



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



Année: 2022

Thèse N°: 39

La prise en charge thérapeutique des hémophiles

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Ouassima EL YOUSFI

Née le 24 Septembre 1997

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Hémophile; Hémorragie; Traitement; Suivi; Education

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hicham EL ANNAZ

Professeur de Virologie

Monsieur Tarek DENDANE

Professeur de Réanimation Médicale

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
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 Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

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. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR 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 ATTYA 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. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI 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**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT 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 Abdesslam
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. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
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. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
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

Décembre 2002

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
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI 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
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
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*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. FELLAT 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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
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. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
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. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID 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. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
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

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
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
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 KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
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 *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
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
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

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 *

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

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

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. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
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

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufik*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI 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. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



REMERCIEMENTS

A Allah :

*Grand merci à dieu qui sans lui rien de ce travail
n'aurait pu avoir lieu. الحمد لله*

***A notre président de jury
Monsieur AZBARAB Masrar,
professeur et Chef de service d'Hématologie Biologique :***

*Nous tenons à vous remercier d'avoir présidé le bon déroulement
de notre thèse. Vous êtes notre ultime exemple à suivre d'humanité,
de sagesse et de compétences dans le milieu professionnel.
Votre maîtrise de vos connaissances en domaine apportera
une perfection certaine à notre thèse.
Nous avons l'honneur de vous transmettre nos profonds
respects et vive reconnaissance.*

***A notre Rapporteur de thèse monsieur
BELMEKKI Abdelkader,
professeur d'Hématologie Biologique :***

*Nous voudrions tout d'abord grandement vous remercier
pour votre sincère soutien, vos brillantes intuitions,
votre encouragement continue ainsi que votre disponibilité permanente ...*

*Nous adressons tout notre respect et notre remerciement à vous,
monsieur, de nous avoir accordé l'honneur d'être le rapporteur
de notre humble travail.*

***A notre juge de thèse monsieur
ABILKASSEM Rachid,
Professeur agrégé en Pédiatrie :***

*Nous vous accordons nos profonds remerciements d'avoir accepté
de participer à notre jury de thèse, votre participation scientifique
sans oublier le temps précieux que vous avez consacré
à notre recherche.*

*Veillez accepter, monsieur, l'expression de nos profonds
remerciements et appréciations.*

***A notre juge de thèse EL ANNAZ Hicham,
Professeur agrégé en Virologie :***

Nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance à vous, monsieur, pour votre présence précieuse parmi notre jury de surveillance de mémoire. Ce geste révèle une gentillesse extrême de votre part. Nous serons toujours reconnaissants pour la courtoisie que vous nous avez fait preuve.

***A notre juge de thèse Tarik Dendane,
Professeur et Chef de service de Réanimation Médicale :***

*Nous voulons exprimer notre gratitude à vous, monsieur,
pour votre implication dans notre modeste travail ainsi d'avoir accepté
de juger notre thèse. En outre de votre expertise et dévouement au métier vos
années d'expérience ont introduit une nouvelle dimension au domaine médicale.
Merci pour votre soutien dont nous serons toujours reconnaissants.*



DEDICACES

A mes parents :

*Votre soutien continué et votre amour non conditionné
était le premier facteur qui m'a poussé toujours
à faire mon mieux dans mes études, votre prière qui m'ont protégé
le long de mon parcours et votre présence quand j'avais besoin le plus.*

A ma grande famille :

*Veillez accepter mes sincères remerciements et profond respecte
pour m'avoir appris les premiers leçons qui m'ont poussé
à confronter la vie.*

A mes frères et à ma sœur :

*Vous étiez là pour moi dans mes plus nocturnes jours et nuits,
aucun mot ne peut vous donner justice, mon amour pour vous
est inconditionné, merci de tout mon cœur.*

A mes voisines :

Merci beaucoup de m'avoir donné cette opportunité de découvrir que le mot famille s'étend beaucoup plus que juste les personnes dont on partage de sang avec.

A mes meilleurs amis :

Je serais reconnaissante à vis pour tous les moments dont vous avez reporté votre propre vie et problèmes pour m'aider à traité les miennes.

Merci du cœur.

A toutes personnes qui m'a aidé à accomplir ce travail :

Je présente mes sincères reconnaissances, ma gratitude et mon dévouement.



***LISTE DES
ABREVIATIONS***

LISTE DES ABREVIATIONS

ACC	: Anticoagulants circulants
AFH	: Association Française des Hémophiles
AINS	: Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD	: Affection de longue durée
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	: Anticoagulants oraux directs ARS Agence Régionale de Santé
AT	: Acide tranexamique
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CRC-MHC	: Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CRH	: Centre de Référence Hémophilie
CRTH	: Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
CT-MHC	: Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CTS	: Centre de Transfusion Sanguine
DDAVP	: Desmopressine
FVIII	: Facteur VIII
FIX	: Facteur IX
FT	: Facteur Tissulaire
GPIb	: Glycoprotéine Ib
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée
IM	: Intra Musculaire
ISTH	: International Society of Thrombosis and Haemostasis

ITI	: Immuno Tolérance Immune
IV	: Intra Veineux
PFC	: Plasma frais congelé
PPR	: Patient-parent ressource
RCP	: Résumés des caractéristiques produits
SC	: Sous Cutanée
TCA	: Temps de céphaline activée
TP	: Taux de prothrombine
VHB	: Hépatite virale B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	: The Human Immuno deficiency Viruses
VVC	: Voie veineuse centrale
VVP	: Voie veineuse périphérique
VWF	:Facteur von Willebrand



LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatique(15)	44
Tableau II: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie classique	46
Tableau III: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie allongée	47
Tableau IV : Présentation comparative des demi-vies des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie « allongée » en fonction de la population testée(15)	48
Tableau V: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX plasmatique(15)	51
Tableau VI : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie « classique »(15)	52
Tableau VII: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie allongée	53
Tableau VIII: Schémas posologiques selon les caractéristiques produit (RCP)(15)	55
Tableau IX: Principales caractéristiques de médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur(15)	57
Tableau X: Principales indications des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur(15) ...	58
Tableau XI: Schéma posologique des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur(15)	59
Tableau XII: principales caractéristiques des traitements hémostatiques annexes(15).....	64
Tableau XIII: Principaux dispositifs médicaux, médicaments et matériels nécessaires à la réalisation de la ponction veineuse VVP ou VVC(15)	69
Tableau XIV: Niveau du taux plasmatique de f FVIII/FIX et durée d'administration préconisé selon diverses situations	79



SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE DE L'HEMOPHILIE	4
PARTIE I : ETAT DES CONNAISSANCES	13
I. EPIDEMIOLOGIE :	14
II. PHYSIOLOGIE ET GENETIQUE DE L'HEMOPHILIE :	15
1- Physiologie de l'hémostase :	15
A /- Hémostase primaire :.....	16
B /-Coagulation:.....	16
C /-Fibrinolyse :	18
2-Génétique de l'hémophilie :	19
A /- Description des gènes de l'hémophilie et des facteurs de coagulation :.....	19
A.1- Hémophilie A :	19
A.2- Hémophilie B :	20
B - Mécanismes génétiques en causes :.....	20
B.1- Hémophilie A :	20
B.2/ -Hémophilie B :	21
C- Transmission génétique de l'hémophilie :	21
III. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE :	23
1- Objectifs :	23
2-Circonstances de découverte :	23
A- Symptomatologie hémorragique :.....	23
B-Dépistage familial avec antécédents familiaux connus :	25
C/- Découverte fortuite :.....	25
3- Diagnostic d'hémophilie A et B :	26
A /- Biologique :	26
A.1 -Dépistage de l'hémophilie par la mesure du TCA :.....	26

A.2- Diagnostic biologique de l'hémophilie :	27
A.2.a-Diagnostic biologique de l'hémophilie A :	27
A.2.b-Diagnostic biologique de l'hémophilie B :	29
B- Diagnostic différentiel :	29
B.1-Diagnostic différentiel de l'hémophilie A :	29
B.2-Diagnostic différentiel de l'Hémophilie B :	30
4. Evaluation du type et de la sévérité de l'hémophilie :	31
5-Diagnostic génétique :	32
IV. LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE :	34
Partie II : Prise en charge thérapeutique.....	41
I. OBJECTIFS :	42
II. PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) :	43
III. OUTILS THERAPEUTIQUES :	43
1. Introduction :	43
2. Facteurs anti-hémophiliques :	44
A- FVIII :	44
a. Indications des spécialités de FVIII :	49
b. Schéma posologique des spécialités de FVIII :	50
c. Modalités d'administration des spécialités de FVIII :	50
B-FIX :	51
a. Indications des spécialités de FIX :	54
b. Schéma posologique des spécialités de FIX :	54
c. Modalités d'administration des spécialités de FIX :	55
3. Agents by-passant et Emicizumab :	56
A- Agents « by-passant » :	56
B- Emicizumab :	57
4. Traitements non spécifiques, traitements annexes :	62
5. Kinésithérapie :	70
B.1- Prise en charge des hémarthroses :	73

C. Kinésithérapie et Echographie:.....	78
D. Kinésithérapie après chirurgie :.....	78
IV. TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES AIGUËS DANS DES SITES SPÉCIFIQUES	79
V. TRAITEMENT DES CAS PARTICULIERS :.....	80
1. Chirurgies et procédures invasives :.....	80
2. Prise en charge de la porteuse enceinte(43)	81
3. Vaccination :	84
4. Circoncision	84
VI. LES COMPLICATIONS DU TRAITEMENT :.....	85
1. Développement d'inhibiteur :.....	85
2. Complications infectieuses :	90
VII. LE SUIVI DES SOINS :.....	93
1. Inhibiteurs	93
2. Fréquence des saignements.....	93
3. Santé des articulations	95
4. Mesures radiologiques	95
VIII. THÉRAPIE À DOMICILE.....	98
IX. EDUCATION THERAPEUTIQUE :.....	103
1. Hygiène de vie et règles d'or dans l'hémophilie :	107
2. Mode de vie des patients.....	109
A/ Les activités physiques et sportives :.....	109
B/ Période de transition enfant/adulte :	111
C/ Insertion scolaire :	112
a. Comment les enseignants/aidants peuvent-ils aider ?.....	112
b. Activités et sports	113
c. Excursions et camps.....	114
d. Absentéisme	114
e. Retour à la garderie/école après un saignement.....	115

f. La communication :	115
D-Transport et voyage :	116
PARTIE III : HEMOPHILIE AU MAROC	117
I. COUTS DES TRAITEMENTS DE L’HEMOPHILIE AU MAROC :(2)	118
II. INEGALITE D’ACCES AUX SOINS :	119
1. Inter urbains et ruraux :	119
2. Entre pauvres et riches :	119
III. PROBLEMES DE RECOUVREMENT DES COUTS RECURRENTS DANS LES HOPITAUX PUBLICS :	119
IV. PRISE EN CHARGE D’UNE MALADIE CHRONIQUE : CAS DE L’HEMOPHILIE: ..	120
1. Services de santé publics assurant la prise en charge de l’hémophilie au Maroc :	121
2. Centre d’Hémo-oncologie Pédiatrique (CHOP) au CHU Rabat Salé :	121
A / L’Avenir :	122
B/ Agir :	123
RESUMES	125
ANNEXES	129
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	137



INTRODUCTION

L'hémophilie est un trouble hémorragique héréditaire récessif lié au chromosome X. Elle est causée par une déficience en facteur de coagulation VIII (hémophilie A) ou facteur IX (hémophilie B). Ces facteurs VIII et IX sont codés par des gènes sur le chromosome X. Une mutation du gène peut conduire à l'absence d'une protéine, ou à la production d'une autre fonctionnant de manière inadéquate.

En raison du mode de transmission, la plupart des hommes sont touchés alors que les femmes ne sont que conductrices. L'hémophilie A affecte environ 1 homme sur 5 000 tandis que l'hémophilie B affecte 1 homme sur 20 000. Cet écart de prévalence est attribué à l'emplacement et à la longueur des gènes sur le Chromosome X. Le gène F8 est situé très près de l'extrémité du bras long du chromosome X et partage une région d'homologie avec une zone extragénique positionnée plus près du télomère 4

. Cela peut entraîner des mutations d'inversion à l'intron 1 ou 22 qui sont responsable d'environ la moitié de tous les cas d'hémophilie A.

. De plus, la taille accrue de FVIII signifie risque accru de mutation spontanée (1). L'hémophilie est une anomalie dans laquelle le sang ne coagule pas correctement. Cela peut entraîner des saignements spontanés ainsi que des saignements consécutifs à des blessures ou à une intervention chirurgicale. La gravité de cette maladie se détermine par la quantité de facteur dans le sang. Plus la quantité de facteur est faible, plus il est probable que des saignements surviennent, ce qui peut entraîner de graves problèmes de santé (risque de maladie articulaire chronique,...).

Dans de rares cas, une personne peut développer l'hémophilie plus tard dans la vie. La majorité des cas concernent des personnes d'âge moyen ou âgées, ou des jeunes femmes qui ont récemment accouché ou qui sont en fin de grossesse. Cette condition se résout souvent avec un traitement approprié.



***HISTORIQUE
DE L'HEMOPHILIE***

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

La découverte de l'hémophilie, qui n'avait pas de nom à l'époque, remonte à l'Antiquité. Le Talmud est un recueil d'écrits hébreux du IIe siècle avant J.-C., qui mentionne que si les deux frères du petit garçon ont succombé à cette intervention avant eux, le petit garçon n'a pas besoin d'être circoncis. "Il a été enseigné par le Tana'im: Si elle a circoncis son premier fils et qu'il est mort, ***puis un second fils et qu'il est mort, elle ne doit pas circoncire le troisième***", alors que le rabbin Siméon dit: "***elle peut circoncire le troisième mais pas le quatrième***" R Hiyya bar Abba dit: "***Il y eut autrefois quatre sœurs à Sepphoris.***

La première circoncit son fils et il mourut; la seconde circoncit son fils et il mourut ; la troisième circoncit son fils et il mourut; la quatrième vint d'abord voir le rabbin Siméon ben Galamiel qui lui dit : "Tu ne dois pas circoncire ton fils". Pour la circoncision, il y a des familles dans lesquelles le sang est très fluide et il y a des familles dans lesquelles le sang est fermement retenu"

Abu Al-qasim Al-Zahrawi (1013-1106) a mentionné une famille à Cordoue, en Andalousie, dont l'homme est décédé de blessures légères et de saignements(2) .



(3)

Mousa Ibn Maimoun (1135-1204) a appliqué les règles de la circoncision à une famille en Egypte.(2)



En 1803, le Dr John Conrad Otto de Philadelphie publia un article sur une certaine tendance hémorragique familiale. Il a décrit que la maladie est héréditaire et peut être transmise de mère en fils. Il a réussi à retracer l'origine de la maladie à une femme qui s'est installée près de Plymouth, New Hampshire en 1720.(2)



(4)

Le mot « hémophilie » vient du grec haemo-philia, qui signifie « attirance pour le sang », et est en fait un raccourci pour le mot hémorrhophilie (« attirance pour le saignement »). L'origine du mot est controversée. Certains pensent qu'on parlait d'hémophilie dès le 16e siècle. D'autres attribuent l'auteur du mot au médecin allemand Schönlein ou à son élève Hopff à Zurich de 1820 à 1840.(2)

➤ **Maladie des rois :**



(5)

On dit souvent que l'hémophilie est une maladie de roi. En effet, la reine Victoria, qui a régné sur la Grande-Bretagne de 1837 à 1901, était porteuse du gène de cette maladie. Son huitième enfant, Léopold, était hémophile et des saignements fréquents ont été rapportés dans le *British Medical Journal* en 1868. Léopold est mort d'une hémorragie cérébrale à l'âge de 31 ans, mais il a eu le temps d'avoir des enfants. Sa fille Alice s'est avérée être porteuse et son fils le vicomte Trematon est également décédé d'une hémorragie cérébrale en 1928. L'existence de l'hémophilie dans la famille royale russe est plus importante sur le plan historique. Les deux filles de la reine Victoria, Alice et Béatrice, sont également porteuses de l'hémophilie. Elles ont transmis la maladie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie.

La petite-fille de la reine Victoria Alexandra a épousé le tsar russe Nicolas au début des années 1900. Le tsar Alexandra était porteur de l'hémophilie et son fils Lesalevich Alexei est né avec l'hémophilie. Au cours de la période mouvementée de l'histoire de la Russie, Nicolas et Alexandra s'inquiétaient pour la santé de leur fils. Le moine Raspoutine avait une grande influence sur la cour russe, en partie parce qu'il était le seul à pouvoir aider le jeune tsar. Il a utilisé l'hypnose pour soulager la douleur d'Alexei. L'utilisation de l'hypnose a non seulement soulagé sa douleur, mais peut également aider à ralentir ou même à arrêter les saignements du garçon. La maladie de l'héritier du trône de Russie, la pression sur la famille royale et le pouvoir affiché par le démoniaque Raspoutine sont autant de facteurs qui ont poussé la Russie à entrer dans la révolution de 1917.(2)

➤ **Hémophilie au 20 ème siècle :**



Au 20e siècle, les médecins ont tenté de découvrir la cause de l'hémophilie. Avant cela, ils pensaient que les vaisseaux sanguins des personnes atteintes d'hémophilie étaient trop fragiles. En 1930, les médecins ont concentré leurs recherches sur la cause des anomalies plaquettaires, qui sont des substances du plasma. Puis en 1937, les 2 médecins Patek et Taylor ont corrigé le problème de coagulation par l'ajout d'une substance dérivée du plasma sanguin. Cette substance est appelée « globuline de l'hémophilie ». En 1944, Pavlosky, un médecin de Buenos Aires, en Argentine, a effectué un test de laboratoire dans lequel le sang d'un hémophile a corrigé le problème de coagulation d'un deuxième hémophile, et vice versa.

Sans le savoir, ce scientifique avait devant lui deux hémophiles qui manquaient de deux protéines différentes, le facteur VIII et le facteur IX. Cela a conduit d'autres chercheurs à confirmer en 1952 que l'hémophilie A et l'hémophilie B étaient bien deux maladies différentes. Le facteur de coagulation a été identifié et nommé dans les années 1960. Un article publié dans la revue Nature en 1964 décrivait en détail le processus de coagulation. Suite à ça, l'interaction de divers facteurs nécessaires à la coagulation est appelée "réaction en cascade" de la coagulation. Dans les années 1950 et au début des années 1960, les patients hémophiles étaient traités avec du sang total ou du plasma frais. Malheureusement, ces produits sanguins ne contiennent pas suffisamment de protéines de facteur VIII ou de facteur IX pour prévenir une hémorragie interne grave.

La plupart des patients atteints d'hémophilie grave et certains patients atteints d'hémophilie légère à modérée meurent pendant l'enfance ou au début de l'âge adulte. Les causes les plus courantes de ces décès sont les saignements

dans les organes vitaux, en particulier le cerveau, et les saignements après une intervention chirurgicale ou un traumatisme mineur. Les survivants sont généralement handicapés en raison des effets à long terme des saignements articulaires répétés. La pression exercée par une grande quantité de sang dans les articulations ou les muscles fait de l'hémophilie l'une des maladies les plus douloureuses connues des médecins. Puis, dans les années 1960, le Dr Judith Pool a découvert le cryoprécipité. Le Dr Pool a découvert que la substance gélatineuse flottant au-dessus du plasma fraîchement décongelé est riche en facteur VIII. Et cela a permis d'injecter suffisamment de facteur VIII de coagulation pour la première fois pour contrôler les saignements sévères.

Grace à toutes ces découvertes il est même maintenant possible d'effectuer des interventions chirurgicales sur des patients atteints d'hémophilie. A la fin des années 1960 et au début des années 1970, des concentrés de facteur VIII et de facteur IX sont apparus. Le concentré lyophilisé sous forme de poudre peut être conservé à la maison et utilisé en cas de besoin. Ils ont révolutionné le traitement de l'hémophilie. Les patients hémophiles n'ont plus autant besoin des hôpitaux. Désormais, il leur est possible de voyager, de conserver un emploi à long terme et d'espérer mener une vie normale. Or, à cette époque, éclate le drame de la contamination sanguine : les produits sanguins contiennent des virus transmissibles par le sang comme l'hépatite C et le sida. De nombreuses personnes atteintes d'hémophilie ont été infectées. Élaboration de mesures de dépistage et adoption de mécanismes avancés d'inactivation des virus.

Un autre obstacle est que la quantité de facteur antihémophilique extraite n'est pas suffisante pour répondre aux besoins des patients.

La technologie recombinante peut créer des produits de facteurs synthétiques. La FDA a approuvé les facteurs recombinants VIII et IX respectivement en 1992 et en 1997. Depuis lors, la plupart des enfants nés avec l'hémophilie devraient vivre longtemps, en bonne santé et s'épanouir. L'espérance de vie des patients atteints d'hémophilie sévère a considérablement augmenté, passant d'une moyenne de 11 ans vers 1900 à 63 ans vers 1980. L'hémophile est décédée avant l'âge de 20 ans. Selon les mêmes ressources, seul un faible pourcentage de patients hémophiles est diagnostiqué dans le monde. Environ 25 % des personnes peuvent obtenir les soins dont elles ont besoin, d'autres souffrent de douleur, d'isolement et de décès prématurés.(2)

➤ **21e siècle :**

Le grand événement est l'émergence de la thérapie génique. C'est un pronom prometteur pour les hémophiles, leurs proches et les conductrices, mais pour des raisons de manipulation et d'éthique très compliquées, il est encore au stade expérimental. La principale innovation concerne les molécules thérapeutiques liées aux concentrés de facteurs VIII et IX (demi-vie, forme orale, etc.)(2)



PARTIE I :
ETAT DES CONNAISSANCES

I. EPIDEMIOLOGIE :

Le taux de prévalence de l'hémophilie pour 100 000 hommes à la naissance est de 29,6 cas, dont 83 % sont atteints d'hémophilie A et 17 % sont atteints d'hémophilie B. Collège américain des médecins on estime qu'il y a actuellement 1 125 000 cas d'hémophilie dans le monde, dont 418 000 souffrent d'hémophilie sévère.

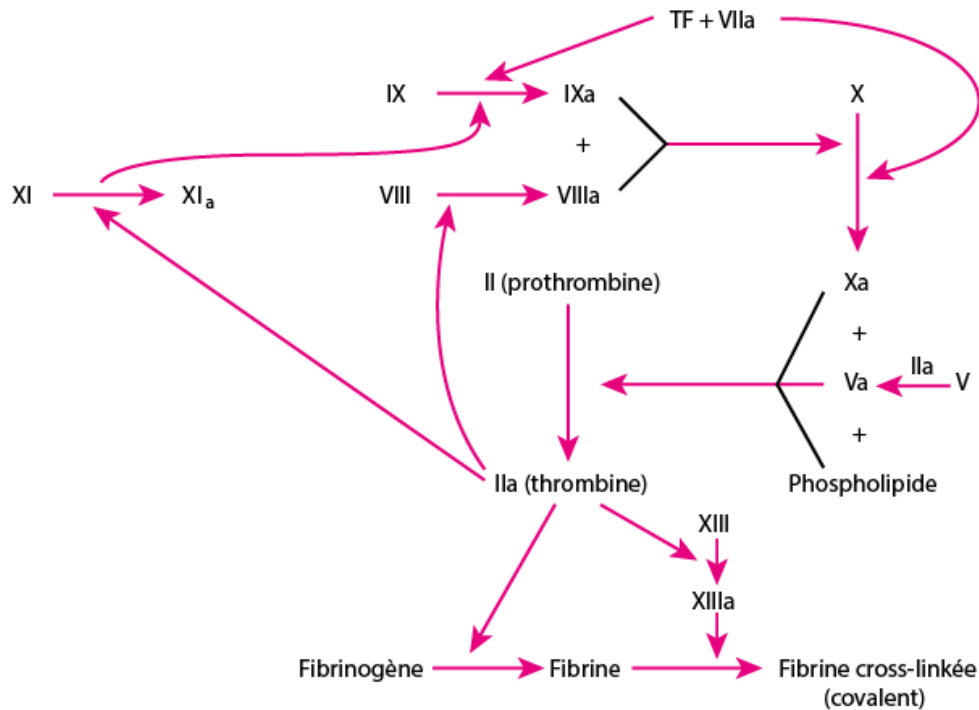
Il y a 4 à 5000 patients hémophiles en France, et 40 à 50 naissent chaque année. En janvier 2003, les objectifs prioritaires étaient de les décrire de manière détaillée. Et l'évolution de la population a constaté qu'au moment de l'analyse (8 octobre 2005) : 4 018 patients de 38 centres de traitement de l'hémophilie ont été inclus. Au Canada, l'hémophilie A touche moins de 10 000 personnes, soit environ 2 500 Canadiens. L'hémophilie B est encore moins courante, touchant seulement environ 150 000 personnes, soit près de 500 Canadiens. En Afrique, la prévalence de l'hémophilie est inconnue pour plusieurs raisons : dépenses médicales élevées, nombre insuffisant d'hématologues et manque de laboratoires suffisants pour le diagnostic biologique de la maladie.(2)

➤ **Au Maroc:**

Il n'existe actuellement aucune statistique précise sur l'hémophilie. Le Projet national d'enregistrement des hémophiles est en cours d'examen au niveau ministériel.(6)

Or, si on suit les statistiques de l'Organisation mondiale de la santé estimant que 1/10 000 enfants sont hémophiles, donc nous devons avoir 3 000 enfants au Maroc avec cette anomalie. Au niveau de l'AMH (Association Marocaine de l'Hémophilie), seulement 500 cas d'hémophilie ont été enregistrés(2).

II. PHYSIOLOGIE ET GENETIQUE DE L'HEMOPHILIE :



1- Physiologie de l'hémostase :

L'hémostase se compose généralement de plusieurs étapes en fait étroitement imbriquées :

- L'hémostase primaire se compose de deux étapes : la phase vasculaire et la phase plaquettaire
- La coagulation plasmatique conduit à la formation d'un caillot de fibrine insoluble.
- La fibrinolyse, dissout le caillot de fibrine après cicatrisation de la plaie(2).

A /- Hémostase primaire :

Lors cette phase on a : Intervention vasculaire, en particulier les parois des vaisseaux sanguins, les plaquettes et au moins deux protéines plasmatiques : le facteur Willebrand et le fibrinogène, ces deux protéines sont également présents dans les plaquettes. Le réflexe du vaisseau sanguin blessé est un élément défensif important mais de très courte durée. Il est particulièrement efficace pour les vaisseaux sanguins de petit calibre. Le calibre peut être réduit jusqu'à 40% de sa taille initiale, ce qui constitue le temps du vaisseau sanguin et favorise l'adhésion des plaquettes au collagène sous-endothélial(2).

-Les plaquettes sont attachées au sous-endothélium via le facteur Willebrand et attachées à son récepteur membranaire : la protéine GPIIb. Ce phénomène est super rapide. Il provoque l'activation des plaquettes, favorisant ainsi leur sécrétion et leur agrégation. Les plaquettes s'agrègent les unes aux autres par des molécules de fibrinogène qui se lient au récepteur de la membrane plaquettaire GPIIb/IIIa. Cette étape devient rapidement irréversible sous l'action de la thrombine, qui est produite par la coagulation plasmatique déclenchée rapidement après une lésion des vaisseaux sanguins. Les plaquettes agrégées meurent rapidement, leurs membranes fusionnent, les cellules sont lysées et des composants cytoplasmiques sont libérés. Ces plaquettes fusionnées forment des amas appelés clou hémostatique, plaquettaire de Hayern ou thrombus blanc(2).

B /-Coagulation:

Elle intervient pour consolider le thrombus blanc obtenu en fin d'hémostase primaire car elle n'assure pas une hémostase complète. La dernière étape de la coagulation consiste à convertir le fibrinogène en fibrine sous l'action de la thrombine. Cette transition se produit après une série de réactions impliquant de

nombreux facteurs plasmatiques et plaquettaires. Par conséquent, la coagulation est étroitement liée à l'hémostase primaire. In vitro, on distingue 2 voies conduisant à cette formation de thrombine : la voie endogène ou intrinsèque et la voie exogène ou extrinsèque, toutes les deux conduisant à l'activation du facteur X. Il existe alors une voie commune conduisant à la formation de thrombine(2).

-Voie exogène : impliquant le facteur tissulaire, le facteur VII et le facteur X. Le facteur tissulaire (FT) se combine avec le facteur VII pour former un complexe [FT-FVII], qui peut activer le facteur X rapidement(2).

