétition.[22, 23]

4. Diagnostic génotypique

Le diagnostic génotypique vient non seulement confirmer et poser définitivement le diagnostic d'hémophilie mais il permet également bien souvent d'éclairer le soignant, le patient

et sa famille sur la question épineuse de la transmission de la maladie : transmission par le passé et hypothétiquement dans l'avenir [24].

- **Transmission et conductrices :**

On va surtout rechercher les femmes conductrices de la famille, qui parfois ignorent leur potentiel de transmission de l'hémophilie.

Cette omission bien souvent n'est pas volontaire mais peut être simplement le fruit d'une histoire familiale oubliée du fait de plusieurs générations successives de femmes conductrices asymptomatiques ou d'une absence de communication de l'information [25,26].

Ainsi le diagnostic génotypique vient donner une information que ni la clinique, ni les dosages biologiques n'avaient pu mettre en évidence. En effet, on sait que, chez la femme, plusieurs facteurs peuvent contribuer à masquer les effets de la mutation sur un des deux chromosomes X. Un de ces facteurs est la lyonisation. Cette dernière est l'expression dominante d'un des deux chromosomes X choisi de façon aléatoire dans chaque cellule et qui contribue à un degré d'expression phénotypique de la mutation variable selon les individus [26].

Pour des raisons d'ordre psychologique, et parce qu'il faut que la personne soit dans les meilleurs conditions pour comprendre et surtout intégrer une telle information et ses conséquences, la loi impose que les examens génétiques ne puissent être réalisés qu'après le consentement éclairé [25,26].

Les techniques directes de diagnostic génétique (DHPLC, séquençage par électrophorèse sur capillaire) permettent d'identifier précisément la mutation responsable de l'hémophilie sévère pour la plupart des patients et des familles. On estime qu'une mutation est décelée dans 96% des cas d'hémophilies A et B sévères et dans 80% des cas d'hémophilies A et B modérées ou mineures [27]. Dans les cas où aucune anomalie génétique n'a été décelée, on réalise généralement des études indirectes par l'étude de marqueurs polymorphes liés au gène d'intérêt. Mais cette étude n'est pas applicable dans le cas des mutations de novo, des mosaïques (germinales ou somatiques) ainsi que des familles non-informatives [27].

5. Diagnostic prénatal

Il est réalisée par ponction de sang fœtal au 2ème trimestre de la grossesse (18ème SA) en évitant la contamination du sang par le liquide amniotique qui peut stimuler et activer FVIII [28, 29].

Lorsque la mutation causale (de type inversion de l'intron 22 du gène du FVIII) a été identifiée dans la famille, le diagnostic est réalisé par ponction des villosités trophoblastiques avant la 10ème SA (dès les 8-9ème SA) pour une étude de l'ADN.

Lorsqu'elle n'a pas été identifiée, la stratégie diffère selon qu'il s'agit d'une hémophilie avec antécédents familiaux ou d'une hémophilie sporadique [29].

- Si la femme n'est pas informative pour aucun des polymorphismes testés et si le fœtus est de sexe masculin : un prélèvement de sang foetal à la 18ème SA est recommandé.
- Si la femme est informative pour au moins un marqueur, un diagnostic sur ADN trophoblastique peut être tenté à la 11ème SA.

NB: Les couples doivent être informés des possibilités diagnostiques offertes et des risques associés.[29]



Chapitre II :

Les thérapies existantes



I. Historique des thérapies

Le premier traitement par concentré de facteur de la coagulation a été administré au 19^{ème} siècle, mais ce n'est qu'au 20^{ème} siècle qu'on a commencé à bien comprendre les problèmes d'hémostase inhérents à l'hémophilie et que des traitements efficaces ont pu être mis au point.

- En 1840, on a administré une transfusion de sang entier à un garçon âgé de 11 ans atteint d'hémophilie qui avait un saignement suite à une intervention.

- En 1920, on a commencé à administrer du plasma pour traiter les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie. Le plasma est un liquide jaunâtre que l'on retrouve dans le sang entier et qui demeure après l'extraction de toutes les cellules sanguines. On peut congeler le plasma et le conserver pendant plusieurs mois, puis le décongeler au besoin. Le plasma frais congelé (PFC) renferme de nombreuses protéines, dont le facteur VIII et le facteur IX nécessaires à la coagulation du sang. Toutefois, dans ce produit sanguin, les protéines de facteur VIII ou IX n'étaient pas suffisamment concentrées pour arrêter les hémorragies majeures.

- En 1964, Dr Judith Pool a découvert que le facteur VIII était très concentré dans le *cryoprécipité*, le sédiment qui se forme lorsqu'on s'y prend d'une certaine façon pour dégeler le plasma frais congelé. Cette innovation a pu révolutionner le traitement de l'hémophilie A. Il n'allait plus être nécessaire de se rendre à l'hôpital pour administrer le traitement, on pourrait désormais le recevoir en clinique externe, et même à domicile.

- Également à la fin des années 1960 et au début des années 1970, on a mis au point des concentrés de facteurs de la coagulation en séparant les diverses protéines de la coagulation que l'on retrouve dans le plasma. Étant donné que les concentrés de facteurs renfermaient plus de protéines de facteurs de la coagulation dans un volume de liquide moindre, ils étaient encore plus efficaces que les cryoprécipités pour enrayer les saignements. Ils étaient également plus pratiques parce que ces poudres lyophilisées (desséchées par le froid) pouvaient être réfrigérées, puis dissoutes dans de l'eau stérile au besoin. Cela signifiait qu'une personne atteinte d'hémophilie pouvait les transporter avec elle. Les voyages devenaient possibles.

- À cette époque, les concentrés de facteurs de la coagulation étaient entièrement faits de plasma humain. Cependant, on ne savait pas, à l'époque, comment éliminer les virus humains parfois présents dans le plasma. Cela a eu pour conséquence tragique que les virus de l'hépatite et du VIH ont été transmis lors de l'administration de produits sanguins contaminés au cours des années 1970 et 1980. De nos jours, les concentrés de facteurs dérivés du plasma sont sécuritaires et libres des virus de l'hépatite et du VIH.
- nos jours, il existe des *concentrés de facteurs de la coagulation recombinants*, qui sont fabriqués en laboratoire par génie génétique plutôt qu'avec du plasma humain. Ce sont les produits les plus sécuritaires actuellement sur le marché.
- Les chercheurs travaillent toujours pour améliorer la prise en charge de l'hémophilie. Un exemple est la mise au point de concentrés de facteurs de la coagulation à demi de vie longue qui offriraient la possibilité d'espacer les perfusions. [30] Ainsi que d'autres innovations thérapeutique dont la thérapie génique fait partie.

La figure suivante mets en évidence l'évolution thérapeutique de l'hémophilie au fil des années avec une amélioration de l'espérance de vie :

- En 1900 – 11ans
- En 1950 – 25ans
- En 1980 – 63 ans
- Aujourd'hui – tend à la normale. [31]

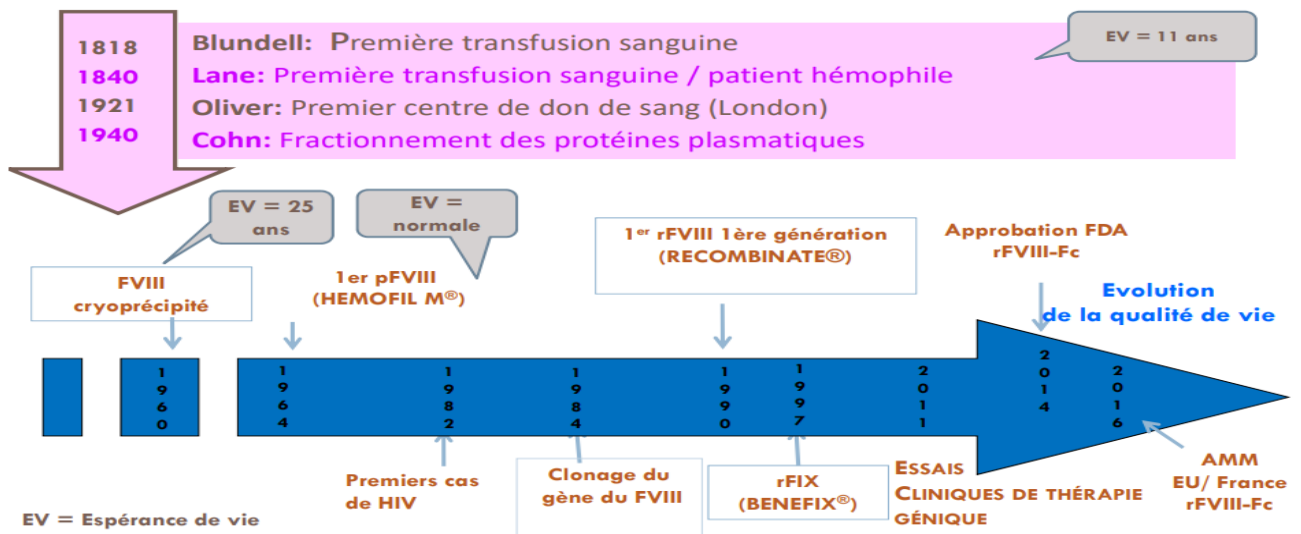


Figure 5: Evolution thérapeutique de l'hémophilie [31]

II. Thérapies actuelles

1. Mesures générales

Les mesures générales correspondent à un certain nombre d'action pouvant réduire les conséquences d'accidents hémorragiques, ces mesures sont :

✓ Médicales :

- Définir les centres de référence.
- Eduquer le patient, sa famille et le personnel de santé par rapport à la vaccination : Tous les vaccins sont possibles, exclusivement en sous cutanée, en évitant l'abdomen, ces vaccinations sont suivies d'une compression manuelle de 10min. (Le vaccin contre l'hépatite B est fortement et précocement recommandé.)

- Etablir des règles de conduite : interdiction des injections intramusculaires et se méfier des médicaments ayant une action sur l'hémostase : aspirine, anti-inflammatoires, éviter l'administration d'inhibiteurs plaquettaires, éviter le rasage à la main et la prise de la température par voie rectale, bien comprimer après une ponction veineuse, bonne hygiène dentaire, autoriser les activités ayant un faible risque de choc comme la natation, gymnastique... et interdire celles qui peuvent causer une hémorragie cérébrale telles que la judo, boxe, parachutisme..., porter un casque et des protèges coudes et genoux lors une conduite de bicyclette , garder du matériel de perfusion et des flacons du facteur déficient à domicile.

✓ **Sociales :**

- Etablir une carte d'affiliation à l'association des hémophiles où seront consignées la nature et la sévérité du déficit.
- Soutien psychologique du patient et de sa famille (information, éducation).
- Aides sociales à travers une participation de la société civile dans l'intégration des patients hémophiles au sein de la société, achat des concentrés de facteurs antihémophiliques et des prothèses articulaires. [32]

2. Traitement substitutif

Il comporte deux types de concentrés de facteurs à demi de vie courte :

- Facteurs d'origine plasmatique purifiés à partir du plasma.
- Facteurs d'origine recombinante fabriqués par génie génétique.

2.1. Traitement substitutif de l'hémophilie A

Il repose sur des dérivés plasmatiques et recombinants

2.1.1 Produits plasmatiques

Ils sont préparés à partir de donneurs volontaires, le prélèvement pouvant être fait soit par dons de sang total, suivi d'une centrifugation rapide et congélation du plasma; soit par dons de plasma par technique d'aphérèse. Grâce à cette dernière technique, on a pu obtenir des quantités plus importantes de plasma. [33]

- **FACTANE®**: Il est produit par chromatographie sur résine échangeuse d'ions et absorption. La sécurisation virale repose sur plusieurs étapes :
 - Le dépistage du génome viral, effectué sur les donneurs, puis sur les pools par le laboratoire de qualification biologique des produits sanguins.
 - L'inactivation des virus : effectuée par solvant-détergent, qui détruit les virus encapsulés, et nanofiltration à 35 nm puis 15 nm, éliminant les particules virales non encapsulées, rebelles au traitement solvant-détergent, comme le parvovirus. [33]
- **Octanate®**: il est préparé par une double inactivation virale : solvant-détergent et chauffage à sec court (100°C, 30 min). [33]

2.1.2 Produits recombinants

Deux lignées cellulaires sont utilisées: les cellules CHO et les cellules BHK .[33]

Ces lignées cellulaires sont issues de mammifères et ont été sélectionnées car elles ont une capacité à effectuer des modifications post-traductionnelles [34].

- **Advate®** (Octocog alpha) : obtenu à partir de cellules CHO. Aucune protéine animale ou humaine n'a été utilisée lors du processus de fabrication. La cellule est transfectée avec le gène du vWF et de FVIII.

Ensuite, le FVIII est purifié par chromatographie échangeuse d'ions et chromatographie d'immunoaffinité.

Le produit contient quelques traces du vFW ($< 2 \text{ ng /UL de FVIII}$) et ne contient pas d'albumine. L'activité spécifique du produit est de $4\,000 \text{ UI/mg}$ à $10\,000 \text{ UI/mg}$ de protéine. [33]

- **Helixate Nexgen® et Kogenate Bayer** (l'octocog alpha) : ayant les mêmes processus de fabrication, avec l'utilisation des cellules BHK cultivées dans un milieu sans aucune protéine animale. Il subit un traitement solvant-détergent. [33]

- **Refacto®** (moroctocog alpha): est également préparé à partir de cellules CHO. Le produit ne contient pas d'albumine. [33]

- **AFSTYLA®** (Lonoctocog alfa) : un nouveau FVIII recombinant, à chaîne polypeptidique unique à domaine B tronqué qui permet une liaison covalente entre les chaînes lourdes et légères, produit sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). [35]

- **KOVALTRY®** (Octocog alfa) : Il est fabriqué en utilisant la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de rein de hamster nouveau-né (cellules BHK) dans lesquelles un gène du facteur VIII humain a été introduit. Il est produit sans ajouter des protéines d'origine humaine ou animale. [36]

- **NOVOEIGHT®** (Turoctocog alfa) : nouveau concentré de facteur VIII de coagulation humain recombinant à domaine B tronqué. L'étape de purification comporte une nanofiltration à travers une membrane de très faible porosité (filtre à pores de 20 nm), et la conservation de ce produit peut se faire jusqu'à 30°C pendant 6 mois. [37]

• **NUWIQ®** (Simoctocog alfa) : est un nouveau concentré de FVIII recombinant avec un domaine B tronqué. Il s'agit du premier FVIII recombinant fabriqué à partir des cellules hôtes d'origine humaine [38]

Les tableaux suivants présentent les caractéristiques sus cités du traitement substitut de l'hémophilie A :

Tableau I : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatique [40]

Spécialité (DCI)	Etapes spécifiques de sécurisation	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
FACTANE® (FVIII humain)	Traitement	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Via™)	LFB Biomédicaments
	Solvant Détergent	5	500			
	Nanofiltration	5	1 000			
	15-35 nm	10	2 000			
OCTANATE® (FVIII humain)	Traitement	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Via™)	Octapharma
	Solvant Détergent	10	500			
	Chauffage à sec	10	1 000			

Tableau II : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant [40]

Spécialité (DCI)	Caractéristiques	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
ADVATE® (Octocog alfa)	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	Traitement Solvant Détergent	2	250	Poudre	EPT Dispositif de reconstitution sans aiguille (Baxject II)	Takeda
				500			
				1 000			
				1 500			
			5	2 000			
				3 000			
AFSTYLA® (Lonoctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII simple chaîne	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	2,5	250	Poudre	EPT Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Viatm)	CSL Behring
				500			
				1 000			
			5	1 500			
				2 000			
				2 500			
KOVALTRY® (Octocog alfa)	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	Filtration 20 nm	2,5	250	Poudre	EPT Seringue pré-remplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Bayer Healthcare
				500			
				1 000			
			5	2 000			
				3 000			
NOVOEIGHT® (Turoctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII Tronqué/ délété	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	4	250	Poudre	EPT Seringue pré-remplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Novo Nordisk
				500			
				1 000			
				1 500			
				2 000			
				3 000			
NUWIQ® (Simoctocog alfa)	Cellule HEK 293 rFVIII Tronqué/ délété	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	2,5	250	Poudre	EPT Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Viatm)	Octapharma
				500			
				1 000			
				2 000			
				2 500			
				3 000			
REFACTO AF® (Moroctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII Tronqué/ délété	Traitement Solvant Détergent Filtration 35 nm	4	250	Poudre	NaCl Solvant en seringue pré-remplie (FuseNGo)	Pfizer
				500			
				1 000			
				2 000			
				3 000			

2.2. Traitement substitutif de l'hémophilie B

2.2.1. Produits plasmatiques

- **Betafact®** : Il est obtenu à partir d'une fraction de complexe prothrombinique humain (PPSB). Il subit un traitement solvant-détergent et la nanofiltration à 15 nm. [33]
- **Mononine®**: Le produit est préparé après la purification par chromatographie d'immunoaffinité à partir d'une fraction de PPSB. Le FIX est élué par du Thiocyanate de sodium, puis éliminé par ultrafiltration. [33]

- **Octafix®**: Préparé par le traitement solvant-détergent et la nanofiltration. [33]

2.2.2 Produits recombinants

- **Benefix®** : produit à partir de lignées cellulaires CHO. [33]

• **RIXUBIS® (Nonacog gamma)** : Il s'agit d'un nouveau concentré de facteur IX recombinant ayant pour principe actif le nonacog gamma, produit à partir de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO). Le processus de sécurisation virale comporte une nanofiltration (membrane de 15 nm) et un traitement solvant/détergent. Aucun produit d'origine animale ou humaine n'est ajouté au cours du procédé de fabrication ou au médicament final. [39]

Les tableaux suivants résument les principales caractéristiques du traitement substitutif de l'hémophilie B :

Tableau III : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX plasmatique. [40]

Spécialité (DCI)	Etapes Spécifiques	Volume (ml)	Quantité/ Flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
BETAFACT® (FIX humain)	Traitement SD Nanofiltration 15 nm	5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	LFB Biomédicaments
		5	500			
		10	1 000			
MONONINE® (FIX humain)	Thiocyanate de sodium Nanofiltration 20 nm	10	1 000			CSL Behring
OCTAFIX® (FIX humain)	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	5	500			Octapharma
		10	1 000			