-Voie endogène : implique de multiples facteurs : facteurs contacts (facteurs XI, XII, kallikréine, KHPM) et d'autres facteurs sont les suivants : facteurs antihémophiliques IX et VIII, phospholipides membranaires plaquettaires, facteur 3 plaquettaire (F3P), calcium (Ca^{++}). Le facteur XI devient IXa après une activation par le facteur XIIa. Le facteur IXa se lie aux phospholipides de la membrane plaquettaire via le calcium. C'est à ce niveau que le facteur IXa active alors le facteur X, et cette activation n'est rapide que lorsque le facteur VIIIa est présent(2).

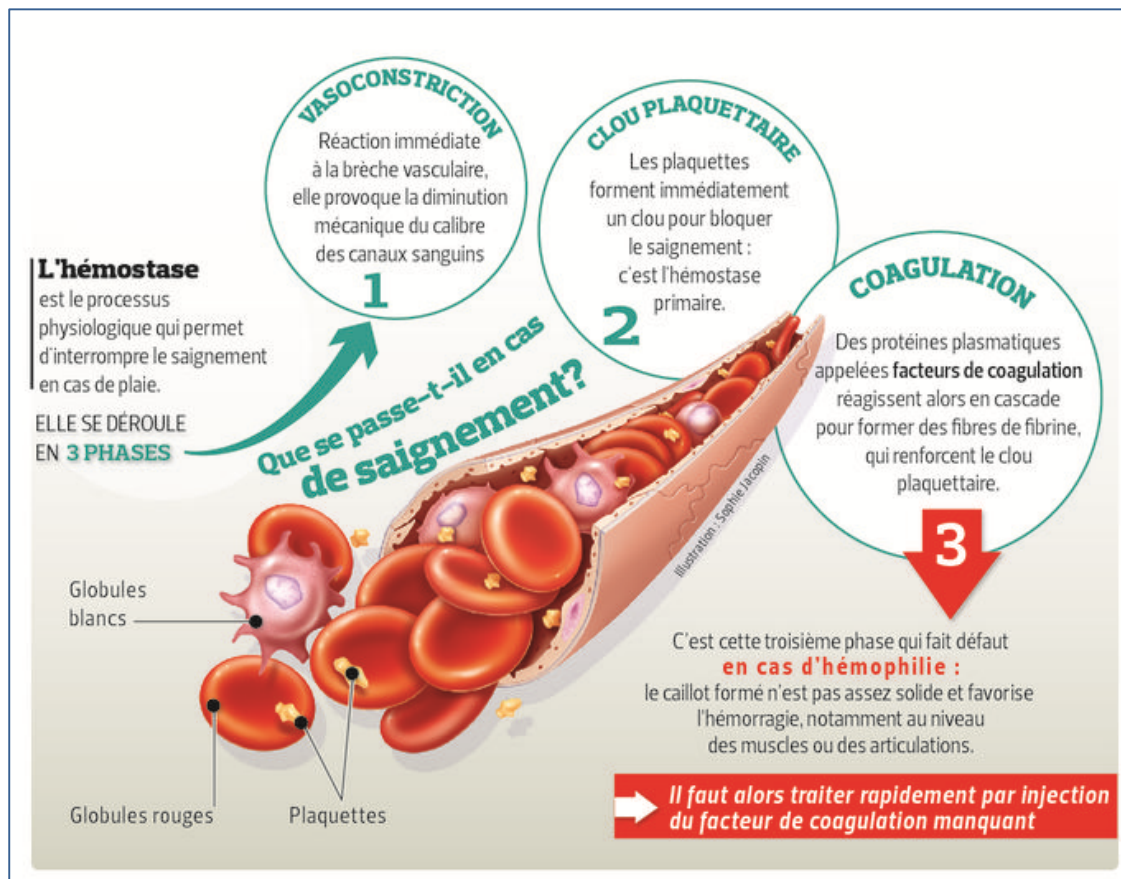
-Voie commune : Une fois le facteur X activé, il établira une réaction enzymatique, comprenant : les facteurs Xa et Va, le calcium et les phospholipides de membrane plaquettaire. Ce complexe, également appelé « prothrombinase », active la prothrombine (facteur II) et la thrombine (facteur IIa). Le facteur V est aussi activé par la thrombine formée, amplifiant ainsi ce phénomène(2).

C /-Fibrinolyse :

La formation de caillots de haute qualité permettra de prévenir les saignements et la cicatrisation des plaies des vaisseaux sanguins. Une fois la guérison terminée, le caillot qui devient inutile se dissoudra par des mécanismes impliquant d'autres facteurs. Ce mécanisme est nommé la fibrinolyse.

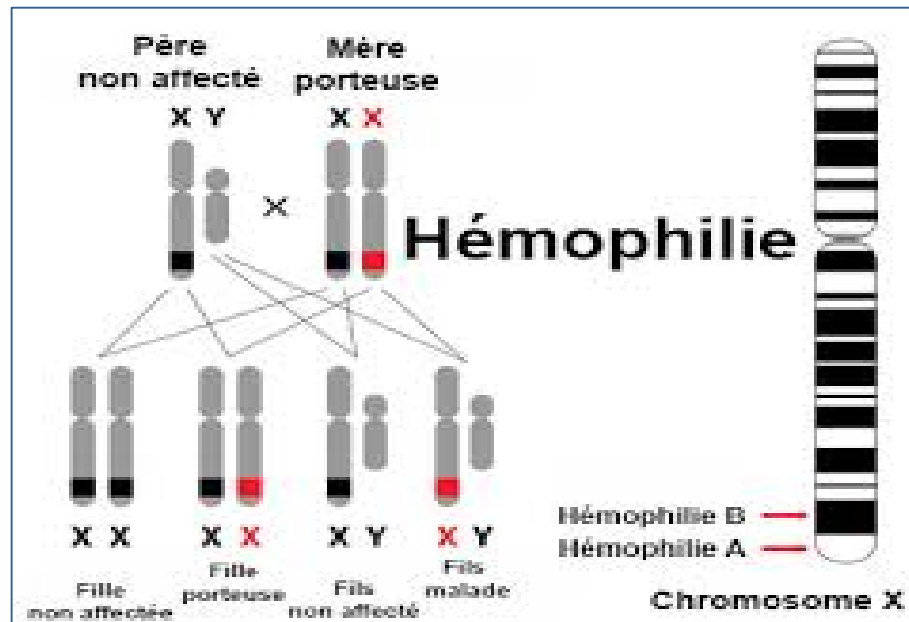
Par conséquent, dans l'hémophilie A ou B, le déficit en facteur sera à l'origine de saignements, en fait, c'est plus que le taux de coagulation du sang ralentit. Le facteur VIII est une protéine, qui aide en cas de carences sévères ou d'inhibiteurs anti-VIII ou anti-IX.(2)

(7)



2-Génétique de l'hémophilie :

A /- Description des gènes de l'hémophilie et des facteurs de coagulation :



(8)

A.1- Hémophilie A :

Le facteur VIII est une protéine de 2351 acides aminés codé par un gène de 186 kb situé à l'extrémité du bras long du chromosome X (Xq28), contenant 26 exons, codant pour un ARNm de 9 kb. Le FVIII est un hétérodimère, composé d'une chaîne lourde et une autre légère reliée par un ion divalent et organisée en champ. La chaîne lourde est constituée des domaines A1, A2 et un domaine de longueur variable : domaine B. Ce dernier est clivé lors de l'activation du FVIII et n'interfère pas dans la fonction procoagulante du FVIII. La chaîne légère est composée des domaines suivants : A3, C1 et C2. Pendant son activation par la thrombine, le facteur VIII est transformé en hétérotrimère A1-A2-A3C1C2. Il agit comme un cofacteur du FIXa dans le complexe ténase(6,9).

A.2- Hémophilie B :

Le facteur FIX est une série de protéase de 415 acides aminés, codée par un gène situé sur le chromosome X (Xq27) comportant 8 exons et codant un ARN messager de 2,8 kb. Le facteur FIX est organisé en plusieurs domaines. A l'extrémité N-terminal il y a le domaine GLA contenant de nombreux résidus d'acide glutamique, qui peuvent être combinés avec des phospholipides électronégatifs via l'union calcium. Cette phase est commune à tous les facteurs dépendants de la vitamine K, car il nécessite un gamma carboxylation vitaminé K dépendante. Le facteur FIX possède aussi 2 domaines EGF (Epidermal Growth Factor) : EGF1 et EGF2. Vers l'extrémité C-terminale, se trouve le domaine d'activation, ensuite le domaine catalytique. Lorsqu'il est activé dans FIXa, le domaine d'activation est clivé, individualisant ainsi la chaîne forte et la chaîne légère reliée par des liaisons disulfure. L'activation du facteur FX en FXa est réalisée au niveau catalytique. En présence de FVIIIa, la réaction précédente est multipliée par 50(6,9).

B - Mécanismes génétiques en causes :

B.1- Hémophilie A :

Le mécanisme derrière l'hémophilie A est très compliqué, causé par diverses mutations du gène Xq28. Six mécanismes de mutation ont été identifiés : délétion, duplication, insertion, inversion, insertion/délétion et la substitution. Ils sont à l'origine des différents types de mutations, telles que le décalage, le remplacement d'un acide aminé par un autre (mutation faux-sens), ou l'insertion d'un codon stop au lieu d'un aa (mutation non-sens). Selon les derniers résultats de la liste des mutations issue du CDC Hémophilia A Mutation Project (Ch AMP) 2 537 types de mutations isolées sont répertoriés : faux sens 49%, décalages 24% et des mutations non-sens 11%. La composante génétique de cette maladie représente désormais le vrai enjeu, car la caractéristique de la mutation renseigne plus sur le diagnostic plutôt que de la pathologie. Ainsi, des

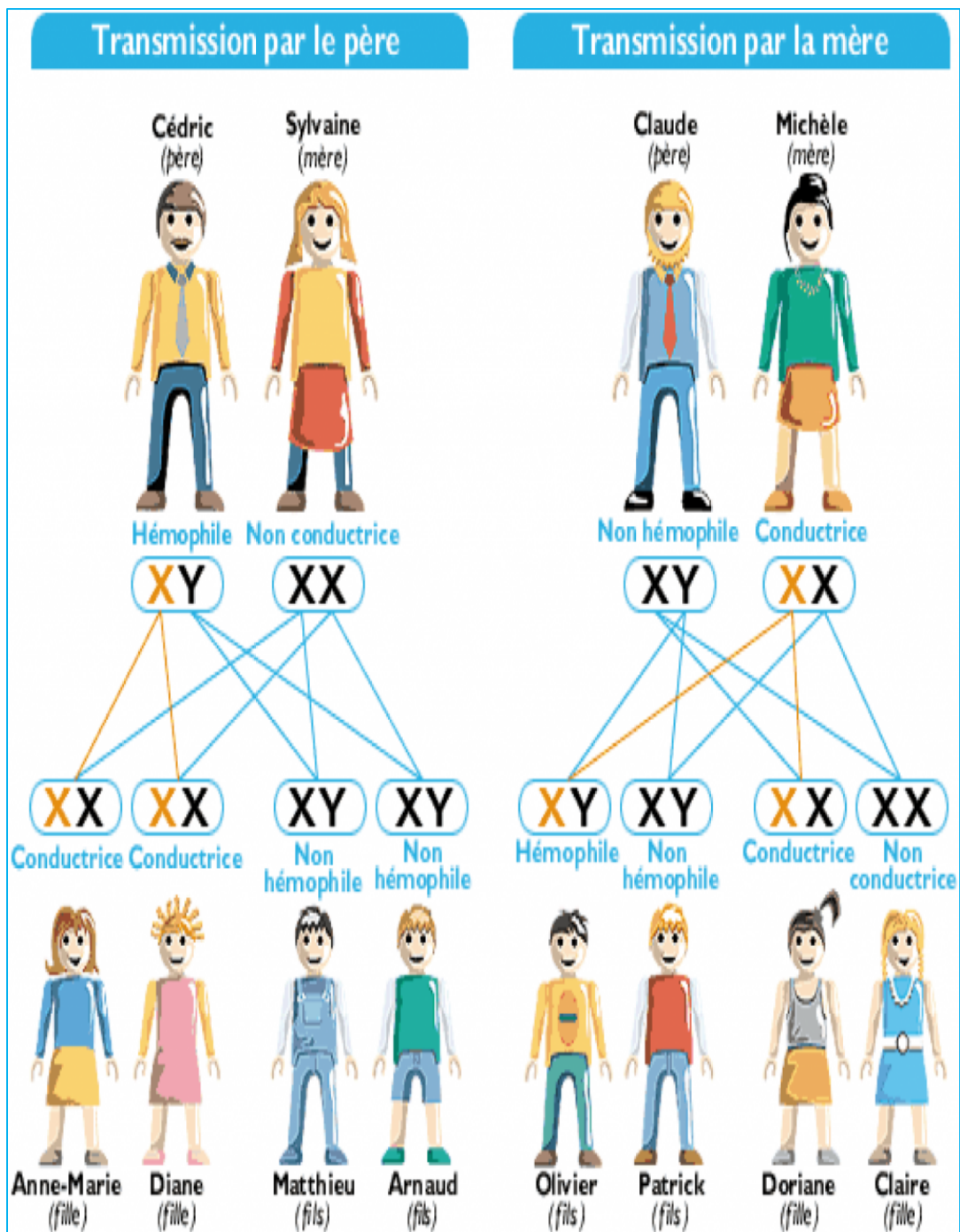
travaux récents ont mis l'accent sur la relation causale entre certaines mutations et le développement d'inhibiteurs, la principale complication de la maladie(6,10).

B.2/ -Hémophilie B :

Des anomalies congénitales du FIX sont retrouvées dans plus de 95% des cas des mutations ponctuelles. Les pathologies moléculaires du gène FIX sont très nombreuses et hétérogènes. Dans de nombreux cas, chaque famille a sa propre mutation. Les mutations sont collecter dans ce website (<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdata2Tbase.html>), qui dans sa 13ème édition compte 2891 entrées des Patients, 211 délétions courtes (moins de 30 nucléotides) et/ou insertions, 91 larges délétions et 962 mutations ponctuelles(6,11).

C- Transmission génétique de l'hémophilie :

L'hémophilie est une maladie génétique récessive liée au chromosome X, avec une probabilité de transmission du gène muté atteint 50%. Par conséquent, un garçon né d'une mère conductrice a une chance sur deux de contracter la maladie. Concernant les filles, il y a deux situations différentes selon les parents vecteurs mutant. Les filles des pères hémophiles doivent être porteuses de l'hémophilie(6,12), mais quand même hérité du chromosome X normal de la mère, dans la plupart des cas la production de FVIII sera garantie. Par contre, les filles nées de mère conductrice auront 50% de chances de devenir conductrices. Alors on distingue les filles conductrices obligatoires (père hémophile) d'autres qui sont éventuellement conductrices (mère conductrice) par généalogie .Cette différence est importante dans le diagnostic d'état de porteuse de la maladie, notamment pour les couples qui souhaitent avoir des enfants alors qu'ils ont des antécédents familiaux d'hémophilie(6,13).



Transmission de l'hémophilie selon le mode lié à l'X. Site de l'Association Française d'Hémophiles(14)

III. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE :

1- Objectifs :

- Établir et confirmer le diagnostic d'hémophilie
- Entamer la prise en charge
- Effectuer une enquête familiale
- Évaluer l'impact psychologique et les conséquences sur la carrière scolaire ou socioprofessionnelle de la maladie
- Encourager à la participation aux dispositifs de surveillance épidémiologique
- Commencer l'éducation thérapeutique(15)

2-Circonstances de découverte :

Dans les pays développés, le diagnostic de l'hémophilie est plus précoce qu'autrefois. Cependant, ce n'est pas toujours lors de l'apprentissage d'antécédents familiaux d'hémophilie ou dès le premier accident hémorragique (15,16). Lorsqu'on parle d'hémophilie plus grave ou à l'existence des antécédents familiaux d'hémophilie (15,17,18).

A- Symptomatologie hémorragique :

Le diagnostic d'hémophilie est entamé principalement dès l'apparition d'une symptomatologie hémorragique, qu'il soit une forme familiale ou sporadique(15,17–19).

3 difficultés sont mises en évidence :

Il faut savoir quand une symptomatologie hémorragique est considérée pathologique en vue de prescrire un bilan d'hémostase .En outre, il est essentiel d'évaluer le type des saignements, leurs répétabilité, l'importance et la sévérité des saignements, également il faut rechercher les antécédents hémorragiques familiaux(15,20). Les scores hémorragiques peuvent être utilisés comme aide au diagnostic, bien qu'ils soient peu fiables chez les enfants que chez l'adulte en raison du concept cumulatif des manifestations hémorragiques(15,21,22). Les scores les plus utilisés sont:

- Le score hémorragique ISTH-BAT : contient un item supplémentaire déterminé d'une manière plus spécifiques les symptômes de la pédiatrie, comme la survenue de céphalohématome en période néonatale, les circoncisions hémorragiques, hémorragie du cordon ombilical et les hématomes lors de ponction veineuse(15,23).

-Le score ISTH-BAT est le seul pris en considération chez les patients ≤ 18 ans(15,24) et chez les femmes conductrices d'hémophilie(15,25,26). Les valeurs normales de ce score :

- Enfant ≤ 18 ans : ≤ 2 .
- Homme : ≤ 3
- Femme : ≤ 5 (15)
- Une fois on a de symptomatologie hémorragique chez un homme ou une femme on pense à l'hémophilie malgré l'absence d'une histoire familiale : Dans la majorité des cas d'hémophilie A sévère(15,18,27), elle est sporadique.

- Diagnostiquer les saignements lorsqu'ils ne sont pas visibles (par exemple, douleurs articulaires, impuissance fonctionnelle d'un membre) incite le plus souvent à un diagnostic autre que hémorragique(15).

La symptomatologie hémorragique indicative de l'hémophilie est variée, riche et bien décrite dans plusieurs publications, classiquement il s'agit d'hématomes musculaires et d'hémarthroses qui peuvent apparaître dès la naissance, surtout dans les formes sévères. Le type et la sévérité de l'hémophilie (sévère, modérée ou mineure) n'influencent pas les manifestations hémorragiques. Pourtant, l'importance du déficit(15,17,27–31) des facteurs influence la fréquence et les conditions de survenue des saignements.

B-Dépistage familial avec antécédents familiaux connus :

Il s'agit de la deuxième cause la plus fréquente de diagnostic d'hémophilie(15,18,19). D'où vient l'importance de la succession d'un diagnostic génotypique précoce ; surtout s'il y a un risque de conduction maternelle (mère conductrice ou susceptible de l'être) ou si un des héréditaires est hémophile ; et de rechercher des apparentés masculins(15).

C/- Découverte fortuite :

Même si c'est le mode le moins fréquent de découverte d'hémophilie mais parfois un simple bilan d'hémostase perturbé réalisé fortuitement peut nous amener à la découverte de cette maladie.

Suite à la recommandation officielle d'experts de la SFAR concernant les examens préopératoires systématiques, un bilan d'hémostase doit être réalisé chez les enfants n'ayant pas acquis la marche(15,28,32). Le diagnostic est évoqué en cas d'allongement isolé du temps de céphaline avec activateur(TCA).Or, le taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick (TQ) et la concentration de fibrinogène sont tous normaux(15).

3- Diagnostic d'hémophilie A et B :

A /- Biologique :

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la détermination de l'activité fonctionnelle du FVIII ou du FIX. Un défaut (taux de FVIII ou FIX : inférieur à 40 % ou 0,4 UI/ml) définit l'hémophilie B ou A.(15)

A.1 -Dépistage de l'hémophilie par la mesure du TCA :

Une carence en FVIII ou en FIX peut être détectée par un allongement isolée du TCA. La caractéristique typique compatible avec le diagnostic d'hémophilie est un allongement du TCA alors que le taux de prothrombine est normal. Le seuil habituellement utilisé pour définir un TCA normal est le rapport malade/témoin < 1,2.

Un allongement du TCA peut également être observé dans de nombreuses autres situations cliniques ou thérapeutiques (présence d'anticoagulants circulants, traitement anticoagulant).

La sensibilité du TCA au dépistage de l'hémophilie varie en fonction de la méthode utilisée, mieux encore un TCA normal n'exclut pas le diagnostic(15,33). Par conséquent, si la situation clinique s'avère raisonnable, même en l'absence d'ATC prolongé, il est recommandé de tester les taux de facteur VIII et IX.

Vue qu'on a une multiplicité des situations au cours desquelles le TCA est allongé, le biologiste peut également définir une stratégie exploratrice pour diagnostiquer l'hémophilie de la manière la plus efficace(15).

A.2- Diagnostic biologique de l'hémophilie :

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la preuve d'un manque en FVIII ou IX < 40 %. La méthode de diagnostic peut être superposée au diagnostic d'hémophilie A ou B. Cependant, il y a des différences majeures liées à la biologie du facteur FVIII par rapport de celle du FIX. De ce fait la concentration du FVIII est augmentée à la naissance par rapport à l'adulte et étroitement dépendante de la concentration en facteur Willebrand. En outre, le FVIII réagit comme une protéine de l'inflammation et augmente physiologiquement dans les contextes d'inflammation et pendant la grossesse. Le facteur FIX est une protéine de synthèse hépatique qui nécessite une modification post-traductionnelle dépend de Vitamine K. Par conséquent, la concentration de FIX chez les nouveau-nés est physiologiquement faible. Si on veut diagnostiquer précocement l'hémophilie, FVIII peut être testé dans le sang de cordon à la naissance. Mais le résultat favorable n'exclut pas le diagnostic d'hémophilie A mineur(15).

A.2.a-Diagnostic biologique de l'hémophilie A :

Le diagnostic d'hémophilie A repose sur la preuve d'un déficit isolé en FVIII. Le dosage du facteur FVIII peut être réalisé selon 2 méthodes biologiques : « chromométrique » et « amidolytique ou chromogénique ». Ces méthodes sont très différentes et complémentaires. Actuellement la méthode chromométrique est la plus accréditée dans les LBM. La mesure d'un TCA est la clé du dosage chromométrique du FVIII. Il est réalisé sur le plasma du patient dilué est mélangé avec du plasma déficient en FVIII. Ce test donne des performances variables, selon les réactifs utilisés. Mieux encore la nature des phospholipides, les caractéristiques de l'activateur utilisé pour le TCA et le plasma déficient en

FVIII sont les paramètres clés pour déterminer les performances de l'analyse. L'analyse chromogénique du FVIII est basée sur la mesure de l'activité enzymatique d'un facteur de la coagulation sur un substrat chromogène.(15)

Le dosage chromométrique et chromogénique sont complémentaires et peuvent entraîner des différences, notamment pour l'hémophilie A modérée et légère (30 % des cas). La différence la plus courante est au niveau de taux du facteur FVIII. Il est au moins 2 fois supérieur élevé par la méthode chromométrique que par la méthode chromogénique .Rarement chez 30% des cas incohérents, une incohérence inverse peut apparaître. L'activité du facteur FVIII déterminée grâce au méthode chromogénique semble la plus corrélée aux phénotypes hémorragiques des patients hémophiles modérés ou mineurs. L'heure du diagnostic de l'hémophilie A, il est donc avantageux d'utiliser ces deux méthodes de dosage du facteur FVIII. En pratique courante on réalise également un dosage immunologique du FVIII. Cette méthode a été décrite pour distinguer les manques qualitatifs CRM+ des manques quantitatifs CRM-. Actuellement, peu de laboratoires d'analyse effectuent ce type de tests.(15)

Quelle que soit la méthode de dosage utilisée, les résultats doivent être interprétés en fonction des données cliniques, notamment une grossesse ou un syndrome inflammatoire peuvent masquer une carence en facteur FVIII. D'autres conditions peuvent également provoquer des changements, donc en cas de forte suspicion clinique on est appelée à répétés les tests(15).

A.2.b-Diagnostic biologique de l'hémophilie B :

En absence d'antécédent familial clair, le diagnostic d'hémophilie B repose sur la mise en évidence d'un déficit isolé en FIX et un allongement du TCA. Le dosage chromométrique du FIX se base sur la mesure du TCA d'un mélange du plasma du malade dilué et d'un plasma déficient en facteur FIX. Ce test est actuellement automatisé dans les LBM. Il existe une méthode chromogénique de dosage du facteur FIX comme celle du FVIII et ces deux méthodes de dosage sont complémentaires et dédiées à la révélation des discordances(15,34). Cependant, la méthode chromogénique est beaucoup plus développée et utilisée au dosage du FVIII que FIX. Suite à ça il y a un véritable manque de données concernant l'analyse de ces discordances et donc sur l'intérêt de coupler les deux méthodes de dosages lors du diagnostic. Un dosage immunologique du FIX est possible(15).

B- Diagnostic différentiel :

B.1-Diagnostic différentiel de l'hémophilie A :

Il est très important de distinguer l'hémophilie A constitutionnelle de:

-L'hémophilie A acquise : Le contexte est différent car le diagnostic est effectué sur un patient dans la plupart des cas adulte et fait partie des personnes âgées présentant soudainement des symptômes hémorragiques généraux marqués, se produisant chez un sujet sans aucune pathologie hémorragique antérieure. Le déficit en facteur FVIII est systématiquement lié à la présence d'anticorps spécifiques contre le FVIII (Auto-anticorps anti-FVIII).(15)

-Maladie de Willbrand : cette anomalie est liée au facteur de Von Willebrand. Le diagnostic est induit devant une carence fonctionnelle du VWF : RCo (activité cofacteur de la ristocétine ou différents méthode de mesure de l'activité du facteur VWF). Le taux d'antigène (VWF : Ag) permet de distinguer les carences quantitatifs des carences qualitatifs. Une attention particulière doit être portée au type 2N, qui se caractérise par un problème de liaison de facteur Von Willebrand avec FVIII, conduisant à un déficit isolé en FVIII(15) (d'où le rapport FVIII/VWF : Ag < 0,7) .Les caractéristiques biologiques de la maladie de Willebrand 2N sont très proches de celles de l'hémophilie A. Il est donc nécessaire de mesurer systématiquement l'affinité du facteur Willebrand au FVIII de Willebrand (VWF : FVIII B) pour distinguer ces deux anomalies en cas de suspicion chez un sujet sans antécédent familial connu d'hémophilie.(15)

•Déficit combiné en facteur V et FVIII : d'origine moléculaire distincte (protéines de transport des 2 facteurs anormales), cette anomalie est définie par un double déficit mineur en FV et FVIII. Le TQ et TCA sont généralement allongés mais d'une manière inconstante(15).

B.2-Diagnostic différentiel de l'Hémophilie B :

Il est très important de faire la différence entre l'hémophilie B constitutionnelle et :

- Les déficits acquis combinés dus à une insuffisance hépatique ou à une carence en vitamine K,
- L' hémophilie B acquise, très particulière compte tenu d'une biologie et d'une structure très différente de celle du FVIII et d'une immunogénicité très faible par rapport à cette dernière(15).

4. Evaluation du type et de la sévérité de l'hémophilie :

Quelle que soit la méthode de dosage utilisée le diagnostic d'hémophilie B ou A se définit :

- Pour la forme sévère une carence en FVIII/FIX est inférieure à 1%,
- Pour la forme moyenne une carence en FVIII/FIX entre 1% et 5%,
- Pour les formes mineures une carence en FVIII/FIX moins de 6% à 40%.

Cette classification est importante et suffisante pour assurer une bonne prise en charge au patient et lui établir un profil hémophilique. Il est conseillé de compléter le diagnostic phénotypique par une analyse génétique moléculaire quel que soit la gravité de l'hémophilie pour améliorer la prise en charge à long terme (détermination du risque de développement d'inhibiteur, conseil génétique, diagnostic des femmes conductrices)(15).

Lorsque le taux de facteur basal est bas, les saignements sont particulièrement importants, dans les cas graves, des hémarthroses spontanés et des hématomes qui sont caractéristiques de cette maladie. Le taux de facteur est un bon indicateur de la sévérité de la maladie.

Pourtant, en cas des formes mineurs, il peut être utile d'établir un score hémorragique pour déterminer l'importance des événements hémorragiques passés, même s'il n'a pas de valeur prédictive claire(15,35).

Le score ISTH-BAT est le score hémorragique le plus utilisé. Il contient un item supplémentaire détermine d'une manière plus spécifique les symptômes de la pédiatrie, comme la survenue de céphalhématome en période néonatale, les circoncisions hémorragiques, les hémorragies du cordon ombilical et les hématomes lors de ponction veineuse(15,23).

Ils ont été conçus à l'origine pour les adultes atteints de la maladie de Willebrand, mais ont été ensuite validés pour les malades de moins de 18 ans(15,24), puis pour les femmes conductrices(15,25,26) et les patients atteints d'hémophilie(15).

Les valeurs normales de ce score :

- Enfant ≤ 18 ans : ≤ 2 .
- Homme : ≤ 3
- Femme : ≤ 5 (15)

5-Diagnostic génétique :

Il est recommandé d'effectuer une analyse génétique pour tous les patients atteints d'hémophilie A ou B, quelle que soit la sévérité de la maladie et doit être effectué dès que possible(15,36,37). Cette analyse nécessite des informations et un recueil de consentement avant tout prélèvement. Le génotypage peut confirmer le diagnostic, et éventuellement, entre autres facteurs de risque, donner une signification pronostique pour le risque d'apparition d'inhibiteur, l'efficacité de l'induction de tolérance immune et pour le résultat de traitement par la Desmopressine. Mais essentiellement, le génotypage est indispensable pour la détection des femmes conductrices d'hémophilie, diagnostic pré-implantatoire, diagnostic prénatal et diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel dans un futur proche.

La stratégie diagnostique est au laboratoire de génétique, génotypage, et validé par l'Association nationale des praticiens de la génétique moléculaire ANPGM(15,38).

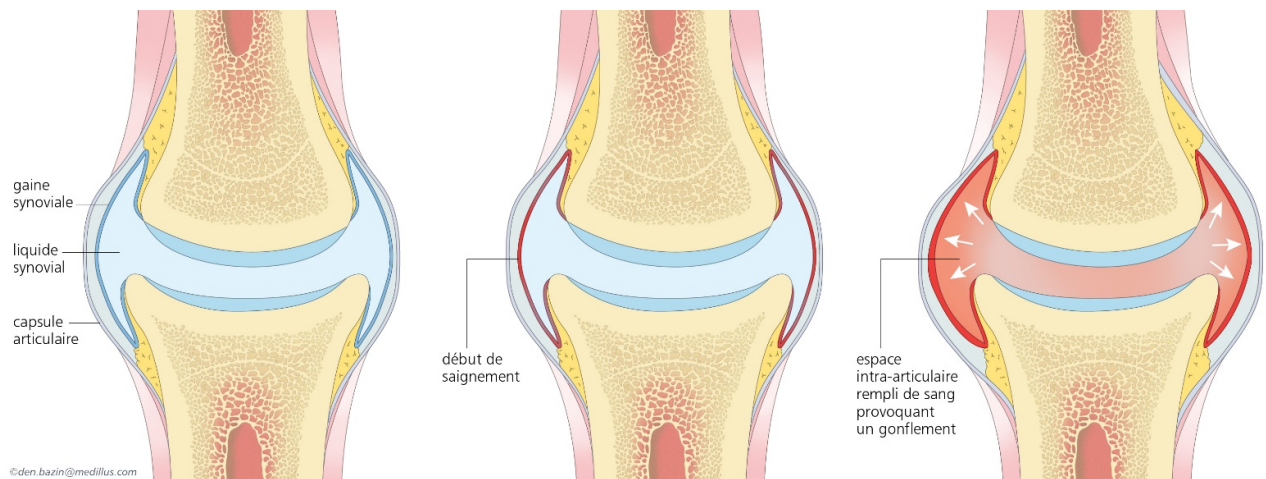
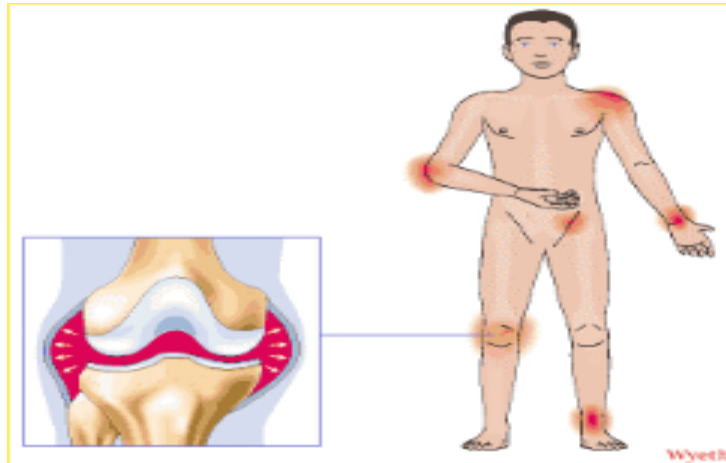
Elle s'appuie sur le type et la gravité de l'hémophilie et tout le temps renouvelable avec le développement de la technologie et l'avancement des connaissances. Si l'analyse génétique standard est négative, des analyses complémentaires (analyse fonctionnelle, recherche de réarrangements majeurs, etc.) peuvent être réalisées par un laboratoire spécialisé. Malgré tous ces efforts et progrès, dans certains cas aucune anomalie génétique n'est détectée: chez moins de 2% des hémophiles A sévères et hémophiles B, entre 10 à 15% des hémophiles A modérées et moins de 20 % des hémophiles légères, tous degrés de gravité confondus. Une recherche indirecte abordant les marqueurs polymorphes liés aux gènes d'intérêt peut parfois présenter une réponse à la détermination du statut de conductrice mais exige d'étudier plusieurs membres de la famille expliquant des délais de réponse assez longs dont doivent être informés les patients et leur famille(15).

IV. LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE :

Cette maladie peut entraîner de nombreuses complications. Ces complications exigent une prise en charge urgente pour les réduire. Elles peuvent atteindre des tissus différents tels que le cartilage, l'os ou le muscles. Il y a donc des complications affectant le système musculo-squelettique avec des complications articulaires qui dominent la maladie.(39)

Les principales sont :

-Arthropathie hémophilique chronique : Les sites les plus courants de saignement spontané chez les individus atteints d'hémophilie sévère A ou B sont les articulations et les muscles. Les hémorragies articulaires se situent surtout au niveau du genou, du coude, de la cheville, de l'épaule et de la hanche. Cette maladie a 2 concepts identifiés dans la destruction du cartilage. La théorie synoviale qui est dans la continuité de la synovite. Cette dernière se révèle après la pénétration de l'hémosidérine (produit de destruction du sang) dans la synovie. Les cellules inflammatoires sécrètent ainsi des enzymes protéolytiques ayant une activité catabolique. Le cartilage est donc déformé et détruit petit à petit. Il soumit aussi des contraintes mécaniques. Parallèlement il y a aussi la théorie cartilagineuse. Le contact du sang sur les chondrocytes déséquilibre la croissance du cartilage. Au moment de ce déséquilibre prédomine l'inhibition de la synthèse des protéoglycanes nécessaires à la synthèse du cartilage. Il en découle une précarisation du tissu cartilagineux et donc une destruction.(39)



-Synovite : C'est une affection consiste en une inflammation de la membrane synoviale accompagné par un remplissage de cette dernière avec du sang après une hémarthrose aiguë. De ce fait, elle devient très fragile et la synovie s'hypertrophie et devient extrêmement douloureuse.(39)

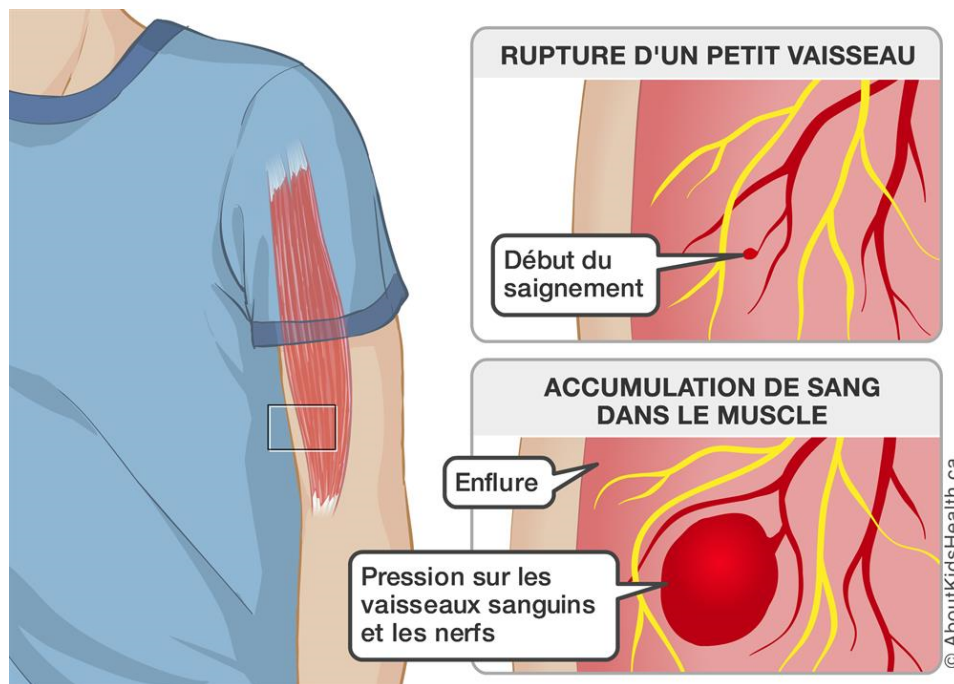


- Fractures articulaires : l'arthropathie hémophilique chronique augmente le risque des fractures articulaires.(39)

-Les hémorragies intramusculaires, qui constituent la deuxième forme courante de saignement chez les personnes atteintes d'hémophilie, compte pour 30 % des événements hémorragiques. L'emplacement de l'intramusculaire l'hémorragie détermine souvent la morbidité de l'événement. L'hémorragie dans les gros muscles, bien qu'étendue, se résout généralement sans complications car il n'est pas dans un espace confiné. Saigner dans un compartiment facial fermé peut entraîner des compressions des structures vitales entraînant une ischémie, une gangrène, contractures en flexion et neuropathie (syndrome des loges). L'hémorragie peut devenir mortelle si un grand volume du sang est perdu. De plus, une compression du nerf fémoral peut survenir avec une incapacité permanente si un syndrome des loges se développe. Le saignement dans cette zone doit être contrôlé rapidement en augmentant et en maintenant le facteur de coagulation activité de 80 % à 100 % de la normale pendant au moins 48 à 72 heures.

La chirurgie est strictement à proscrire dans cette situation, bien que les fascias la libération peut être bénéfique dans les syndromes de loge impliquant autres localisations anatomiques.(40)

Les hématomes des compartiments musculaires inextensibles (comme l'avant-bras) et des compressions vasculonerveuses conduisent aux syndromes de Volkman.(39)



-Pseudotumeurs : Les pseudotumeurs sont composées d'anciens caillots et de tissus nécrotiques et surviennent après un traitement inadéquat lors d'événements hémorragiques. Les symptômes associés aux pseudotumeurs en expansion sont liés à la taille de la masse encapsulée et le degré de la compromission de l'intégrité des structures qu'ils envahissent. Des techniques non invasives, telles que l'IRM, l'échographie et la tomographie, doivent être utilisées pour diagnostiquer une pseudotumeur; la biopsie à l'aiguille peut

produire de graves complications hémorragiques. Les biopsies opératoires et l'ablation chirurgicale ultérieure sont associées à une mortalité allant jusqu'à 20 %, même avec une couverture adéquate avec des concentrés de facteur de coagulation.

Une thérapie adéquate et immédiate de remplacement du facteur de coagulation pour les saignements aigus devrait minimiser le risque de formation des pseudotumeurs.(40)



Nous trouvons aussi des complications hémorragiques graves, telles que des saignements neurologiques comme les hématomes du psoas et les hématomes extra duraux qui représentent une urgence absolue. (39) Une hémorragie intracrânienne (ICH) survient dans environ 2,7 % des personnes atteintes d'hémophilie³⁹ et peut résulter d'un traumatisme, en particulier chez les enfants, ou surviennent spontanément dans absence de traumatisme identifiable ; l'hémorragie intracrânienne est spontanée 50% du temps chez les

adultes affectés. Infecté par le VIH les hémophiles qui reçoivent des inhibiteurs de la protéase antirétrovirale et ceux qui ont des inhibiteurs d'allo-anticorps ont un risque accru de développer une hémorragie intracrânienne (et intramusculaire) spontanée. Malgré sa faible incidence, l'ICH est la cause de décès par saignement chez les patients atteints d'hémophilie. Cinquante pour cent des patients atteints d'hémorragie intracrânienne développent séquelles neurologiques permanentes, et 30 % des événements entraînent décès.(40)

Saignements gastro-intestinaux et oropharyngés: Une hémorragie gastro-intestinale (GI) survient chez environ 10 % à 15 % des patients adultes hémophiles. Saignement en association avec les lésions anatomiques sont plus fréquentes que les hémorragies spontanées. Les patients présentant une hémorragie gastro-intestinale doivent être traités par coagulation facteur de remplacement pour soutenir l'hémostase pendant l'endoscopie ou coloscopie et pour atteindre des niveaux d'au moins 50 % de la normale activité pendant plusieurs jours après l'événement hémorragique. L'oropharynx est une zone très vascularisée et des saignements excessifs peuvent survenir à la suite de petites lacérations, d'une langue mordue et même l'apparition d'une nouvelle dent. Les saignements rétropharyngés qui peuvent entraîner une obstruction des voies respiratoires supérieures sont particulièrement préoccupants. Ce type d'hémorragie est une urgence hématologique et nécessite remplacement du facteur de coagulation à des niveaux de 80 % à 100 % de la normale.(40)

Et finalement il y a des complications concernant le traitement anti hémophilique : Les inhibiteurs sont actuellement la fameuse complication du traitement. Ce sont en fait des anticorps que le corps du patient produit afin de lutter contre les molécules du traitement. Dans ce cas le corps ne fonctionne pas. Il faut donc effectuer des tests de dépistage chez tous les hémophiles ayant un traitement inefficace.

Dans la plupart des cas, les inhibiteurs apparaissent dans les 75 premières expositions aux traitements par concentrés de facteurs et surtout entre la 10ème et 20ème exposition. A peu près 1 à 6% des hémophiles B développent des inhibiteurs contre 20 à 30% des hémophiles A.

Donc il faut contrôler quotidiennement l'apparition de ces inhibiteurs chez les patients.(39)



-Les complications infectieuses, notamment les virus VIH, VHC et VHB. En effet entre les années 1980 et 1990 de nombreux hémophiles ont été contaminés par ces virus à travers les injections des traitements. A partir de là des médicaments plus sécuritaires ont été produit et une surveillance drastique régit leur fabrication. Ces traitements sont réalisés à partir de plasma ou de synthèse par le génie génétique.(39)



PARTIE II :
PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE

I. OBJECTIFS :

Les objectifs de cette prise en charge thérapeutique sont basés sur l'amélioration continue de la qualité de vie des patients.

- L'identification des situations à risques hémorragiques et traiter le plus tôt possible les saignements (surtout les hémarthroses),
- La prévention, la détection et le traitement de la douleur,
- La prévention, la détection et le traitement précoces de l'arthropathie hémophilique,
- Discuter des traitements adaptés au type et à la gravité de l'hémophilie,
- La prévention, la détection et le traitement des complications des produits anti hémophiliques,
- Organisation de la prise en charge des gestes invasifs,
- Assurer un accompagnement éducatif au patient et/ou sa famille,
- Fournir un soutien psychologique(15).

II. PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) :

La prise en charge doit être organisée dans un réseau qui comprend :

- Une équipe médicale et paramédicale du CRC-MHC, CTH, CRH
- Professionnels libéraux et/ou de proximité : pédiatre, médecin généraliste ou médecin traitant;
- Médecins spécialistes : médecine physique et de réadaptation, ORL, gastro-entérologue, gynéco-obstétricien, cardiologue, urologue, rhumatologue, médecin de la douleur, etc(15,41,42).
- Médecins scolaires et kinésithérapeutes,
- Des IDE (ou investissements directs à l'étranger) libérales et des organismes qui s'occupent de soins à domicile(15)

III. OUTILS THERAPEUTIQUES :

1. Introduction :

Parmi les outils de traitement utilisés pour guérir les hémophiles, les Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH), FIX, FVIII employés pour remplacer la protéine déficiente, et les médicaments contournant ou mimant l'action de cette dernière, on parle alors d'agents «by-passant» et d'Emicizumab. On utilise également des traitements hémostatiques dits non spécifiques comme la Desmopressine, l'Acide Tranexamique et autres médicaments disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché(AMM) ou d'un avis de la Commission de

Transparence de la Haute Autorité de Santé(HAS) ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Les données sont en évolution rapide, il sera très important de se référer aux Résumés des caractéristiques Produits(RCP) et aux avis actualisés de la Commission de Transparence de la HAS. La kinésithérapie joue également un rôle très important dans le traitement des pathologies hémorragiques constitutionnelles(15).

2. Facteurs anti-hémophiliques :

A- FVIII :

Les facteurs FVIII utilisés en thérapie substitutive sont réalisés à partir de plasma humain (FAH plasmatique) ou synthétisé par le génie génétique (FAH recombinant).

- **FVIII plasmatiques** : Seulement deux spécialités de facteur FVIII disposent d'une AMM.(15)

Spécialité (DCI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Etapes spécifiques de sécurisation	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Laboratoire
OCTANATE® (FVIII humain)	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	Traitement Solvant Détergent Chauffage à sec	5	250	Octapharma
				10	500	
				10	1000	
FACTANE® (FVIII humain)	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	Traitement Solvant Détergent Nanofiltration 15-35 nm	2,5	250	LFB Biomédicaments
				5	500	
				5	1000	
				10	2000	

Tableau I: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatique(15)

- **FVIII Recombinants :**

Il y a deux types : ceux de demi-vie« allongée » et ceux à demi vie« classique ».

- **FVIII Recombinants à demi-vie « classique » :**

Ces différents médicaments de FVIII recombinants se distinguent selon des caractéristiques de la protéine (FVIII pleine longueur, simple chaîne, délété ou tronqué du domaine B) et du type de lignée cellulaire de production (CHO/BHK/HEK).

Spécialité (DCI)	Forme	Caractéristiques	Solvant et nécessaire fourni	Etapas spécifiques de sécurisation	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Laboratoire
AFSTYLA® (Lonoctocog alfa)	Poudre	Cellule CHO rFVIII simple chaîne	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	2,5	250	CSL Behring
						500	
						1000	
					5	1500	
						2000	
						2500	
KOVALTRY® (Octocog alfa)	Poudre	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	EPPI Seringue préremplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Filtration 20 nm	2,5	250	Bayer Healthcare
						500	
						1000	
					5	2000	
						3000	
ADVATE® (Octocog alfa)	Poudre	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Baxject II)	Traitement Solvant Détergent	2	250	Takeda
						500	
						1000	
					5	1500	
						2000	
						3000	
NUWIQ® (Simoctocog alfa)	Poudre	Cellule HEK 293 rFVIII Tronqué/déléte	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	2,5	250	Octa pharma
						500	
						1000	
						2000	
						2500	
						3000	
NOVOEIGHT® (Turoctocog alfa)		Cellule CHO rFVIII Tronqué/déléte	EPPI Seringue préremplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	4	250	Novo Nordisk
						500	
						1000	
						1500	
						2000	
						3000	
REFACTO AF® (Moroctocog alfa)	Poudre	Cellule CHO rFVIII Tronqué/déléte	NaCl Solvant en seringue pré-remplie (FuseNGo)	Traitement Solvant Détergent Filtration 35 nm	4	250	Pfizer
						500	
						1000	
						2000	
						3000	

Tableau II: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie classique

▪ **FVIII Recombinants à demi-vie « allongée » :**

La difficulté de ce traitement substitutif par FAH est liée aux gestes invasives répétitives. Une des voies d'amélioration de cette thérapie est l'allongement de la demi-vie, ce qui permet de retarder les prises (espacer les injections). Il existe plusieurs technologies qui permettent cet allongement telles que la pégylation par liaison à un Poly Ethylène Glycol (PEG) et la fusion à un fragment Fc d'immunoglobuline.

Spécialité	Forme	Caractéristique	Solvant et nécessaire fourni	Etapes spécifique de sécurisation	Volume (ml)	Quantité / flacon (UI)	Laboratoire
JIVI®* (Damactocog alfa pégol)	Poudre	Cellule BHK rFVIII délété du domaine B PEG ramifié 60 kDa	Eau PPI Seringue pré remplie de solvant	Traitement Solvant Détergent Nano filtration (20 nm)	2,5	250	Bayer
						500	
						1000	
						2000	
						3000	
ELOCTA® (Efmoroctocog alfa)	Poudre	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragment Fc d'Ig	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille	Traitement Solvant Détergent Filtration 15 nm	3	250	Sobi
						500	
						750	
						1000	
						1500	
						2000	
ADYNOVI®* (Rurioctocog alfa pégol)	Poudre	Cellule CHO rFVIII pleine longueur PEG 20 kDa	EPPI Dispositif de reconstitution	Traitement Solvant Détergent	2	250	Takeda
						500	
						750	
						1000	
						1500	
					5	2000	

Tableau III: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie allongée

Les paramètres pharmacocinétiques, tels que la demi-vie, ont été estimés au moment des études cliniques chez différents groupes de patients, différentes catégories d'âge et chez les prétraités ou «PTP» (previously treated patient). Cependant ces données peuvent varier selon la méthode de dosage utilisée et selon l'âge (la population pédiatrique possède un métabolisme plus important).

Typologie de population testée	Ratio allongement de la 1/2 vie	Demi-vie (h) PTP ≥ 12 ans	Demi-vie (h) PTP 6 à < 12 ans	Demi-vie (h) PTP 0 à 6 ans
JIVI®* (Damoctocog alfa pégol)	1,3 Comparaison 1/2 vie JIVI versus KOGENATE BAYER	17,6 ± 4,26 Dosage chromogénique 17,4 Dosage chronométrique	16,0 ± 3,48 Dosage chromogénique	15,0 ± 4,14 Dosage chromogénique
ELOCTA® (Efmroctocog alfa)	1,5 Comparaison 1/2 vie ELOCTA versus ADVATE	19,0 (17,0–21,1) Dosage chronométrique 20,9 (18,2–23,9) Dosage chromogénique	13,5 (11,4–15,8) Dosage chronométrique 15,9 (13,8–18,2) Dosage chromogénique	12,3 (11,0–13,7) Dosage chronométrique 14,3 (12,6–16,2) Dosage chromogénique
ADYNOVI®* (Rurioctocog alfa pégol)	1,4 à 1,5 Comparaison 1/2 vie ADYNOVI versus ADVATE	14,3 ± 3,8 (avant prophylaxie) 16,0 ± 4,9 (après 6 mois de prophylaxie) Dosage chronométrique	12,1 ± 2,03 Dosage chronométrique 12,4 ± 6,07 Dosage chromogénique	11,8 ± 2,43 Dosage chronométrique 13,0 ± 8,74 Dosage chromogénique

* : pas de disponibilité actuelle en France

Tableau IV : Présentation comparative des demi-vies des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie « allongée » en fonction de la population testée(15)

a. Indications des spécialités de FVIII :

Les indications de toutes ces spécialités pharmaceutiques sont comparables.

Cette formulation générale comprend en fait les situations cliniques suivantes :

- Traitement à la demande et prévention chirurgicale des patients hémophiles sans inhibiteurs,
- prévention et traitement des hémorragies survenant lors de la chirurgie chez un patient hémophile A (taux d'inhibiteur inférieur à 5Unités Bethesda(UB/mL)),
- Prévention à court, moyen et long terme,
- Traitement des femmes conductrices d'hémophilie à faible taux de FVIII ne répondant pas à la desmopressine (MINIRIN®)(ou contre-indiqué),

L'indication des FVIII accordée par l'AMM concerne le traitement et la prévention des accidents hémorragiques chez les hémophiles A (déficit congénital en FVIII) de toutes tranches d'âge, sauf les FVIII pegylés qui l'indication n'est applicable que chez les enfants de plus de 12 ans dans les pays/régions où ils sont disponibles.

Finalement, l'induction d'un état de tolérance immune en cas de présence d'un inhibiteur est spécifiée seulement dans l'indication de FACTANE®. Cette instruction est hors AMM / hors RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation) pour toutes les autres médicaments de facteurs VIII actuellement commercialisés. A noter que seuls quelques médicaments disposent de données cliniques chez les patients atteints d'hémophilie sévères naïfs « PUPs »

(Previously Untreated Patients). Pour HAEMATE P®, l'ANSM accorde une ATU enregistrée en tant qu'initiation d'une tolérance immune après des tentatives répétées de conduite de tolérance immune avec des médicaments FVIII disponibles(15).

b. Schéma posologique des spécialités de FVIII :

Quelle que soit la spécialité pharmaceutique de facteurs VIII, le schéma posologique est superposable sauf pour les FVIII à demi-vie allongée. En pratique, une injection de 1 UI/kg de FVIII peut provoquer une augmentation d'à peu près 2 % du taux de FVIII circulant (c'est ce qu'on appelle le taux de récupération qui est équivalent en théorie à 2 %/UI/kg pour le facteur VIII). La dose à injecter est calculée à l'aide de la formule suivante : nb d'UI administrer = Poids (kg) x Augmentation désirée du taux de FVIII (% ou UI/dl) x1/n* ;(*n = taux de récupération observé voire calculé après un test pharmacocinétique effectuer sur le patient).

La dose est calculée en fonction de la gravité ou du risque d'accident hémorragique survenu suite à une intervention chirurgicale. Ce risque de saignement détermine la durée du traitement substitutif et les objectifs de substitution à atteindre(15).

c. Modalités d'administration des spécialités de FVIII :

L'administration de tous les médicaments F VIII s'effectue par voie parentérale (IV) ce qui exige un apprentissage et un accompagnement des patients, des parents et/ou des aidants.

Ces instructions s'organisent dans les CTH, CRC-MCH, CR par des IDE coordinatrices ou à l'occasion d'ateliers éducatifs incluant des patients et des

familles ressources. Les IDE coordinatrices évaluent les compétences des patients pour l'application de ce comportement délégué. Si le patient n'effectue pas l'auto injection, le remède est pris à domicile par un(e) IDE libéral(e)(15).

B-FIX :

Les spécialités FIX utilisés entant qu'une thérapie substitutive sont soit d'une source biotechnologique (FIX recombinant) soit dérive du plasma (FIX plasmatique)(15).

▪ **FIX Plasmatiques :**

Les 3 spécialités de FIX possédant l'AMM :

Spécialité (DCI)	Forme	Etapes Spécifiques	Solvant et nécessaire fourni	Volume (ml)	Quantité/ Flacon (UI)	Laboratoire
MONONINE® (FIX humain)	Poudre	Thiocyanate de sodium Nanofiltration 20 nm	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	10	1000	CSL Behring
OCTAFIX® (FIX humain)	Poudre	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	5	500	Octapharma
				10	1000	
BETAFACT® (FIX humain)	Poudre	Traitement SD Nanofiltration 15 nm	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	5	250	LFB Biomédicaments
				5	500	
				10	1000	

Tableau V: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX plasmatique(15)

▪ **FIX Recombinant :**

Parmi les spécialités pharmaceutiques FIX recombinants, on a ceux dits à demi vie « allongée » et ceux à demi vie « classique ». Tous ces FIX dérivent de lignées cellulaires de production CHO.

▪ **- FIX recombinants à demi-vie « classique » :**

Ces principales caractéristiques sont les suivantes :

Spécialité (DCI)	Forme	Caractéristique	Solvant et nécessaire fourni	Étapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI)	Laboratoire
RIXUBIS® (Nonacog gamma)	Poudre	rFIX pleine longueur Cellule CHO	EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Baxject II)	Traitement SD Nanofiltration 15 nm	5	250	Shire / Takeda
						500	
						1000	
						2000	
						3000	
BENEFIX® (Nonacog alfa)	Poudre	rFIX pleine longueur Cellule CHO	NaCl (0.234%) Seringue préremplie (FuseNGO)	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	5	250	Pfizer
						500	
						1000	
						2000	
						3000	

Tableau VI : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie « classique »(15)

▪ **FIX recombinants à demi-vie allongée :**

La difficulté de ce traitement substitutif par FAH est liée aux gestes invasives répétitives. Une des voies d'amélioration de cette thérapie est l'allongement de la demi-vie, ce qui permet de retarder les prises (espacer les injections). Il existe plusieurs technologies qui permettent cet allongement telles que la pégylation par liaison à un Poly Ethylène Glycol (PEG) et la fusion à un fragment Fc d'immunoglobuline.