Tableau IV : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant. [40]

Spécialité (DCI)	Caractéristique	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
BENEFIX® (Nonacog alfa)	rFIX pleine longueur Cellule CHO	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	5	250	Poudre	NaCl (0.234%) Seringue préremplie (FuseNGO)	Pfizer
				500			
				1 000			
				2 000			
				3 000			
RIXUBIS® (Nonacog gamma)		Traitement SD Nanofiltration 15 nm		250		EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Baxject II)	Shire / Takeda
				500			
				1 000			
				2 000			
				3 000			

2.3. Caractéristiques du traitement substitutif

2.3.1. Indications thérapeutiques

Les indications de toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII et FIX sont identiques :

- Le traitement à la demande et la prévention chirurgicale en cas d'hémophilie sans inhibiteur.
- Le traitement ou la prévention du saignement lors de la chirurgie chez l'hémophile A ayant un taux d'inhibiteur < 5 Unités Bethesda (UB/mL).
- Le traitement préventif à court, moyen et long terme.
- Le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de facteur VIII bas rebelles au traitement par la desmopressine (MINIRIN®) ou ayant une contre-indication à la desmopressine. [40]

2.3.2. Pharmacocinétiques

• **Demi de vie** : La demi-vie est environ de 10 à 12 heures pour les FVIII classiques et de 16 à 20 heures pour les FIX. Cette demi-vie conditionne le délai entre 2 injections de facteur. Les injections de facteur VIII se font toutes les 8 heures et celles de FIX toutes les 12 heures. [40]

• **Taux de récupération** :correspond au taux de FAH remis en circulation après injection. Il est exprimé par la dose administrée, divisée par le volume plasmatique du patient. [40]

2.3.3. Schéma posologique

les doses à injecter sont calculées à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FVIII (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n* . [40]

*n = taux de récupération observé voire calculé après une épreuve de pharmacocinétique, qui repose sur l' injection de 25 UI/kg, loin de tout accident hémorragique ou injection récente, ensuite la mesure des taux de FVIII ou de FIX à 30 min, 1 heure, 4 heures, 8 heures , voire 24 heures. [33]

Le calcul de la posologie est lié au risque hémorragique de l'accident ou de l'acte chirurgical ce qui conditionne les objectifs de substitution à atteindre ainsi que sa durée. [40]

- ✓ **Pour hémophilie A** :En pratique, l'injection d'1 UI/kg de FVIII peut augmenter le taux de FVIII circulant d'environ 2 % (Pour le FVIII le taux de récupération est égal en théorie à 2 %/UI/kg). [40]
- ✓ **Pour hémophilie B** :En pratique, l'injection d'1 UI/kg de FIX peut augmenter le taux de FIX circulant d'environ 0,8 à 1 % (Pour le FIX le taux de récupération est égal en théorie à 1 %/UI/kg). [40]

2.3.4. Modalités d'administration

L'administration de FVIII et de FIX s'effectue par voie intraveineuse. Ainsi la formation des patients et/ou des aidants notamment les parents demeure une étape primordiale. Cet apprentissage s'effectue dans les CR et CRC-MCH à travers d'ateliers éducatifs.[40]

3. Facteurs activés ou agents by-passant

Utilisés en cas d'hémophilie avec inhibiteur.

3.1. Outils thérapeutiques

- **Feiba®** : Le terme Feiba est un acronyme (factor eight inhibitor bypassing activity).

Ce dérivé, appelé aussi **complexe prothrombique activé**, est une fraction PPSB possédant des formes activées des facteurs de coagulation : FIIa, FVIIa, FIXa et des phospholipides. Il est d'origine plasmatique et subit une inactivation par chauffage à la vapeur. Si surdosage, il expose au risque de thrombose. [33]

- **Novoseven®**

Il s'agit de **facteur VII recombinant activé** (eptacog alfa activé) préparé à partir de cellules BHK par génie génétique. 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. [33]

3.2. Caractéristiques du traitement

3.2.1. Mécanisme d'action

Le rFVIIa induit l'hémostase à l'endroit du traumatisme en formant des complexes avec le facteur tissulaire (FT) dont l'expression est stimulée par le traumatisme. [27].

Le FXa généré, permet alors l'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La thrombine va alors : transformer le fibrinogène en fibrine ; activer le FXIII en FXIIIa qui stabilise le caillot et enfin activer le TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor) qui va inhiber la fibrinolyse. Indépendamment du FT, le rFVIIa permet l'activation du IX directement à la surface des plaquettes activées. Ainsi, le rFVIIa permet une hémostase ciblée au niveau du site hémorragique .

3.2.2. Les indications

✓ **Feiba® :**

Traitement des épisodes hémorragiques et en cas d'acte chirurgical chez les patients « forts répondeurs » qui ont développé un inhibiteur contre le FVIII.

Si échec de traitement par le facteur VIIa dans le traitement et la prévention des hémorragies et en cas de chirurgie chez les patients « forts répondeurs » qui ont développé un inhibiteur contre le FIX.

En prophylaxie chez qui les épisodes hémorragiques sont très fréquents et en cas d'hémophiles A « forts répondeurs » avec développement d'un inhibiteur ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur contre le FIX, après un échec du traitement par le facteur VIIa. [40]

✓ **Novoseven® :**

Traitement et prévention des épisodes hémorragiques lors d'une chirurgie ou d'actes invasives pour :

Les patients avec une hémophilie dont le titre d' inhibiteur dirigé contre le FVIII ou le FIX supérieur à 5 UB.

Patients chez lesquels on prévoit une forte réponse anamnétique à l'administration de FVIII ou de FIX. [40]

3.2.3. Schéma posologique

✓ Feiba® :

Traitement curatif d'hémorragie : 50 à 100 U/kg 2 à 3 fois par jour, maximum 100 U/kg/injection soit 200 U/kg/24 H.

Prévention d'hémorragique : 50 à 100 U/kg 3 fois par semaine , maximum 100 U/kg/injection. [40]

✓ Novoseven® : 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 : 90 µg/kg/j en augmentant la dose par palier si pas d'efficacité sans dépasser 270 µg/kg /J. [40]

4. Traitement non spécifique

4.1. Desmopressine

Il s'agit d'un composé synthétique dérivé de l'adrénaline et proche de la vasopressine. il est présenté sous deux formes :

- Minirin® : une forme intraveineuse, utilisée à la dose de 0,3 µg/kg en perfusion de 20 à 30 minutes dans du sérum salé ;
- Octim® : une forme nasale, dont une pulvérisation est équivalente à l'injection de 0,2 µg/kg de Minirin®.

La desmopressine a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de facteur de von Willebrand et de facteur VIII, mais aussi de l'activateur tissulaire du plasminogène. L'effet est dû à une libération de ces facteurs par l'endothélium où ils sont stockés.

Elle est surtout utilisée dans l'hémophilie modérée et dans la maladie de von Willebrand. En raison de son activité antidiurétique, elle peut induire une hyponatrémie, c'est la raison pour laquelle on impose habituellement une restriction hydrique lors des périodes de traitement.

Etant donné que l'utilisation répétée expose à un risque de tachyphylaxie, par épuisement des stocks avec réduction d'activité biologique, la desmopressine ne doit pas être utilisée plus de trois jours de suite.

La réponse à la desmopressine est variable d'un individu à l'autre. Elle doit être testée avant que la desmopressine puisse être proposée pour éviter les traitements de substitution. [33]

4.2. Acide tranexamique

Commercialisé sous le nom d'Exacyl®, il est doté d'une activité antifibrinolytique et d'un effet antihémorragique non spécifique indiscutable. Il représente un traitement d'appoint utile pour les petits gestes chirurgicaux ou pour réduire la fréquence des saignements. [33]

📊 Le tableau suivant objective les principales caractéristiques du traitement hémostatique

4.3. Hémostatiques d'appoint

Tableau V : principales caractéristiques des traitements hémostatiques annexes. [40]

Spécialité (DCI)	Dosage	Forme galénique	Posologie
EXACYL® Acide Tranexamique	0,5 g/5 ml	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,5 à 1 g en IVL (1ml/mn) 2 à 3 fois/j en cas de fibrinolyse locale ; 1 g en IVL (1ml/mn) toutes les 6 à 8 h en cas de fibrinolyse généralisée. Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale (IR), CI en cas d'IR grave.
EXACYL® / SPOTOF® Acide Tranexamique	1 g/ 10 ml	Ampoule buvable	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 amp/j). Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. En cas de saignements buccaux, une administration en bains de bouche durant 2-3 minutes est préférable, en avalant dans un deuxième temps, le contenu pour cumuler l'effet local et l'effet systémique. Chez le tout petit enfant le contenu de l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur le site du saignement.
	500 mg	Comprimé	
MINIRIN® desmopressine Trihydrate acétate	4 µg/1 ml	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,3 µg/kg dilué dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 mn ; si l'augmentation du FVIII est jugée suffisante, l'administration peut être répétée toutes les 12 h jusqu'à arrêt de la prophylaxie. Enfant, sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires : 0,2 µg/kg dilué dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 mn. Une restriction hydrique doit être observée lors de l'utilisation de la desmopressine pendant les 24 h post administration (750 ml chez l'adulte et 500 ml chez l'enfant), son usage chez l'enfant de moins de 2 ans n'est pas recommandé.
OCTIM® desmopressine Trihydrate acétate	150 µg/ 1 ml	Spray nasal	Dès le début du saignement ou 1 heure avant une chirurgie : Patient moins de 50 kg : 1 pulvérisation nasale soit 150 µg dans une narine. Patient de plus de 50 kg : 2 pulvérisations nasales soit 300 µg dans chaque narine. Respect d'un intervalle de 2 à 3 jours avant le traitement de deux épisodes hémorragiques. L'administration doit être précoce et ne doit pas se prolonger au-delà de 48 h.

En l'absence d'un geste local, le traitement substitutif reste insuffisant.

En cas d'épistaxis, il est conseillé d'utiliser des tampons imbibés d'alginate de calcium (type Coalgan® ou Algosteril®) ou de la pommade HEC®.

En cas d'ecchymoses, on fait une application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica

la cryothérapie peut être aussi utiliser. [40]

4.4. Antalgiques

La douleur est traitée par des antalgiques dont le palier est lié à son intensité . Néanmoins, le choix du traitement doit tenir en compte l'absence d'interactions avec d' autres médicaments.

Hors Coxib, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent être évité car ils peuvent aggraver les symptômes hémorragiques. En outre, l'utilisation de la codéine doit être discutée pour prévenir le risque de toxicité ou de dépendance [41].

4.5. Rééducation et kinésithérapie

La prise en charge de l'hémophile doit faire intervenir des techniques de médecine physique et de kinésithérapie.

Même en l'absence d'atteinte ostéoarticulaire, la kinésithérapie s'avère utile pour le développement harmonieux des muscles.

Les objectifs de la rééducation [42, 43,34] sont la prévention ou la réduction d'une attitude vicieuse, la lutte contre l'atrophie musculaire, la récupération des muscles, prévention de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie de l'enfant hémophile.

Parmi les mesures utilisées : l'immobilisation par des gouttières, contentions souples ou orthèses, l'utilisation d'agents physiques comme le froid. En outre, la kinésithérapie devient primordiale après hémarthrose ou incident articulaire, afin de récupérer la proprioception, dont la perte accentue le risque d'hémarthrose [33].

4.6. Gestes invasifs et traitements chirurgicaux

• **Traitement du pannus synovial** : Le pannus synovial un épaissement de la membrane synoviale responsable des lésions ostéo-cartilagineuses et tendineuses. A cause de son rôle néfaste, il doit être traité soit par synoviorthèse, soit par synovectomie [44].

- Synoviorthèse : Elle repose sur l'injection dans l'articulation des produits radio-isotopiques (phosphore 32, rhénium 186) ou de l'acide osmique, voire des antibiotiques (rifampicine, oxytétracycline) [45]. Elle permet l'induction d'une fibrose de la synoviale et ainsi la prévention des récives d'hémarthrose. La synoviorthèse doit se faire sous traitement substitutif (deux à trois jours). Les résultats sont bons si l'indication a été posée à bon escient, c'est-à-dire ni de façon prématurée, ni trop tardivement sur une articulation déjà atteinte gravement.

Les injections intraarticulaires d'acide hyaluronique ou de corticoïdes peuvent avoir un effet sédatif, mais ne constituent pas un traitement de fond de la synovite.

- Synovectomie : Pour traiter les gros pannus synoviaux, soit par voie arthroscopique [46, 47], soit « à ciel ouvert ».

• **Ligamentoplastie et allongement de tendon** : Ils peuvent être utiles en cas de varus ou de valgus menaçants. Ces gestes sont rarement pratiqués isolément et font plus souvent partie des gestes complémentaires appliqués lors d'interventions prothétiques. [33]

• **Ostéotomies conservatrices** : Des ostéotomies conservant l'articulation peuvent être indiquées afin d'obtenir une réaxation du membre ou la réduction d'un flectum important sur une articulation encore peu détruite. [33]

• **Arthrodèses et arthroplasties** : Elles sont proposées en cas de destruction totale de l'articulation.[33]

III. Modalités thérapeutiques

Schématiquement, les facteurs antihémophiliques A et B peuvent être utilisés dans trois types de situation : traitement d'un accident hémorragique, prévention des accidents hémorragiques et couverture d'un geste chirurgical ou invasif [48-49].

1. Traitement à la demande

Il repose sur le traitement de l'épisode hémorragique directement après le traumatisme ou la survenue des premiers symptômes évocateurs en administrant le facteur déficitaire (FVIII ou FIX) qui est doté d'une demi de vie courte [50]. Le but ultime est d'offrir une prise en charge rapide et optimale en misant à la disposition des traitements à domicile avec une formation à l'auto-traitement. [51-52]

Le développement des inhibiteurs consiste l'un des principales complications du traitement substitutif, de ce fait on peut différencier l'hémophilie selon l'apparition ou non de l'inhibiteur :

1.1. Hémophilie sévère sans inhibiteur

Les doses varient en fonction du site hémorragique. [53]

La dose de FVIII à injecter selon la situation clinique est schématisée dans le tableau suivant :

Tableau VI : Taux plasmatique de FVIII et fréquence d'administration selon Srivastava et al. [53]

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
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)

1.2. Hémophilie modérée à mineures sans inhibiteur

L'hémophile A mineur bon répondeur à la desmopressine : cette dernière doit être toujours en premier lieu sauf contre indication [54-55]. (*Tableau VII*)

Tableau VII : Traitement des patients hémophiles mineurs selon Franchini et al [56]

1- Saignements mineurs/ chirurgie mineure DDAVP : 0,3 µg/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.
2- Saignements majeurs/ chirurgie majeure 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^{ème} au 14^{ème} jour.
3- Inhibiteurs : Traitement ou prévention du saignement : DDAVP (0,3 µg/kg IV), by-passant : FEIBA® (50 U/kg IV toutes les 8 à 12 h), rFVIIa® (90 µg/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 est basé sur l'injection des facteurs anti hémophiliques avec une adaptation posologique, en fonction du taux initial et du taux souhaité.

L'utilisation de l'acide tranexamique (Exacyl®) peut être envisagé en cas de saignement muqueux.

2. Hémophilie avec inhibiteur

Le développement d'inhibiteur diminue l'efficacité du traitement et augmente la morbi-mortalité [57].

Dans l'hémophilie modérée/mineure, l'inhibiteur induit une neutralisation du facteur de coagulation, ce qui peut aggraver le tableau clinique en passant vers l'hémophilie sévère tant que l'inhibiteur persiste [58].

La prise en charge des patients hémophile avec inhibiteur lors des épisodes hémorragiques doit être faite dans des centres spécialisés avec des médicaments dont le choix est en fonction du titre d'inhibiteur, de la réponse anamnestique et clinique et du site de saignement.

La réponse immunitaire anamnétique peut survenir chez environ 30 % des patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur anti FVIII en cas de traitement par des concentrés de complexe prothrombinique activé (CCPa) mais elle reste minime.

Chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteur anti FIX, la réponse immunitaire anamnétique peut survenir en cas de traitement par concentrés de complexe prothrombinique activé ou non, contenant du FIX.

La meilleure approche thérapeutique consiste à une individualisation du traitement [59-60] :

- Le choix entre la substitution par FVIII/FIX ou l'utilisation d'un agent by-passant doit tenir en compte le titre de l'inhibiteur, son évolution et les résultats préalables obtenus après le traitement .

- Si l'inhibiteur est de faible titre (ou faible répondeur), on peut maintenir le traitement par FVIII ou FIX administré au moment de l'apparition de l'inhibiteur, en augmentant progressivement la posologie, ce qui permet une neutralisation de l'inhibiteur et une obtention de l'activité coagulante arrêtant ainsi le saignement. On peut appliquer la même stratégie thérapeutique en situation d'urgence, chez les patients ayant développé initialement un inhibiteur de fort titre (ou fort répondeur) et qui est devenu faible, jusqu'à ce que l'inhibiteur se relance.

- Si l'inhibiteur est de fort titre, l'efficacité du traitement diminue [61,62] ce qui rend l'utilisation de médicament « by-passant » nécessaire.

3. Traitement préventif : Prophylaxie

3.1. Hémophilie sévère sans inhibiteur

La prophylaxie repose sur des injections intraveineuses répétées à intervalle régulier de facteur VIII ou de facteur IX en fonction du type d'hémophilie.

Chez tous les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère, sans inhibiteur actif et/ou de titre élevé, il faut avoir recours à cette prophylaxie pour prévenir les hémarthroses spontanées, l'arthropathie et les hémorragies graves.

Modalités de mise en place en pédiatrie :

La fréquence de survenue des saignements est de 2 à 5 par mois en cas d'hémophilie sévère et en absence de prophylaxie.

Le traitement prophylactique a permis une diminution considérable de cette fréquence, néanmoins un taux médian de saignements annualisé persiste toujours chez les enfants atteints d'hémophilie A sous prophylaxie avec un taux variant de 2,1 à 4 .