Spécialité (DCI)	Forme	Caractéristique	Solvant et nécessaire fourni	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité / Flacon (UI)	Laboratoire
REFIXIA®* (nonacog bêta pégol)	Poudre	rFIX pleine longueur PEG (40 kDa) Cellule CHO	Solvant (Eau PPI/ Histidine) Seringue pré remplie et adaptateur	Chromatographie d'échange d'anion Ultra et diafiltration	4	500	Novonordisk
						1000	
						2000	
IDELVION®* (albutrepeno nacog alfa)	Poudre	rFIX pleine longueur Fusion albumine Cellule CHO	EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Mix2Vial™)	Traitement SD Nanofiltration 20 nm 2 ,5 250	25	250	CSL Behring
						500	
						1000	
ALPROLIX® (eftrénonaco g alfa)	Poudre	rFIX pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig Cellule CHO	EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille	Nanofiltration 15 nm	5	250	Sobi
						500	
						1000	
						2000	
						3000	

* : pas de disponibilité actuelle en France (15)

Tableau VII: Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie allongée

a. Indications des spécialités de FIX :

Les indications de tous les médicaments de FIX incluent le traitement et la prévention des Événements hémorragiques chez les hémophiles B dans toutes les tranches d'âge, sauf du FIX pégylé leurs indications n'est octroyées que chez les enfants ≥ 12 ans. L'AMM inclut le traitement à la demande et la prévention chirurgicale pour les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteur, la prévention à court, moyen et long terme, le traitement des femmes conductrices d'hémophilie avec faible taux de FIX ainsi que le traitement de l'accident hémorragique ou de la chirurgie chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteur (titre ≤ 5 UB). A noter que seuls quelques médicaments disposent de données cliniques chez les patients atteints d'hémophilie sévères naïfs « PUPs ».(15)

b. Schéma posologique des spécialités de FIX :

Quelle que soit la spécialité pharmaceutique de facteurs IX, le schéma posologique est superposable sauf pour les FIX à demi-vie allongée. En pratique, une injection de 1 UI/kg de FIX peut provoquer une augmentation d'environ 0,8 à 1 % du taux de FIX circulant (c'est ce qu'on appelle le taux de récupération qui est équivalent en théorie à 1 %/UI/kg pour le facteur IX). Selon les RCP des spécialités concernées le taux de récupération différent entre les FIX d'origine recombinante (théoriquement =0,7 %/UI/kg) et celle d'origine plasmatique (théoriquement=1 %/UI/kg).

La dose à injecter est calculée à l'aide de la formule suivante : nb d'UI administrer = Poids (kg) x Augmentation désirée du taux de FIX (% ou UI/dl) x 1/n* ;(*n = taux de récupération observé voire calculé après un test pharmacocinétique effectuer sur le patient).

La dose est calculée en fonction de la gravité ou du risque d'accident hémorragique survenu suite à une intervention chirurgicale. Ce risque de saignement détermine la durée du traitement substitutif et les objectifs de substitution à atteindre.

Les RCP des spécialités FIX à demi-vie allongée ont permis la validation des schémas posologiques.(15)

Spécialité	Prophylaxie à long terme
REFIXIA® (nonacog bêta pégol)	Posologie: 40 UI/kg 1 fois par semaine en adoptant la dose selon de la réponse du patient
IDELVION* (albutrepenonacog alfa)	Posologie : -Les enfants < 12 ans : 35 à 50 UI/kg une fois par semaine. -Les doses usuelles : 35 à 50 UI/kg une fois par semaine. Quelques malades sont contrôlés par 1 dose par semaine, peuvent être traités avec 75 UI/kg (maximum) sur un intervalle de 10 à 14 j.
ALPROLIX® (eftrenonacog alfa)	Posologie: -Enfant < 12 ans : 50 à 60 UI/kg une fois par semaine. -50 UI/kg une fois par semaine (en adaptant la dose selon la réponse du patient) ou 100 UI/kg une fois tous les 10 jours (en ajustant l'intervalle des prises selon la réponse du patient). Dès que les hémorragies sont bien contrôlées un allongement du prise de médicament à 14 j ou plus peut être possible

* : pas de disponibilité actuelle en France

Tableau VIII: Schémas posologiques selon les caractéristiques produit (RCP)(15)

c. Modalités d'administration des spécialités de FIX :

L'administration de tous les médicaments F IX s'effectue par voie parentérale (IV) ce qui exige un apprentissage et un accompagnement des patients, des parents et/ou des aidants.

Ces instructions s'organisent dans les CTH, CRC-MCH, CR par des IDE coordinatrices ou à l'occasion d'ateliers éducatifs incluant des patients et des familles ressources. Les IDE coordinatrices évaluent les compétences des patients pour l'application de ce comportement délégué. Si le patient n'effectue pas l'auto injection, le remède est pris à domicile par un(e) IDE libéral(e). En raison du risque d'allergie lié aux spécialités FIX, les premières injections doivent être prises en milieu hospitalier.(15)

3. Agents by-passant et Emicizumab :

L'existence des inhibiteurs chez un patient atteint par l'hémophilie complique la prise en charge en éliminant la possibilité d'un traitement substitutif par FIX /FVIII. Dès que le taux de ces inhibiteurs dépasse 5 UB/ml on est obligé à recourir à d'autres stratégies et méthodes thérapeutiques qui court-circuitent l'effet de l'inhibiteur, comme les « agents by-passant ».

A- Agents « by-passant » :

Ils établissent une activité coagulante court-circuitant l'effet des FIX et FVIII. Les spécialités pharmaceutiques concernées sont les suivantes:

- NovoSeven® eptacog alpha (rFVIIa) ou FVII activé d'origine recombinante.
- FEIBA® Complexe prothombique activé (FX, FVII, trace de FVIIC^o et FII) ou CCPa d'origine plasmatique(15).

B-Emicizumab :

HEMLIBRA® est un anticorps monoclonal humanisé bi-spécifique qui peut simuler le facteur FVIII en se combinant avec le facteur X et le FIXa afin de restaurer sa fonction nécessaire à une hémostase efficace chez les hémophiles A.

L'emicizumab ne peut pas être neutralisé par les inhibiteurs anti-FVIII car il n'a ni relation structurelle ni homologie de séquence avec le FVIII.

Cette nouvelle option thérapeutique permet également l'administration par voie sous-cutanée 1 fois par semaine autant que prévention. Ce médicament commence normalement par une dose de 3 mg/kg/semaine pendant le premier mois puis relayée par 1.5 mg/kg/semaine (une dose hebdomadaire d'entretien). Sa t1/2 est 30 j et sa disparition complète est théoriquement après 150 j(15).

Spécialité (DCI)	Forme	Voie d'administration	Origine	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Solvant et nécessaire fourni	Volume (ml)	Quantité/Flacon (UI/mg)	Laboratoire
NovoSeven® eptacog alpha (FVII activé)	Poudre	IV	Recombina nt Cellule CHO	Traitement SD	EPPI adaptateur sans aiguille	1	1 mg	Novonord isk
						2	2 mg	
						5	5 mg	
						8	8 mg	
HEMLIBRA ® emicizumab	Solution prête à l'emploi	SC	Anticorps monoclonal Humanisé bispécifiq ue Cellule CHO	NR	Kit avec seringue et aiguilles	1	30 mg	Roche
						04	60 mg	
						07	105 mg	
						1	150 mg	
FEIBA® Complexe prothombiqu e activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIIC°)	Poudre	IV	Plasmatiqu e	Pasteurisation Nanofiltration 35 nm	EPPI système de transfert sans aiguille Baxject I HI FLOW	20	500	Shire Takeda
							1000	

Tableau IX: Principales caractéristiques de médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur(15)

C. Indications des spécialités des agents « by-passant » et emicizumab :

Spécialité (DCI)	Indication de l'AMM
NovoSeven® Eptacog alpha (FVII activé)	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention et traitement des épisodes hémorragiques survenant au moment des chirurgies ou des actes invasives pour : <ul style="list-style-type: none"> -Hémophile congénitale a forte réponse anamnétique lors d'administration de FIX ou de FVIII - RTU pour le traitement préventif chez les patients atteints d'hémophile B ou A avec inhibiteur hors cas des procédures invasives et/ou d'interventions chirurgicales et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique. - Hémophile congénitale avec inhibiteur dirigé contre le FIX ou le FVIII de titre > 5 UB
HEMLIBRA® emicizumab	<ul style="list-style-type: none"> -Prévention des événements hémorragiques chez les hémophiles A ayant développé un inhibiteur (anti- FVIII). Utilisé dans toutes les groupes d'âges (pas de données pour les enfants < 1 an).
FEIBA® Complexe prothrombique activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIIC°)	<ul style="list-style-type: none"> -Prévention ou réduction de la fréquence des saignements chez les gens les plus atteints par des accidents hémorragiques et chez les patients atteints d'hémophilie B « forts répondeurs » (développant un inhibiteur contre le FIX) ou hémophiles A « forts répondeurs » (développant un inhibiteur contre le FVIII), après échec par le facteur VIIa. -Traitement des épisodes hémorragies et en intervention chirurgicale en cas de déficit en FVIII chez les malades « forts répondeurs » (développant un inhibiteur contre le FVIII).

Tableau X: Principales indications des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur(15)

D. Schéma posologique des spécialités des agents « by-passant » et emicizumab :

Spécialité (DCI)	Voie	Posologies
NovoSeven® eptacog alpha (FVII activé)	IV	-Dose maximale : 270 µg/kg /J - Dose normale : 90 µg/kg en bolus IV toutes les 2-3h jusqu'à hémostase après il faut espacer les doses. -Pour l'hémorragie mineur à modéré : injection unique 270 µg/kg. -RTU prévention : la dose initiale est 90 µg/kg/j mais si inefficace on augmente la dose par palier.
HEMLIBRA® Emicizumab	SC	-La dose d'entretien : 1,5 mg/kg 1 fois/s. -La dose de charge : 3 mg/kg en SC 1 fois/s pendant le premier mois.
FEIBA® complexe prothrombique activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIIC°)	IV	-Prévention des accidents hémorragiques : La dose max : 100 U/kg/inj 50 à 100 U/kg de poids corporel 3 fois/s (à ajuster selon la réponse individuelle du patient et le phénotype hémorragique) -Traitement des épisodes hémorragiques : Dose max : 200 U/kg/24 H 50 à 100 U/kg 2-3 f /j Dose max : 100 U/kg/inj

Tableau XI: Schéma posologique des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur(15)

E. Précautions d'emploi :

▪ NovoSeven® :

En cas des problèmes pathologiques où le facteur tissulaire peut être sécréter de façon plus importante que la normale, le patient se trouve face à un risque potentiel d'induire d'une CIVD ou de développer un événement thrombotique. Les complications thromboemboliques constituent le risque majeure qui exige la prudence lors d'administration de ce médicament chez les

patients avec antécédent de maladie coronaire, maladie hépatique, ou présentant un risque de CIVD ou thromboembolique aussi en situation post opératoire et chez les nouveaux nés.

NovoSeven® est contre-indiqué en cas d'allergie aux protéines de bovines ou hamster(15).

▪ **HEMLIBRA® :**

Plusieurs précautions doivent être prises si le patient prend déjà des « agents by-passant ». Ces derniers doivent être arrêtés la veille de l'instauration du traitement par HELIBRA*.

-Suite à une étude clinique réalisée chez des malades recevant une prophylaxie par HEMLIBRA pour une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 h de CCPa ; des cas de MAT (micro-angiopathie thrombotique) et des événements thrombotiques graves ont apparu. Généralement, si des résultats biologiques, des symptômes cliniques et/ou des résultats d'imagerie évoquant une thromboembolie ou une MAT surviennent, les traitements par FEIBA et HEMLIBRA doivent être arrêtés sur le champ et une prise en charge appropriée doit être initiée.

En cas d'absence d'autre stratégie thérapeutique on est appelé à adapter la dose de CCPa (≤ 50 U/Kg) et une surveillance biologique (numération Plaquettaire et fonction rénale) est recommandée sans oublier une évaluation du risque de thrombose. Si le saignement est incontrôlable par cette dose de CCPa, les doses suivantes seront administrées au patient sous surveillance biologique et médicale rapprochée (mais sans dépasser 100 U/kg par 24 h). Pourtant la seule utilisation de NOVOSEVEN chez les patients recevant une prophylaxie par

HEMLIBRA* n'a donnée aucun cas d'événement thrombotique ni de MAT. Etant donné la $t_{1/2}$ de HEMLIBRA*, ces recommandations posologiques de CCPa et eptacop alpha (des agents by-passant) doivent être toujours prises en considérations même après arrêt de traitement préventif par HEMLIBRA*(au moins 6 mois après)(15).

▪ **FEIBA® :**

Embolie pulmonaire, thrombose veineuse, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD),... Tous ces événements thromboemboliques peuvent survenir en particulier chez les patients recevant des doses élevées de cette spécialité pharmaceutique.

FEIBA® est contre-indiqué en cas de risque thrombotique, cardiovasculaire, signes histologiques, biologiques et/ou cliniques d'insuffisance hépatique et des signes biologiques et/ou cliniques de CIVD(15).

4. Traitements non spécifiques, traitements annexes :

A- Acide Tranexamique :

Ce médicament s'en charge de l'inhibition de l'activité fibrinolytique de la plasmine. Cela améliore la stabilité des caillots sanguins et présentant alors un intérêt pour prévenir ou traiter les épisodes hémorragiques localisées surtout au niveau des muqueuses (tissus riches en activité fibrinolytique): gynécologique (chirurgie, ménorragies), sphères ORL et buccale (chirurgie buccodentaire, adénoïdectomie, épistaxis, amygdalectomie). Ce médicament est généralement bien toléré, mais des troubles digestifs peuvent être observés (rarement). Des larges séries d'étude et des méta-analyses plus récentes ont démontré l'absence d'augmentation de risque thrombotique anciennement suspectée, notamment chez les populations à risque (chirurgie prothétique du membre inférieur et pontage coronaire).

- Absence de contre-indication (C.I) absolue en dehors des antécédents de convulsions (il faut faire attention en cas d'utilisation de fortes doses).
- Des précautions doivent être prises en cas d'hématurie, en raison d'un risque connu avec tous les médicaments hémostatiques (Schultz, 1995) (Tandberg, 2015), « risque d'obstruction des voies excrétrices ». Beaucoup des femmes présentant une pré-éclampsie (Jonard, 2014) ont souffrèrent d'une insuffisance rénale aigue ce qui a poussée l'ANSM en janvier 2018 à avertir de l'usage de plus de 2 g d'acide tranexamique chez les femmes traitées pour des saignements abondants du post-partum afin d'éviter un risque accru d'atteinte rénale aiguë (surtout de type nécrose corticale).(15)

B- Desmopressine (dDAVP):

La Desmopressine est un analogue synthétique de la vasopressine qui libère le facteur FVIII et VWF stocké dans les cellules endothéliales. Ce médicament entraîne une augmentation remarquable de FVIII et de VWF dès son administration. Le taux de ces facteurs s'élève de 2 à 5 fois en 30 à 60 min et retourne au taux de base après 6 à 9h. Ce traitement est prescrit pour les hémophiles A mineurs (FVIII>5%) et pour les femmes conductrices d'hémophilie A représentant un risque de saignement. Une tachyphylaxie (épuisement d'effet pharmacologique de ce médicament) est possible en cas d'usage répétitif de ce médicament dans un court laps de temps. Vu que la réponse à dDAVP est reproductible pour un même patient, mais varie d'un patient à l'autre même au sein d'une famille et peut être de courte durée, tout malade est obligé d'effectuer un test thérapeutique à la dDAVP avant la 1ère administration. Cette analyse est pratiquement réalisée après avoir connu le diagnostic, en milieu hospitalier, dans un centre contenant un laboratoire d'hémostase capable d'effectuer les tests nécessaires, avec l'appui d'un médecin des CRC-MCH, CR, CTH. Le traitement peut être pris à domicile par voie nasale à condition d'une bonne observance et suivi par un médecin expérimenté. Le patient est aussi appelé à respecter la restriction hydrique et de doser sa natrémie (risque d'hyponatrémie et de convulsions).

Spécialité (DCI)	Forme galénique	Dosage	Posologie
OCTIM® desmopressine Trihydrate acétate	Spray nasal	150 µg/ 1 ml	Utiliser une heure avant une chirurgie ou dès le départ d'une hémorragie : Patient < 50 kg : 150 µg dans une narine (1 pulvérisation nasale). Patient > 50 kg : -Administration précoce de traitement -L'utilisation ne doit pas dépasser 48 h. -300 µg dans les 2 narines (2 pulvérisations nasales).
MINIRIN® desmopressine Trihydrate acétate	Ampoule IV	4 µg/1 ml	Traitement préventif ou curatif : Enfant, sujet âgé ou souffrant des problèmes cardiovasculaires : administration en 15-30 mn de 0,2 µg/kg dilué dans 50- 100 ml de NaCl 0,9 %. -L'utilisation de la desmopressine n'est pas recommandée chez l'enfant ≤ 2 ans. -Une restriction hydrique doit être respectée pendant les 24 h post administration de la dDAVP (500 ml chez l'enfant et 750 ml chez l'adulte). Adulte : administration en 15-30 mn de 0,3 µg/kg dilué dans 50-100 ml de NaCl 0,9 %. L'administration du médicament peut être chaque 12 h jusqu'à arrêt de la prophylaxie si le taux de FVIII est jugé suffisant.
EXACYL® Acide Tranexamique	Ampoule IV	0,5 g/5 ml	Traitement préventif ou curatif : Enfant : dès 1 an on peut administrer 20 mg/kg/j (données limitées) - adaptation des doses en cas d'IR -CI: en cas d'insuffisance rénale grave. Adulte : -1 g en IVL (1ml/mn) toutes les 6- 8 heures si fibrinolyse généralisée. - 0,5 -1 g en IVL (1ml/mn) 2-3 fois/j si fibrinolyse locale.
EXACYL® / SPOTOF® Acide Tranexamique	Comprimé	500 mg	Traitement préventif ou curatif : Enfant : dès 1 an on peut administrer 20 mg/kg/j répartie en 2-3 prises (données limitées) - adaptation des doses en cas d'IR -CI: en cas d'insuffisance rénale grave. En cas de saignement buccal on conseille une administration en bain de bouche pendant 2-3 min puis en avalant dans un deuxième temps afin de bénéficier l'effet local et l'effet systémique. -Mieux encore l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur la plaie saignante. Adulte : administration de 2-4 g/24h à répartir en 2 ou 3 prises (2-4 amp/j).
	Ampoule buvable	1g/10ml	

Tableau XII: principales caractéristiques des traitements hémostatiques annexes(15)

C- Hémostatiques d'appoint :

En cas d'hémorragie nasale, il est recommandé d'utiliser la pommade HEC® ou les tampons imbibés d'alginate de calcium (type Algosteril® ou Coalgan®) en 1ère intention. Si les saignements sont encore incontrôlables le patient va être traité en milieu hospitalier par des mèches de cellulose oxydée (type Surgicel® fibrillaire) (non disponible en officine). Cependant, pour traiter les plaies superficielles on utilise des compresses imbibées d'Algosteril® (Alginate de calcium). Et afin de réduire les ecchymoses on peut appliquer une pommade contenant de l'arnica ou type Hemoclar® en parallèle avec la cryothérapie (le froid).(15)

D- Antalgiques :

La douleur chez les hémophiles peut être aiguë ou chronique. Cela peut inclure la douleur causée par voie veineuse, hémorragie articulaire ou musculaire, douleurs post-opératoires, extraction et/ou arthropathie hémophilique chronique. (43)

La douleur doit être bien évaluée dans le but de déterminer une prise en charge adéquate à l'aide des antalgiques de palier selon son intensité. Le choix des médicaments se base aussi sur l'absence d'interaction avec d'autres médicaments (IM) et d'interférence avec l'hémostase. La prise des AINS hors Coxib doit être évitée au maximum car elle peut aggraver la symptomatologie hémorragique. En particulier, la prescription d'un traitement antalgique contenant de la codéine doit être discutée avec le malade pour éviter tout risque de dépendance, de toxicité ou de problèmes hépatiques. L'automédication est très dangereuse pour ces patients et l'avis d'un professionnel de santé est une nécessité incontournable dans ce cas.(15)

Efficacité des antalgiques chez les hémophiles :(43)

- Le paracétamol est recommandé pour les douleurs légères.(43,44)
- Les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) sont des antalgiques efficaces :
 - célécoxib dans les synovites chroniques et non spécifiques légères à douleur modérée(43,45,46)
 - étoricoxib dans l'arthropathie hémophilique(43,44,47)
- Les opioïdes légers sont recommandés comme solution de rechange en cas de douleur modérée.(43,44)
- Si la douleur est modérée à sévère chez les enfants, un opioïde fort est nécessaire. La morphine est l'opioïde de choix.(43,48)

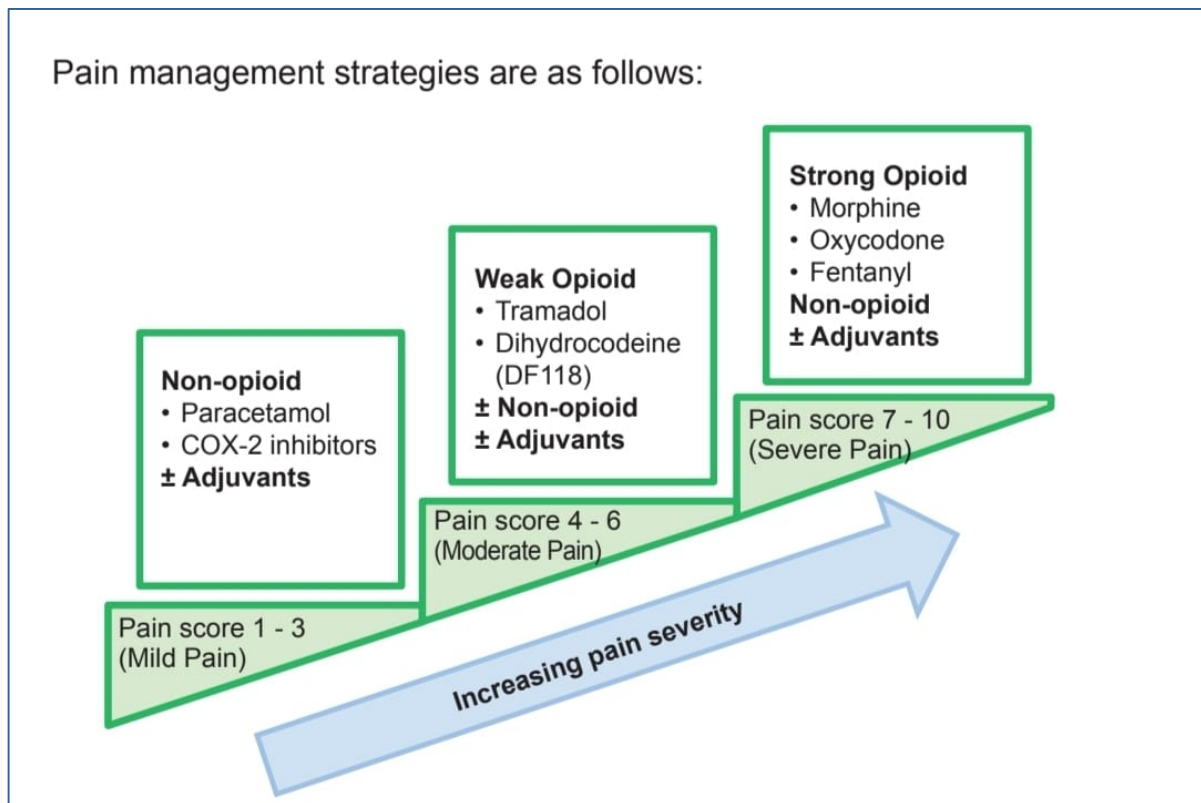
La morphine est recommandée dans les douleurs intenses.(43,44)

Sécurité des antalgiques chez les hémophiles :(43)

- Le risque d'hémorragie gastro-intestinale supérieure est multiplié par deux en cas d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels (AINS) par rapport au célécoxib ou au rofécoxib dans l'arthropathie hémophilique bien qu'il ne soit pas statistiquement significatif.(43,44,49)
- Il a été noté que le célécoxib n'avait aucun effet indésirable grave y compris l'hypertension ou d'autres événements CV dans une étude non comparative.(45,46)

- Il a été noté que l'étoricoxib avait un ulcère duodéal hémorragique plus élevé, infection des voies respiratoires supérieures et maux de tête par rapport à placebo (p=0,043) dans une étude de cohorte.

Les stratégies de gestion de la douleur sont les suivantes :



(43)

Remarque:

1. Célécoxib: l'efficacité et la sécurité ne sont pas établies chez l'enfant < 2 ans.
2. Étoricoxib : l'efficacité et la sécurité ne sont pas établies chez les patients < 16 ans.

3. Tramadol : l'efficacité et la sécurité ne sont pas établies chez l'enfant < 12 ans; utilisation avec prudence chez les enfants de 12 à 18 ans qui présentent des facteurs de risque susceptibles d'augmenter la dépression.
4. Codéine : l'efficacité et la sécurité ne sont pas établies chez les enfants de moins de 18 ans.(43)

3.4-Dispositif médical nécessaire à l'administration des médicaments :

La majorité des spécialités pharmaceutique de FAH contient des dispositifs médicaux (seringue, microperfuseur, flacon de solvant, kit de reconstitution tampon de solution antiseptique) dans leur conditionnement afin de faciliter la reconstitution et l'injection du médicament par le patient ou l'aidant ou un(e) IDE libéral(e) .Mais dans certains cas comme en pédiatrie on est obligé de se procurer des DM plus adaptés. Il y a 2 situations distinctes selon les modalités d'injection du traitement), soit sur une voie veineuse centrale (VVC) de type chambre implantable ; cathéter central, soit une voie veineuse périphérique (VVP).(15)

Dispositif médical/Autres	Voie d'abord	Utilisation
Antiseptique selon protocole adapté au patient	Voie veineuse périphérique/voie veineuse centrale	Asepsie du point de ponction et des flacons
Gel hydro-alcoolique	Voie veineuse périphérique/voie veineuse centrale	Désinfection des mains
Garrot	Voie veineuse périphérique	Favorise le repérage des veines
Compresse stériles	Voie veineuse périphérique/voie veineuse centrale	Asepsie du point de ponction
Seringues de différents volumes		Permet de pooler plusieurs doses de médicament
Plan de travail / champ stérile	Voie veineuse périphérique	Reconstitution du médicament sur une zone propre
Trocart		En cas de transfert défaillant
Eau ou Sérum Physiologique (NaCl à 0,9 %) de différent volume dont 50 ml.	Voie veineuse périphérique/voie veineuse centrale	En remplacement du flacon de solvant défectueux
Blouse à usage unique, 2 masques anti projections, des gants stériles, des compresses, des seringues de 10 et 20 ml, aiguilles 18G, Set stérile pour VVC avec deux champs stériles, troués et non troués, un carré absorbant, une ampoule de sérum physiologique 10 ml, un pansement adhésif, une charlotte.	voie veineuse centrale	Manipulation stérile de la VVC.
Pansement transparent semi perméable et pansement adhésif de fixation	Voie veineuse périphérique/voie veineuse centrale	Fixation et maintien d'une compression
Aiguilles 25G / 23G	Voie veineuse périphérique	Si plusieurs ponctions sont nécessaires et usage pédiatrique
Aiguille de Huber	voie veineuse centrale	Injection dans une chambre implantable
Aiguilles sous cutanées	Voie veineuse périphérique	Pour plusieurs ponctions sous cutanées
Valve bidirectionnelle à pression positive	voie veineuse centrale	Injection sur VVC de type Picc Line
Bandes compressives type tensoband/elastomousse		Pour compression après injection
Carton à déchets DASRI et un collecteur d'aiguilles	Voie veineuse périphérique/voie veineuse centrale	Elimination des DASRI
Anesthésique de type Lidocaïne crème, pommade ou patch	Voie veineuse périphérique/voie veineuse centrale	Anesthésiant local avant la ponction

Tableau XIII: Principaux dispositifs médicaux, médicaments et matériels nécessaires à la réalisation de la ponction veineuse VVP ou VVC(15)

5. Kinésithérapie : (15)

Le kinésithérapeute initie sa prise en charge selon l'état du patient. Il s'en charge principalement de l'amélioration du contrôle moteur global, de la gérance des déformations existantes et de la maintenance ou l'amélioration de la mobilité du patient. Il peut travailler en libéral ou au sein d'une équipe pluridisciplinaire du CRC-MHC. Mais malheureusement peu de kinésithérapeutes dans les villes connaissent cette maladie rare et sachent intervenir avec. Il est important de former et d'informer ces professionnels de santé et de leur proposer une collaboration avec l'équipe spécialisée du CTH, CRH, CRC-MHC.