Sous prophylaxie, on a observé l'absence de saignement jusqu'à un 1/3 des formes sévères ou modérés pendant une année de suivi [62]. Pour atteindre ses objectifs l'ensemble de la communauté internationale s'accorde sur l'importance de l'instauration de la prophylaxie [63-64].

La prophylaxie est dite **primaire** quand elle est débutée chez l'enfant ayant moins de 3 ans et avant la 2ème hémarthrose, elle est dite **secondaire** dans toutes les autres situations. [65] Elle doit être instaurée pendant une longue durée.

La prophylaxie de longue durée (PLD) dite primaire consiste à débiter au plus tard à la 2ème hémarthrose ou avant l'âge de 3 ans le traitement préventif intraveineux par facteur anti-hémophilique.

La prophylaxie secondaire consiste à débiter le traitement après plus de 2 hémarthroses ou au-delà de 3 ans ou tertiaire avec l'administration du traitement après la survenue de l'arthropathie [66]. La prophylaxie secondaire et tertiaire visent tous les enfants hémophiles sévères qui n'ont pas bénéficié d'une prophylaxie primaire.

Parmi ces indications de PLD dite secondaire :

- Les enfants âgés de moins de 3 ans et ayant eu plus de 3 hémarthroses
- Les enfants âgés de plus de 3 ans ayant eu une ou plusieurs hémarthroses et non traités en PLD
- Les enfants âgés de plus de 3 ans avec un contexte familial ou social défavorable .

La dose du traitement au début est 50 UI/kg de FVIII ou 70 UI/kg de FIX par injection hebdomadaire. L'évaluation et l'adaptation du traitement doivent être adapter selon à un rythme au moins trimestriel .

Si on a pas atteindre l'objectif clinique immédiat avec l'apparition d'hémarthrose, le traitement peut être augmenter au palier suivant [67].

Les posologies du traitement des différents paliers chez l'hémophile A ou B sont résumées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Schéma thérapeutique de la PLD précoce et progressivement intensifiée selon Meunier et al. [67]

SCHEMA THÉRAPEUTIQUE DE LA PROPHYLAXIE LONGUE DURÉE PRÉCOCE ET PROGRESSIVEMENT INTENSIFIÉE		
	Hémophilie A	Hémophilie B
Palier 1	50 UI/kg 1 fois par semaine	70 UI/kg 1 fois par semaine
Palier 2	30 UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes)	Soit 50 UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes) Soit 50 UI/kg toutes les 96 heures (tous les 4 jours)
Palier 3	Soit 30 UI/kg 3 fois par semaine (jours fixes) Soit 30 UI/kg toutes les 72 heures (tous les 3 jours)	50 UI/kg toutes les 72 heures
Palier 4	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures	

Dans certaines situations cliniques comme le cas d'accident hémorragique grave le schéma prophylactique doit être débuté en commençant d'emblée par le 3ème palier, directement après les premiers mois de l'accident. Quand on dépasse la période de risque de récurrence la dégression de la posologie devient similaire aux autres patients. Ce traitement doit être mis en place dans un centre spécialisé pour :

- vérifier l'acceptation de la famille et de l'enfant.
- évaluer l'accès veineux, les injections pourront être réalisées au centre spécialisé ou à domicile.
- permettre l'accès à l'auto-traitement et/ou à une formation encadrée par des personnels de soins.



Modalités de mise en place chez l'adulte :

La mise en place de la prophylaxie est souvent secondaire à un saignement avec une dégradation de la qualité de vie, après un acte chirurgical de type orthopédique ou après une hémorragie intra-cérébrale ou un hématome rétropéritonéal [51]. Selon des études récentes, les prophylaxies secondaires ou tertiaires chez l'adulte ont permis une amélioration significative de la qualité de vie avec une réduction importante et un ralentissement des dégradations articulaires [66,68].

Ainsi , chez l'adulte cette attitude thérapeutique doit être discuter avec le médecin du centre spécialisé en fonction de son état articulaire, sa qualité de vie, son état veineux et ses comorbidités. [66, 69 ,70]

La mise en place de la prophylaxie doit être en parallèle avec le traitement de type anti-agrégant voire anticoagulant chez des patients avec des pathologies cardiovasculaires .

3.2. Hémophilie modérée à mineure

En cas d' hémophile modéré ou mineur, la prophylaxie ne constitue pas le traitement de première intention. Dans la plupart de cas d'hémophilie modérée et mineure, les saignements sont rarement spontanés et sont essentiellement provoqués. Néanmoins, dans la forme modérée avec un taux proche du seuil de la forme sévère les hémarthroses sont plus ou moins spontanées avec un phénotype hémorragique d'hémophile sévère. Certaines études montrent un taux plus élevé d'arthropathie chez les patients atteints d'hémophilie mineure par rapport à une population contrôle.

Une prophylaxie par FAH, pourra ainsi être administrée pour certains patients ayant une symptomatologie hémorragique importante.

En effet, les patients hémophiles ne sont pas protégés contre certaines pathologies cardiovasculaires et des traitements antiplaquettaires ou anticoagulants s'avèrent nécessaires pour prévenir ou traiter ces complications thrombotiques. En fait, si un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire au long cours demeure essentiel, une prophylaxie peut être mise en place chez des hémophiles mineurs ou modérés afin de prévenir des événements hémorragiques majeurs.

La mise en place d'une prophylaxie chez ces patients dépend, du taux de FVIII ou IX de base, du phénotype hémorragique, de l'indication des anticoagulants et du rapport bénéfice/risque.

Aucun seuil n'est précisé jusqu'à ce jour, ainsi l'adaptation de la prophylaxie doit se faire au cas par cas.[40]

3.3. Hémophilie avec inhibiteur

En cas d'hémophilie sévère avec inhibiteurs, les objectifs de la prophylaxie sont théoriquement les mêmes que pour les patients hémophiles sans inhibiteurs.

Chez ces patients, il a été démontré que leur phénotype hémorragique pourrait être plus élevé, la dégradation articulaire est plus importante et la qualité de vie plus altérée par rapport la population hémophile sans inhibiteur, d'où l'indication de la prophylaxie [71,72,73].

Enfin, une étude américaine a suggéré que le risque de décès à cause de saignement est accru par rapport aux patients sans inhibiteur [74].

Chez ces patients, le traitement par FEIBA® et NovoSeven® a été la seule voie pour un traitement prophylactique, mais l'indication a été limitée à cause de la courte demi-vie et le coût élevé. Cependant, des études ont démontré leur pouvoir à diminuer considérablement les symptômes hémorragiques.

Concernant la prophylaxie par FEIBA®, deux études prospectives, l'une randomisée en cross-over [75] et l'autre en 2 bras longitudinaux de 12 mois après randomisation [76] ont démontré que l'administration de FEIBA® 3 fois par semaine avec une dose de 80 unités/kg permettait de minimiser le saignement de plus de 60%, certains patients ne déclarant aucun saignement sur la période de prophylaxie.

Enfin, les résultats d'une méta-analyse ont montré une diminution des saignements de 64 % chez 33 patients, quelque soit le type de saignement [77].

Quant à la prophylaxie par NovoSeven®, une étude prospective randomisée a montré une diminution des saignements d'environ 50% dans les 2 bras de l'étude comparant l'injection de 90 ou de 270 microgrammes/kg/jour [78].

Au cours des trois mois de prophylaxie, la fréquence des saignements a diminué à 3,0 (-43%) saignements / mois dans le groupe de 90 microgrammes/kg et à 2,2 (-61%) saignements /mois dans le groupe de 270 microgrammes/kg, sans différence considérable entre les deux modalités.

Enfin, une étude observationnelle rétrospective (étude PRO-PACT), a montré une réduction des saignements de 46 % chez les patients qui avaient au moins un épisode hémorragique et de 52 % chez ceux qui avaient au moins un par mois dans les six mois qui précèdent l'étude [79].

3.4. Suivi biologique d'un hémophile traité

Il repose sur la mesure du taux de FVIII ou IX qui est interprété en fonction du jour et de l'heure de la dernière injection de FAH et la recherche des inhibiteurs anti-FVIII ou IX .

Chez l'enfant, les recommandations internationales suggèrent une recherche des inhibiteurs au moins tous les 5 JCPA pendant les 20 premiers JCPA, tous les 10 JCPA de 21 à 50 JCPA et au moins 2 fois / an jusqu'à 150 JCPA.

Chez l'adulte, qui est à plus de 150 JCPA, le dépistage doit être réalisée si on suspecte une réduction de l'efficacité thérapeutique.

La recherche systématique d'un inhibiteur est aussi recommandée au décours d'un traitement intensif par exemple lors d'une HIC ou chirurgie. [40]

4. Les principaux obstacles dans la mise en place des thérapies actuelles

4.1. Développement des inhibiteurs

• Définition

Ces inhibiteurs neutralisent les FVIII ou FIX administrés, ce qui complique davantage la prise en charge.

Ce sont des immunoglobulines G dirigées contre les domaines des chaînes légères ou des chaînes lourdes des FAH. Ces anticorps se développent chez 10 à 30 % des hémophiles A sévères

[80] et chez 1 à 3% des hémophiles B sévères [81]. Ces inhibiteurs peuvent également apparaître chez des hémophiles modérés ou mineurs mais c'est beaucoup plus rare. [82]. Hors l'hémophilie congénitale, des inhibiteurs de type auto-anticorps anti-FVIII peuvent être observés et apparaissent en dehors de tout traitement substitutif et qui sont responsables de l'hémophilie acquise, une pathologie auto-immune pendant laquelle on note une neutralisation du FVIII .

• *Mécanisme d'action*

L'inhibiteur anti-FVIII et anti-FIX peuvent neutraliser les FAH selon trois mécanismes : soit par hydrolyse catalytique [83], soit par encombrement stérique, soit en formant des complexes immuns qui augmentent la clairance du FVIII ou du FIX [84].

• *Détection et titration*

Par la méthode Bethesda ou méthode Nijmegen (méthode Bethesda modifiée tamponnée) : qui mesure la neutralisation de l'activité pro-coagulante du FVIII ou du FIX d'un plasma normal par le plasma du patient hémophile. Une unité Bethesda (UB) correspond à la quantité d'anticorps capable de neutraliser 50% de l'activité pro-coagulante des facteurs. De ce fait, les inhibiteurs non neutralisants ne sont pas détectés par cette méthode mais peuvent être mis en évidence à travers de dosages immunologiques par ELISA ou immuno-précipitation.

En fonction de la réponse anamnétique à la réintroduction de facteur VIII, les patients sont classés en « faibles répondeurs » ou « forts répondeurs » ; On dit un patient « faible répondeur » si le titre d'inhibiteurs reste inférieur ou égal à 5 UB/ml et « fort répondeur » si le titre est supérieur 5 UB/ml à la réintroduction du FVIII [85].

• *Facteurs de risque*

La survenue d'inhibiteurs est régie par des facteurs de risque propres au patient et d'autres liés à son environnement.

Ces facteurs de risque sont surtout connus pour l'hémophilie A bien plus fréquente que l'hémophilie B.

Pour l'hémophilie A, les facteurs liés au patient sont nombreux : le phénotype sévère de la pathologie [82], la présence d'antécédents familiaux d'inhibiteurs [86], certaines mutations génétiques, l'origine ethnique (fréquence est plus élevée de 2 à 4 fois chez les populations noires [87]). Certains gènes du système HLA de classe II et certaines cytokines (TNF alpha, IL-10) pourraient également augmenter ce risque [88]. Les facteurs de risque extrinsèques au patient sont une substitution intensive en contexte inflammatoire [89], un traitement intensif par concentrés de FVIII lors d'une chirurgie. Cependant selon Etude CANAL, une prophylaxie régulière diminuerait de 60% le risque de survenue [89] par anergie périphérique des lymphocytes T. Le type de concentré de FAH (plasmatique ou recombinant) rapporte une grande discussion par rapport au risque de développer des inhibiteurs chez les hémophiles A sévères. Certains auteurs suggèrent une incidence plus faible avec les produits plasmatiques [90]. Certains auteurs avancent un effet bénéfique du facteur Willebrand [91] ou de molécules immuno-régulatrices comme le TGF beta [92] contenues dans les concentrés d'origine plasmatiques. D'autres équipes n'ont en revanche mis en place aucune différence significative avec les deux types de concentrés [89, 93, 94].

Pour l'hémophilie B, le choix du type de concentré de facteur IX fait moins débat [95, 96] puisqu'il n'a jamais été rapporté de différence de fréquence d'apparition d'inhibiteurs entre les deux types de concentrés de FIX. La période la plus à risque pour développer des inhibiteurs correspond aux 50 premiers JCPA qui correspondent aux 50 premiers jours pendant lesquels le patient reçoit une ou plusieurs injections de FAH. Le risque de survenue d'inhibiteurs diminue de façon à partir du 200ème JCPA. L'âge moyen de survenue d'un inhibiteur chez un hémophile sévère est de 1 à 2 ans. [97]

- ***Induction de tolérance immune ITI:***

- ***Principe :*** La possibilité d'éradiquer un inhibiteur anti-FVIII par de fortes doses de FVIII injecté de façon régulière. [98]. Par excès d'antigène, les doses excessives de FAH induisent une tolérance immune [99, 100].

• **Éléments pronostiques** : Plusieurs éléments sont impliqués pour réussir ITI:

- Titre de l'inhibiteur au moment de l'induction : qui demeure un facteur prédictif important. Si le titre est inférieur à 10 UB, la possibilité d'éliminer l'inhibiteur après ITI atteint 85 % contre 43 % au-dessus de ce taux.
- Pic de l'inhibiteur avant l'ITI et pic après instauration de l'ITI : Un taux d'inhibiteur dépassant 500 UB, surtout en cours de traitement, est prédictif d'un éventuel échec de l'ITI.
- Délai entre la détection de l'inhibiteur et l'instauration de l'ITI : Il est souhaitable que l'ITI commence le plus tôt possible.
- Âge à l'instauration de l'ITI : Chez un enfant en bas âge, on note plus de chances de succès. [101]

• **Protocoles** :

Il est de règle d'utiliser le produit qui a entraîné l'apparition de l'inhibiteur [102].

Le schéma thérapeutique classique utilise des doses de 100 UI/kg/j à 300 UI/kg/j [103]. D'autres schémas sont aussi possibles : 50 UI/kg trois fois par semaine ou des posologies intermédiaires entre ces deux propositions. L'ITI nécessite la pose d'une chambre implantable, compte tenu des doses injectées, qui correspondent à des volumes importants. Les règles d'asepsie doivent être très strictes, étant donné la fréquence d'utilisation du dispositif (une ou deux fois par jour pendant plusieurs mois, voire plusieurs années) et des volumes injectés.

• **Surveillance** : Le titre de l'inhibiteur doit être évalué chaque mois jusqu'à ce que l'inhibiteur ne soit plus détectable.

• **Critères de réussite et traitements relais** : La disparition de l'inhibiteur représente le critère minimum de réussite et qui signifie la réduction du taux en dessous du seuil de détection de 0,5 UB. Le critère majeur de succès repose sur la vérification de la récupération après l'injection et la demi-vie du facteur sont revenues à la normale ou à des seuils proches de la normale, autorisant ainsi la reprise d'un traitement aux doses habituelles. [33]

• *Impact médical*

Chez les hémophiles avec inhibiteurs et jusqu'au début des années 1990, la mortalité globale était deux fois plus élevée par rapport aux hémophilies sans inhibiteurs et non infectés par le VIH. Cette augmentation du taux de mortalité était principalement liée à la survenue d'accidents hémorragiques [104, 105].

Grâce à une utilisation plus large du **FEIBA®** puis du **Novoseven®** et à la mise en place de protocoles d'induction de tolérance immune, on a noté une atténuation significative de cette différence de mortalité dans les pays développés. Néanmoins, les traitements par facteurs de la coagulation activés (**FEIBA®** et **Novoseven®**) ne couvrent pas tous les épisodes hémorragiques et nécessitent le plus souvent la répétition des injections, en revanche une seule injection de concentré de FVIII est suffisante pour le traitement d'un épisode hémorragique simple chez un hémophile A sévère sans inhibiteur [106]. En outre, les durées d'hospitalisation sont plus longues (1,7 fois) chez les patients hémophiles avec inhibiteurs par rapport aux hémophiles sans inhibiteurs [107].

4.2. Défauts d'accès et d'adhérence aux traitements

D'après les estimations de la WFH, seuls 25% des patients hémophiles A et B dans le monde reçoivent le traitement minimalement adéquat. Un traitement minimalement adéquat est synonyme d'un accès à un traitement à la demande par concentrés de facteurs de coagulation [3]. La problématique de l'accessibilité des thérapies dans le monde est à la fois liée au prix des traitements substitutifs et à leur disponibilité, ainsi que le manque des centres de références de l'hémophilie surtout dans les pays en développement. L'hémophilie est devenue une des maladies dont les traitements sont les plus chères au monde [108].

En fait, le traitement substitutif actuel s'administre par voie intraveineuse et il est doté d'une demi vie courte ce qui oblige le patient à faire des injections répétitives et fréquentes. En outre, l'accès veineux peut s'avérer difficile chez le jeune enfant, mais peut être facilité par la mise en place de cathéters centraux permanents. Néanmoins, l'utilisation de ces cathéters centraux est liée à un risque d'infection de 0,2-1 pour 1 000 jours ainsi qu'à une possible thrombose [109].

4.3. Complications infectieuses

Lors de l'utilisation des FVIII ou FIX préparés à partir du plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux, ne peut pas être totalement exclu. Néanmoins, grâce aux contrôles lors de la sélection des dons et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don de sang (VIH, VHC, VHB) ce risque a été limité de façon importante. [40]

Cependant, pour certains virus non enveloppés comme le Parvovirus B19 l'efficacité de l'élimination ou de l'inactivation virale reste restreinte.

Pour les patients recevant régulièrement des FAH, une vaccination contre le virus de l'hépatite A et B est recommandé .