Les objectifs du kinésithérapeute sont :

- Aider le patient à améliorer sa mobilité et de maintenir un poids convenable à son état (réduit les pressions articulaires),
- Veiller au bon choix des formes de sport et d'activité physique. Ce choix est basé sur l'état radiologique, clinique et des risques de récurrences hémorragiques.
- Détection des 1ers signes de lésion articulaire afin de lutter au moment adéquat contre les autres dysfonctionnements musculo-squelettiques,
- Protéger l'articulation en évitant les déformations,
- Préservation du fonctionnel en maintenant l'amplitude des mouvements,
- soulagement de la douleur,
- Augmentation de la force musculaire afin de réduire les saignements,

- restauration de l'amplitude articulaire après un accident hémorragique,
- Amélioration de l'équilibre et la proprioception et l'équilibre pour aider à éviter les chutes.

A-Kinésithérapie préventive :(15)

Le suivi d'état musculo-squelettique du patient est une nécessité. Nombreux bilans permettent la détection des troubles musculaires, des lésions articulaires et aide aussi à évaluer la qualité de vie du patient.

Chez l'adulte :

Tout kinésithérapeute veillant à assurer une meilleure prise en charge pour son patient est obligé de réaliser un bilan comportant :

- Examen musculo-squelettique approfondi
- Examen articulaire
- Bilan évaluant la mobilité accompagné d'une analyse de marche
- Mesure des masses musculaires des bras, cuisses et mollets
- Etude statistique de la colonne vertébrale, bassin, pied.

Quant aux tests révélant la qualité de vie du patient : HAL et FISH sont les plus recommandés.

Chez l'enfant :

-Pour les enfants à partir de 4 ans, le score HJHS est l'examen le plus adéquat et approuvé pour les recherches et les publications. Il évalue la fonction articulaire de l'enfant en se basant sur 3 importantes articulations (genoux, chevilles et coudes). Ce test ne peut être réalisé qu'après 2 semaines ou plus de rétablissement d'un accident hémorragique. Ce score numérique contenant 7 éléments à noter pour chaque articulation est jugé aussi par le temps dans le but de déterminer s'il y a une lésion articulaire.

-Cependant pour les enfants plus petits il est nécessaire d'associer au bilan kinésithérapique un examen psychomoteur (il révèle les anomalies de la symbolique gestuelle ou de la coordination fréquemment rencontrées chez ces enfants) et un suivi podologique afin de corriger une déformation ou de soulager les maux. D'après les spécialistes, l'impact réel des hémarthroses sur la motricité de l'enfant n'est correctement précisé qu'après une observation de l'enfant lors de ses activités spontanées, car même avec une force musculaire normale et une amplitude articulaire normale il se peut que le mouvement amplitude articulaire normale il se peut que le mouvement soit incorrect et alors sera à l'origine d'hémarthroses par la suite.

Tous troubles statistiques mineurs (pieds valgus, pieds plats, genou valgum ...) observés chez ces enfants doivent être pris en charge rapidement.

B-Kinésithérapie curative :

B.1- Prise en charge des hémarthroses :(15)



Les patients atteints d'hémophilie souffrent fréquemment des épisodes hémorragiques surtout au niveau du système musculo-squelettique. Ces complications entraînant un affaiblissement de l'amplitude articulaire, souffrance des maux et une impotence fonctionnelle ne sont pas seulement amenés à être pris en charge par traitement substitutif seulement mais aussi avec le protocole RICE (compression, glace, élévation et repos).

▪ **Glace :**

Son application ne doit pas dépasser 15-20 min si le patient veut bénéficier au maximum :

-D'un effet analgésique temporaire (diminue la sensation de douleur aiguë due à l'hémarthrose par ralentissement de vitesse de conduction des fibres nerveuses).

-Adoucir l'état œdémateux par réduction des réponses pro-inflammatoires.

▪ **Compression:**

Cette démarche tente à assurer une tamponnade dans le délai le plus proche, de ralentir le saignement des capillaires lésés ; de border limiter et réduire le gonflement des articulations. Elle ne doit jamais être appliquée chez les sujets ayant un risque de syndrome des loges. Et il est nécessaire de l'appliquée correctement et de la vérifier régulièrement pour bénéficier sans avoir de risque. Le bandage doit être confortable surtout pour les jeunes enfants.

▪ **Elévation:**

L'élévation c'est l'étape la plus facile et plus prometteuse des 4 composantes du protocole (risque minimal), son objectif est de profiter des propriétés de gravité pour restreindre la pression hydrostatique dans les capillaires près de l'articulation hémorragique et alors pour aider au retour de fluide. L'articulation atteinte doit être positionnée au-dessus du niveau du cœur.

▪ **Repos:**

La mise au repos de l'articulation en position de fonction confortable (non douloureuse) évite une aggravation de l'état inflammatoires, une récidence précoce et une apparition et une apparition de rétractions capsulo-ligamentaires. La durée d'immobilisation est déterminée selon la gravité de l'hémarthrose. Cependant cette décision doit répondre aussi aux conditions suivantes :

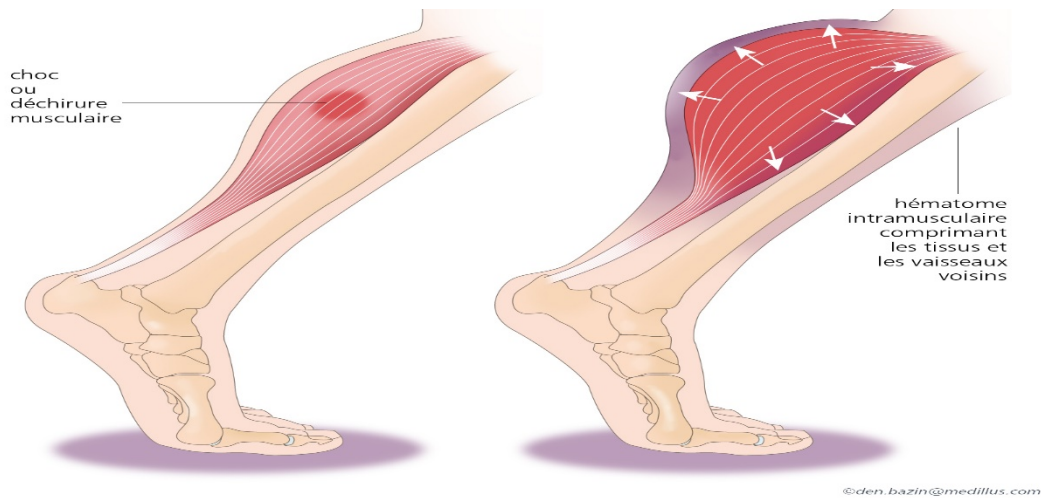
- Equilibrer entre l'immobilisation, locomotion précoce et la remise en charge
- Ne pas garder l'articulation fixée pour longtemps une immobilisation douce et soigneuse est nécessaire au début de traitement.

Rééducation :

Après contrôle, évaluation et en cas d'apparition d'un déséquilibre, la rééducation vise à :

- Restauration de la force musculaire (contractions dynamiques et statiques en augmentation graduellement la résistance, travail de la proprioception et l'équilibre)
- Restauration des amplitudes articulaires (étirements, contraction-relâchement, travail analytique manuel et thérapie manuelle)
- Restauration travail proprioceptif.
- Aussi si possible, de préférence faire la Kinésithérapie le jour de l'injection.(15)

B.2-Prise en charge des hématomes :



Généralement les hémorragies musculaires sont plus difficiles à soigner que les hémorragies intra-articulaires.

Une évaluation approfondie doit être effectuées avant que des mesures physiothérapeutiques soient instaurées, dans le but de lutter contre ces hémorragies. Au début de traitement les professionnels de santé s'intéressent surtout à soulager la douleur et réduire au maximum l'hématome. Ils recommandent les instructions présentes dans le protocole RICE mais avec des restrictions (la compression est strictement interdite dans ce cas). Cependant dans les 3 premiers jours après la blessure, une immobilisation ou non appui est vivement recommandés pour améliorer l'état de l'hématome.

Pendant la phase aigüe il est très important d'avertir le patient que toutes sources de chaleur et massages sont contre-indiqués (suspendent le processus hémostatique).

Rééducation :

Afin d'éviter les hémorragies musculaires, les hémophiles sont appelés à augmenter leur force musculaire par un programme spécifique. Ce programme commence généralement par un exercice de renforcement isométrique puis enchaîne avec des exercices concentriques et des exercices de résistance (dès sensation de douleur il faut arrêter).

Toutefois pour les patients atteints de polyarthropathie ou incapable de pratiquer ces exercices de renforcement et les étirements ; l'hydrothérapie est la solution miraculeuse.

Un suivi de l'état de patient est nécessaire pour déterminer les meilleures stratégies thérapeutiques en cas d'hématome(15).

C. Kinésithérapie et Echographie:

L'échographie est un outil qui facilite la tâche d'évaluation de l'état des muscles et des articulations. Grâce à cette méthode et au score HJHS le Kinésithérapeute peut connaître d'une manière objective la présence de sang dans l'articulation, la taille de l'épanchement et permet aussi la confirmation de la disparition complète de liquide dans l'articulation(15).

D. Kinésithérapie après chirurgie :

-La kinésithérapie est cruciale après toute intervention orthopédique (prothèse, synovectomie, synoviorthèse...). Elle doit être initiée le plus tôt possible (sous couvert de FAH) afin d'aider le patient à avoir une récupération fonctionnelle rapide. Les exercices en chaîne cinétique ouverte à intensité réduite et les contractions isométriques des muscles (il faut arrêter en cas de douleur) sont les 1ers interventions à faire car ils permettent un meilleur rétablissement.

-La rééducation pré-opératoire est de même degré d'importance que celle de post-opératoire. Elle permet de renforcer l'état musculaire et de conseiller le patient avant son intervention chirurgicale(15).

IV. TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES AIGÜES DANS DES SITES SPÉCIFIQUES

Type de saignement	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Taux F VIII souhaité (U/dl ⁻¹)	Durée (jours)	Taux F IX souhaité (U/dl ⁻¹)	Durée (jours)
Articulation	40 – 60	1-2, plus prolongée si réponse inadéquate	40 – 60	1-2, plus prolongée si réponse inadéquate
Hématome superficiel sans compression neuro-vasculaire (exception du psoas)	40 – 60	2-3, parfois plus prolongée si réponse inadéquate	40 – 60	2-3, parfois plus prolongée si réponse inadéquate
Hématome du psoas ou musculaire profond, avec lésion neurovasculaire ou perte de sang importante :				
Initial	80 – 100	1-2,	60 – 80	1-2,
Entretien	30 - 60	3-5 parfois plus prolongée que la prophylaxie secondaire pendant la rééducation	30 – 60	3-5 parfois plus prolongée que la prophylaxie secondaire pendant la rééducation
SNC / tête :				
Initial	80 – 100	1-7	60 – 80	1-7
Entretien	50	8-21	30	8-21
Gorge et cou :				
Initial	80 – 100	1-7	60 – 80	1-7
Entretien	50	8-14	30	8-14
Gastro-intestinal :				
Initial	80 – 100	7-14	60 – 80	7-14
Entretien	50		30	
Rénal	50	3-5	40	3-5
Lacération profonde	50	5-7	40	5-7
Chirurgie majeure :				
Préopératoire	80-100		60-80	
Postopératoire	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
Chirurgie mineure :				
Préopératoire	50-80		50-80	
Postopératoire	30-80	1-5 selon le geste	30-80	1-5 selon le geste

Tableau XIV: Niveau du taux plasmatique de f FVIII/FIX et durée d'administration préconisé selon diverses situations

V. TRAITEMENT DES CAS PARTICULIERS :

1. Chirurgies et procédures invasives :

Les chirurgies pour les hémophiles nécessitent une planification appropriée, une communication efficace et une collaboration multidisciplinaire. Il est mieux géré à ou dans consultation avec un CTH complet et les exigences suivantes doivent être pris en compte :

- la chirurgie est prévue en début de semaine et en début de journée pour soutien optimal du laboratoire et des facteurs
- l'anesthésiste impliqué a de l'expérience dans le traitement des patients avec des troubles de la coagulation
- soutien de laboratoire adéquat pour surveiller le taux de facteur et test d'inhibiteur
- des quantités adéquates de concentrés de facteurs doivent être disponibles en péri-opératoire et pendant la durée de cicatrisation et/ou réhabilitation

En préopératoire, un dépistage et un dosage des inhibiteurs doivent être effectués particulièrement si la récupération du facteur remplacé est inférieure à prévu.

Les interventions chirurgicales peuvent être majeures ou mineures. Une procédure majeure est défini comme celui qui nécessite un soutien hémostatique pendant une période dépassant cinq jours consécutifs.² Il s'agit souvent d'atteintes abdominales, intracrâniennes, cardiovasculaire, rachidien, orthopédique majeur (par exemple remplacement articulaire) et toute autre

intervention chirurgicale avec risque de perte de sang importante ou perte dans un espace anatomique confiné. Chez les enfants, cela peut inclure adéno-amygdalectomie. La chirurgie mineure fait référence à l'ablation des lésions cutanées, arthroscopie, interventions dentaires mineures et extractions dentaires.

La perfusion de concentrés de facteur est également nécessaire avant les procédures, par ex. ponction lombaire, gaz du sang artériel ou toute endoscopie avec biopsie.

La posologie et la durée de couverture du concentré de facteur dépendent du type de la chirurgie effectuée.

Recommandation :

- Les personnes atteintes d'hémophilie qui ont besoin d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure invasive devrait avoir un plan optimal (qui comprend une couverture adéquate des facteurs péri-opératoire) et pris en charge par une équipe pluridisciplinaire.(43)

2. Prise en charge de la porteuse enceinte(43)

La prise en charge des porteurs connus d'hémophilie doit être confiée à une unité d'obstétrique en liaison étroite avec un centre de soins des hémophiles. Un plan de prise en charge doit inclure la prise en charge hémostatique mère et bébé.

L'identification du sexe doit être faite pendant la période prénatale par US scanner entre 18 et 20 semaines. Le sexe du fœtus peut également être déterminé par prélèvement sanguin maternel vers 10 semaines de gestation. Si le fœtus s'avère être un homme, le diagnostic d'hémophilie peut être confirmé par amniocentèse pour décider de la prise en charge à l'accouchement. Dans notre contexte local, ces tests sont disponibles dans certains laboratoires privés.

Le taux de FVIII doit être mesuré chez les porteuses au cours du troisième trimestre de grossesse et s'il est <50 UI/dL, un remplacement du facteur de coagulation est nécessaire pour les procédures chirurgicales ou invasives pendant l'accouchement.

Dans une méta-analyse, l'accouchement de nourrissons atteints d'une maladie connue ou suspectée hémophile doit être atraumatique, qu'elle soit vaginale ou césarienne, afin de diminuer le risque de saignement.

- Les saignements crâniens se produisent avec une fréquence significativement plus élevée chez les nouveau-nés hémophiles par rapport à la population générale c'est-à-dire :
 - ICH (OR=44, IC à 95 % 34,7 à 57,1)
 - hémorragie extracrânienne : (OR=8,2, IC à 95 % 5,38 à 12,6)
- Chez les nouveau-nés hémophiles, accouchement par césarienne était associé au risque le plus faible d'ICH (OR = 0,34, IC à 95 % 0,14 à 0,83).
- Accouchement vaginal assisté (forceps et aspiration) augmentait le risque d'ICH (OR = 4,39, IC à 95 % 1,46 à 13,7).
- La prise en charge des porteuses connues de l'hémophilie pendant la grossesse doit impliquer une équipe multidisciplinaire ayant une expertise en hémophilie.
- L'itinéraire d'accouchement chez les porteuses d'hémophilie doit être conforme aux indications.
- L'accouchement vaginal assisté et les procédures invasives doivent être évités chez le fœtus mâle.

La vaccination intramusculaire (IM) à la vitamine K et à l'hépatite B doit être retenue jusqu'à ce que l'hémophilie soit exclue. La vitamine K orale doit être administrée s'il y a un retard de diagnostic ou si l'hémophilie est confirmée.

• Compte tenu de la limitation des services de laboratoire dans le cadre local, la prise en charge d'un nouveau-né de sexe masculin issu d'une mère porteuse sont les suivantes :

- Le nouveau-né est présumé hémophile jusqu'à preuve du contraire
- La vitamine K orale doit être administrée à la place de la vitamine K IM
- La vaccination contre l'hépatite B doit être administrée par voie sous-cutanée
- Le TCA et le dosage des facteurs doivent être effectués dès que possible pour confirmer l'hémophilie ; le sang de cordon est préférable si possible.

Recommandation

• Tous les porteurs d'hémophilie doivent subir un dosage du FVIII au cours du troisième trimestre de grossesse.

➤ Si le niveau de FVIII est <50 UI/dL, un remplacement du facteur de coagulation est nécessaire pour les interventions chirurgicales ou invasives lors de l'accouchement.(43)

3. Vaccination :

Les patients atteints de troubles hémorragiques doivent recevoir les doses recommandées vaccins adaptés à leur tranche d'âge. Cependant, ces vaccinations doivent être administré par voie sous-cutanée plutôt qu'intramusculaire pour réduire complications au site d'injection.(43,44)

La vaccination contre l'hépatite B par voie SC est aussi efficace que la voie IM.

Recommandation

- Tous les vaccins injectables chez l'hémophile doivent être administrés sous-cutanée.(43)

4. Circoncision

La circoncision n'est pas absolument contre-indiquée chez les hémophiles mais doit être effectuée avec précaution par le chirurgien en liaison avec l'hématologue dans un centre de soins pour les hémophiles. Cependant, il convient de prendre en considération que les saignements et autres complications peuvent être plus graves chez les patients avec des inhibiteurs.

La colle de fibrine est un scellant biologique topique qui stimule les stades de la coagulation. Il diminue le risque de saignement post-opératoire et réduit le besoin de thérapie de remplacement de facteur.

- Muzakarah Jawatankuasa Fatwa Majlis Kebangsaan Bagi Hal Ehwal Ugama Islam Malaysia Kali Ke-77 a décidé que la circoncision pour les hémophiles est considéré comme un danger de mort et n'est donc pas obligatoire. (43)

VI. LES COMPLICATIONS DU TRAITEMENT :

1. Développement d'inhibiteur :

La complication majeure du traitement avec des concentrés de facteur de coagulation dans l'hémophilie est le développement d'allo-anticorps dirigés contre le facteur VIII ou le facteur IX. Le développement de ces alloanticorps chez les patients atteints d'hémophilie A sévère survient plus fréquemment avec l'utilisation de concentrés de facteur de très haute pureté (dérivés du plasma et recombinants) qu'avec des concentrés de facteur de pureté intermédiaire (survient chez 15 % à 35 % des patients atteints d'hémophilie A et chez 1 % à 4 % des personnes atteintes d'hémophilie B sévère).(43,50) Environ 50 % des inhibiteurs du facteur VIII ou du facteur IX sont de faible titre et transitoires. Les inhibiteurs à titre élevé (patients à réponse élevée) présentent la principale préoccupation clinique. Les inhibiteurs d'allo-anticorps surviennent après au moins une perfusion de concentré de facteur et au cours des 10 premiers jours d'exposition(40,51); par conséquent, chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère subissant une perfusion de facteur, la plupart des inhibiteurs d'allo-anticorps surviennent pendant l'enfance. Ils appartiennent typiquement à la sous-classe 4 ou 1 des IgG et suivent la pharmacocinétique de type I (caractérisée par une neutralisation spécifique et totale de l'activité procoagulante du facteur VIII ou du facteur IX). Les facteurs de risque de développement d'inhibiteurs comprennent la sévérité accrue de l'hémophilie, peut-être en raison de l'absence de production de tout facteur VIII ou facteur IX endogène (qui pourrait influencer l'antigénicité de la protéine du facteur exogène dans les cas plus gravement touchés) et, chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, de grandes délétions de gènes (inversions de l'intron 22) et certaines mutations

faux-sens du domaine C1-C2.(40,50) D'autres risques de développement d'inhibiteurs ont été décrits principalement dans des cohortes de jeunes patients atteints d'hémophilie A sévère lors d'une exposition initiale au concentré de facteur VIII (PUP). Ces risques comprennent l'intensité du traitement lors de la première exposition au facteur VIII (risque relatif [RR], 3,3 pendant 5 jours consécutifs de traitement précoce par rapport à 1 à 2 jours), antécédents familiaux d'un inhibiteur,(40,51,52) polymorphismes du facteur de nécrose tumorale (TNF) - α et interleukine (IL)-10,(40,53) et l'haplotype du facteur VIII, qui peuvent au moins en partie expliquer la prédilection raciale des inhibiteurs du facteur VIII, qui affectent de manière disproportionnée les non-blancs.(40,54) Des données contradictoires sont disponibles concernant le risque d'inhibiteur et l'impact potentiel de l'âge au premier traitement (p. ex., plus âgé ou moins de 18 mois), utilisation d'une prophylaxie (au lieu d'un traitement à la demande) et administration de facteur VIII dérivé du plasma par rapport au facteur VIII recombinant.(40,53)

Un essai clinique randomisé multicentrique chez les PUP a montré que les patients traités avec des concentrés de facteur VIII dérivés du plasma, contenant la protéine VWF, présentaient une incidence d'inhibiteurs plus faible que ceux traités avec le facteur VIII recombinant. Facteurs de risque pour le développement d'anticorps inhibiteurs contre le facteur IX inclure de grandes délétions de gènes, entre autres variables.(40,55)

Le développement d'un allo-anticorps inhibiteur doit être suspecté lorsque le saignement actif ne s'atténue pas malgré l'administration de concentré de facteur de coagulation à des doses jugées suffisantes pour élever l'activité du facteur VIII ou du facteur IX à des niveaux hémostatiques adéquats. Une fois

suspecté, l'inhibiteur d'allo-anticorps peut être détecté et mesuré en laboratoire à l'aide du test Bethesda. Par définition, l'étude de récupération, réalisée en perfusant un concentré de facteur de coagulation pour atteindre un niveau de 100 % d'activité normale, donnera moins de 60 % des valeurs attendues 15 à 30 minutes après la perfusion de facteur. Idéalement, cette manœuvre doit être effectuée après une période de sevrage de 72 à 96 heures sans administration de facteur pour détecter au mieux un inhibiteur de faible niveau.

La prise en charge immédiate des inhibiteurs consiste à traiter tout saignement aigu; la gestion à long terme implique la réduction ou l'éradication de l'inhibiteur. Il peut être possible de gérer les événements hémorragiques aigus associés aux inhibiteurs du facteur à faible titre (<5UB) en écrasant l'inhibiteur avec des doses supérieures à la normale de concentré de facteur VIII ou de facteur IX (par exemple, 200U/kg). Pour les inhibiteurs à titre élevé (>5BU), des agents de contournement activés sont nécessaires.

Le concentré de facteur VIII porcin recombinant (Obizur) n'a pas été approuvé pour le traitement des épisodes hémorragiques dus aux allo-anticorps inhibiteurs du facteur VIII humain; cependant, des essais cliniques sur l'hémophilie A acquise avec des inhibiteurs d'auto-anticorps ont révélé que ce produit est très efficace pour inverser ou prévenir les saignements.(40,56)

Aux États-Unis, deux agents de pontage sont disponibles pour le traitement des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A ou d'hémophilie B qui ont un inhibiteur. L'activité de contournement de l'inhibiteur du facteur FVIII (FEIBA) est un concentré de complexe de prothrombine activé (CCPa) administré à des doses allant de 50 à 100 U/kg toutes les 8 à 12 heures, selon les besoins. L'autre agent, le concentré de rFVIIa (NovoSeven), est administré

toutes les 2 à 3 heures à une dose de 90 µg/kg jusqu'à ce que le saignement soit contrôlé.(40,57) Une dose initiale unique et plus élevée de rFVIIa (270 µg/kg) peut fournir un contrôle équivalent de hémorragie chez certains patients présentant des saignements articulaires.(40,58) Aucune mesure de laboratoire associée n'est universellement prédictive d'une hémostase adéquate avec ces produits, bien que certains aient tenté de corrélérer les tracés thromboélastographiques ou la génération de thrombine avec les réponses cliniques chez certains patients hémophiles avec inhibiteurs.(40,59) Les schémas prophylactiques de FEIBA ou le rFVIIa ont montré qu'ils amélioreraient la qualité de vie et/ou réduisaient la fréquence des saignements, par rapport au traitement à la demande avec ces agents.(40,60,61)

Emicizumab offre une autre modalité pharmacologique efficace pour prévenir les saignements aigus chez les personnes porteuses d'inhibiteurs d'anticorps neutralisants allo-anti FVIII.(40,62)

L'ITI est un processus de désensibilisation prolongé utilisant des perfusions quotidiennes de concentré de facteur de coagulation dans le but d'atténuer de façon permanente la production d'un anticorps inhibiteur. Au cours de cette période d'induction, des réponses anticorps anamnétiques peuvent se produire, nécessitant l'utilisation de l'un des agents de dérivation pour gérer les événements hémorragiques aigus.(40)

La durée et le titre maximal de l'inhibiteur ainsi que le titre de l'inhibiteur au début de l'ITI influencent la probabilité de tolérisation.(40,63) Une tolérance réussie peut être obtenue dans environ 50 % à 70 % des cas d'inhibiteurs à titre élevé, mais l'ITI a été le plus efficace chez les patients avec des inhibiteurs à faible titre qui sont présents depuis moins de 1 an. Certaines données suggèrent

un meilleur succès de l'ITI en utilisant un concentré de facteur VIII contenant du VWF plutôt qu'un concentré de facteur VIII pur, mais les données sont contradictoires(40,63); un essai clinique en cours (Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance [RESIST]) pourrait aider à répondre à cette question. Une variété de protocoles pour l'ITI chez les patients atteints d'hémophilie A et d'inhibiteurs ont été développés, y compris des régimes à forte dose (jusqu'à 200 U de concentré de facteur de coagulation par kilogramme de poids corporel par jour) et des régimes à faible dose (50 UI de facteur de coagulation par kilogramme de poids corporel administré quotidiennement); les données corrélant les régimes à forte ou faible dose avec le succès de l'ITI sont contradictoires.(40,63) L'ITI à faible dose de FVIII s'est avérée aussi efficace que le FVIII à forte dose pour l'ITI ; cependant, en raison de taux de saignements intermenstruels plus élevés avec les schémas posologiques plus faibles, l'essai clinique a été interrompu prématurément.(40,64)

Selon de grandes séries, le délai moyen pour atteindre un dosage d'inhibiteur négatif est d'environ 6 mois, mais la cinétique normale du facteur VIII ne s'établit que bien plus longtemps (10 à 11 mois). D'autres données suggèrent que 48 mois d'ITI peuvent être nécessaires pour atteindre la tolérance chez 90 % des patients (normal après une perfusion en bolus).(40,65) Les patients sont placés sous prophylaxie indéfiniment, nécessitant généralement l'administration de concentré de facteur VIII trois fois par semaine ou de concentré de facteur IX deux fois par semaine. Étant donné que le succès de l'ITI est meilleur chez les patients avec des inhibiteurs à faible titre, la plasmaphérèse est parfois utilisée pour réduire immédiatement un titre élevé d'inhibiteur à un titre faible. Cela améliore le succès des perfusions de facteurs

de coagulation administrées pour inverser les saignements et facilite l'initiation de l'ITI. L'utilisation de médicaments immunomodulateurs, tels que le cyclophosphamide, le rituximab et la cyclosporine A, en plus ou après le traitement standard de l'ITI, a entraîné l'éradication de certains inhibiteurs réfractaires, bien que la sélection des patients et le choix du régime restent controversés.(40,66)

La prise en charge des anticorps inhibiteurs du facteur IX est grandement compliquée par la fréquence élevée des réactions de type allergique/anaphylactique qui accompagnent la manifestation initiale de l'inhibiteur et l'exposition subséquente au concentré de facteur IX, et par la formation de complexes facteur IX-anticorps qui peuvent précipiter dans le rein et entraîner un syndrome néphrotique.(40,67) Les deux circonstances limitent considérablement la capacité d'effectuer une ITI.(40)

2. Complications infectieuses :

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a été identifié pour la première fois chez les personnes atteintes d'hémophilie en 1981. En 1984, plus de 90 % des patients aux États-Unis atteints d'hémophilie A sévère et 50 % des personnes atteintes d'hémophilie B grave étaient séropositives pour le VIH. Cette infection a été contractée à la suite de perfusions répétées de produits de remplacement du facteur de coagulation dérivés du plasma dans cette population de receveurs obligatoires.(40)

En 1984, chauffage à sec élevé et des techniques de pasteurisation pour l'atténuation virale ont été introduites dans le processus de fabrication des concentrés de facteur VIII. Peu de temps après, des schémas de traitement au solvant-détergent ont été développés. Tous ces processus ont été ajoutés à la

fabrication de concentrés de facteur IX à la fin des années 1980. Combiné avec stricte protocoles de dépistage viral des donneurs et une auto-exclusion intensive des donneurs programmes aux États-Unis, ces processus d'atténuation virale ont prévenu la survenue de toute séroconversion documentée du VIH ou de l'hépatite C (VHC) causée par l'utilisation de dérivés du plasma concentrés de facteur de coagulation depuis la fin des années 1980.(40)

Les patients hémophiles infectés par le VIH ont bénéficié d'un traitement antirétroviral hautement actif. Une augmentation de la gravité et de la fréquence des saignements avec des sites inhabituels de saignement, cependant, est survenue chez certains patients hémophiles traités avec des inhibiteurs de protéase. La cause reste incertaine mais peut impliquer le développement de défauts qualitatifs des plaquettes.(40,68)

Bien que des cas sporadiques d'infection par le VHC chez les hommes hémophiles ont été signalés à l'époque actuelle, la séroconversion ne semble pas se produire avec une fréquence accrue chez les individus hémophiles par rapport à la population non hémophile. La séoprévalence du VHC est cependant supérieure à 90 % chez les hémophiles traités avec des concentrés de facteur dérivés du plasma avant 1985. La co-infection par le VHC et le VIH a entraîné une morbidité élevée, augmentant le risque de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire, et insuffisance hépatique.(40,69,70)

Pour les personnes atteintes de cirrhose pour lesquelles un organe est disponible, la transplantation hépatique peut non seulement restaurer la fonction hépatique, mais aussi « guérir » l'hémophilie en rétablissant la production hépatique du facteur de coagulation déficient.(40,71)

Avant la disponibilité du vaccin spécifique contre l'hépatite B, l'hépatite B était détectée chez au minimum 70 % à 90 % des patients atteints de l'hémophilie sévère. Toutes les personnes atteintes d'hémophilie devraient être vaccinées contre l'hépatite B (VHB) dès la naissance ou au moment du diagnostic, et contre le virus de l'hépatite A (VHA) à l'âge de 2 ans ou plus s'il est séronégatif.

Aucun cas de transmission d'agents pathogènes à diffusion hématogène par le concentré de facteur recombinant n'a été signalé. Pour les dérivés du plasma concentrés de facteur, les processus d'atténuation virale sont efficaces contre les virus à enveloppe lipidique tels que le VIH, le VHC et le VHB.

D'autres agents pathogènes qui pourraient théoriquement être transmis par l'administration de concentrés de facteur de coagulation comprennent le VHA ; parvovirus B19 (qui n'est pas éradiqué des dérivés du plasma concentrés de facteur de coagulation par des techniques d'atténuation virale actuellement utilisées); et la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ, la cause de l'encéphalopathie spongiforme bovine), dont la transmission à l'homme a été principalement signalée par l'ingestion de viande de bœuf contaminée. A ce jour, un seul cas de transmission probable de la vMCJ chez un homme hémophile a été signalé et impliquée une personne âgée qui a reçu du facteur VIII dérivé du plasma se concentre au Royaume-Uni. Aucun signe de vMCJ manifesté au cours de sa vie, mais la vMCJ a été détectée dans la rate autopsie.(40,72)

VII. LE SUIVI DES SOINS :

La prise en charge de l'hémophilie implique la prise en charge des hémophiles de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

Le suivi clinique des hémophiles est devenu plus complexe avec l'introduction de nouvelles stratégies de traitement et l'émergence de nouveaux outils d'évaluation des conséquences médico-sociales.

Une évaluation régulière et standardisée doit être effectuée au moins 12 mois afin que les problèmes soient identifiés tôt et que le traitement soit modifié en conséquence.(43,44)

Les paramètres à surveiller sont :

- inhibiteurs
- fréquence de purge
- santé des articulations
- mesures radiologiques

1. Inhibiteurs

Reportez-vous au partie des inhibiteurs.

2. Fréquence des saignements

Le profil hémorragique est le paramètre clé pour évaluer l'efficacité de stratégie de traitement et, par conséquent, les informations sur les épisodes hémorragiques doivent être soigneusement documentées. Les problèmes liés à l'hémostase (saignement record) doit être évalué.(43,44)

L'évaluation standard de la fréquence des saignements comprend l'ABR, qui est le nombre de saignements prélevés sur 12 mois consécutifs. En plus à ABR, le taux annuel de saignement articulaire (AJBR) doit être spécifié.(43,73)

L'ABR est calculé sur la base de la formule suivante : (43,74)

$$\text{ABR} = \frac{\text{Nombre d'événements hémorragiques}}{\text{Nombre de jours de traitement/365,25 jours}}$$

Des informations à enregistrer sur l'hémarthrose et d'autres types de saignements sont : (43,73,75)

- nombre d'épisodes
- heure et site de chaque saignement
- saignement provoqué (c'est-à-dire traumatique) ou spontané
- saignement articulaire cible ou non cible
- dose, nombre, intervalle et réponse à l'administration du facteur

Chez les hémophiles traités par prophylaxie précoce, les saignements auto-déclarés n'ont pas de corrélation significative avec d'autres paramètres de résultats (ABR avec HJHS : $r=0,107$; Score d'indépendance fonctionnelle dans l'hémophilie (POISSON) : $r=0,300$; Scores de Pettersson : $r=0,016$; Arnold-Hilgartner (AH) scores : $r=0,081$; et scores additif et progressif : $r=0,073$ et $0,066$ respectivement).(43,76)

En plus des saignements autodéclarés, l'évaluation des résultats chez les hémophiles sur la prophylaxie à long terme doit inclure une évaluation conjointe objective, évaluation des activités et de la qualité de vie liée à la santé.(43,77)

3. Santé des articulations

La préservation du bon état articulaire est une composante importante de prise en charge de l'hémophilie. Le HJHS est une mesure clinique de la structure articulaire et du fonction. Il est plus efficace que le score WFH pour différencier :(43,78)

- hémophilie sévère à modérée (97 %, $p=0,003$)
- sujets traités par prophylaxie de ceux traités à la demande (74 %, $p=0,003$)

Des divergences inter-kinésithérapeutes dans les HJHS de routine ont été démontrées pour entraver la comparaison des scores entre les schémas thérapeutiques.(43,79) Ainsi, la formation du physiothérapeute sur l'évaluation HJHS est essentielle.

Le HJHS peut être utilisé en toute sécurité comme outil de première intention pour la surveillance des articulations car il a une corrélation significativement forte avec les scores radiologiques ($r=0,67$), corrélation modérée avec les domaines physiques de la qualité de vie questionnaire (SF-36) ($r= -0,50$), utilité ($r= -0,41$),(43,77)et scores IRM ($r=0,444$ avec score additif et $r=0,440$ avec score progressif).(43,76)

Il est recommandé de faire le HJHS au moins une fois par an.(43,75)

4. Mesures radiologiques

L'imagerie fournit des informations objectives sur l'état de l'articulation des hémophiles. Chez les patients atteint d'hémophilie en prophylaxie, l'imagerie des six articulations principales (genoux, chevilles, coudes) doit être envisagée à l'âge de huit ans ou avant si cliniquement indiqué. L'intervalle habituel est de 4 à 5 ans.(43,75)

Lors de l'utilisation de la radiographie conventionnelle pour l'évaluation, WFH recommande l'utilisation du score de Pettersson.(43,44) Le score de Pettersson système a une excellente fiabilité lorsqu'il est utilisé par des radiologues expérimentés dans la lecture d'images musculo-squelettiques. Il peut être utilisé pour l'évaluation des modifications ostéochondrale avancées.(43,73)

L'IRM et l'USG peuvent détecter les changements précoces des tissus mous et ostéochondraux dans une articulation avant qu'ils ne deviennent apparents à l'examen physique ou radiographique.(47,73)

Une revue systématique a montré que l'USG avait la capacité de détecter des pathologies de changements par ex. épaissement synovial et anomalies ostéochondrales articulations hémophile. Il y avait une association entre les conclusions de l'USG et l'état fonctionnel de l'articulation. Cependant, sa capacité à détecter un changement dans l'arthropathie avec traitement n'a pas encore été déterminée.(43,80)

La pratique actuelle consistant à prescrire un facteur de coagulation ou un conservateur on se basant sur la perception de la douleur semblent insuffisante. Il y a divergences entre les résultats de l'USG musculo-squelettique et le patient/étiologie de la douleur perçue par le médecin. Seulement environ un tiers des épisodes musculo-squelettiques douloureux sont jugés correctement soit par le patient ou le médecin. Ainsi, l'USG devrait faire partie de l'évaluation lorsque l'hémophile présente des douleurs musculo-squelettiques.(43,81)

Dans une revue systématique sur l'IRM comme outil d'évaluation de l'arthropathie due à l'hémophilie chez les enfants, l'IRM avait une bonne précision de diagnostic pour discriminer la présence d'arthropathie. L'association entre les résultats précoces de l'IRM et les résultats articulaires fonctionnels à long terme n'ont pas encore être déterminé.(43,82)

Recommandation :

- Le suivi des soins d'un patient atteint d'hémophilie devrait inclure :
 - Taux de saignement annuel
 - Dépistage des inhibiteurs
 - Score annuel de santé articulaire de l'hémophilie
 - Echographie du genou, de la cheville et du coude lorsque cela est possible(43)

VIII. THÉRAPIE À DOMICILE

La thérapie à domicile fait partie des soins complets de l'hémophilie, où l'administration de la thérapie de remplacement se fait en dehors des hôpitaux, avec une innocuité et une efficacité étroitement surveillées.(43,83)

La thérapie à domicile permet un accès immédiat au facteur de coagulation. Le plus tôt le facteur est initié, idéalement dans les deux heures suivant de début du saignement, le saignement disparaîtra plus rapidement.(43,44) Les hémophiles qui pratiquent la thérapie à domicile ont une meilleure qualité de vie par rapport à ceux qui n'en ont pas. Ils ont moins de risques d'hospitalisation à cause des saignements (RR = 0,8, IC à 95 % 0,7 à 0,9).(43,84)

- Exigences pour la thérapie à domicile

- L'initiation de la thérapie à domicile ne doit se faire qu'après éducation et formation. Ceci est suivi d'une surveillance étroite de son innocuité et son efficacité. L'éducation devrait inclure :(44)

- ✚ connaissances générales sur l'hémophilie
- ✚ reconnaissance des saignements et des complications courantes
- ✚ premiers secours
- ✚ calcul de dosage, préparation, stockage et administration de concentrés de facteur de coagulation
- ✚ techniques aseptiques et techniques de ponction veineuse (ou accès de cathéter veineux central)
- ✚ tenue de dossiers
- ✚ stockage et élimination appropriés des aiguilles/objets tranchants et manipulation des éclaboussures de sang(43)

Recommandation

- La thérapie à domicile devrait être recommandée à toutes les personnes atteintes d'hémophilie.(43)

Dispositif d'accès veineux central

Il est essentiel d'avoir un accès veineux permettant l'administration de facteurs aux patients hémophiles.

La voie veineuse périphérique est la voie de choix ; cependant, veineux central dispositif d'accès (CVAD) facilite l'administration du facteur chez les jeunes enfants avec des veines petites et difficiles.(43,44)

CVAD est indiqué chez les hémophiles avec un accès veineux difficile qui nécessitent traitement d'induction ou prophylaxie de tolérance immunitaire.(43,85)

Cependant, malgré les avantages du CVAD, son utilisation dans l'hémophilie devrait être abordé avec prudence en raison de ses complications potentielles, par ex. risque de chirurgie, d'infection, de complication mécanique, de thrombose et doit être inséré et utilisé uniquement dans les centres ayant l'expertise du CVAD.(43,44,85)

Les facteurs de risque des infections CVAD sont :

- patient avec inhibiteurs à l'insertion ($p=0,0040$)(43,85)
- âge inférieur à six ans au moment de l'insertion(43,86)
- dispositifs de cathéter externes par rapport aux ports implantés(43,86)

THÉRAPIE GÉNIQUE

Puisque l'hémophilie entraîne un défaut de production d'un élément d'un seul gène et que les niveaux d'activité des facteurs n'ont besoin que d'augmenter de quelques points de pourcentage pour améliorer considérablement l'état hémorragique, il n'est pas étonnant qu'il y ait autant d'intérêt pour développer des schémas de thérapie génique. Il y a eu beaucoup d'amélioration du taux de réussite de la thérapie génique pour l'hémophilie A et l'hémophilie B.(40,87,88)

Les protocoles cliniques actuels utilisent des vecteurs de virus associés aux adénovirus (AAV) (lentiviraux vecteurs sont en développement) pour transférer le facteur VIII humain et gènes du facteur IX aux patients atteints d'hémophilie A grave ou d'hémophilie B. Tous les essais de thérapie génique d'hémophilie en cours utilisent des capsides recombinantes d'AAV (rAAV) dérivé de nombreuses souches d'adénovirus. Les personnes avec une exposition préalable aux adénovirus développeront des anticorps neutralisants dirigés contre la souche spécifique, ce qui limitera leur capacité à participer à l'essai clinique utilisant cette souche. Il semble qu'environ 30 % à 50 % de la population hémophile possède de tels anticorps préexistants. De plus, ces constructions une fois administrées induiront également la production d'anticorps neutralisants spécifiques, ce qui empêchera l'expression génique du FVIII ou du FIX et empêchera aussi la capacité de réinjecter le même vecteur afin de sauver le transgène efficacité de transduction et d'expression.(40)

Jusqu'à présent, la thérapie génique chez les hémophiles est une opportunité de perfusion unique, et malgré la grande amélioration dans l'obtention d'une augmentation progressive d'un facteur de coagulation significatif, la thérapie génique n'éliminera probablement pas la nécessité de disposer des thérapies

traditionnelles de remplacement pour fournir une hémostasie adéquate pour les interventions chirurgicales ou pour traiter les affections aiguës majeures des saignements, par exemple, secondaires à un traumatisme, etc.

Cette thérapie pour les hémophiles a été initialement décrites dans l'hémophilie B, parce que le gène FIX (1,5 kb) est considérablement plus petit que FVIII (domaine B supprimé - 4,4 kb) et il est beaucoup plus facile à incorporer dans la capsid du rAAV pour une utilité clinique.

Les rapports préliminaires d'un essai indiquent que les niveaux de FIX chez les patients atteints d'hémophilie B jusqu'ici sévère peuvent être maintenus à environ 30 % jusqu'à 1 an lorsqu'un transgène modifié régulé positivement FIX (FIX-Padua) a été livré. La qualité de vie des patients s'est améliorée et les ABR (moyenne de base de 11 diminuée à 0,4) et l'utilisation de concentré de FIX sont considérablement réduits (99 %) et un gène FIX est normal.(40,89)

Du point de vue de l'hémophilie A, la suggestion très préliminaire que la thérapie génique pourra réussir a été promulguée par l'observation d'une récupération maximale soutenue du FVIII jusqu'à 220 % (intervalle de 16 % à 222 %) de la normale après une seule injection d'une charge virale élevée de capsid de rAAV à 7 sujets.(40,90) Ces changements ont également entraîné des réductions spectaculaires de ABR et de l'utilisation de la thérapie de remplacement du FVIII.

Plusieurs essais cliniques très importants sont actuellement en cours, l'un d'eux c'est l'approche d'édition de gènes. Le temps dira si la thérapie génique pour les hémophiles sera autosuffisante ; s'il sera exempt d'induire le développement des anticorps neutralisants contre le rAAV uniquement ou également contre le facteur de coagulation spécifique ; si les individus qui

développent les anticorps neutralisants dirigés contre une souche de rAAV peuvent être récupérés par une autre souche de rAAV ; si les expressions supratherapeutiques des activités des facteurs de coagulation peuvent être régulées à la baisse si nécessaire; et si les patients opteront pour la thérapie génique lorsque les produits de remplacement de l'EHL et les produits de facteur de coagulation « perturbateurs » permettront déjà des changements de mode de vie, qui se rapprochent rapidement de la « normale ». Combien coûtera le traitement et si des réinjections périodiques seront nécessaires pour maintenir un taux bénéfique de facteur VIII ou de facteur IX reste incertain.(40)

IX. EDUCATION THERAPEUTIQUE :

Une mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique personnalisé (ETP) du patient hémophile permet de l'aider à acquérir et maintenir des compétences pour améliorer sa qualité de vie et prévenir les complications inhérentes à la maladie. Elle cible 2 buts pour les hémophiles: savoir vivre avec la maladie (s'arranger avec, dans de nouveaux rapports à soi et aux autres) et savoir gérer sa maladie (s'auto surveiller, s'auto traiter, faire face aux urgences et accidents aigus...). Sensibilisation, information et sessions d'apprentissage concernant la maladie, le traitement, la physiothérapie et l'auto-éducation sont planifiées et organisées en collaboration avec confrères hématologues. Les séances sont individuelles ou collectives assurées par une équipe pluridisciplinaire à l'aide des outils pédagogiques représenté par des diapositives, des vidéos contenant des informations, des schémas et des images.

Ainsi qu'un livret récapitulatif des principaux auto-exercices simplifiés à réaliser à domicile et la fréquence de leur réalisation est présenté à chaque patient afin d'améliorer l'observance et l'adhésion au programme.(40,91)

L'équipe de l'éducation thérapeutique est pluridisciplinaires. Il est composé d'un (e) infirmier(e), un(e) PPR, un médecin spécialiste de l'hémophilie, un(e) pharmacien (ne), un(e) spécialiste de l'activité physique adaptée, un(e) Kinésithérapeute et un(e) psychomotricien(ne). Les séances d'ETP peuvent avoir lieu à l'hôpital mais dans un milieu plus approprié (dans un endroit neutre). Ce programme d'éducation thérapeutique est ratifié par les ARS tous les quatre ans.(15)

En 1974 l'association française des hémophiles et des professionnels de santé ont appliqué pour la 2ème fois l'ETR au domaine de l'hémophilie A. Et à l'aide du rapport de la HAS publié en 2007, L'ETP est considéré comme un élément essentiel dans l'arsenal thérapeutique (Prise en charge des hémophiles). Depuis 2008, une nouvelle conception PPR (patient-parent ressource) a apparu grâce à un groupe de travail ad-hoc interdisciplinaire (Collaboration entre l'Association Française des hémophiles (AFH) et des professionnels de santé) afin d'améliorer la conception, la mise en œuvre et l'évaluation des programmes d'éducation thérapeutique des hémophiles.

Le PPR est l'un des éléments très important de l'équipe pédagogique; il permet d'encourager les adhérents à s'exprimer et à poser des questions, d'assurer une compréhension des discours des professionnels de santé et de les reformuler en langage accessible s'ils ne sont pas clairs, d'engager les patients dans ces discours à travers leurs propres expériences (ou un vécu partagé), transmettre des astuces et des trucs pour faciliter l'application de tous ces notions dans leur vie de tous les jours.(15)

En 2012 le groupe the 3p de la MHEMO (filiale maladies rares) a publié 2 référentiels de compétences patients pour l'hémophilie modérée/sévère (mise à jour en 2015) et en 2013 pour l'hémophilie mineure. Ces normes sont le fruit une réflexion pluridisciplinaire, impliquant les patients et les professionnels. Ils visent à être une ressource évolutive et adaptable, fondée sur des valeurs communes.

Ils ont été créés pour faciliter la réalisation d'un programme adapté à leur contexte. Ces référentiels précisent aussi les conditions d'intervention de la PPR.

Dans le cadre de cette intervention pour l'hémophilie modérée ou sévère, les compétences à acquérir par les hémophiles et leur famille sont:

Auto surveillance (prioritaire) : concerne toutes les compétences liées à l'autosémiologie et l'auto-surveillance. En effet, l'identification des signes anormaux, la reconnaissance précoce des signes hémorragiques et la décision d'une action adoptée à ces problèmes permettent aux hémophiles de gérer la situation en toute sécurité et d'acquérir une autonomie.

Décision (prioritaire) : concerne toutes les compétences liées aux urgences et à l'organisation qui les gère.

Se traiter (basique) : concerne toutes les compétences liées aux techniques thérapeutiques. Les hémophiles doivent être capables de déterminer les médicaments CI (contre-indiqués) et d'adapter le traitement (traitement de douleur, moyens locaux, facteur anti-hémophiliques, etc.) en fonction des circonstances de santé et de vie. L'auto-traitement par les personnes patient et/ou famille) a besoin des séances techniques spécifiques d'apprentissage.

- **Informé (essentielle):** concerne toutes les compétences liées à l'expression des besoins individuels et à l'information des autres (vie sociale, personnelle, professionnel). Cette compétence est indispensable envers le milieu familial, social, sanitaire et professionnel mais elle est longue et difficile à acquérir.

- Préserver sa place (essentielle): concerne toutes les compétences liées aux engagements personnels, aux droits sociaux et professionnels. Cette qualité permettra à l'hémophile de faire valoir ses droits, d'avoir une structure relationnelle de s'affirmer dans toutes situations enfin de réaliser des projets.
- Prévention et adaptation (indispensable): concerne toutes les compétences liées à l'adaptation des traitements, d'activité physique et sportive, des attitudes préventives (ex : traitement de douleur), à l'aménagement de la vie quotidien et l'information de l'entourage.(15)

Ces qualités précédentes doivent aider les patients à améliorer leur vie, à confronter les différentes situations et à gérer le quotidien. L'AFH permet les personnels de formaliser les hémophiles à l'aide de l'intervention des PPR. Les normes applicables à l'hémophilie mineure, définissent aussi les compétences que les patients doivent acquérir. Elles sont différentes de celles de l'hémophilie modérée/sévère parce que lors d'hémophilie légère le survenu des épisodes hémorragiques est rare (toujours post-chirurgicales ou port traumatiques).

Néanmoins, tout saignement doit constituer urgence thérapeutique comme dans les formes modérée ou sévère d'hémophilie. 4 sujets sont décrits dans ce référentiel:

- Maladies et Suivi (prise en charge)
- Relation aux soignants: généraliste, urgentiste, CRC (centre de ressources et de compétences).
- Vécu de la maladie: Soutien par des PPR, soutien par des pairs, sentiment relatif à la maladie.

-Vie sociale, personnelle et affective: information sur les activités physiques et sportives, les professionnels, les droits et la vie pratique.

L'éducation thérapeutique en hémophilie est devenue profondément indissociable. Elle est complémentaire de toutes les actions de prise en charge effectuées pour des publics particuliers comme: les parents de jeunes enfants récemment diagnostiqués, les adolescents ou les seniors. L'ETP doit être proposée aux patients (tous les âges) et à leur famille.(15)

1. Hygiène de vie et règles d'or dans l'hémophilie :

-Les traitements et les gestes contre-indiqués:

- Mobilisation violente des membres
- IM (les injections intramusculaires)
- la prise de la température par voie rectale
- Les dérivés des AINS et l'acétylsalicylique
- Les voies d'abord veineuses centrales sous clavière ou fémorale(2)
- Les recommandations pour une meilleure PEC:
- Après ponction veineuse il faut mettre une compression digitale continue pendant 10-15 min puis un pansement compressif
- Encourager les patients à s'inscrire a une association d'hémophiles
- Réalisation de l'enquête génétique avec l'arbre généalogique pour détecter et prendre en charge les femmes conductrices et les sujets à risque.

- Le port de la carte d'hémophile est essentiel. Cette carte permet de connaître: groupe sanguin, type d'hémophilie, types d'accidents et date, taux basal de facteur présence d'un anticoagulant circulants et le centre dont dépend le patient.
- Une bonne hygiène dentaire personnelle et quotidienne:
 - Brossage des dents 2 f/jour.
 - Consultation tous les 6 mois.
 - Soins des caries même minimes.
- Les vaccinations doivent être SC stricte avec une aiguille intradermique dans la région deltoïdienne (la vaccination d'hépatite B est vivement recommandée). (2)
- Faire des exercices : La gestion du poids est un aspect important du mode de vie des hémophiles. Faire de l'exercice tous les jours est important pour prévenir l'obésité. L'exercice avec une alimentation saine et l'exercice aideront à l'amélioration de la force musculaire et osseuse. Cela améliore la force musculaire et osseuse. Les options d'exercices sécuritaires peuvent être répertoriées comme la marche, la natation. Les patients doivent éviter les exercices susceptibles de causer des blessures ou d'exercer une pression sur les articulations. L'exercice devrait faire partie de la routine. L'excès de poids peut exercer une pression sur les articulations.(92)
- Avoir des conversations positives : Cela peut changer la pensée globale de l'hémophile et l'aider à développer de bonnes habitudes et un mode de vie sain.(92)

2. Mode de vie des patients

Cette partie de sujet a pour but de traiter les aspects et les particularités de vie des hémophiles hors le contexte médical. De nos jours, les personnes atteintes d'hémophilie vivent presque comme la population générale. Certes, il existe des différences dans leur mode de vie, mais ces derniers sont présentes pour la prophylaxie et non pas pour réduire la socialisation.

Presque toutes les personnes atteintes d'hémophilie bénéficient aujourd'hui de la prévention. Elle leur permet d'améliorer leur qualité de vie, de mener une vie normale et aussi consiste à transformer une personne atteinte d'hémophilie grave en une personne atteinte d'hémophilie modérée.(39)

A/ Les activités physiques et sportives :

Ce n'est que récemment que des questionnaires spécifiques à l'hémophilie ont été développés dans ce sens, d'abord pour les enfants, puis pour les adultes.

Les activités sportives comprennent non seulement les aspects physiques et fonctionnels, mais elles ont également un impact sur l'estime de soi et la vie sociale d'un individu. L'un des avantages non physiques les plus importants des activités sportives liées aux aspects sociaux (la socialisation) en termes de sentiment du patient qu'il appartient à un groupe, qu'il est socialement accepté, qu'il fait quelque chose avec des amis et qu'il n'est pas seul. Un autre bon point non physique du sport c'est que la possibilité de participer à des activités sportives donne le sentiment d'être comme les autres, y compris personnes en bonne santé et conduit à une auto-évaluation positive qui rend la personne plus sûre d'elle.

Ces activités jouent un rôle essentiel dans l'évaluation de la qualité de vie.

Jusqu'aux années 1970, les personnes hémophiles ont été avisées d'éviter tout type d'activité physique en raison du risque de saignement.

Cependant, de nos jours, l'attitude envers le sport pour les patients hémophiles a changé, et la Fédération mondiale de l'hémophilie a formulé des recommandations concernant les activités physiques pour patients hémophiles. Bien que les activités sportives soient recommandées, leur importance en tant que partie intégrante dans la prise en charge de l'hémophilie n'a pas encore été largement reconnue.

La prise de conscience de l'importance des activités sportives pour ce groupe de patients a augmenté, et plusieurs projets sportifs sont en cours. Par exemple, un camp sportif semestriel pour les patients adultes a été détenu en Allemagne pour les 2 années précédentes ; et les améliorations physiques, la qualité de vie et les effets subjectifs de l'entraînement sont mesurés.

Une autre étude de la prévalence des activités sportives chez les enfants italiens atteints d'hémophilie et leur attitude envers le sport a démontré l'impact positif des exercices sur leur vie à long terme. Dans Israël, une étude est prévue dans laquelle des enfants hémophiles participeront à un programme d'entraînement de karaté, et une évaluation de la qualité de vie sera ajoutée à l'évaluation physique.

En conclusion, les activités sportives peut améliorer non seulement le bien-être physique, mais aussi le bien-être émotionnel et social des personnes l'hémophilie et, par conséquent, devrait faire partie de l'approche globale de la prise en charge de l'hémophilie. (93)

B/ Période de transition enfant/adulte :

Le terme "transition" représente communément l'évolution et le changement d'une étape à l'autre. Dans des circonstances de maladie chronique le passage de l'enfance /adolescence à l'âge adulte est très compliqué. Les jeunes hémophiles vivent des changements psychologiques spécifiques à l'adolescence tout en prenant en considération les différents aspects de leur maladie. En cas d'hémophilie, la transition comporte 2 aspects principaux:

-La transition d'un système de soins pédiatriques à un système de soin adulte oblige le patient et ses parents à acquérir des nouvelles compétences (afin de rendre l'adolescent le plus autonome possible).Ce processus de changement transfère à fur et à mesure les responsabilités des parents vers le jeune patient.