La traçabilité sanitaire est obligatoire pour les produits d'origine plasmatique et fortement recommandée pour ceux d'origine recombinante (nom et numéro de lot du médicament). Il faut noter que dès l'utilisation des mesures d'inactivation virale, aucune contamination virale liée à l'utilisation des FAH n'a été rapportée [33]

4.4. Réaction d'intolérance

• *Facteur VIII :*

De rares réactions allergiques d'hypersensibilité ont été observées avec les FVIII utilisés. Ces derniers contiennent des traces de protéines de souris ou de hamster et des protéines humaines. Ainsi, les patients doivent être informés d'une possible survenue des signes des réactions d'hypersensibilité comme l'urticaire , l'oppression thoracique, les nausées,

hypotension... En cas d'apparition de ces symptômes d'hypersensibilité, il faut arrêter immédiatement l'administration du traitement, et en cas de nécessité, le traitement médical des réactions allergiques doit être mise en place . On peut donc proposer un autre FVIII au patient sous surveillance clinique. [40]

- ***Facteur IX :***

L'apparition d'une réaction allergique ou anaphylactique est étroitement liée au développement de l'inhibiteur. Elle peut la précéder ou la suivre. Par conséquence, la présence d'un inhibiteur doit être recherchée de façon systématique en particulier chez les patients présentant des réactions anaphylactiques . Plusieurs hypothèses ont été évoquées expliquant le mécanisme de survenue qui reste jusqu'au là mal connu , on note : l'activation complexe du système immunitaire par activation cellulaire, le passage extracellulaire du FIX, concentrations élevées de FIX exogène lors des traitements substitutifs et le développement d'immuns complexes. A cause du risque d'allergie lors de l'administration de FIX, les premières injections, doivent être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de traitement approprié et immédiat en cas de réaction allergique.[40]

4.5. Manifestations thrombotiques

- ***Facteurs VIII et IX :*** Il existe un risque théorique de présenter un accident thromboembolique lors d'un traitement substitutif par les FAH. Cette complication doit être prise en compte lors d'une substitution, surtout chez les patients à risque comme les sujets âgés ou ayant d'autres facteurs de risque. Ainsi, lors d'une substitution par les FAH une surveillance biologique (dosage de FVIII ou FIX résiduel) et une adaptation posologique est recommandée afin de prévenir les surdosages et diminuer ce risque.[110]

- ***Agents by-passant (rFVIIa, CCPa) :*** Malgré son effet prothrombotique connu, des études montrent que l'incidence des accidents thromboemboliques chez l'hémophile avec inhibiteur traité par ces médicaments reste faible . [110]



Chapitre III : Nouveautés et perspectives



La lourdeur de la prise en charge d'hémophilie avec ou sans inhibiteur a poussé au développement de nouvelles options thérapeutiques.

En fait, les innovations thérapeutiques se dessinent dans quatre directions :

- Le développement des facteurs antihémophiliques actuels en facteurs à demi de vie longue permettant d'alléger la prise en charge d'hémophilie en diminuant la fréquence des injections intraveineuses.

- L'amélioration de l'hémostase par l'inhibition de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et la régulation négative de l'antithrombine par RNA silencage

- Utilisation d'un anticorps bispécifique mimant l'action du facteur VIII

- L'inversion du défaut hémophile par thérapie génique.

I. Amélioration des facteurs antihémophiliques actuels

De nouvelles molécules sont actuellement en cours de développement dans l'hémophilie.

Les allongements des durées de vie des facteurs anti-hémophile sont des piliers de développement depuis plusieurs années. En effet, la courte demi-vie des traitements actuels (10-12h pour les FVIII et 16-18h pour les FIX) oblige les patients à effectuer des injections fréquentes et répétées.

Plusieurs FVIII et de FIX ont été développés par l'utilisation des différentes technologies pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques des facteurs recombinants : Pegylation, Fusion protéique à un fragment Fc ou à l'albumine [111].

• **Pegylation** : cette procédure a été utilisée dans d'autres traitements pour aider le médicament à rester plus longtemps dans l'organisme. Dans cette méthode, un « nuage » protecteur est créé autour du facteur VIII ou IX pour empêcher l'organisme de le décomposer. Ce nuage protecteur est composé d'une substance appelée polyéthylène glycol, ou PEG. Le PEG protège le facteur contre les enzymes et autres cellules qui normalement le décomposeraient, et prolonge ainsi la durée de prévention des saignements. [112]

• **Fusion Fc** : Comme la procédure de Pegylation, cette technique a déjà été utilisée dans d'autres domaines, maintenant utilisé dans la mise au point de perfusions de facteur de remplacement à durée d'action prolongée. Certaines protéines plasmatiques ont une très longue demi-vie. De ce fait, les scientifiques ont élaboré une procédure consistant à fixer le facteur VIII ou IX à l'une de ces molécules. La molécule IgG, a été utilisée pour prolonger sa demi-vie des facteurs VIII et facteur IX dans le sang. Cette procédure est appelée Fusion Fc parce que le facteur est fusionné avec la fraction Fc de la molécule d'IgG. [112]

• **Fusion à l'albumine** : De façon similaire à la fusion Fc, le facteur VIII ou IX est ici fixé, ou fusionné avec l'albumine. L'albumine est une protéine toujours présente dans le sang, et l'une de ses fonctions est le transport : elle transporte des hormones et d'autres substances dans l'organisme. Dans cette méthode, une molécule de facteur IX est attachée (fusionnée) à une molécule d'albumine créée en laboratoire (albumine recombinante) de sorte que, une fois injectée dans une veine, l'albumine et le facteur IX restent tous deux dans le sang. Etant donné que l'albumine est dotée d'une longue durée de vie, le facteur IX reste longtemps dans l'organisme afin de prévenir les saignements. [112]

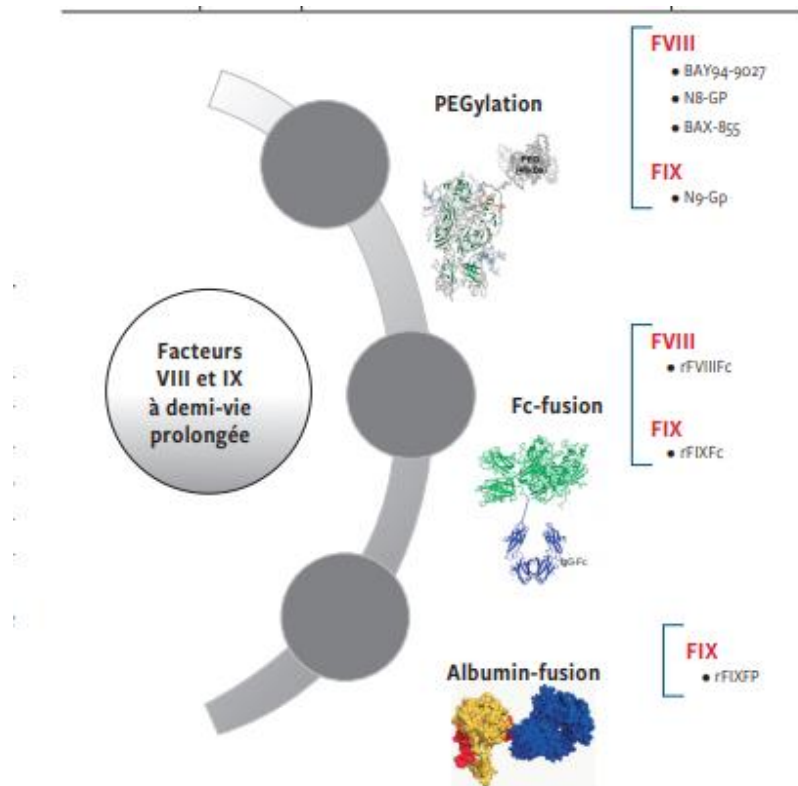


Figure 6: Processus d'allongement de la demi-vie du FVIII ou FIX et produits disponibles [113]

Vu les différences de structure entre le facteur VIII et le facteur IX les résultats étaient différents par rapport aux procédés d'allongement de leurs demi vie :

1. Facteurs VIII

Une première approche repose sur le développement d'un FVIII sous une forme liposomale pégylée, où une molécule de FVIII recombinante est liée de façon non covalente à la surface d'un liposome pégylé. Il a été suggéré que le PEG fixé au liposome va augmenter la demi-vie du FVIII et que les liposomes vont l'apporter à la surface pro coagulante des plaquettes. Mais ni la demi-vie ni l'efficacité n'ont été modifiées et cette voie a été abandonnée [114].

Une deuxième approche consiste à pégyliser directement le FVIII de façon dirigée. Les méthodes de pégylation non dirigée de protéines peuvent altérer leur fonction en gênant les interactions avec leurs ligands physiologiques.

La pégylation dirigée repose sur l'introduction des cystéines dans la séquence du FVIII au niveau d'une zone qui n'interagit pas avec les ligands naturels (facteur Willebrand, facteur IX, facteur X, thrombine) : ces cystéines, réduites, sont ensuite pégylées.

Cette voie augmente la possibilité de ne pas altérer les propriétés naturelles du FVIII. Elle a été utilisée pour lier de façon covalente le PEG à un facteur VIII dépourvu du domaine B (rBDD-FVIII). Cette approche laissait espérer que la demi-vie allait être augmentée considérablement. Mais, les essais réalisés en modèle murin n'ont donné qu'une augmentation de deux fois de la demi-vie, ce qui est expliqué par le fait que l'élimination du FVIII est dépendante de la clairance du facteur Willebrand auquel il est lié dans le milieu plasmatique. Dans un modèle d'hémorragie murine, le FVIII pégylé a cependant montré une efficacité prolongée par rapport au FVIII non pégylé [115].

Une troisième approche repose sur le fusionnement du FVIII avec le fragment Fc des immunoglobulines humaines IgG. Le fragment Fc des IgG1 se fixe aux récepteurs FcRn qui empêchent la dégradation catalytique des protéines. L'activité du FVIII n'est pas affectée par la fusion Fc et elle est comparable à celle du FVIII lors des essais de section de queue faites chez des souris. La demi-vie en modèle murin est doublée [116].

2. Facteurs IX

Un facteur IX recombinant glycopégylé à demi-vie longue est en cours de développement. Les essais cliniques ont démontré une multiplication de la demi-vie par 5 (93 heures en moyenne contre 19 heures pour le facteur IX recombinant non pégylé et 18h pour le facteur IX d'origine plasmatique) [117]. Un essai de phase III est actuellement en cours.

Comme pour le FVIII, la méthode de fusion du fragment Fc des immunoglobulines IgG1 [118] a été utilisée avec le FIX. La demi-vie de la protéine chimérique FIX-Fc a été augmentée

de 3 à 4 fois dans différents modèles animaux. La liaison de la protéine de fusion FIX-Fc au récepteur FcRn des immunoglobulines inhibe le catabolisme et permet de préserver l'activité du FIX de façon prolongée.

3. Exemples des nouveaux produits

3.1. Eloctate

Produits : L'efmoroctocog alfa est un facteur VIII de coagulation humain recombinant fusionné au fragment Fc d'une immunoglobuline humaine [rFVIII-Fc] de 1 890 acides aminés. Il est obtenu par la technologie de l'ADN recombinant dans une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) sans ajouter des protéines exogènes d'origine humaine ou animale pendant la culture cellulaire, la purification ou la formulation finale.

Indications : Traitement et prévention des accidents hémorragiques d'hémophilie A. Toutes les tranches d'âge sont concernées.

Posologies et mode d'administration : Le traitement doit être administré par voie intraveineuse. En fonction du niveau de confort du patient, le débit d'administration sera adapté et ne devra pas dépasser 10 ml/min au maximum.

La dose et la durée du traitement substitutif sont étroitement liées à la sévérité du déficit en FVIII, la localisation et l'intensité de l'hémorragie, et à l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de FVIII Fc recombinant administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), selon le standard actuel de l'OMS pour les produits contenant du FVIII.

Son activité coagulante dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International du FVIII plasmatique). En fait, une UI d'activité du FVIII Fc recombinant correspond à la quantité de FVIII contenue dans 1 ml de plasma humain normal.

- ✓ **Traitement à la demande :** Le calcul de la posologie nécessaire de FVIII Fc recombinant repose sur des données empiriques avec 1 Unité Internationale (UI) de FVIII /kg de poids corporel accrue l'activité plasmatique du FVIII de 2 UI/dL.

La dose nécessaire est déterminée par la formule suivante :

Nombre d'Unités (UI) = poids corporel (kg) × augmentation désirée du taux de FVIII (%)
(UI/dL) × 0,5 (UI/kg par UI/dL)

La quantité et la fréquence d'administration doivent être adaptées en fonction de l'efficacité clinique au cas par cas pour ne pas observer de retard dans le délai d'obtention du pic d'activité.

Si apparition des épisodes hémorragiques suivants , l'activité du FVIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dL) pendant cette période.

Le tableau suivant montre la posologie à établir lors d'événements hémorragiques et lors de chirurgies.

Tableau IX : Doses d'ELOCTA en cas d'hémorragie et de chirurgies. [120]

Degré d'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Début d'hémarthrose, 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. ¹
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	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'invalidité aiguë. ¹
Hémorragie engageant le pronostic vital	60 – 100	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
<u>Chirurgie</u>		
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 (pré et postopératoire)	Renouveler l'injection toutes les 8 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).

¹ Chez certains patients et dans certaines circonstances, l'intervalle entre les doses peut être prolongé jusqu'à 36 heures. Voir la rubrique 5.2 pour les données pharmacocinétiques.

✓ **Prophylaxie :** Pour la prophylaxie à long terme, la posologie est de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours, elle peut osciller entre 25 et 65 UI/kg selon la réponse clinique. Chez les jeunes patients, le raccourcissement des intervalles entre les injections ou l'administration des doses plus élevées s'avèrent nécessaire.

Surveillance : Il est conseillé d'effectuer un dosage approprié du taux de FVIII plasmatique par dosage chronométrique (test de coagulation en un temps) ou par dosage chromogénique pour préciser la posologie à administrer et la fréquence des injections.

La réponse au FVIII est différente d'un patient à l'autre, ce qui entraîne une variation des demi-vies et des récupérations.

En cas d'insuffisance pondérale ou surpoids, l'ajustement de la dose définie selon le poids corporel peut être nécessaire.

Dans le cas d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance du traitement de substitution par une mesure de l'activité coagulante plasmatique du FVIII est primordiale. Quand un test de coagulation in vitro en un temps basé sur le TCA est utilisé pour préciser l'activité du FVIII, les résultats concernant l'activité plasmatique du FVIII peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et par l'étalon de référence utilisés. Ce point doit être pris en considération lors d'un changement de laboratoire et/ou de réactif utilisé pour le test. [119]

3.2. Alprolix

Produits : ALPROLIX (facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc) est une protéine de fusion entièrement recombinante à action prolongée où le facteur IX de coagulation humain est adhérent à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) pour donner un produit issu de la technologie de l'ADN recombinant.

Indications: Prophylaxie et traitement des événements hémorragiques.

Posologie et mode d'administration : Le traitement par ALPROLIX doit être administré sous la surveillance d'un expert dans le traitement de l'hémophilie B. Le taux d'activité du facteur IX recombinant (rFIX) est exprimé en unités internationales (UI) sur l'étiquette de la fiole d'ALPROLIX.

La dose et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en FIX, du type et de l'ampleur de l'hémorragie, et de la situation clinique du patient. Il faut réaliser des analyses de laboratoire de routine, en utilisant des méthodes de dosage de l'activité du FIX.

Le type de réactif utilisé pour la détermination du TCA ou la norme utilisée comme référence dans le laboratoire clinique peuvent affecter les résultats du dosage de l'activité du facteur IX

-Méthode de calcul de la dose initiale : On s'attend à ce que 1 UI d'ALPROLIX/ kg de poids corporel fasse augmenter l'activité circulante du FIX de 1 % (UI/dL). En règle générale, aucune modification de la dose n'est nécessaire pour la récupération.

Vu que de la pharmacocinétique du produit notamment la demi-vie et la récupération in vivo et la réponse clinique à ALPROLIX peuvent varier d'un patient à l'autre, on peut utiliser les formules suivantes pour calculer la dose nécessaire ou l'augmentation maximale prévue du taux d'activité du facteur IX in vivo exprimée en UI/dL (ou % de la normale) :

$$\begin{aligned}
 \text{Dose (UI)} &= \text{poids corporel (kg)} \times \text{Augmentation de facteur IX désirée (UI/dL ou \% de la normale)} \times \text{Inverse de la récupération (UI/kg par UI/dL)} \\
 \text{OU} \\
 \text{UI/dL (ou \% de la normale)} &= \frac{[\text{Dose totale (UI)}]}{\text{poids corporel (kg)}} \times \text{Récupération (UI/dL par UI/kg)}
 \end{aligned}$$

✓ **Posologie pour la prophylaxie de routine :**

La posologie initiale recommandée est de :

50 UI/kg une fois par semaine OÙ

100 UI/kg tous les 10 à 14 jours.

On peut ajuster l'un ou l'autre de ces schémas posologiques selon la réponse du patient.

✓ **Posologie pour le traitement et la prévention des saignements :** Le tableau suivant peut servir de guide posologique pour les épisodes hémorragiques : [122]

Tableau X : Posologies ALPROLIX par indications. [120]

Gravité de l'hémorragie	Taux d'activité du facteur IX nécessaire (UI/dL ou % de la normale)	Dose (UI/kg)/fréquence des doses (heures)
Hémorragie mineure ou modérée Exemples : Saignement dans une articulation, à la surface d'un muscle sans atteinte neurovasculaire (à l'exception de l'iliopsoas), à la surface des tissus mous, au niveau des muqueuses	30 à 60	30 à 60 UI/kg Répéter toutes les 48 heures si les signes d'hémorragie persistent
Hémorragie majeure Exemples: Saignement de l'iliopsoas et hémorragie profonde d'un muscle avec atteinte neurovasculaire, ou pertes sanguines importantes; épanchement de sang dans la cavité rétro-péritonéale ou dans le SNC	80 à 100	80 à 100 UI/kg Il faut envisager une autre dose de 80 UI/kg au bout de 6 à 10 heures, puis toutes les 24 heures pendant les 3 premiers jours. Compte tenu de la demi-vie prolongée d'ALPROLIX, on peut réduire la dose et prolonger l'intervalle entre les doses au bout de 3 jours, pour l'administrer toutes les 48 heures.