-Cette transformation préparée et coordonnée doit prendre en compte les ressources sociales, psychologiques et cognitives du jeune patient et de ses parents à chaque stade de développement(15).

Quelques points clés à retenir:

- Il faut être prêt à transférer les responsabilités parentérales au jeune patient. Ce pat n'a pas d'âge défini; il dépend de la maturité liée au comportement et à la sphère psycho-affective de l'adolescent et de sa famille. Ce changement doit s'effectuer dans une certaine stabilité psychologique et médicale. Les projets futuristes de l'adolescent sont essentiels dans la prise de décision dès le début de la mise en place de la décision. Parcours scolaire à l'étranger, travail immédiatement après le baccalauréat et d'autres situations font l'objectif d'un changement total des étapes et des décisions de transition (penser à l'organisation de sa PEC dans un autre CRC-MHC).

•Il faut démarrer un Programme d'éducation thérapeutique et des consultations spécifiques afin d'aider le jeune patient à s'adapter. En raison des changements sociaux, scolaires et psychologiques vécu. Ce jeune hémophile peut bénéficier des consultations individuel pour poser ses questions intimes. Au cours de ce processus d'autonomisation, des objectifs peuvent être fixés pour l'adolescent, tels que la prise d'un rendez-vous de suivi, la gestion des stocks de médicaments ou téléphoner au CRC-MHC pour demander de l'aide lors d'une hémorragie.

•Le stade de transition est compté comme une étape critique qui peut prendre du temps pour permettre d'adhésion au traitement et/ou suivi avec le moins effet délétère sur la qualité de vie de l'adolescent(15).

C/ Insertion scolaire :

A l'aide du projet d'accueil individualisé (PAI) la scolarisation des enfants et des adolescents hémophiles est parfaitement possible et dans de parfaites conditions. Il informe l'école de la pathologie de l'enfant et initie à une bonne gestion de la maladie. La direction de l'école, les enseignants, le médecin et l'infirmière scolaire reçoivent les parents pour organiser un programme d'accueil pour mieux réagir en cas de saignement.(39)

a. Comment les enseignants/aidants peuvent-ils aider ?

Il est important que le personnel de l'école ou de la garderie soit en mesure de reconnaître les signes de saignement et de prendre les mesures appropriées. Les élèves plus âgés peuvent généralement dire qu'ils développent un saignement avant qu'il n'y ait des signes évidents et il est important de reconnaître leurs préoccupations.

Un élève atteint d'hémophilie ne saignera PAS abondamment à la suite d'une simple chute dans la cour de récréation ou d'une coupure ou d'une blessure mineure. Les premiers soins standard sont les mêmes que pour tout autre élève. Un coup à la tête ou une blessure grave nécessite des soins médicaux rapides qui peuvent nécessiter des soins de santé supplémentaires, y compris un traitement par facteur. Contactez toujours le parent/tuteur de l'enfant immédiatement après la blessure.

Demandez au parent/tuteur de l'élève un plan d'action de son centre de traitement de l'hémophilie pour plus de détails sur la prise en charge d'une blessure ou d'un saignement.(94)

b. Activités et sports

Les enfants atteints d'hémophilie sont encouragés à être actifs dans la cour de récréation et à participer à des cours d'éducation physique (EP) et à des sports appropriés. Ces activités, bien qu'elles ne soient pas sans risque de blessure pour tout enfant, sont importantes pour la santé des articulations et des muscles, le développement de la motricité et la socialisation. Des articulations et des muscles solides aident également à prévenir les saignements.

Le choix du sport peut être différent pour chaque enfant atteint d'hémophilie. Les étudiants qui reçoivent une prophylaxie factorielle peuvent ajuster leurs jours de traitement en fonction du sport et de l'EP programmés. Si vous ne savez pas si votre élève doit participer à une activité particulière, veuillez en discuter avec le parent/tuteur de l'élève. Avec l'autorisation du parent/tuteur, des conseils supplémentaires peuvent être demandés au centre de traitement de l'hémophilie de l'élève.

Comme pour tout le monde, les élèves hémophiles sont fortement encouragés à porter des équipements de protection standards pour les activités et le sport (ex. : casque de vélo pour le vélo, protège-tibias pour le soccer)(94).

c. Excursions et camps

Les étudiants hémophiles peuvent participer à des excursions et à des camps et pourront participer à la plupart, sinon à toutes les activités.

Les jeunes qui ont besoin d'un traitement par facteur intraveineux apprennent souvent à administrer le traitement eux-mêmes, généralement à la fin de l'école primaire ou au début du secondaire. La prise en charge du traitement de l'hémophilie en milieu scolaire est une étape importante vers l'autonomie du jeune. Demandez à l'élève et au parent/tuteur quelles sont les exigences spécifiques qui pourraient être nécessaires (par exemple, un espace calme pour le traitement, le stockage du matériel de traitement et d'injection). Le parent/tuteur peut demander un plan médical au Centre de traitement de l'hémophilie(94).

d. Absentéisme

L'absentéisme peut survenir pour plusieurs raisons :

- pour assister à un rendez-vous à l'hôpital
- en cas de blessure ou de saignement ou de réadaptation en cours
- lorsque les élèves/parents doivent se rendre à l'hôpital pour un traitement régulier ou pour apprendre à se soigner eux-mêmes

Les absences prolongées sont rares, mais les élèves peuvent avoir besoin d'aide pour rattraper les devoirs ou tâches scolaires manqués(94).

e. Retour à la garderie/école après un saignement

Les enfants doivent souvent limiter leurs activités après un saignement dans une articulation ou un muscle afin de favoriser la récupération et de prévenir les nouveaux saignements. Ils peuvent avoir besoin de retourner à l'école avec une écharpe, des béquilles ou un fauteuil roulant, ce qui peut créer de l'anxiété ou une réticence à retourner à l'école. Les élèves peuvent ne pas être en mesure de naviguer dans les escaliers et peuvent avoir besoin de plus de temps ou d'aide pour se déplacer entre les salles de classe.

Manquer des activités ou des sports en raison d'un saignement et d'une rééducation peut être décevant et frustrant pour l'enfant. Adapter les activités ou offrir des alternatives est important pour favoriser l'inclusion et le sentiment d'appartenance. Les activités régulières peuvent être reprises lorsque la famille communique qu'il est sécuritaire de le faire(94).

f. La communication :

- Les enseignants devraient discuter des problèmes potentiels et d'un plan d'action avec les élèves et leurs familles.
- Il devrait y avoir une ligne de communication claire avec le parent/tuteur en cas de saignement ou de blessure préoccupante à l'école. Les urgences sont rares.
- Les enfants ne doivent pas être isolés ou traités différemment à l'école en raison de leur hémophilie.

Certains élèves peuvent être heureux de parler de l'hémophilie à leur classe, d'autres préfèrent n'en parler qu'à quelque privilégié. Les façons possibles d'impliquer la classe comprennent une séance de démonstration pour les jeunes enfants ou un projet scientifique ou de santé pour les élèves plus âgés. Discutez avec votre élève et votre parent/tuteur de leurs souhaits. (94)

D-Transport et voyage :

Les personnes atteintes d'hémophilie peuvent librement voyager et se déplacer à notre époque. Il faut seulement une préparation avant le voyage. Ils doivent toujours avoir une petite pharmacie qui contient suffisamment des produits pour pallier aux premiers soins en cas de problèmes. Et avant tout voyage, l'hémophile doit connaître les adresses et les contacts (si possible) des établissements de santé de la région qu'il visitera.(39)



***PARTIE III :
HEMOPHILIE AU MAROC***

I. COUTS DES TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILIE AU MAROC :(2)

Dans notre pays, les traitements substitutifs recombinants ne sont pas mercantilisés. Les médicaments utilisés chez nous sont : les produits antifibrinolytiques, le PFC et les facteurs antihémophiliques plasmatiques.

Depuis longtemps le Maroc et plus précisément le CNTS (centre national de transfusion sanguine) font de leur mieux pour assurer le fractionnement du plasma afin de garantir ces produits dérivant du sang à un prix convenable pour les hémophiles marocains. En 1999, le centre national de transfusion sanguine a signé un contrat avec LFB (Laboratoire Français de Fractionnement et de Biotechnologies) pour fractionner le plasma marocain. Aussi le centre ne facture aux patient ni le cout du prélèvement, ni celui de la poche ni des tests faits sur le plasma. Parmi les produits les plus importants de fractionnement figurent : le Facteur IX (facteur anti-hémophilique B), le Facteur VIII (facteur antihémophilique A) et le PFC. Le sang est obtenu gratuitement grâce aux dons. Toutefois, la tarification mise en place par le centre national de transfusion sanguine (tarif de cession des produits sanguins labiles fixé tel que suit (BO N° 5200 -10 safar 1425 (1er-4-2004)) permet d'alléger les frais : les analyses, la carte de groupage, vide, stérile à usage unique, la poche triple, la carte de contrôle ultime, la séparation et du stockage...

L'avantage des produits de fractionnement de plasma obtenus au Maroc par rapport aux autres produits importés c'est le prix abordable. Cependant, le Maroc est encore loin d'être autosuffisant en facteurs antihémophiliques par exemple: en 2004, 1393 flacons de 500 UI du Facteur VIII ont été achetés par le CNTS et en 2005, ont été reçus 1233 et 556 flacons (de 500 UI chacun) respectivement du Facteur VIII et Facteur IX.

II. INEGALITE D'ACCES AUX SOINS :

1. Inter urbains et ruraux :

Les consultations hospitalières des citadins est 2,6 fois supérieures aux celles des ruraux. Plusieurs spécialités (dont l'hématologie) n'existent que dans quelques hôpitaux modernes des grandes villes, ce qui rend leur visite très difficile par les habitants en milieu rural(2).

2. Entre pauvres et riches :

L'étude du financement de la santé selon les contributions des ménages a révélé des écarts et des inégalités entre les poids relatifs des différentes catégories de la population selon le niveau de vie. Le tiers le plus riche de la population bénéficie d'à peu près 56% des fonds publics qui soutiennent les hôpitaux, quoique le tiers le plus pauvre ne profite que de moins de 13,5%. L'état est encore pire pour les pauvres ruraux qui représentent 24,1% des citoyens du Maroc et qui ne reçoivent que 7,4% de ce financement. De plus, 1,3% de la population est endettée ou croulée pour se procurer des soins de santé(2).

III. PROBLEMES DE RECOUVREMENT DES COUTS RECURRENTS DANS LES HOPITAUX PUBLICS :

Ces problèmes sont dus aux facteurs suivants :

- Plus de 60% des patients qui se font soigner dans ces établissements se déclarent en situation de pauvreté.
- Manque d'un système établi et d'une systématique de facturation.
- Complexité et difficulté de remboursement des frais auprès des caisses publiques d'assurance maladie(2).

IV. PRISE EN CHARGE D'UNE MALADIE CHRONIQUE : CAS DE L'HEMOPHILIE:

L'anomalie « hémophilie » est considérée comme une maladie de longue cours. Elle appartient à la liste des maladies qui bénéficient de certains dispositions particulières comme :

- L'exonération du ticket modérateur
- Les indemnités journalières de maladie aux pensions d'invalidités
- Le dossier de longue maladie(2)

Dossier de longue maladie :

Afin de bénéficier des avantages d'être exemptés d'un billet de sursis, ce qui signifie que les frais liés aux soins de l'hémophilie seront remboursés à près de 100 %, les patients doivent présenter leur dossier d'affection de longue durée à leur organisme de sécurité sociale(2).

Pension d'invalidité :

En cas d'arrêt de travail, l'assurance maladie verse l'indemnité journalière pour la durée maximale indiquée. Au terme de cette période, si la personne est incapable de retourner au travail, elle sera considérée comme invalide. La décision de placer un patient en invalidité appartient au médecin-conseil de la Caisse de sécurité sociale(2).

1. Services de santé publics assurant la prise en charge de l'hémophilie au Maroc :

Au Maroc, il y a peu des services de santé spécialisés dans la prise en charge des patients hémophiles. En réalité, il n'y a que 2 services en hématologie et oncologie pédiatrique à Casablanca et à Rabat, en plus d'un service d'hématologie oncologie pour les adultes à l'hôpital 20 Aout à Casablanca. Cela rend la gestion de l'accueil et du traitement de certains patients qui vivent loin une mission très difficile.

Quoiqu'il y ait des grandes améliorations au niveau des 2 unités (grâce à l'appui d'ONG nationales et internationales), les deux services présentent encore d'importantes insuffisances dans les ressources financières et humaines nécessaires à la gestion du flux des hémophiles orientés vers ces centres.

En outre, l'accueil des deux services d'hématologie spécialisés ne peut répondre à la demande croissante des patients, le service de Rabat (qui traite les cancers pédiatriques et les maladies du sang) ne dispose que de 21 lits et 15 fauteuils roulants, tandis que le service de Casablanca (qui traite également les cancers pédiatriques et les maladies du sang) a seulement 13 lits pour les enfants et 24 lits pour les adultes, plus 20 fauteuils roulants(2).

2. Centre d'Hémo-oncologie Pédiatrique (CHOP) au CHU Rabat Salé :

La création du Centre de référence en hématologie-oncologie pédiatrique repose sur deux principes directeurs clairs : des activités de soins ambulatoires poussées et des activités de formation accentuées. Le centre vise à décentraliser la prise en charge des maladies du sang et des cancers de l'enfant pour éviter des déplacements et des séjours dispendieux sur le plan financier, familial et social.

La CMC (commission Médicale Consultative) de l'HER et le conseil d'administration du CHU ont acceptés les principes de ce centre. Cet établissement est le développement du service d'hématologie-oncologie pédiatrique déjà existant mais insuffisant maintenant. Le centre va être construit, équipés et géré à l'aide d'une collaboration entre le CHU, l'état, l'association l'Avenir et d'autres partenaires(2).

Associations et hémophilie au Maroc :

Pour faire face à la pénurie de ressources hospitalières et à l'absence de couverture sociale pour la majorité des patients, les équipes d'hématologie et oncologues pédiatriques sont appuyées sur le soutien des associations. Les 2 associations créées : l'Avenir à Rabat et Agir à Casablanca ont permis de soutenir moralement et financièrement ces patients(2).

A / L'Avenir :

L'Avenir a été fondé en Janvier 1986 afin d'améliorer les conditions médico-sociales des hémophiles au Maroc. Cette association est **présidée** honorablement par Son Altesse Royale la Princesse Lara Merrim et parrainé par la championne du monde d'athlétisme Neza Bidouane.

Entre les divers actions de l'Avenir, celles en rapport avec l'hémophilie sont :

- L'appui spirituel et financière au Service d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Rabat: personnel, médicaments, matériel, logistique, communication, école, jeu, confort, animation, bénévoles.

- Parfaire l'accueil en créant la Maison de L'Avenir : hébergement et accompagnement des familles éloignées, point d'information, voiture pour transporter les familles entre les maisons et les hôpitaux.
- Assurer une bonne formation à propos de l'hémophilie infantile: aux professionnels de la santé et de l'enfant, aux familles, au grand public.
- Défendre et garantir les droits d'éducation, de soin et de socialisation.
- Trouver des fonds pour atteindre les objectifs de l'association (recherche de subventions, soirées de gala, kermesses, vente des cartes de vœux,...)(2).

B/ Agir :

En décembre 1983, des médecins, des bienfaiteurs de différentes professions et des bénévoles ont créé cette association pour soutenir les malades du sang et les enfants atteints de cancer. Agir est reconnu d'utilité publique. Et son but fondamental est de fournir des plans médical et social aux patients atteints de maladies hématologiques à travers « les unités d'hématologie adulte et d'hématologie-oncologie pédiatrique de l'hôpital de Casablanca le 20 août ». Cette unité est la seule structure publique spécialisée dans la prise en charge des adultes atteints de troubles sanguins et est l'un des principaux établissements en oncologie pédiatrique. L'occupation essentielle de cette l'association est de récolter des fonds en organisant des événements artistiques et scientifiques, en trouvant des dons et en éditant des cartes de vœux.

C'est un organisme qui participe aux activités de service principalement en fournissant régulièrement des médicaments, en prenant en charge une partie des frais de fonctionnement (femmes de ménage, infirmières, secrétaires hospitalières...), en subventionnant certains travaux d'entretien, en équipant le service en matériel informatique. Agir a également réalisé des projets de coopération fructueux avec des associations et des institutions nationales et étrangères. A l'exemple de l'Association « l'Avenir » a un centre d'accueil pour les enfants pris en charge dans l'hôpital d'enfant de Rabat, l'association « Agir » envisage la construction d'un foyer pour les adultes et les enfants habitant loin du lieu de soin.

Certains patients et leurs familles originaires de régions éloignées qui n'ont pas de famille à Casablanca, venir à l'hôpital représentait un véritable dépaysement. Malgré les médicaments reçus gratuitement, les problèmes d'hébergement présentent une raison pour laquelle certains patients renoncent ou retardent le traitement. Les centres d'accueil doivent être en mesure de prioriser l'hébergement et les installations pour les patients dans le besoin. L'association « Agir » entend également implanter d'autres pôles régionaux dans différentes villes marocaines(2).



RESUME :

Titre: La prise en charge thérapeutique des hémophiles

Auteur: Ouassima El yousfi

Rapporteur de la thèse : Pr. Belmekki Abdelkader

Mots-clés : Hémophilie -hémophile - hémorragie-médicaments-traitement-Suivi
- Education.

L'hémophilie est un trouble hémorragique héréditaire récessif lié" au chromosome X". C'est une maladie relativement rare, causée par une déficience en facteur de coagulation VIII (hémophilie A) ou facteur IX (hémophilie B). Son diagnostic doit être posé lors des saignements spontanés, en particulier dans les tissus mous ou les articulations, des hémorragies excessives post-traumatiques ou au moment d'actes chirurgicaux et un allongement de TCA.

Le diagnostic positif de cette anomalie se base essentiellement sur le dosage du f VIII et F IX.

Cette maladie peut entraîner de nombreuses complications affectant surtout le système musculo-squelettique et les articulations. Elles risquent de mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital de patient d'où la nécessité d'une prise en charge urgente et adapté.

La prise en charge thérapeutique de l'hémophilie se base sur l'amélioration continue de la qualité de vie des patients. Elle s'occupe du parcours des soins, de suivi, d'une bonne observance et éducation du patient et de sa famille afin de garantir un meilleur recouvrement.

Quoique notre pays ait réalisé de grands progrès sur le plan des soins et de la prise en charge des hémophiles ces dernières années, l'hémophilie continue à représenter un véritable défi.

SUMMARY :

Title: The therapeutic management of hemophiliacs

Author: Ouassima El yousfi

Rapporteur of the thesis: Pr. Belmekki Abdelkader

Keywords: Hemophilia -hemophiliac - hemorrhage-medication-treatment-Follow-up - Education.

Hemophilia is a recessive hereditary bleeding disorder linked to the X chromosome. It is a relatively rare disease, caused by a deficiency in coagulation factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). It should be diagnosed with spontaneous bleeding, especially in soft tissues or joints, excessive bleeding after trauma or surgery and prolonged APTT.

The positive diagnosis of this anomaly is essentially based on the dosage of f VIII and F IX.

This disease can lead to numerous complications affecting mainly the musculoskeletal system and the joints. These complications may jeopardize the functional and vital prognosis of the patient, hence the need for urgent and appropriate treatment.

The therapeutic management of hemophilia is based on the continuous improvement of the quality of life of patients. It deals with the care pathway, follow-up, good compliance and education of the patient and his family in order to guarantee a better recovery.

Although our country has made great strides in hemophilia care and management in recent years, hemophilia continues to be a real challenge.

ملخص:

العنوان: التتبع العلاجي لمرضى الناعور

المؤلف: وسيمة اليوسفي

المشرف على الإطروحة: الاستاذ بلمكي عبد القادر

الكلمات المفتاح: الناعور – مرضى الناعور -النزيف -الأدوية -العلاج – المراقبة – التعليم.

الناعور هو اضطراب نزيفي وراثي متنحي مرتبط بالكروموسوم اكس. إنه مرض نادر نسبيا ينتج عن نقص العامل الثامن (الناعور أ) أو التاسع (الناعور ب) لتخثر الدم.

يجب أن يتم تشخيصه أثناء النزيف العفوي، خاصة في الأنسجة الرخوة أو المفاصل، النزيف المفرط بعد الصدمة أو أثناء الإجراءات الجراحية واستطالة TCA. يعتمد التشخيص الإيجابي لهذه الحالة الشاذة أساسا على قياس جرعات العامل الثامن والتاسع لتخثر الدم.

يمكن أن يؤدي هذا المرض إلى العديد من المضاعفات التي تؤثر بشكل خاص على الجهاز العضلي الهيكلي والمفاصل. من المحتمل أن تشمل التكهون الوظيفي والحيوي للمريض، ومن هنا تأتي الحاجة إلى ضرورة التتبع العلاجي السريع والمناسب.

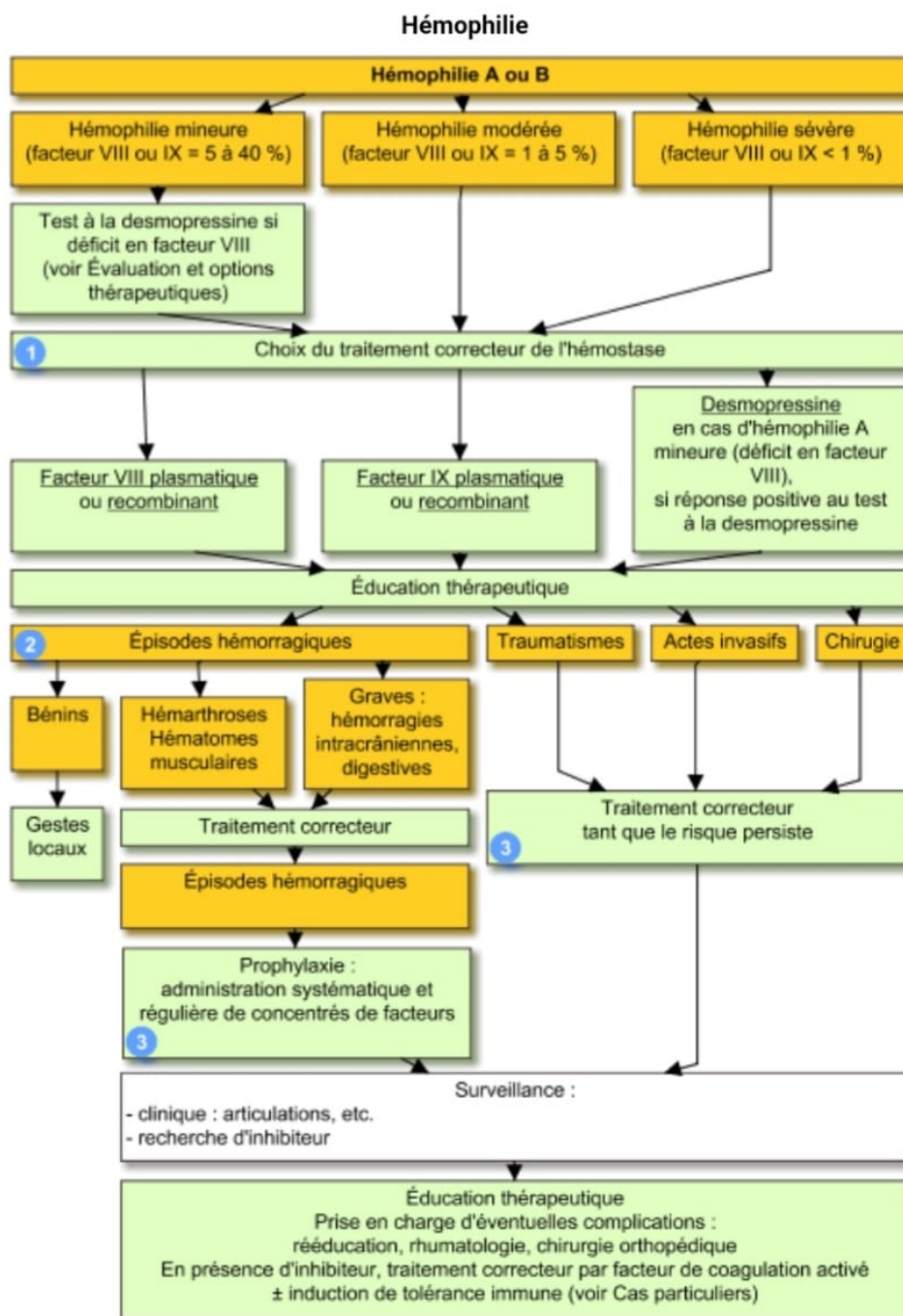
يعتمد التدبير العلاجي للناعور على التحسين المستمر لجودة حياة المرضى. عن طريق الاهتمام بمسار الرعاية، المتابعة، حسن مراعاة وتنقيف المريض وعائلته من أجل ضمان أفضل للتعافي.

على الرغم من أن بلادنا قد قطعت أشواطاً كبيرة في مجال رعاية مرضى الناعور في السنوات الأخيرة، إلا أن الناعور لا يزال يمثل تحدياً حقيقياً.



ANNEXE 1

Prise en charge



ANNEXE 2 :

Liste des facteurs antihémophiliques disponibles au Maroc

Produit	DCI	Laboratoire	Prix au Maroc (dirhams)	Lieu de vente
FACTANE	Facteur VIII de coagulation humain	LFB	2600	CTS
BETAFACT	Facteur IX de coagulation humain	LFB		CTS
KOGENATE BAYER	Octocog alfa (Facteur VIII de coagulation recombinant)	BAYER		
RECOMBIMATE	Octocog alfa (Facteur VIII de coagulation recombinant)	BAXTER		
NOVOSEVEN	Eptacog alfa (Facteur VII activé recombinant)	NovoNordisk		

ANNEXE 3 :

**Prix des produits utilisés dans le traitement de l'hémophilie au
Maroc disponibles au centre national de transfusion sanguine (CNTS)**

PRODUIT	PRIX (Dirhams)
Facteur VIII importé	9 /UI
Facteur VIII produit/ Maroc	3,67 / UI
Facteur IX importé	9 /UI
Facteur IX produit/ Maroc	3,15 / UI
Plasma frais congelé	298/ 200 ml

ANNEXE 5 :

actions en cas d'urgence

urgence

urgence interne,
ent recommandé de :

ulation en urgence en cas d'hémorragie ou de tant par injection de 50 UI/kg de concentré de facteur (ou DDAVP si bon répondeur).

ation avant toute intervention chirurgicale ou geste suture...).

e, le produit habituel, sinon, un produit analogue nce.

is d'inhibiteur, contacter impérativement le médecin ment de l'hémophilie

me de prise en charge, contacter le médecin tement de l'hémophilie prenant en charge le : carte (voir coordonnées page 4).

Recommandations in case of medical emergency

The person carrying this card is at serious risk of internal hemorrhage.
General recommendations:

- In the event of hemorrhage or serious trauma, emergency clotting factor replacement treatment should be provided by injection of 50UI/kg of concentrated antihemophilic factors (or DDAVP if the patient is known to respond well to this medication).**
- Clotting factor replacement treatment should be provided before all other surgical interventions or invasive actions (puncture, suture, etc.).**
- The cardholders usual medication should be used wherever possible. If this treatment is not available, emergency treatment with an analogue should be provided.**
- For patients with a history of inhibitor production, it is imperative to contact the cardholder's physician from their hemophilia clinic.**
- For all problems relating to treatment, contact the cardholder's physician from their hemophilia clinic (contact details are provided on page 4).**

Association Française des Hémophiles
6, rue Alexandre Cabaret - 75239 Paris Cedex 15
Tél. : 01 45 67 71 67 - Fax : 01 45 67 85 44
e-mail : info@afh.asso.fr

Association Française des Hémophiles
Ministère de la Santé et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

Association Française des Hémophiles
6, rue Alexandre Cabaret - 75239 Paris Cedex 15
Tél. : 01 45 67 71 67 - Fax : 01 45 67 85 44
e-mail : info@afh.asso.fr

Carte de soins et d'urgence
Emergency Healthcare Card

Hémophilie
Hemophilia

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en facteur VIII ou IX de la coagulation.