D'après : Roberts et Eberst, FMH 2008 et FMH 2012

Les posologies et la durée du traitement dépendront de la réponse clinique du patient, de l'intensité de déficit en FIX et du type et de l'ampleur de l'hémorragie.

La réponse clinique au produit ALPROLIXMC (facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc) peut varier. Si la posologie recommandée ne suffit pas à limiter l'hémorragie, il faut déterminer la concentration plasmatique de facteur IX puis administrer une dose d'ALPROLIX permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Si le taux plasmatique de FIX n'augmente pas comme on prévoit ou si l'hémorragie persiste toujours après l'injection d'ALPROLIX, il faut penser à la présence d'inhibiteurs et effectuer les analyses de laboratoire appropriées. [121]

3.3. JIVI®

Produits : le principe actif est le damoctocog alfa pégol. Il s'agit d'un facteur VIII recombinant délété du domaine B, lié de façon covalente à une molécule de polyéthylène glycol (PEG) de 60 kDa non linéaire (2 chaînes de 30 kDa). La pégylation du FVIII permet de diminuer sa clairance et ainsi d'augmenter sa demi-vie.

Indications : Traitement et prophylaxie des accidents hémorragiques chez les hémophiles A, à partir de 12 ans et préalablement traités.

Posologies et mode d'administration : La posologie et la durée dépendent du taux de FVIII déficient, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie, ainsi que de la situation clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en Unités Internationales (UI) selon le standard actuel de l'OMS pour les concentrés de FVIII.

Son activité dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport à un Standard International).

Une UI de F VIII correspond à la quantité présente dans un mL de plasma humain normal.

✓ **Traitement à la demande :** Le calcul de la posologie nécessaire en FVIII se base sur le résultat empirique qu'1 UI de FVIII / kg accentue l'activité en FVIII plasmatique de 1,5 % à 2,5 %.

La dose nécessaire de Jivi est précisée par la formule suivante :

$$\text{Nombre d'unités} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation désirée du taux de FVIII (\% ou UI/dL)} \times 0,5 \text{ pour une récupération de } 2,0 \%$$

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être définies en fonction de l'efficacité clinique requise et adaptées au cas par cas.

Dans les différentes situations hémorragiques suivantes, l'activité en FVIII ne doit pas baisser en-dessous du taux d'activité plasmatique indiqué (en % de la normale) pendant la même période.

Le tableau suivant définit la dose nécessaire au cours des épisodes hémorragiques et lors d'une chirurgie.

Tableau XI : Posologie à utiliser au cours des épisodes hémorragiques et lors d'une chirurgie chez les adolescents et les adultes. [123]

Importance de l'hémorragie/type d'acte chirurgical	Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)	Fréquence des injections (heures) / Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 - 40	Répéter l'injection toutes les 24 à 48 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à ce que l'épisode hémorragique soit résolu, indiqué par la disparition de la douleur, ou jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendu	30 - 60	Répéter les injections toutes les 24 à 48 heures pendant 3 à 4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
<u>Pronostic vital engagé</u> Hémorragies	60 - 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition de la menace vitale.
<u>Chirurgie</u>		
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30 - 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 - 100 (pré- et postopératoire)	Répéter la dose toutes les 12 à 24 heures jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation suffisante de la plaie puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

✓ Prophylaxie :

Toutes les décisions de traitement pour déterminer les schémas thérapeutiques prophylactiques appropriés doivent s'appuyer sur le jugement clinique en tenant compte des caractéristiques spécifiques du patient et de la réponse au traitement.

Pour le traitement prophylactique, la dose est de 45 à 60 UI/kg tous les 5 jours. Selon les caractéristiques cliniques du patient, la dose pourrait également être de 60 UI/kg tous les 7 jours

ou 30 à 40 UI/kg deux fois / semaine. Pour les patients en surpoids, la dose maximale par injection pour le traitement prophylactique ne doit pas dépasser 6000 UI environ.

Surveillance : Pendant le traitement, il est recommandé de faire un dosage des taux de FVIII pour confirmer que des taux adéquats de FVIII ont été atteints. La réponse au FVIII varie d'un patient à un autre, à cause d'une demi-vie et une récupération différentes.

La dose, déterminée en fonction du poids corporel, peut nécessiter un ajustement chez les patients en surcharge pondérale. En cas d'intervention chirurgicale majeure, la surveillance du traitement substitutif par l'analyse de l'activité plasmatique du facteur VIII est primordiale. Lorsqu'une mesure du TCA in vitro par un test chromométrique en un temps est réalisée pour déterminer l'activité du FVIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats peuvent être changés de manière significative par le type de réactif de TCA et le standard de référence utilisés, l'activité du FVIII pouvant être surestimée ou sous-estimée.

Il est à noter qu'il peut exister des écarts significatifs entre les résultats de TCA obtenus avec un test chromogénique et ceux obtenus avec certains tests chromométrique en un temps selon le type de réactifs utilisés. Ce point est important lors de la surveillance de l'activité du facteur VIII de Jivi et en cas de changement de laboratoire et/ou de réactifs utilisés pour le dosage. Ceci s'applique également aux facteurs VIII modifiés à longue durée d'action. Les laboratoires ayant l'intention de mesurer l'activité de Jivi doivent contrôler l'exactitude de leurs procédures. Une étude de terrain a montré que l'activité du facteur VIII de Jivi pouvait être mesurée avec précision dans le plasma en utilisant soit un dosage de substrat chromogène (SC) validé, soit un test chromométrique en un temps avec des réactifs spécifiques.

L'effet clinique du facteur VIII demeure l'élément le plus important pour évaluer l'efficacité du traitement. Il faut un ajustement de la posologie au cas par cas pour chaque patient afin d'atteindre des résultats cliniques satisfaisants. Si la dose calculée ne permet pas d'atteindre les taux de facteur VIII attendus ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration de la dose calculée, la présence d'un inhibiteur circulant du facteur VIII ou d'anticorps anti-PEG chez le patient doit être suspectée. [123]

3.4. ADYNOVI®

Produit : Le ruriotocog alfa pégol est un conjugué covalent d'octocog alfa (ADVATE) avec un réactif à base de polyéthylène glycol (PEG). Cette dernière est conjuguée à l'octocog alfa afin d'accentuer sa demi-vie plasmatique en diminuant sa clairance. Ainsi, ADYNOVI est une forme à demi-vie prolongée d'ADVATE.

Indications : Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans ayant l'hémophilie A .

Posologie et mode d'administration : Selon la sévérité du déficit, le type et l'ampleur du saignement et l'état clinique du patient, la dose et la durée du traitement peuvent varier.

Le nombre d'unités administrées du FVIII est exprimé en (UI) selon l'OMS. L'activité plasmatique du FVIII est exprimée soit en pourcentage, soit de préférence, en unités internationales.

Une UI d'activité de facteur VIII correspond à la quantité de FVIII présente dans un ml de plasma humain normal.

✓ **Traitement à la demande :** La dose nécessaire de FVIII repose sur le résultat empirique qu'une UI de FVIII /kg de poids corporel accentue l'activité plasmatique du FVIII de 2 UI/dl. Elle est calculée selon la formule suivante :

Nombre d'unités requises (UI) = poids corporel (kg) x augmentations souhaitée du taux de facteur VIII (%) x 0,5.

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours dépendre de l'efficacité clinique dans chaque cas.

Pour les situations hémorragiques suivantes, l'activité du FVIII ne doit pas chuter en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante.

Le tableau suivant détermine la posologie en cas d'épisode de saignement et de chirurgie :

Tableau XII : la détermination de la posologie en cas d'épisode de saignement ou de Chirurgie.
[124]

Importance de l'hémorragie/type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII requis (% ou UI/dl)	Fréquence des administrations (heures)/durée du traitement (jours)
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou hémorragie buccale	20 - 40	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode de saignement, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies engageant le pronostic vital	60 - 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
Chirurgie		
<i>Mineure</i> incluant extraction dentaire	30 - 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 - 100 (pré- et postopératoire)	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtenir une cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

- ✓ **Prophylaxie :** La dose recommandée pour une prophylaxie à long terme est de 40 à 50 UI d'ADYNOVI / kg 2 fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle. En fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique, la posologie et la fréquence d'administration peuvent être variées.

Surveillance : il faut effectuer un dosage approprié des taux de FVIII afin de préciser la dose et la fréquence des perfusions. La réponse au FVIII peut varier d'un patient à l'autre, en raison d'une demi-vie du produit et d'une récupération différentes.

La dose obtenue selon le poids corporel, peut être ajuster chez les patients en surcharge ou en insuffisance pondérale. Un contrôle du traitement par substitution via des tests de la coagulation (activité plasmatique du FVIII) est indispensable en cas d'intervention chirurgicale majeure. [124]

3.5. REFIXIA®

Produit : REFIXIA est un facteur IX lié par liaison covalente à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) de 40 kDa. Cette technologie de conjugaison permet de prolonger la demi-vie du FIX par rapport aux facteurs IX non modifiés, dits conventionnels, en retardant son élimination. Une fois REFIXIA est activée, le peptide d'activation ayant la fraction de polyéthylène-glycol de 40 kDa est clivé, libérant ainsi la molécule native de FIX activé.

Indications : Traitement et prophylaxie d'hémorragie chez les patients hémophile B ayant 12 ans et plus.

Posologies et mode d'administration : Le nombre d'unités de FIX administré s'exprime en (UI) selon la norme actuelle de l'OMS. L'activité coagulante du FIX dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en UI (par rapport à la norme internationale relative à la concentration plasmatique du FIX).

- ✓ **Traitement à la demande** : La posologie et la durée du traitement dépendent de type et de la sévérité de l'accident hémorragique. Le tableau suivant détermine la posologie recommandée pendant des événements hémorragiques.

Tableau XIII : Traitement des épisodes hémorragiques avec REFIXIA [125]

Intensité de l'hémorragie	Dose recommandée de Refixia en UI/kg	Recommandations posologiques
Début d'hémarthrose, d'hémorragie musculaire ou buccale. Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus étendus.	40	Une dose unique est recommandée.
Hémorragies sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.	80	Des doses supplémentaires de 40 UI/kg peuvent être administrées.

Chirurgie : La dose et la fréquence d'administration varient selon le type d'intervention et le protocole établi. Des recommandations générales sont déterminés dans le tableau suivant.

Tableau XIV : Traitement en chirurgie avec REFIXIA [125]

Type d'intervention chirurgicale	Dose recommandée en UI/kg de poids corporel	Recommandations posologiques
Chirurgie mineure dont extraction dentaire.	40	Des doses supplémentaires peuvent être administrées si besoin.
Chirurgie majeure.	80	Dose préopératoire.
	40	Envisager deux doses répétées de 40 UI/kg (de 1 à 3 jours d'intervalle) pendant la première semaine suivant l'intervention. Après la première semaine, en raison de la longue demi-vie de REFIXIA, la fréquence d'administration en post-opératoire peut passer à une fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et cicatrisation.

✓ **Prophylaxie :** 40 UI/kg de poids corporel une fois par semaine. Selon des taux de FIX atteints et des tendances hémorragiques individuelles, on peut envisager des ajustements de la dose et des intervalles d'administration. En cas d'oubli d'une dose, on administre la dose oublié, puis on continue la posologie habituelle à une fois par semaine. Il faut pas prendre une double dose.

Surveillance : La surveillance des taux d'activité du FIX pour ajuster la posologie n'est pas obligatoire.

Pendant les essais cliniques, aucun ajustement posologique n'a été réalisé.

En raison de l'interférence du polyéthylène-glycol (PEG) avec différents activateurs du TCA lors du test chromométrique en un temps, il est souhaitable d'utiliser un dosage chromogénique lorsqu'une surveillance s'impose. Si on ne dispose d'aucun dosage chromogénique, on peut utiliser un test chromométrique en un temps avec un réactif du TCA.

Les résultats du test chromométrique en un temps, pour les facteurs à durée d'action prolongée, sont connus pour être fortement dépendants du réactif du TCA et du standard de référence utilisés. Certains activateurs sont responsables d'une sous estimation de l'activité du FIX de 30 % à 50 %, alors que la plupart des réactifs à base de silice entraînent une surestimation

importante de l'activité du FIX de plus de 400 %. De ce fait, les réactifs à base de silice doivent être évités. [125]

3.6. IDELVION®

Produit : un nouveau concentré de FIX recombinant produit en souche cellulaire CHO (cellule d'ovaires de hamster chinois) dont le principe actif est l'albutrepenonacog alpha. Il s'agit d'une protéine de fusion qui lie un FIX recombinant à une molécule d'albumine recombinante. Cette technologie permet de retarder la dégradation lysosomale de l'albutrepenonacog, qui est maintenu durablement dans la circulation sanguine par le biais d'un phénomène de recyclage intracellulaire.

Indications : Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les hémophiles B. IDELVION est indiqué chez les patients dans toutes les tranches d'âge.

Posologie : La posologie et la durée du traitement substitutif sont liées à la sévérité du déficit en FIX, de type et l'étendue de l'hémorragie ainsi que de la clinique du patient.

Le nombre d'unités de FIX administrées est exprimé en (UI), sur la base de la norme de l'OMS.

L'activité plasmatique est exprimée soit en pourcentage soit en unités internationales.

Une UI d'activité du FIX correspond à la quantité de FIX présente dans un ml de plasma humain normal.

✓ **Traitement à la demande :** La dose obtenue de FIX repose sur le fait qu'une UI de FIX par kg accrue l'activité plasmatique du FIX de 1,3 UI/dl chez les sujets âgés de 12 ans et plus et de 1,0 UI/dl pour les patients âgés de moins de 12 ans.

La dose requise est calculée par la formule suivante :

Nombre d'unités requises (UI) = poids corporel (kg) x augmentations souhaitée du taux de facteur VIII (%) x 0,5.

Patients de moins de 12 ans : Pour une récupération progressive d'1 UI/ dl par 1 UI/kg, la dose est calculée comme suit : Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentations de facteur IX souhaité (UI/dl) x 1 dl/kg .

Patients de plus de 12 ans : Pour une récupération progressive de 1,3 UI/dl par 1 UI/kg, la dose est calculée comme suit : Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentations de facteur IX souhaité (UI/dl) x 0,77 dl/kg.

Dans les situations hémorragiques suivantes, l'activité du FIX ne doit pas diminuer en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl).

Le tableau suivant est une référence pour déterminer le schéma posologique en cas d'accidents hémorragiques et de chirurgie.

Tableau XV : Posologies de référence en cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgie. [126]

Degré d'hémorragie/ Type de procédure chirurgicale	Taux de facteur IX requis (%) ou (UI/dl)	Fréquence des doses (heures)/ Durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u> Hémarthrose mineure ou modérée, hémorragie musculaire (excepté l'ilio-psoas) ou buccale	30 – 60	Une dose unique doit être suffisante pour la majorité des épisodes hémorragiques. Une dose d'entretien après 24– 72 heures en cas d'épisode hémorragie.
<u>Hémorragie majeure</u> Hémorragie mettant en jeu le pronostic vital, hémorragie musculaire profonde, y compris ilio-psoas	60 – 100	Répéter la perfusion toutes les 24 – 72 heures la 1 ^{ère} semaine et perfusion d'une dose d'entretien jusqu'à résolution des épisodes s et cicatrisation.
<u>Chirurgie mineure</u> incluant une extraction dentaire	50 – 80 (niveau initial)	Une dose unique doit être suffisante pour la majorité des chirurgies mineures. Une dose d'entretien après 24 – 72 heures jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	60 – 100 (niveau initial)	Répéter la perfusion toutes les 24 – 72 heures la 1 ^{ère} semaine et perfusion d'une à 2 doses d'entretien par semaine jusqu'à résolution des épisodes hémorragiques et cicatrisation.

- ✓ **Prophylaxie :** Pour la prophylaxie à long terme des hémorragies chez les hémophiles B sévère, la posologie est de 35 à 50 UI / kg une fois par semaine. Certains patients bien contrôlés par une dose d' une fois par semaine peuvent être traités avec un maximum de 75 UI / kg tous les des 10 ou 14 jours.

Après un épisode hémorragique lors de la prophylaxie, les patients doivent maintenir leur traitement prophylactique en prenant en compte que les administrations d'IDELVION pour le traitement de l'hémorragie et pour la prophylaxie doivent être espacées d'au moins 24h, voire plus en fonction du patient.

Surveillance : il est recommandé de déterminer le taux du FIX pour établir la dose exacte à administrer et la fréquence des injections répétées. La réponse au FIX en fonction de la demi-vie et de la récupération peut varier. Devant une chirurgie lourde, un suivi de l'activité plasmatique du facteur IX est indispensable. Lorsque l'activité plasmatique du facteur IX est mesurée dans les échantillons de sang des patients en utilisant le temps de céphaline activée (TCA) à l'aide d'une méthode de coagulation, les résultats peuvent être modifiés par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Lorsque la mesure est effectuée en utilisant du Kaolin ou de l'Actin FS comme réactifs, les résultats de l'activité plasmatique peuvent être sous-estimés. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement du laboratoire et/ou des réactifs utilisés pour le test. [126]

II. Utilisation un anticorps bispécifique mimant l'action du: **Emicizumab : Hemlibra®**

1. Qu'est-ce qu' Emicizumab ?

L'emicizumab est un anticorps monoclonal modifié humanisé de type immunoglobuline G4 (IgG4), commercialisé actuellement sous le nom de **Hemlibra®**, présentant une structure d'anticorps bispécifique produite grâce à une technologie d'ADN recombinant sur des cellules ovariennes de hamster chinois (COH).

- Classe pharmacothérapeutique : anti-hémorragiques, Code ATC : B02BX06.[127]

2. Indications et stratégies thérapeutiques :

HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur anti-F VIII. Il peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

HEMLIBRA représente une alternative aux agents by-passants (FEIBA et NOVOSEVEN) pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteur et de type fort répondeur pour lesquels une prophylaxie au long cours apparaît comme l'option thérapeutique la mieux adaptée et notamment en cas d'échec de l'ITI.

HEMLIBRA pourrait également être proposé chez certains patients forts répondeurs en alternative à l'ITI qui représente actuellement le traitement de 1ère intention quand un inhibiteur vient d'être diagnostiqué.

À la différence de l'ITI, l'emicizumab n'a pas pour objectif d'éradiquer les inhibiteurs. Ainsi, la mise en place d'une prophylaxie par HEMLIBRA plutôt qu'une ITI doit être évaluée au cas par cas, en fonction des chances de succès de l'ITI, du profil du patient et de sa volonté. A ce jour aucune étude n'a comparé ces deux stratégies, notamment en termes d'impact sur le pronostic articulaire.

Néanmoins, HEMLIBRA n'a pas été évalué chez les patients faibles répondeurs ni chez les patients en cours d'ITI. Aucune donnée clinique n'a justifié à ce jour l'utilisation d'HEMLIBRA chez des patients mis en tolérance immune et recevant une prophylaxie au long cours efficace par FVIII.

La prescription d'HEMLIBRA ne doit pas être systématique : une plus grande prudence est recommandée chez les patients à risque thrombotique (notamment les patients coronariens ou avec une fibrillation auriculaire), les patients de plus de 65 ans et ceux saignant peu. Le plus grand bénéfice d'HEMLIBRA sera pour les patients saignant très fréquemment et les jeunes enfants hémophiles sévères, en présence d'un inhibiteur de type fort répondeur. Chez l'adulte, plus fréquemment traité à la demande que par une prophylaxie au long cours, il est recommandé d'évaluer le profil hémorragique et le risque thrombotique avant d'envisager un tel traitement.[128]

3. Mode d'administration et posologies

L'injection se fait à la dose de 1,5 mg/kg par voies sous-cutanées hebdomadaires après une période de 4 semaines avec une dose de charge de 3 mg/kg par semaine. La demi-vie d'élimination est de 30 jours , ainsi la disparition complète de ses effets ne peut être obtenue en théorie qu'après 150 jours (soit 5 demi-vies). [25]

Ainsi, le principal intérêt d'HEMLIBRA repose sur ses modalités de son administration, peu contraignantes par rapport aux alternatives disponibles (perfusions IV plurihebdomadaires voire quotidiennes). Néanmoins, l'utilisation d'HEMLIBRA en pratique courante et au long cours est source de multiples difficultés : gestion des événements hémorragiques ou traumatiques intercurrents, des interventions chirurgicales urgentes ou programmées.[128]

L'administration doit être limitée aux sites d'injection recommandés : abdomen, parties supérieures externes des bras et des cuisses. Pour la partie supéro-externe du bras, l'administration doit être réalisée par un soignant ou un professionnel de santé. [128]

L'adaptation de la posologie n'est pas nécessaire mais il faut prendre en considération le poids du patient (l'adaptation de la fonction rénale, hépatique et l'âge n'est pas obligatoire) et une fois l'obtention de la phase plateau la concentration du médicament reste stable. [40]

Si un patient oublie une injection sous-cutanée hebdomadaire programmée d' HEMLIBRA, il doit être indiqué au patient de s'injecter la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Le patient devra s'injecter la dose suivante le jour initialement programmé. Le patient ne doit pas s'injecter un double dose pour compenser une dose oubliée. [128]

Rares sont les cas d'immunisation signalés contre ce médicament, cependant la réapparition des épisodes hémorragiques qui avaient disparu doit faire soupçonner le développement d'un anticorps anti-médicament (ADA) [40]

La figure suivante montre le protocole de la prise en charge d'une hémophilie A avec inhibiteur cas en cas d'hémorragie.

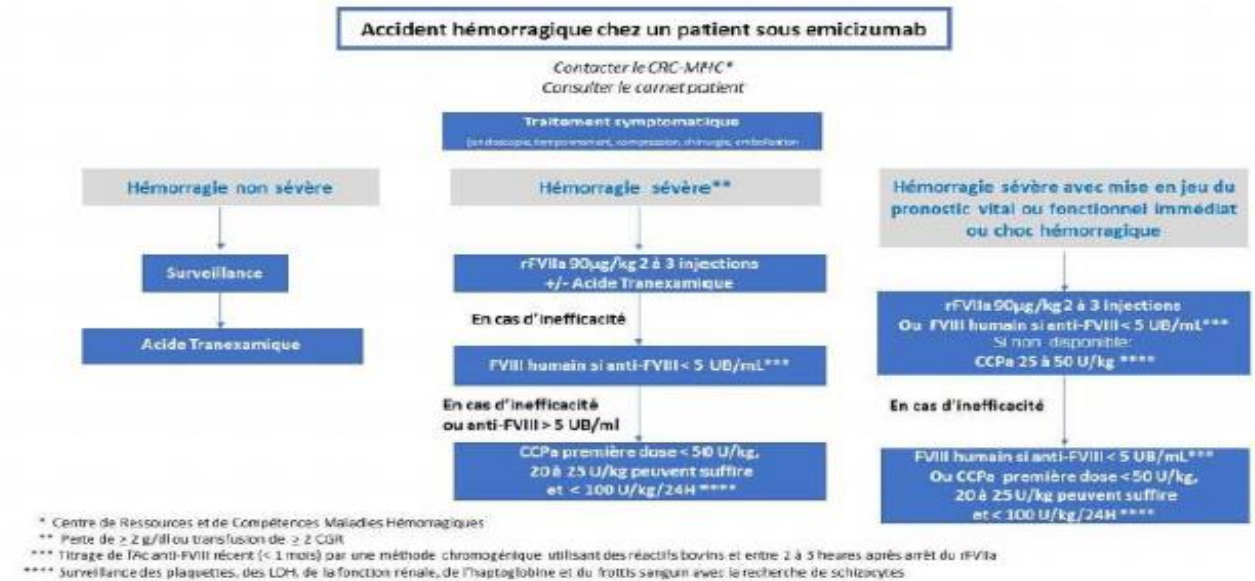


Figure 7: Conduite à tenir devant un accident hémorragique chez une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur en utilisant l'emicizumab.[40]

4. Mode d'action

L'Emicizumab se lie au facteur IX activé et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIII activé, nécessaire pour une hémostase efficace.

Il n'a pas de relation structurelle avec le facteur VIII, par conséquent il n'induit pas ni ne favorise le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII. [127]

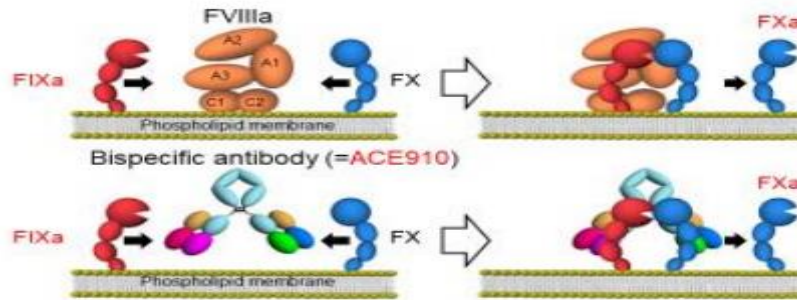


Figure 8: Mode d'action d'Emicizumab en se fixant d'une part au FIXa et d'autre part au FX. [129]

5. Effets pharmacodynamiques

Le traitement prophylactique par Hemlibra raccourcit le temps de céphaline avec activateur et augmente l'activité rapportée du facteur VIII (déterminée par un test chromogénique utilisant des facteurs de coagulation d'origine humaine. Ces deux marqueurs pharmacodynamiques ne reflètent pas l'effet hémostatique réel d'emicizumab in vivo (le TCA est très raccourci et l'activité rapportée du facteur VIII peut être surestimée), mais fournissent une indication relative de l'effet pro-coagulant d'emicizumab. [127]

Le tableau suivant résume les principales caractéristiques de Hemlibra

Tableau XVI : les principales caractéristiques d'Emicizumab :[40]

<i>Spécialité (DCI)</i>	<i>Origine</i>	<i>Etapas d'inactivation virale</i>	<i>Indication de l'AMM</i>	<i>Posologies</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Laboratoire</i>
HEMLIBRA® emicizumab	Anticorps monoclonal Humanisé bi-spécifique Cellule CHO	NR	En prophylaxie pour prévenir les accidents hémorragiques chez les hémophiles A avec inhibiteur. Utilisé dans toutes les tranches d'âges.	Dose de charge hebdomadaire : 3 mg/kg en SC pendant les 4 premières semaines. Dose d'entretien hebdomadaire : 1,5 mg/kg une fois	Sous cutanée	Roche

III. Amélioration de l'hémostase en ciblant un inhibiteur physiologique de la coagulation

Il y a deux décennies, il a déjà été démontré que l'inhibition de TFPI était responsable d'un raccourcissement in vivo du temps de coagulation d'une manière dose-dépendante [130]. Ainsi, l'inhibition du TFPIs va entraîner un raccourcissement du temps de saignement dans l'hémophilie acquise [131] et la réduction de marqueurs de substitution de l'hémophilie chez les animaux hémophiles ainsi que les patients hémophiles [132-133].

Dans les études de knockout, TFPI plaquettaire a été révélé être un régulateur physiologique primaire de saignements dans l'hémophilie [134]. L'inhibition de TFPI et l'influence sur l'hémostase peuvent être obtenue à travers diverses approches telles que l'utilisation d'aptamères [135, 136] ou des anticorps spécifiques [133, 135, 137].

1. Inhibition du TFPI par des aptamères

Les aptamères sont de courts oligonucléotides d'ARN ou d'ADN simple brin qui se fixent avec une affinité et une spécificité élevée aux molécules cibles. [142]

BAX 499 (Shire) est un aptamère de l'acide nucléique pégylé qui a une grande affinité pour les domaines 1 et 3 de Kunitz du TFPI. [138]

Les études animales avec **BAX 499** ont montré des résultats prometteurs avec une inhibition et un amortissement efficace de la voie du facteur tissulaire. [139] Un essai clinique sur les humains, phase 1 s'est malheureusement terminé brusquement après une augmentation inattendue des taux de TFPI et une réduction globale de la production de thrombine entraînant des saignements.

Dockal et ses collègues ont expliqué ces résultats inattendus après avoir examiné l'inhibition d'un large éventail de concentrations de TFPI par BAX 499 et découvert que la molécule était un inhibiteur partiel du TFPI, inhibant efficacement le TFPI à des concentrations plus faibles mais moins bien à des concentrations plus élevées. Les concentrations accrues de TFPI qui en ont résulté ont prédominé, entraînant des saignements excessifs chez ces patients. [139, 140, 141]

2. Inhibition du TFPI par des anticorps

Plusieurs anticorps neutralisants le TFPI ont été développés. Le plus avancé en termes d'évaluation est le concizumab.

• **Concizumab** est un anticorps anti-TFPI (mAb 2021) qui se lie via le TFPI domaine Kunitz 2, empêchant ainsi l'interaction du TFPI avec le site actif du 35 FXa [112]. Il peut être administré en iv ou en sc et affiche une biodisponibilité élevée [10].

Une étude de phase 1 de concizumab a suggéré un profil de sécurité favorable et une pro coagulation dépendante de la concentration chez des volontaires sains et chez des patients atteints d'hémophilie [11].

Dans ce double aveugle, contrôlée versus placebo des doses croissantes de concizumab donné en iv ou en sous-cutanée à des volontaires sains (n = 28) ou à des patients hémophiles (n = 24), aucun effet indésirable grave et aucun anticorps anti-concizumab étaient notés. Un effet pro coagulant dose dépendant a été mis en évidence par D-dimères et prothrombine Fragments F1+ F2 [11].

Une étude de phase 2 est en cours afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de concizumab administré en sc une fois par jour dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A et B avec inhibiteurs.

✚ Une autre étude réalisée avec le **PF-06741086** : il s'agit une IgG1 spécifique du domaine K2 du TFPI [143] a conduit à des résultats comparables.

- ✚ Un autre anticorps anti-TFPI, **le mAb2F22**, se fixe exclusivement au domaine K1 du TFPI et interfère avec l'inhibition du facteur VIIa, mais aussi du facteur Xa, en restaurant la formation du caillot [144].
- ✚ Enfin, un anticorps de sous-classe IgG2 (**BAY 1093884**) qui se fixe à la fois aux domaines K1 et K2 du TFPI, est en cours d'étude [145].

3. Régulation négative de l'antithrombine

Antithrombine est une autre cible potentielle d'anticoagulant naturel. Il s'agit d'un inhibiteur naturel de la thrombine et FXa, facteurs clés dans la trajectoire finale de la cascade de coagulation. Une réduction significative de l'activité de l'AT serait donc prévue pour augmenter le taux de FXa et de la thrombine, améliorant ainsi l'hémostase chez les patients atteints de troubles hémorragiques. [146]

Une nouvelle approche consiste à utiliser **Fitusiran** : C'est un ARN interférent thérapeutique expérimental (ou ARNi) [147] qui cible l'antithrombine, dans le but de promouvoir une production suffisante de thrombine, de rééquilibrer naturellement l'hémostase et de prévenir les saignements.

Le fitusiran fait actuellement l'objet d'études cliniques. Il est développé au moyen de la technologie de stabilisation améliorée du conjugué (Enhanced Stabilization Chemistry) ESC-GalNAc développée par Alnylam, permettant son administration par voie sous-cutanée, ainsi qu'une puissance et une durée d'action augmentées.

De nouvelles données relatives à l'efficacité et à la sécurité du fitusiran, avec ou sans inhibiteurs, ont été présentées le 19 juin 2020 dans le cadre d'une session réservée à l'actualité de la recherche du Sommet virtuel de la Fédération mondiale de l'hémophilie.

Les résultats intermédiaires à long terme de l'étude de prolongation de phase II, en ouvert, confortent les données selon lesquelles le fitusiran a le potentiel de rétablir l'équilibre hémostatique et de réduire le taux annualisé de saignements sur une période pouvant aller jusqu'à 57 mois.

L'étude de prolongation de phase II en ouvert a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du fitusiran chez des patients atteints d'hémophilie A ou B, modérée à sévère, avec ou sans inhibiteurs, ayant participé à une étude antérieure sur le fitusiran. Les données sont celles de 34 patients inclus dans l'étude ayant reçu des doses fixes mensuelles de 50 mg ou de 80 mg de fitusiran, qui ont été suivis pendant une durée allant jusqu'à 4,7 ans, avec une exposition médiane au médicament de 2,6 ans. À la date à laquelle les données ont cessé d'être prises en compte (10 mars 2020), les résultats intermédiaires étaient les suivants :

- L'administration d'une dose mensuelle de fitusiran par voie sous-cutanée à des patients atteints d'hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteurs, a permis d'observer une baisse soutenue de l'antithrombine (réduction d'environ 75 % par rapport aux valeurs initiales) et d'obtenir des valeurs maximales médianes de thrombine situées dans l'extrémité inférieure de la fourchette de valeurs observées chez les volontaires en bonne santé.

- Un taux annuel médian de saignements global de 0,84. Le taux annuel médian de saignements dans le sous-groupe sans inhibiteurs s'est établi à 1,01, comparativement à un taux annuel médian de saignements de 2,0 avant l'étude pour les patients ayant déjà reçu un traitement prophylactique, et de 12,0 pour les patients traités antérieurement à la demande. Dans le sous-groupe avec inhibiteurs, le taux annuel médian de saignements s'est établi à 0,44, comparativement à un taux de 42,0 avant l'étude.

- Faible taux global de saignements spontanés (médiane globale de 0,38). Le taux annuel médian de saignements spontanés, par sous-groupes, s'est établi à 0,33 (groupe sans inhibiteurs) et à 0,39 (groupe avec inhibiteurs).

- Aucune formation d'anticorps dirigés contre le médicament n'a été détectée. À la date à laquelle les données ont cessé d'être prises en compte (10 mars 2020), le fitusiran avait été généralement bien toléré. Parmi les événements indésirables graves liés au fitusiran qui ont été signalés figurent un cas de thrombose atriale et un cas d'élévation des transaminases. Un décès est survenu dans l'étude en 2017 causé par une thrombose des sinus veineux cérébraux

initialement diagnostiquée comme une hémorragie sous-arachnoïdienne et à la suite de laquelle les recommandations relatives à la prise en charge des saignements ont été actualisées en décembre 2017. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 5 des patients) ont été l'élévation du taux d'alanine aminotransférase (29 %), les maux de tête (27 %), un érythème au site d'injection (21 %), les rhinopharyngites (21 %), les infections des voies respiratoires supérieures (18 %), la diarrhée (18 %), les arthralgies (18 %), les lombalgies (18 %) et une élévation des transaminases (15 %).

IV. Thérapie génique

La guérison représente le but ultime de la recherche et ce qu'attendent avec impatience les patients, ce que pourrait peut-être offrir la thérapie génique.

Le principe de la thérapie génique repose sur le transfert in vivo ou ex vivo de gènes codant pour les FAH dans le génome de l'hôte pour obtenir une expression in vivo des protéines codées dont les facteurs de coagulation.

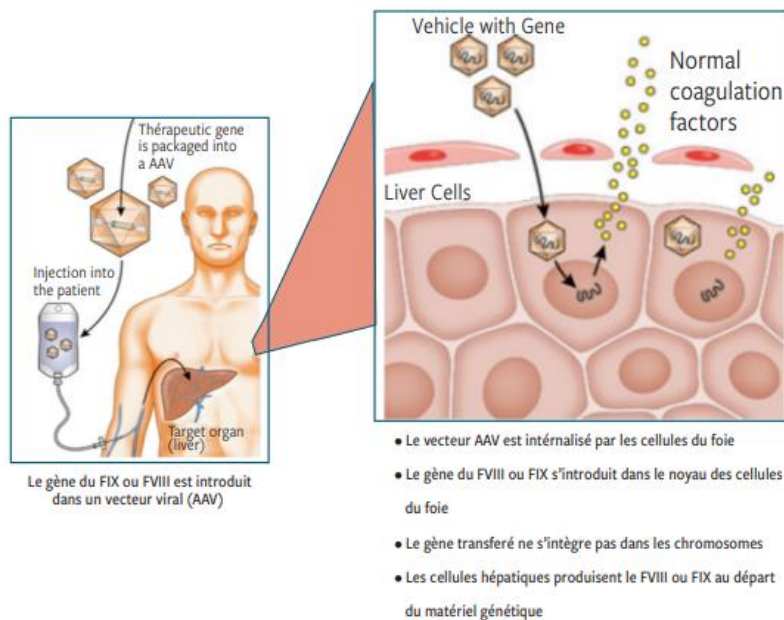


Figure 9: Principe de la thérapie génique

Les perspectives de thérapie génique sont apparues vers la fin des années 1980, et les premiers essais ont eu lieu en 1991, à Shanghai. [148]

Etant donné que l'hémophilie B a d'une part, un ADN complémentaire du F IX qui est relativement court (1,5 kb) et qui peut être installé dans les vecteurs plasmidiques ; les AAV qui sont des vecteurs de choix (non pathogènes et ciblant le foie, lieu de synthèse du facteur IX) et d'autre part, les concentrations physiologiques obtenues de F IX sont suffisamment faibles, il s'agit ainsi d'une candidate idéale pour cette approche. En outre, la réponse thérapeutique peut être facilement mesurable avec la présence de bons modèles animaux. Une correction à long terme a été obtenue chez l'Homme [149].

En décembre 2017, des résultats d'essais cliniques (entamés en 2015) ont été publiés montrant le succès de la thérapie génique pour la correction de l'hémophilie A [150] ou B [151].

Pour l'hémophilie B :

Début décembre 2017, un premier article a été publié [151], présentant les résultats intermédiaires pour un groupe de 10 patients hémophiles B ayant reçu un traitement par une construction (appelée SPK-9001) à base de virus AAV contenant un ADNc correspondant au variant Padua du gène qui est un variant naturel avec une activité spécifique dix fois plus élevée que la normale.

L'un des principaux critères de recrutement des patients est l'absence d'anticorps anti-AAV afin de minimiser le risque de réactions immunitaires contre le vecteur.

La dose de la construction est de 5×10^{11} génomes viraux par kg de poids, administrée par perfusion. Le suivi des patients se fait durant une année en mesurant l'activité du FIX et d'autres paramètres, notamment les aminotransférases hépatiques afin de détecter un éventuel signe de toxicité hépatique.

La figure suivante représente les taux plasmatiques de FIX chez chaque patient, mesurés durant les 52 semaines après la thérapie génique.

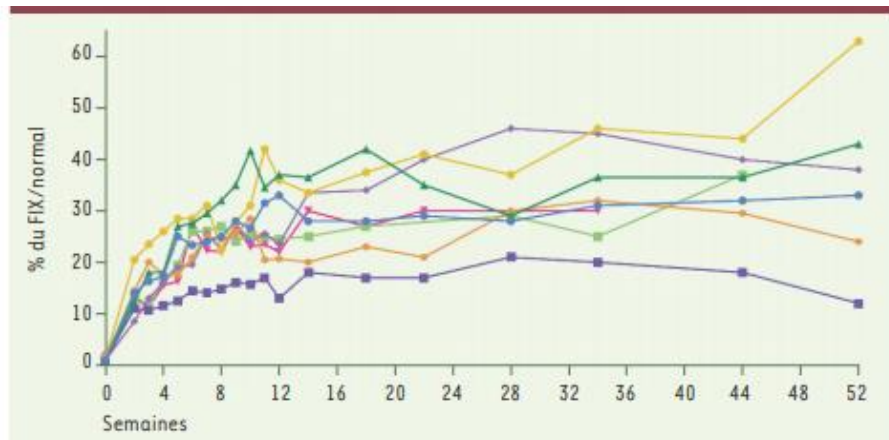


Figure 10: Taux plasmatiques de FIX au fil des 52 semaines après le traitement exprimés en pourcentage du niveau normal. [151]

Le plateau situé entre 20 et 45 % du niveau normal est rapidement atteint et il reste stable chez la majorité des malades, il est suffisant a priori pour une correction phénotypique complète.

Ainsi, le taux d'événement hémorragique chute à zéro pour tous les participants sauf un (4 épisodes) dans l'année suivant la thérapie par rapport à l'année qui précède le traitement qui était supérieur à 10 en moyenne, alors que l'utilisation de FIX injectable devient nulle sauf pour le même patient.[151]

Des anticorps anti-capside d'AAV sont apparus chez deux patients mais aucun signe de toxicité particulière observé à part une élévation des aminotransférases chez un seul patient.

Au final, il faut noter que le résultat d'essai était très positif, avec une correction durable de l'hémophilie B chez tous les patients sous cette thérapie, sans aucun effet secondaire notable.

Cependant, seuls les patients ne présentant pas d'immunité anti-AAV3 peuvent bénéficier de cette thérapie et l'effectif de cet essai demeure faible ce qui nécessite une confirmation de ce succès par une phase III .

Pour hémophilie A :

Vers la fin de décembre 2017, des résultats aussi remarquables sont publiés dans la même revue pour la correction de l'hémophilie A [150].

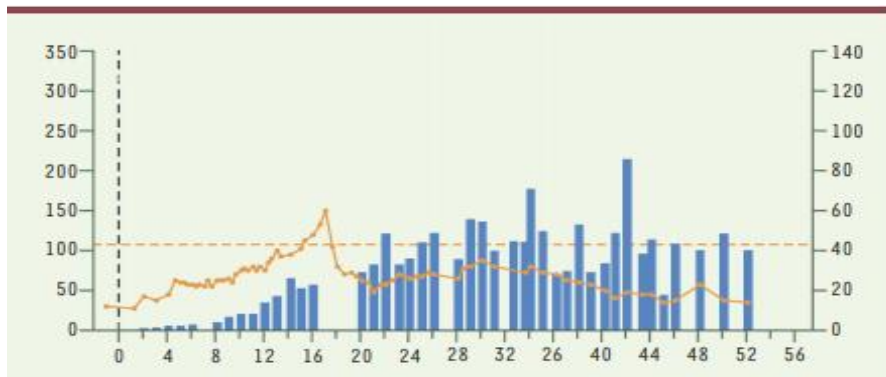
Il s'agit là aussi d'un essai de phase I débuté en 2015 avec des résultats intermédiaires portant sur 9 patients. Un dérivé de type AAV5 (AAV sérotype 5) est le vecteur utilisé, contenant un ADNc de FVIII raccourci après l'élimination des séquences correspondant au domaine B de la protéine qui n'est pas nécessaire pour son activité.

L'administration se fait à trois doses différentes (6×10^{12} , 2×10^{13} et 6×10^{13} génomes viraux par kg) par une seule perfusion. Ces doses sont très supérieures à celle (5×10^{11}) administrée pour l'hémophilie B afin de compenser une activité moins forte du FVIII transgénique, tant qu'on n'a pas ici la chance de disposer d'un variant à haute activité.

Une élévation notable du niveau d'aminotransférase secondaire à une atteinte hépatique a été observée mais ont été traités avec succès par les glucocorticoïdes.

Le suivi se fait sur une année avec une mesure régulière du niveau plasmatique de FVIII: tous les patients ayant reçu la dose élevée de virus recombinant ont présenté une activité de FVIII mesurable et, pour six d'entre eux, dans la gamme des valeurs physiologiques (de 50 à 150 unités par décilitre).

La figure suivante montre les résultats pour l'un de ces patients



N.B. : Pour les taux plasmatiques de FVIII : barres bleues, échelle de gauche en unités par décilitre et pour l'alanine aminotransférase : ligne jaune, échelle de droite en unités par litre.

On constate que le niveau de FVIII s'accroît de façon régulière après l'injection puis commence à se stabiliser vers 100 unités par décilitre, qui demeure un niveau excellent permettant la correction du phénotype. Cette figure montre aussi le niveau d'alanine aminotransferase, qui augmente par rapport à la limite normale puis se normalise vers la semaine 18 après l'injection des glucocorticoïdes.

En conclusion, les données fonctionnelles ont confirmé le succès de cette thérapie avec l'obtention des excellents résultats : la réduction du nombre moyen des accidents hémorragiques, allant de 16 par année à 2 après le traitement, et le nombre de perfusions de FVIII de 138 à 2. Pour parler d'une guérison, l'expression du facteur de coagulation doit se poursuivre au-delà de la première année. [150]



Conclusion



Le traitement de l'hémophilie est aujourd'hui à la croisée des chemins. Si les thérapies substitutives développées au cours des cinquante dernières années ont permis l'émergence des schémas prophylactiques de long terme, c'est suite aux principales difficultés dans la mise en place des prophylaxies que sont développées les thérapies de demain.

De nouvelles thérapies aux propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques améliorées, moins immunogènes ou à des prix plus abordables conduisant ainsi la résolution de ces difficultés, et une meilleure gestion de l'hémophilie au futur.

À terme, une multitude d'innovation dans le traitement devrait permettre l'émergence d'un véritable arsenal thérapeutique facilitant la réalisation d'un schéma prophylactique le mieux adapté pour le patient et ses besoins.

L'hémophilie mobilise tous les acteurs impliqués dans sa prise en charge : patients, soignants, industrie pharmaceutique afin d'améliorer la vie des patients hémophiles dans le monde. Quel que soit l'avenir des thérapies actuellement en développement, la recherche a pu évoluer et évolue encore vers la meilleure prise en charge possible. Ainsi, et avec beaucoup d'espoir on peut affirmer que les quelques années à venir vont révolutionner le traitement et la prise en charge de l'hémophilie, et le meilleur reste à venir.



Résumés



Résumé

Titre : traitement de l'hémophilie, nouveautés et perspectives

Auteur : El Kachtouhi Aarim Imane

Mots clés : hémophilie -facteurs anti hémophiliques (FAH)- traitement actuel-perspectives.

L'hémophilie est une maladie constitutionnelle rare et chronique qui touche quasi essentiellement les garçons. On distingue 2 types selon la protéine de la coagulation déficitaire : hémophilie A si le déficit est lié au facteur VIII, et hémophilie B si le déficit est lié au facteur IX. Ce déficit sera à l'origine d'un syndrome hémorragique dont la sévérité est liée au taux de FAH déficient.

Ce travail met en lumière les principes du traitement actuel, ses principaux obstacles et précise les directions et les perspectives de la recherche scientifique en terme d'évolution de ce traitement afin d'améliorer la prise en charge des patients hémophiles.

En effet, le traitement actuel repose sur l'administration intraveineuse du facteur manquant, il peut être soit un traitement à la demande ; en cas d'épisode hémorragique ou un traitement préventif en prévention primitive ou secondaire de l'hémorragie. Suite aux ses multitudes obstacles, des nouvelles options thérapeutiques validées ou en cours d'évaluation, ont permis une amélioration significative de la qualité de vie des patients. Cette innovation repose sur quatre principaux axes : amélioration des facteurs anti hémophiliques actuels, utilisation d'un anticorps bispécifique, amélioration de l'hémostase physiologique et la thérapie génique, ce qui a pu offrir aux patients hémophiles de nouvelles perspectives de traitement ou de guérison.

Summary

Title: hemophilia treatment, news and perspectives

Author: El Kachtouhi Aarim Imane

Keywords: hemophilia - anti hemophilia factors (FAH) - current treatment - perspectives.

Hemophilia is a rare and chronic constitutional disease that affects mostly boys. There are 2 types depending on the protein of the clotting deficiency: hemophilia A if the deficiency is linked to factor VIII, and hemophilia B if the deficiency is linked to factor IX. This deficit will be the cause of a hemorrhagic syndrome, the severity of which is related to the level of deficient FAH.

This work sheds light on the principles of current treatment, its main obstacles and specifies the directions and perspectives of scientific research in terms of the evolution of this treatment in order to improve the care of hemophiliac patients.

Indeed, current treatment is based on intravenous administration of the missing factor, it can be either on-demand treatment; in the event of a hemorrhagic episode or preventive treatment for primary or secondary prevention of the bleeding.

Following the multitude of obstacles in the implementation of the current treatment, new therapeutic options validated or under evaluation, have allowed a significant improvement in the management of hemophilia. This innovation is based on four main axes: improvement of current anti-hemophilic factors, use of a bispecific antibody, improvement of physiological hemostasis and gene therapy, which has been able to offer hemophilia patients new prospects for treatment or cure.

ملخص

عنوان: علاج الناعورية، جديد و أفاق

مؤلف: إيمان الكشتوحي اعريم

كلمات مفاتيح: الناعورية - العوامل المضادة للهيموفيليا (FAH) - العلاج الحالي - الأفاف

الناعورية هو مرض نزيقي وراثي نادر ينتقل حسب المرات المتتحي مرتبطة بالكروموزم X. هناك نوعان حسب نوع عامل التخثر الناقص : الناعورية (أ) إذا كان العامل الثامن هو الناقص و(ب) إذا كان النقص على مستوى العامل التاسع.

ينتج عن هذا المرض أعراضا نزيقيه تتراوح خطورتها حسب كمية عامل التخثر المفقود. يسلط هذا العمل الضوء على مبادئ العلاج الحالي وأهم عقباته ويحدد اتجاهات وأفاف البحث العلمي لتطور هذا العلاج سعيا لتحسين الرعاية الطبية لمرضى الهيموفيليا.

فالعلاج الحالي يعتمد على تلقي العامل المفقود في الوريد، ويمكن أن يكون إما علاجاً عند الطلب؛ في حالة حدوث نوبة نزيق، أو علاجاً وقائياً للوقاية الأولية والثانوية من النزيق.

فبعد العديد من العقبات في تنفيذ العلاج الحالي، سمحت الخيارات العلاجية الجديدة التي يتم التحقق من صحتها أو قيد التقييم بتحسين كبير في علاج الناعورية .

يعتمد هذا الابتكار على أربع محاور رئيسية : تحسين العوامل البديلة الحالية، استخدام جسم مضاد ثنائي الخصوصية، تحسين الأرقاء الفسيولوجي والعلاج الجيني مما قد يوفر لمرضى الهيموفيليا أفافاً جديدة للعلاج.

Four decorative floral corner ornaments, each with a central swirl and leaf-like patterns, positioned at the corners of the page to frame the title.

Référence et bibliographie

- [1]. **Théron A, Schved J-F.** Hémophilie. AKOS - Hématologie. 2018;13(4):1-4.
- [2]. **Nilsson IM.** History and demography of hemophilia with special reference to the situation in Sweden. In: Hemophila, E. Berntröf, 2004, 6-10.
- [3]. **Skinner M.W.** WFH : closing the global gap – achieving optimal care. Haemophilia. 2012;18 (Suppl. 4): 1-12.
- [4]. Réseau FranceCoag
<https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/Accueil.action>
- [5]. **White et al.** Thromb Haemost. 2001; 85:560.
- [6]. **Boneu B, Cazenave JP.** Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Reims: Boehringer Ingelheim; 1997
- [7]. **Sampol J, Arnoux D, Boutière B.** Manuel d'hémostase. Paris: Elsevier; 1995
- [8]. **Pr. Michel Pavic, Pr. Patrick Jérôme.** Collège National des Enseignants de Médecine Interne. 2013
- [9]. <https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
- [10]. **Broze GJ Jr, Girard TJ.** tissue factor pathway inhibitor: structure-fonction. Avant Biosci2012; 17: 262-280.
- [11]. **Peterson JA, Maroney SA, MastAE.** Le ciblage TFPI pour le traitement de l'hémophilie. ThrombRes2016; 141 (Suppl 2): S28-30.
- [12]. **Maroney SA, MastAE.** Nouvelles connaissances sur la biologie de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. J ThrombHaemost2015; 13 (suppl 1): S200-207
- [13]. **Piro O, Broze GJ Jr.** Rôle du domaine de la voie du facteur tissulaire Kunitz-3-alpha inhibiteur de surface cellulaire de liaison. Circulation 2004; 110: 3567-3572.
- [14]. **Conard, J. et al.** *Molar antithrombin concentration in normal human plasma.* Haemostasis, 1983. 13(6): p. 363-8.

- [15]. **Eaton, D., H. Rodriguez, and G.A. Vehar**, Proteolytic processing of human factor VIII. Correlation of specific cleavages by thrombin, factor Xa, and activated protein C with activation and inactivation of factor VIII coagulant activity. *Biochemistry*, 1986. 25(2): p. 505-12.
- [16]. **Kalafatis, M., M.D. Rand, and K.G. Mann**. The mechanism of inactivation of human factor V and human factor Va by activated protein C. *J Biol Chem*, 1994. 269(50): p. 31869-80.
- [17]. **Sixma JJ, van den Berg A**. The haemostatic plug in haemophilia A: a morphological study of haemostatic plug formation in bleeding time skin wounds of patients with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 1984;58:741-53
- [18]. **Payne A, Miller C, Kelly F, et al**. The CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP) Mutation List 2013;34, E2382–E2392
- [19]. **Peyvandi, F. et al**. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *J. World Fed. Hemoph.* 12 Suppl 3, 82–89 (2006).
- [20]. World Federation of Hemophilia. Le diagnostic du statut de porteuse.
(<http://www.wfh.org/fr/abd/carriers/porteuses-le-diagnostic-de-statut-de-porteuse>.)
- [21]. AMH ; d'où vient hémophilie 2017
- [22]. **LEROY J. - POTRON G. - SAMAMA M. - GUILLIN M.C. - TOBELEM G.**
Hémostase et thrombose - 4e Ed. 1994 - - JOUE LES TOURS
- [23]. **JONES P.** - L'hémophilie et la vie - 1992, Ed. Frison Roche – Paris
- [24]. **Guérois C.** L'hémophilie aujourd'hui. *Kinesither Rev.* 2009; (88): 32-6
- [25]. **Chambost A., Meunier S.** Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère. *Archives de pédiatrie.* 2006; 13: 1423-30.
- [26]. **Oudemand J., Laurian Y., AFCG, AFH.** L'hémophilie.
http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_PatientEncyclo.php?lng=FR, consulté le 27 novembre 2012.

- [27]. **Nguyen P.** L'hémophilie en questions Phase 5 éditions, 2010
- [28]. **Esther M, B.B.,** Recommandations pour le traitement de l'hémophilie. , in Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft. L'Association Suisse des Hémophiles (Società Svizzera Emofilia Siège social A.S.H). 2012.
- [29]. **G., J.,** Hémophilie. Hématologie 2007. [13-021-B-10]
- [30]. Tout sur l'hémophilie : un guide à l'intention des familles. Société canadienne de l'hémophilie, 2002.
- [31]. **Anne Lienhart, Valérie Chamouard.** Evolution de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie. ACOPHRA Lyon jeudi 24 novembre 2016.
- [32]. **Perrot S., Scheimann A. et coll.** Hémophilie. Thérapeutique pratique- Hématologie(2004) ,14 :381-384.
- [33]. **Schved JF.** Traitements de l'hémophilie. 2009, 13-021-B-20.
- [34]. **Bhattacharyya MS, Singh J, Soni P, Banerjee UC.** Recombinant factor VIII for haemophilia. An overview of production technologies. • Crips 2003; 4:2 8.
- [35]. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Avis 2 modifié le 24/07/2017 ; COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ; p-3
- [36]. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique ; COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 14 décembre 2016 ; p-3
- [37]. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique; Commission de la Transparence, avis, 2 avril 2014 ; p-3.
- [38]. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique ; Commission de la Transparence, avis, 22 juillet 2015 ; p-3
- [39]. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique ; Commission de la Transparence, avis 16 septembre 2015 ; p3

- [40]. Protocole national du diagnostic et des soins (PNDS) , Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation, 2019 ; version n°3.
- [41]. **Arachchillage DRJ, Makris M.** Choosing and using non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilia. *Haemophilia* 2016;22(2):179-187.
- [42]. **Dirat G.** Prise en charge fonctionnelle des arthropathies hémophiliques. In: Nguyen P, editor. *Arthropathies hémophiliques: prévention et prise en charge*; Paris:Wyeth-Lederlé; 2003. p. 45-52
- [43]. **Boyer-Neumann C, Mercier F.-J., Veyradier A.** Facteur VII active recombinant• (NovoSeven®): indications et limites. *RéaniIDat~on* (2006);15: 576-583.
- [44]. **Rodriguez-Merchan EC.** Haemophilic synovitis. *Haemophilia* 2007; 13(suppl3):1-3.
- [45]. **Rodriguez-Merchan E.** Synoviorthesis in hemophilia. In: Lee CA, Nerntorp EE, Hoots WK, editors. *Textbook of haematology*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2005. p. 169-73.
- [46]. **Eichkoff HH, Wiedel JD.** Arthroscopy in haemophilia. In: RodriguezMerchan EC, Goddard NJ, Lee CA, editors. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p. 121-7.
- [47]. **Verma N, Valentino L, Chawla A.** **Arthroscopic** synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia* 2007; 13(suppl3):38-44.
- [48]. **Lee CL, Berntorp EE, Hoots WK.** *Textbook of hemophilia*. Malden: Blackwell Publishing; 2005
- [49]. United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9:1-23
- [50]. **Coppola A, D'Ausilio A, Aiello A, et al.** Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. *Haemophilia* 2017;23(3):422-429.

- [51]. **Meunier S, d'oiron R, Chambost H, Dolimier E, Guillet B.** Choice of factor VIII/IX regimen in adolescents and young adults with severe or moderately severe haemophilia. A French national observational study (ORTHem 15-25). *Thromb Res* 2017;151:17-22
- [52]. **Polack B, Calvez T, Chambost H, et al.** EQOFIX: a combined economic and quality-of-life study of hemophilia B treatments in France. *Transfusion* 2015;55(7):1787-97
- [53]. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al.** Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47
- [54]. **Loomans JJ, Kruip M, Carcao M, et al.** Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica* 2018;103(3):550-557.
- [55]. **Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, Franchini M, G DIM.** Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 1:13-9.
- [56]. **Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G.** Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009.
- [57]. **Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, Jimenez-Yuste V, Santagostino E, Makris M.** New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia* 2017;23 Suppl 1:4-13.
- [58]. **Salek SZ, Auerswald G, Benson G, et al.** Beyond stopping the bleed: short-term episodic prophylaxis with recombinant activated factor FVII in haemophilia patients with inhibitors. *Blood Transfus* 2017;15(1):77-84
- [59]. **Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R.** The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133(6):591-605.
- [60]. **Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al.** A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13(3):256-63.

- [61]. **Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al.** European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74
- [62]. **Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, et al.** Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia* 2018;24(1):85-96.
- [63]. **Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS.** When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(5):1105-9.
- [64]. **Manco-Johnson M.** Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 2:4-9
- [65]. **WFH.** Lignes directrices de prise en charge de l'Hémophilie - Site de la WFH.org (world federation of Haemophilia) <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1489.pdf>
- [66]. **Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al.** Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 2017;15(11):2115-2124.
- [67]. **Meunier S, Trossaert M, Berger C, et al.** [French guidelines. Long-term prophylaxis for severe haemophilia A and B children to prevent haemophiliac arthropathy]. *Arch Pediatr* 2009;16(12):1571-8.
- [68]. **Den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K.** Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus* 2013;11(3):364-9.
- [69]. **Ragni MV, Yabes JG, Fogarty PF, et al.** Pilot randomized, non-inferiority, cross-over trial of once-weekly vs. three times-weekly recombinant factor VIII prophylaxis in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017;23(1):e43-e46.

- [70]. **Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al.** A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. *Haemophilia* 2016;22(3):342- 8.
- [71]. **Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al.** Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
- [72]. **Monahan PE, Baker JR, Riske B, Soucie JM.** Physical functioning in boys with hemophilia in the U.S. *Am J Prev Med* 2011;41(6 Suppl 4):S360-8.
- [73]. **Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al.** European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007;13(5):606-12.
- [74]. **Walsh CE, Soucie JM, Miller CH.** Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol* 2015;90(5):400-5.
- [75]. **Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al.** Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;365(18):1684-92.
- [76]. **Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al.** Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;20(1):65-72
- [77]. **Valentino LA.** Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2010;16(2):263-71
- [78]. **Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al.** Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;5(9):1904-13. 120
- [79]. **Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, et al.** PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res* 2012;130(6):864-70.
- [80]. **Iorio, A., et al.,** Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(6): p. 1256- 65

- [81]. **DiMichele, D.**, Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol*, 2007. 138(3): p. 305-15
- [82]. **Hay, C.R., et al.**, Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost*, 1998. 79(4): p. 762-6.
- [83]. **Lacroix-Desmazes, S., et al.**, Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A. *Nat Med*, 1999. 5(9): p. 1044-7.
- [84]. **Kazatchkine, M.D., et al.**, Circulating immune complexes containing anti-VIII antibodies in multi-transfused patients with haemophilia A. *Clin Exp Immunol*, 1980. 39(2): p. 315-20
- [85]. **White, G.C., 2nd, et al.**, Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*, 2001. 85(3): p. 560
- [86]. **Astermark, J., et al.**, The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia*, 2001. 7(3): p. 267-72
- [87]. **Hay, C.R.**, The epidemiology of factor VIII inhibitors. *Haemophilia*, 2006. 12 Suppl 6: p. 23-8; discussion 28-9.
- [88]. **Pavlova, A., et al.**, Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and cytotoxic Tlymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*, 2009. 7(12): p. 2006-2015.
- [89]. **Gouw, S.C., J.G. van der Bom, and H. Marijke van den Berg.** Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 2007. 109(11): p. 4648- 54.
- [90]. **Goudemand, J., Y. Laurian, and T. Calvez**, Risk of inhibitors in haemophilia and the type of factor replacement. *Curr Opin Hematol*, 2006. 13(5): p. 316- 22.

- [91]. **Auerswald, G., et al.**, Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany. *Haemophilia*, 2004. 10(5): p. 499-508
- [92]. **Hodge, G. and P. Han**, Effect of intermediate-purity factor VIII (FVIII) concentrate on lymphocyte proliferation and apoptosis: transforming growth factor-beta is a significant immunomodulatory component of FVIII. *Br J Haematol*, 2001. 115(2): p. 376-81.
- [93]. **Chambost, H.**, Assessing risk factors: prevention of inhibitors in haemophilia. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 2: p. 10-5.
- [94]. **Astermark, J., et al.**, Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia*. 16(5): p. 747-66.
- [95]. **Shapiro, A.D., et al.**, The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*, 2005. 105(2): p. 518-25.
- [96]. **Parquet, A., et al.**, Incidence of factor IX inhibitor development in severe haemophilia B patients treated with only one brand of high purity plasma derived factor IX concentrate. *Thromb Haemost*, 1999. 82(4): p. 1247-9.
- [97]. www.wfh.org, Inhibitors in Haemophilia : a primer. WFH 2008
- [98]. **Brackmann HH, Gormsen J.** Massive factor-VIII infusion in haemophiliacs with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2:933.
- [99]. **Hausl C, Ahmad RU, Sasgary M, Doering CB, Lollar P, Richter G, et al.** High-dose factor VIII-specific memory B cells in hemophilia A with factor VIII inhibitors. *Blood* 2005;106:3415-22

- [100]. **Reipert B, Van den Helden PM, Schwarz HP, Hausl C.** Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol* 2006;136:12-25.
- [101]. United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation (UKHCDO). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003;9:1-23.
- [102]. **Di Michele D.** Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empirism to an evidence-based approach. *J Thromb Haemost* 2007;5(suppl1):143-50
- [103]. **Astermark J, Morado M, Rocino A, Van den Berg HM, von Depka M, Gringeri A, et al.** Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006;12:363-71.
- [104]. **Darby, S.C., et al.,** Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*, 2007. 110(3): p. 815-25.
- [105]. **Darby, S.C., et al.,** The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost*, 2004. 2(7): p. 1047-54
- [106]. **Key, N.S., et al.,** Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost*, 1998. 80(6): p. 912-8
- [107]. **Gautier, P., et al.,** Cost related to replacement therapy during hospitalization in haemophiliacs with or without inhibitors: experience of six French haemophilia centres. *Haemophilia*, 2002. 8(5): p. 674-9.
- [108]. **Barrowcliffe T., Berntorp E., Chuansumrit A., Escobar M.A., Fischer K., Ingerslev J., Schulman S., Srivastava A.** Delivery of treatment for haemophilia. Report of a joint WHO/WFH/ISTH meeting. 2002 Feb 11-13; London, United Kingdom. Geneva : World Health Organisation, 2002. p.1-16.
- [109]. **Petrini P,** Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia, *Haemophilia*, 2007;13(Suppl. 2):16–22.

- [110]. **Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED.** Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002;8(2):83-90.
- [111]. **Pipe SW.** The hope and reality of long-acting hemophilia products. *Am J Hematol.* 2012 May 1;87(S1):S33–9.
- [112]. www.bioverativ.com
- [113]. **Pr. CEDRIC HERMANS, Dr CATHERINE LAMBERT.** Innovations thérapeutiques pour l'hémophilie ; *Rev Med Suisse* 2020 ; 16 : 47-52
- [114]. **Powell, J., et al.** Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. *ThrombHaemost.* 2012. 108(5): p. 913-22.
- [115]. **Mei, B., et al.** Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood.* 2010. 116(2): p. 270-9.
- [116]. **Dumont, J.A., et al.** Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood.* 2012. 119(13): p. 3024-30.
- [117]. **Collins, P .W, et al.** Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J ThrombHaemost.* 10(11):2305-12
- [118]. **Peters, R.T., et al.** Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood.* 115(10): p. 2057-64.
- [119]. ELOCTA. Monographie de produit
- [120]. ELOCTA. Monographie de produit. p.5.
- [121]. ALPROLIX. Monographie de produit
- [122]. **Roberts HR, Eberst ME.** Current management of hemophilia B. *Hematol/Oncol Clin North Am.* 1993. 7: 1269–80.

- [123]. HAS-Direction de l'Evaluation Médicale Economique et de santé publique ; Commission de la transparence ; Avis ; 5 juin 2019 ; p3-p4-p5-p6
- [124]. HAS-Direction de l'Evaluation Médicale Economique et de santé publique ; Commission de la transparence ; Avis ; 10 avril 2019 ; p3-p4-p5-p6
- [125]. HAS-Direction de l'Evaluation Médicale Economique et de santé publique ; Commission de la transparence ; Avis ; 31 janvier 2018 ; p3-p4-p5-p6
- [126]. HAS-Direction de l'Evaluation Médicale Economique et de santé publique ; Commission de la transparence ; Avis ; 5 octobre 2016 ; p3-p4-p5-p6
- [127]. Guide des professionnels de santé, version 2.0 – RMA Hemlibra 03/2019
- [128]. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique ; Commission de la Transparence, Avis, 11 juillet 2018 ; p5.
- [129]. **Anne Lienhart ; Valérie Chamouard.** Evolution de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie. ACOPHRA Lyon jeudi 24 novembre 2016.
- [130]. **Yang Y, He X, Li J, He S.** Effet du corps anti-monoclonal contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire humain sur le temps de coagulation du plasma (en chinois). Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 1997; 22: 297-300
- [131]. **Erhardtsen E, Ezban M, Madsen MT, Diness V, Glazer S, Hedner U, Nordfang O.** Blocage de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) raccourcit le temps de saignement chez le lapin avec des anticorps induits par l'hémophilie A. Sang CoagulFibrinolysis 1995; 6: 388 -394.
- [132]. **Prasad S, Lillicrap D, Labelle A, Knappe S, Keller T, Burnett E, Powell S, Johnson KW.** L'efficacité et la sécurité d'une nouvelle classe hémostatique candidat médicament, AV513, chez les chiens atteints d'hémophilie A. Sang 2008; 111: 672 - 679.
- [133]. **Hilden I, Lauritzen B, BB Sorensen, Clausen JT, Jespers- gaard C, Krogh BO, Bowler AN, Breinholt J, Gruhler A, Svensson LA, Petersen HH, Petersen LC, Balling KW, Hansen L, Hermite MB, Egebjerg T, Friederichsen B, Ezban M, Bjorn SE.** Effet hémostatique d'un mAb d'anticorps monoclonal 2021 bloquant

l'interaction entre FXa et TFPI dans un modèle de l'hémophilie de lapin. Sang 2012; 119: 5871-5878.

- [134]. **Maroney SA, Cooley BC, Ferrel JP, Bonesho CE, Nielsen LV, Johansen PB, Hermite MB, Petersen LC, Mât AE.** Absence de facteur de tissu hématopoïétique
- [135]. **Waters EK, Genga RM, Schwartz MC, Nelson JA, Schaub RG, Olson KA, Kurz JC, McGinnessKE:** Ap- dompteur ARC19499 médie un effet hémostatique procoagulante en inhibant inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. Sang 2011; 117: 5514-5522.
- [136]. **Parunov LA, OA Fadeeva, Balandina AN, Soshitova NP, Kopylov KG, Kumskova MA, Gilbert JC, Schaub RG, McGinness KE, Ataullakhanov FI, PanteleevMA.** Amélioration de la formation de fibrine spatiale par l'aptamère anti-TFPI BAX499: changer la taille du caillot par ciblant l'initiation de la voie extrinsèque. J ThrombHaemost2011; 9: 1825-1834.
- [137]. **Petersen LC.** propriétés hémostatiques d'un corps anti-TFPI. ThrombRes2012; 129 (Suppl 2): S44-45.
- [138]. **Gissel, M, Orfeo, T, Foley, JH.** Effect of BAX499 aptamer on tissue factor pathwayinhibitorfunction and thrombingeneration in models of hemophilia. ThrombRes 2012; 130: 948–955. Google Scholar, Crossref, Medline, ISI
- [139]. **Waters, EK, Genga, RM, Thomson, HA.** Aptamer BAX 499 mediates inhibition of tissue factor pathwayinhibitor via interaction with multiple domains of the protein. J ThrombHaemost 2013; 11: 1137–1145. Google Scholar, Crossref, Medline, ISI
- [140]. **Willyard, C.** Thrombosis: balancing act. Nature 2014; 515: S168– S169. Google Scholar, Crossref, Medline, ISI
- [141]. **Dockal, M, Hartmann, R, Knappe, S.** Effect of increased tissue factor pathwayinhibitor (TFPI) levels on factor Xa inhibition and global hemostasis in the presence of TFPI-antagonisticaptamer BAX 499. Blood 2012; 120: 2207. Google Scholar, ISI
- [142]. **Pauline balkaransingh,Guyyoung.** Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A First published december 28 ;2017

- [143]. **Augustsson C, Svensson A, Kjaer B, et al.** Factor Xa and VIIa inhibition by tissue factor pathway inhibitor is prevented by a monoclonal antibody to its Kunitz-1 domain. *J Thromb Haemost* 2018 ; 16: 893–904. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- [144]. **Gu JM, Zhao XY, Schwarz T, et al.** Mechanistic modeling of the pharmacodynamic and pharmacokinetic relationship of tissue factor pathway inhibitor-neutralizing antibody (BAY 1093884) in cynomolgus monkeys. *AAPS J* 2017 ; 19: 1186–1195. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- [145]. **Bolliger D, Szlam F, Suzuki N, et al.** Heterozygous antithrombin deficiency improves in vivo haemostasis in factor VIII-deficient mice. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1233–1238.
- [146]. Sanofi (EURONEXT: SAN) (NASDAQ: SNY)
- [147]. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique ; Commission de la Transparence, Avis, 11 juillet 2018 ; p5.
- [148]. **Lu DR1, Zhou JM, Zheng B, et al.** Stage I clinical trial of gene therapy for hemophilia B. *Sci China B* 1993 ; 36 : 1342-51.
- [149]. **Tuddenham, E.,** Gene therapy for haemophilia B. *Haemophilia*, 2012. 18 Suppl 4: p. 13-7.
- [150]. **George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al.** Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2215-27
- [151]. **Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al.** AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2519- 30.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 51

سنة: 2021



علاج الناعورية، جديد وأفاق

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

السيدة الكشوحى أعريم إيمان

المزودة 20 غشت 1995 بوزان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الأفاق- الناعورية - العوامل المضادة للهيوفيليا (FAH) - العلاج الحالي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عز العرب مسرار
أستاذ في علم أمراض الدم البيولوجية

مشرفة

السيدة سعاد بنكيران
أستاذة في علم أمراض الدم البيولوجية

عضو

السيد عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية

عضو

السيد أناس الجعيدي
أستاذ في علم أمراض الدم البيولوجية