Risque hémorragique
(Risk of hemorrhage)

Association Française des Hémophiles
Ministère de la Santé et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

Association Française des Hémophiles
6, rue Alexandre Cabaret - 75239 Paris Cedex 15
Tél. : 01 45 67 71 67 - Fax : 01 45 67 85 44
e-mail : info@afh.asso.fr

Pour toute information concernant la maladie, consulter :
(for further information on this disease)

- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
rubrique « hémophilie »
- > le réseau France Coag : www.francecoag.org
rubrique « urgence »
- > la Cometh (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des Maladies Hémorragiques constitutionnelles), association de professionnels, spécialistes des maladies hémorragiques constitutionnelles : www.cometh.net
- > l'Association Française des Hémophiles : www.afh.asso.fr

En cas de perte de la carte, prières de retourner ce document à son titulaire.
(If this card is lost, please return it to the cardholder).

Il est recommandé de conserver cette carte sur soi, avec la carte de groupe sanguin, elle est très utile en cas d'urgence.
Ce document a été établi par le Ministère de la Santé et des Solidarités, en concertation avec des professionnels de l'hémophilie et l'Association Française des Hémophiles.

Carte de soins et d'urgence
Emergency Healthcare Card

Hémophilie
Hemophilia

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en facteur VIII ou IX de la coagulation.

Risque hémorragique
(Risk of hemorrhage)

Association Française des Hémophiles
Ministère de la Santé et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

Association Française des Hémophiles
6, rue Alexandre Cabaret - 75239 Paris Cedex 15
Tél. : 01 45 67 71 67 - Fax : 01 45 67 85 44
e-mail : info@afh.asso.fr

phémie, les d'or

Les risques de complications :

En cas de complications : votre médecin traitant, un suivi médical en centre de traitement de l'hémophilie, thérapie et une activité physique adaptée à votre état de santé pour entretenir vos capacités, selon les prescriptions médicales. Si vous êtes exposés au travail et lors des déplacements, demandez l'avis de votre médecin. En cas de saignement, de traitements contre la grippe, de l'aspirine ou d'anti-inflammatoire (AINS), car ils augmentent le risque de saignement, demandez l'avis de votre médecin. En cas de saignement, de traitements contre la grippe, de l'aspirine ou d'anti-inflammatoire (AINS), car ils augmentent le risque de saignement, demandez l'avis de votre médecin. En cas de saignement, de traitements contre la grippe, de l'aspirine ou d'anti-inflammatoire (AINS), car ils augmentent le risque de saignement, demandez l'avis de votre médecin.

En cas de saignement :

En cas de saignement : votre médecin traitant, un suivi médical en centre de traitement de l'hémophilie, thérapie et une activité physique adaptée à votre état de santé pour entretenir vos capacités, selon les prescriptions médicales. Si vous êtes exposés au travail et lors des déplacements, demandez l'avis de votre médecin. En cas de saignement, de traitements contre la grippe, de l'aspirine ou d'anti-inflammatoire (AINS), car ils augmentent le risque de saignement, demandez l'avis de votre médecin.

- Organisez avec le médecin du travail les aménagements nécessaires pour faciliter votre traitement sur votre lieu de travail.
- 3. **Pour agir, en cas d'accident :**
 - **Signalez immédiatement à l'hôpital votre maladie,** indiquez les coordonnées du médecin du centre spécialisé d'hémophilie assurant votre suivi.
 - Pour raccourcir le délai d'un traitement d'urgence à l'hôpital, **apportez l'ordonnance et éventuellement, selon les recommandations de votre médecin, les produits anti-hémophiliques nécessaires.**
 - Organisez-vous afin de **pouvoir recevoir, le plus vite possible le traitement prescrit,** dès les premières douleurs ou symptômes, en cas de saignement ou de traumatisme et prenez l'avis de votre centre spécialisé pour préciser la durée du traitement.
 - **Devant tout signe inhabituel, consultez votre médecin traitant et demandez l'avis du médecin spécialiste.**
- 4. **En cas d'intervention chirurgicale ou de geste invasif (suture, extraction dentaire...):**
 - Il est impératif de **corriger la coagulation** par un traitement préalable. Le médecin du centre d'hémophilie vous conseillera à ce sujet.
 - Informez systématiquement l'anesthésiste et le chirurgien du risque hémorragique, **même si vous avez un déficit mineur en facteur VIII ou facteur IX, et même si vous ne saignez pas souvent.**

Pour toute information concernant la maladie, consultez :
(For further information on this disease)
> le site « Orphanet » : www.orpha.net
rubrique « hémophilie »
> l'Association Française des Hémophilies : www.afh.asso.fr



Association Française des Hémophilies
Association Française des Hémophilies
10 rue Alexandre Cabanel
75239 Paris Cedex 15
Tél. : 01 45 67 77 67

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.
Mai 2006

Informations et conseils

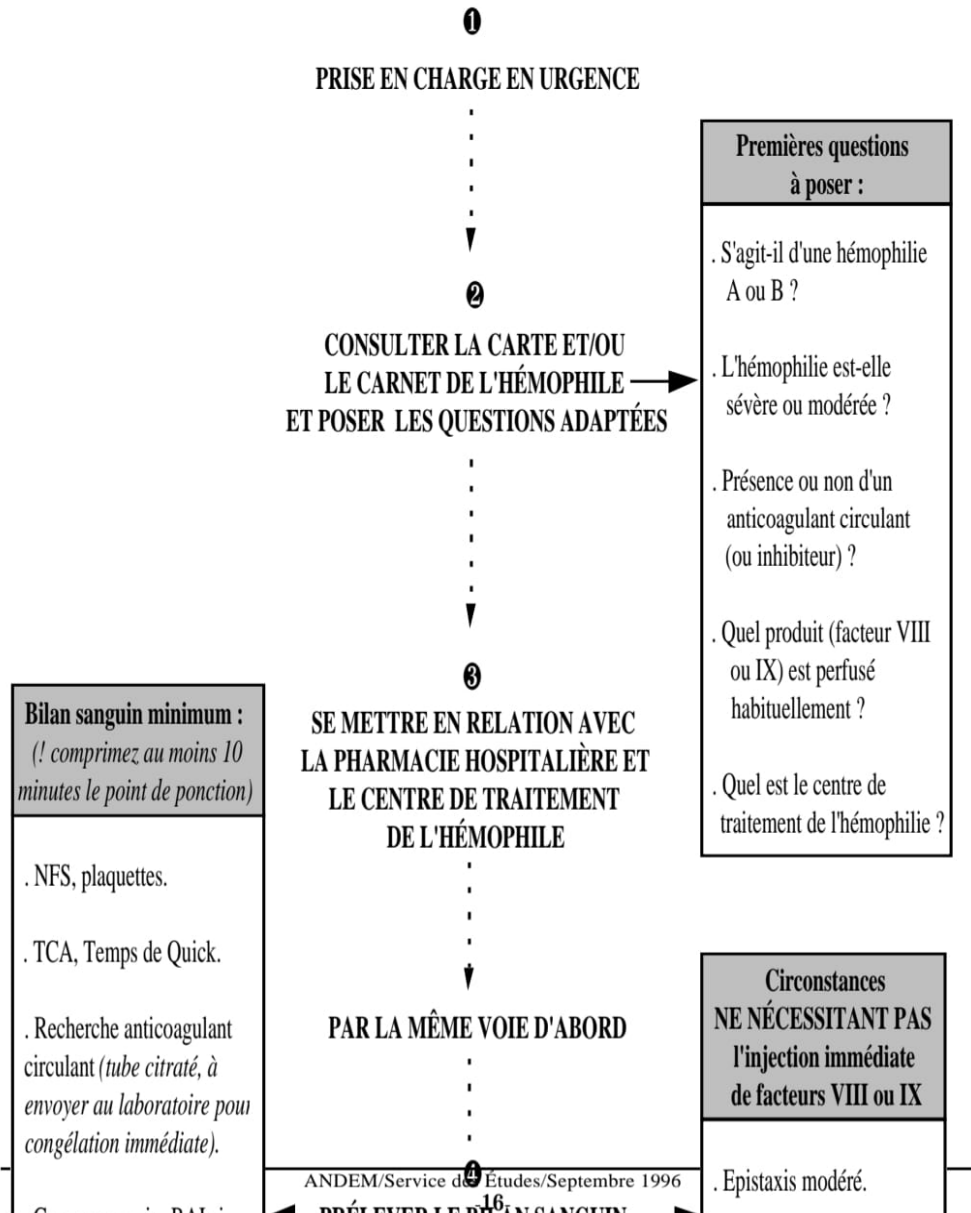
Hémophilie



Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

Annexe 6 :

**CONDUITE PRATIQUE DEVANT UN HÉMOPHILE
SUSPECT D'HÉMORRAGIE**



Annexe 7 :

Activity Category

1	1.5	2	2.5	3
Safe	Safe to moderate risk	Moderate risk	Moderate to dangerous risk	Dangerous

The following is the list of sports/physical activities with the related coding:

Activity	Category				
	1	1.5	2	2.5	3
Aerobics			2		
Archery	1				
Aquatics	1				
Badminton		1.5			
Baseball				2.5	
Basketball				2.5	
Bicycling		1.5			
Bicycle Motorcross (BMX)					3
Bowling			2		
Boxing					3
Canoeing				2.5	
CV Training Equipment					
• Elliptical Machine	1				
• Rowing Machine		1.5			
• Ski Machine		1.5			
• Stationary Bike	1				
• Stepper			2		
• Treadmill		1.5			
Cheerleading				2.5	
Circuit Training		1.5			
Dance			2		
Diving/Competitive					3
Diving/Recreational			2		
Exercise Classes					
• Body Sculpting		1.5			
• Cardio Kick-Boxing			2		
• Physioball		1.5			
• Spinning		1.5			
Fishing	1				
Football					3
Frisbee	1				
Frisbee Golf		1.5			
Ultimate Frisbee			2		
Golf	1				
Gymnastics				2.5	
Hiking	1				
Hockey (Field, Ice, Street)					3
Horseback Riding				2.5	
Ice-Skating				2.5	



***REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

1. https://qspace.library.queensu.ca/bitstream/handle/1974/13835/Young_Jane_E_201511_MSc.pdf?sequence=1) - Recherche Google [Internet]. [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=\(https%3A%2F%2Fqspace.library.queensu.ca%2Fbitstream%2Fhandle%2F1974%2F13835%2FYoung_Jane_E_201511_MSc.pdf%3Fsequence%3D1\)&oq=\(https%3A%2F%2Fqspace.library.queensu.ca%2Fbitstream%2Fhandle%2F1974%2F13835%2FYoung_Jane_E_201511_MSc.pdf%3Fsequence%3D1\)&aqs=chrome..69i57.1789j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=(https%3A%2F%2Fqspace.library.queensu.ca%2Fbitstream%2Fhandle%2F1974%2F13835%2FYoung_Jane_E_201511_MSc.pdf%3Fsequence%3D1)&oq=(https%3A%2F%2Fqspace.library.queensu.ca%2Fbitstream%2Fhandle%2F1974%2F13835%2FYoung_Jane_E_201511_MSc.pdf%3Fsequence%3D1)&aqs=chrome..69i57.1789j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8)

2. L'HEMOPHILIE AU MAROC [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:cY6rtCI8vHcJ:ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/1298/M0602008.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy+%&cd=16&hl=ar&ct=clnk&gl=ma>

3. abu al qasim – Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=abu+al+qasim&sxsrf=APq-WBvSrKyJXk0RNJzA89bZgrB9OihKeQ:1647174738763&tbm=isch&source=iu&ictx=1&vet=1&fir=ocJ_bx8AJ6rnBM%252CGiLCN8i1v7WuFM%252C_%253BvBjzivWmligtHM%252Cwwoqrjz1ISb1dM%252C_%253BYQfxEeiS_Y2ECM%252CnOuPAs0K8bEuUM%252C_%253BRdloiNf19sgNbM%252CJQuXGVExydMr8M%252C_%253BJmEPmIogdHPWqM%252C4kOK9rH7-H8gMM%252C_%253B7IDquHhjSCg3cM%252CcZfKGQnD_zhMdM%252C_%253BcAQY9tUACoi2eM%252C_JRMBm0wMu_uTM%252C_%253BhMmA4BJeOy8sWM%252C2yBCSH5EiiBsDM%252C_&usg=AI4_-kR-eYRPXlCbM5w9WNVHiET9qcf3lQ&sa=X&ved=2ahUKEwiBj7-JjMP2AhWPzqQKHb3qBuUQ_h16BAgnEAE#imgsrc=ocJ_bx8AJ6rnBM

4. 20ème siècle de l'hémophilie – Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=20%C3%A8me+si%C3%A8cle+de+l%27h%C3%A9mophilie&tbm=isch&ved=2ahUKEwj1-OyfjcP2AhUUCWMBHWG3ATYQ2->

cCegQIABAA&oq=20%C3%A8me+si%C3%A8cle+de+l%27h%C3%A9mophilie&gs_lcp=CgNpbWcQAzoKCCMQ7wMQ6gIQJzoFCAAQgAQ6CAgAEIAEELEDOgYIABAFEB46CwgAEIAEELEDEIMBOgQIABAYOgYIABAKEBg6BAgAEB46BggAEAgQHICDDFjcnwJgoKgCaARwAHgEgAGKBogB4DqSAQ8wLjE4LjExLjMuMS4wLjGYAQcQAQGqAQnd3Mtd2l6LWltZ7ABCsABAQ&scient=img&ei=juUtYvX5BJSSjLsP4e6GsAM&bih=722&biw=1519&hl=fr#imgrc=BWkdpNzf6JMtgm

5. maladie des rois hémophilie – Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022].
Disponible sur:
https://www.google.com/search?q=maladie+des+rois+h%C3%A9mophilie&tbm=isch&chips=q:maladie+des+rois+h%C3%A9mophilie,online_chips:reine+victoria:DpQuYnCD4Oc%3D&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjo2IycjcP2AhVNXcAKHe5JC7cQ4IYoAHoECAEQHQ&biw=1519&bih=722#imgrc=5-CDcGIulA6TsM&imgdii=GAljAjcIcxA_EM
6. these259-19.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur:
<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these259-19.pdf>
7. Hémophilie - Qu'est ce que c'est? [Internet]. Figaro Santé. [cité 13 mars 2022].
Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/hemophilie/quest-ce-que-cest>
8. Hémophilie : symptômes, traitement, définition [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.docteurlic.com/maladie/hemophilie.aspx>
9. Masson E. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/724256/les-anticorps-antihfviii-et-antihfix>
10. Payne A, Miller C, Kelly F, et al. The CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP) Mutation List 2013:34, E2382–E2392 . - Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur:
[https://www.google.com/search?q=Payne+A%2C+Miller+C%2C+Kelly+F%2C+et+al.+The+CDC+Hemophilia+A+Mutation+Project+\(CHAMP\)+Mutation+List+2013](https://www.google.com/search?q=Payne+A%2C+Miller+C%2C+Kelly+F%2C+et+al.+The+CDC+Hemophilia+A+Mutation+Project+(CHAMP)+Mutation+List+2013)

%3A34%2C+E2382%E2%80%93E2392+.&oq=Payne+A%2C+Miller+C%2C+Kell
y+F%2C+et+al.+The+CDC+Hemophilia+A+Mutation+Project+(CHAMP)+Mutatio
n+List+2013%3A34%2C+E2382%E2%80%93E2392+.&aqs=chrome.0.69i59.1542j
0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8

11. . Schved J-F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC -
Hématologie. 2008;3(2):1□14. - Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022].
Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=.+Schved+J-F.+H%C3%A9mophilie+%3A+physiopathologie+et+bases+mol%C3%A9culaires.+EMC+-+H%C3%A9matologie.+2008%3B3\(2\)%3A1%E2%80%9114.&oq=.+Schved+J-F.+H%C3%A9mophilie+%3A+physiopathologie+et+bases+mol%C3%A9culaires.+EMC+-+H%C3%A9matologie.+2008%3B3\(2\)%3A1%E2%80%9114.+&aqs=chrome..69i57.1384j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=.+Schved+J-F.+H%C3%A9mophilie+%3A+physiopathologie+et+bases+mol%C3%A9culaires.+EMC+-+H%C3%A9matologie.+2008%3B3(2)%3A1%E2%80%9114.&oq=.+Schved+J-F.+H%C3%A9mophilie+%3A+physiopathologie+et+bases+mol%C3%A9culaires.+EMC+-+H%C3%A9matologie.+2008%3B3(2)%3A1%E2%80%9114.+&aqs=chrome..69i57.1384j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8)

12. Peyvandi, F. et al. Geneticdiagnosis of haemophilia and otherinheritedbleedingdisorders.
J. World Fed. Hemoph. 12 Suppl 3, 82–89 (2006). - Recherche Google [Internet].
[cité 13 mars 2022]. Disponible sur:
[https://www.google.com/search?q=Peyvandi%2C+F.+et+al.+Geneticdiagnosis+of+h
aemophilia+and+otherinheritedbleedingdisorders.+J.+World+Fed.+Hemoph.+12+Su
ppl+3%2C+82%E2%80%9389+%282006%29.+&sxsrf=APq-
WBsGNDfdisbAD9G51tcG5xQDyYe3Ug%3A1647177697123&ei=4e8tYrGMB7
WB9u8Py6S3oA0&ved=0ahUKEwjxgJOMI8P2AhW1gP0HHUvSDdQQ4dUDCA4
&uact=5&oq=Peyvandi%2C+F.+et+al.+Geneticdiagnosis+of+haemophilia+and+oth
erinheritbleedingdisorders.+J.+World+Fed.+Hemoph.+12+Suppl+3%2C+82%E2
%80%9389+%282006%29.+&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjE
OoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
cyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgj
EOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
dKBAhBGABKBAhG
GABQoxBYoxBgvxpoAXABeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAA
QE&scient=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=Peyvandi%2C+F.+et+al.+Geneticdiagnosis+of+h
aemophilia+and+otherinheritedbleedingdisorders.+J.+World+Fed.+Hemoph.+12+Su
ppl+3%2C+82%E2%80%9389+%282006%29.+&sxsrf=APq-
WBsGNDfdisbAD9G51tcG5xQDyYe3Ug%3A1647177697123&ei=4e8tYrGMB7
WB9u8Py6S3oA0&ved=0ahUKEwjxgJOMI8P2AhW1gP0HHUvSDdQQ4dUDCA4
&uact=5&oq=Peyvandi%2C+F.+et+al.+Geneticdiagnosis+of+haemophilia+and+oth
erinheritbleedingdisorders.+J.+World+Fed.+Hemoph.+12+Suppl+3%2C+82%E2
%80%9389+%282006%29.+&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjE
OoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgj
EOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
dKBAhBGABKBAhG
GABQoxBYoxBgvxpoAXABeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAA
QE&scient=gws-wiz)

13. World Federation of Hemophilia Le diagnostic du statut de porteuse. Disponible sur
(<http://www.wfh.org/fr/abd/carriers/porteuses-le-diagnostic-de-statut-de-porteuse>.)

(consulté le : 18/05/2019 - Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022].

Disponible sur:

https://www.google.com/search?q=World+Federation+of+Hemophilia+Le+diagnostic+du+statut+de+porteuse.+Disponible+sur+%28http%3A%2F%2Fwww.wfh.org%2Ffr%2Fabd%2Fcarriers%2Fporteuses-le-diagnostic-de-statut-de-porteuse.%29+%28consult%C3%A9+le%2018%2F05%2F2019&sxrf=APq-WBbn3wcZTfC-Xy9a8YT7MObrEoCGSw%3A1647177883897&ei=m_AtYqOhNseC9u8Px5aPiAI&ved=0ahUKEWjj2prll8P2AhVHgf0HHUfLayEQ4dUDCA4&uact=5&oq=World+Federation+of+Hemophilia+Le+diagnostic+du+statut+de+porteuse.+Disponible+sur+%28http%3A%2F%2Fwww.wfh.org%2Ffr%2Fabd%2Fcarriers%2Fporteuses-le-diagnostic-de-statut-de-porteuse.%29+%28consult%C3%A9+le%2018%2F05%2F2019&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQ0Q9Y0Q9gjiJoAXABeACAAQCIAQCSAQCYAQCAQgAQKwAQRAAQE&sclient=gws-wiz

14. Transmission de l'hémophilie selon le mode lié à l'X. Site de l'Association Française d'Hémophiles (www.afh.asso.fr) – Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022].

Disponible sur:

[https://www.google.com/search?q=Transmission+de+l%E2%80%99h%C3%A9mophilie+selon+le+mode+li%C3%A9+à+l%E2%80%99X.+Site+de+l%E2%80%99Association+Française+d%E2%80%99Hémophiles+\(www.afh.asso.fr\)&sxrf=APq-WBuQbzb5HiQ9EPRLfUwk-kropd9d9A:1647178351984&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiJr7TEmcP2AhW1IP0HHbMODmEQ_AUoAnoECAEQBA&biw=1536&bih=664&dpr=1.25#imgsrc=A7VMaz4dFeFlIM](https://www.google.com/search?q=Transmission+de+l%E2%80%99h%C3%A9mophilie+selon+le+mode+li%C3%A9+à+l%E2%80%99X.+Site+de+l%E2%80%99Association+Française+d%E2%80%99Hémophiles+(www.afh.asso.fr)&sxrf=APq-WBuQbzb5HiQ9EPRLfUwk-kropd9d9A:1647178351984&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwiJr7TEmcP2AhW1IP0HHbMODmEQ_AUoAnoECAEQBA&biw=1536&bih=664&dpr=1.25#imgsrc=A7VMaz4dFeFlIM)

15. pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf
16. Minhas HL, Giangrande PL. Presentation of severe haemophilia--a role for accident and emergency doctors? *Emerg Med J* 2001;18(4):246-9. - Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Minhas+HL,+Giangrande+PL.+Presentation+of+severe+haemophilia--a+role+for+accident+and+emergency+doctors?+Emerg+Med+J+2001;18%284%29:246-9.&source=lmns&bih=664&biw=1536&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjThNjTncP2AhXaO8AKHZbnCEEQ_AUoAHoECAEQAA
17. Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009;15(3):665-75. - Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Aznar+JA%2C+Lucia+F%2C+Abad-Franch+L%2C+et+al.+Haemophilia+in+Spain.+Haemophilia+2009%3B15\(3\)%3A665-75.&oq=Aznar+JA%2C+Lucia+F%2C+Abad-Franch+L%2C+et+al.+Haemophilia+in+Spain.+Haemophilia+2009%3B15\(3\)%3A665-75.&aqs=chrome..69i57.1141j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Aznar+JA%2C+Lucia+F%2C+Abad-Franch+L%2C+et+al.+Haemophilia+in+Spain.+Haemophilia+2009%3B15(3)%3A665-75.&oq=Aznar+JA%2C+Lucia+F%2C+Abad-Franch+L%2C+et+al.+Haemophilia+in+Spain.+Haemophilia+2009%3B15(3)%3A665-75.&aqs=chrome..69i57.1141j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
18. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002;141(4):548- 52. - Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Chambost+H%2C+Gaboulaud+V%2C+Coatmelec+B%2C+Rafowicz+A%2C+Schneider+P%2C+Calvez+T.+What+factors+influence+the+age+at+diagnosis+of+hemophilia%3F+Results+of+the+French+hemophilia+cohort.+J+Pediatr+2002%3B141%284%29%3A548-52.&bih=1106&biw=1519&hl=fr&sxsrf=APq-WBtPeMbWBDJYhg0bjt4-HrqA7qTUow%3A1647179463744&ei=x_YtYsr8LJmW9u8P14m4yA4&ved=0ahU

WBvhQQiCjTigAq2Kluc_5ecwtk4Agw%3A1647180609095&ei=QfstYoGiBdmT9
u8Puby_0Ak&ved=0ahUKEwjBxtf4ocP2AhXZif0HHTneD5oQ4dUDCA4&uact=5
&oq=Benson+G%2C+Auerswald+G%2C+Dolan+G%2C+et+al.+Diagnosis+and+ca
re+of+patients+with+mild+haemophilia%3A+practical+recommendations+for+clini
cal+management.+Blood+Transfus+2017%3A1-
9&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcy
BwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
yBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdBKBAhBGABKBAhGGABQwQtYwQtgqRVoAX
AAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz

21. Borhany M, Fatima N, Abid M, Shamsi T, Othman M. Application of the ISTH bleeding score in hemophilia. *Transfus Apher Sci* 2018;57(4):556-560. - Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Borhany+M%2C+Fatima+N%2C+Abid+M%2C+Shamsi+T%2C+Othman+M.+Application+of+the+ISTH+bleeding+score+in+hemo+philia.+Transfus+Apher+Sci+2018%3B57%284%29%3A556-560.&sxsrf=APq-WBt4o9Xg7tGUxZ6ooYNy8cdGe_5rLg%3A1647179917406&ei=jfgtYoSsGNGB9u8PzZyBsAk&ved=0ahUKEwjEpu6un8P2AhXRgP0HHU1OAJYQ4dUDCA4&uact=5&oq=Borhany+M%2C+Fatima+N%2C+Abid+M%2C+Shamsi+T%2C+Othman+M.+Application+of+the+ISTH+bleeding+score+in+hemophilia.+Transfus+Apher+Sci+2018%3B57%284%29%3A556-560.&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdBKBAhBGABKBAhGGABQvQ1YvQ1g-xZoAXABeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=Borhany+M%2C+Fatima+N%2C+Abid+M%2C+Shamsi+T%2C+Othman+M.+Application+of+the+ISTH+bleeding+score+in+hemo+philia.+Transfus+Apher+Sci+2018%3B57%284%29%3A556-560.&sxsrf=APq-WBt4o9Xg7tGUxZ6ooYNy8cdGe_5rLg%3A1647179917406&ei=jfgtYoSsGNGB9u8PzZyBsAk&ved=0ahUKEwjEpu6un8P2AhXRgP0HHU1OAJYQ4dUDCA4&uact=5&oq=Borhany+M%2C+Fatima+N%2C+Abid+M%2C+Shamsi+T%2C+Othman+M.+Application+of+the+ISTH+bleeding+score+in+hemophilia.+Transfus+Apher+Sci+2018%3B57%284%29%3A556-560.&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdBKBAhBGABKBAhGGABQvQ1YvQ1g-xZoAXABeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz)

22. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools? *Haemophilia* 2008;14(3):415-22. - Recherche Google [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=Tosetto+A%2C+Castaman+G%2C+Rodeghiero+>

Hh7_UPyNyTqAM&ved=0ahUKEwjqr8G9mcT2AhWR8LsIHUjuBDUQ4dUDCA4
 &uact=5&oq=James+PD%2C+Mahlangu+J%2C+Bidlingmaier+C%2C+et+al.+Eval
 uation+of+the+utility+of+the+ISTH-
 BAT+in+haemophilia+carriers%3A+a+multinational+study.+Haemophilia+2016%3
 B22%286%29%3A912-
 918&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
 cyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCE
 CcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdBABhBGABKBAhGGABQ6gxY6gXg2xhoAX
 AAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz

26. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF, Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol* 2015;170(2):223-8 - Recherche Google [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Paroskie+A%2C+Gailani+D%2C+DeBaun+MR%2C+Sidonio+RF%2C+Jr.+A+cross-sectional+study+of+bleeding+phenotype+in+haemophilia+A+carriers.+Br+J+Haematol+2015%3B170%282%29%3A223-8&sxsrf=APq-WBuv8nfU9n0MrVrdVttVJ4DurCLxYg%3A1647183932104&ei=PAGuYpv3BfXk7_UPopSmmAU&ved=0ahUKEwibhZyprsP2AhV18rsIHSKKCVMQ4dUDCA4&uact=5&oq=Paroskie+A%2C+Gailani+D%2C+DeBaun+MR%2C+Sidonio+RF%2C+Jr.+A+cross-sectional+study+of+bleeding+phenotype+in+haemophilia+A+carriers.+Br+J+Haematol+2015%3B170%282%29%3A223-8&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdBABhBGABKBAhGGABQ8A9Y8A9gyRhoAXAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=Paroskie+A%2C+Gailani+D%2C+DeBaun+MR%2C+Sidonio+RF%2C+Jr.+A+cross-sectional+study+of+bleeding+phenotype+in+haemophilia+A+carriers.+Br+J+Haematol+2015%3B170%282%29%3A223-8&sxsrf=APq-WBuv8nfU9n0MrVrdVttVJ4DurCLxYg%3A1647183932104&ei=PAGuYpv3BfXk7_UPopSmmAU&ved=0ahUKEwibhZyprsP2AhV18rsIHSKKCVMQ4dUDCA4&uact=5&oq=Paroskie+A%2C+Gailani+D%2C+DeBaun+MR%2C+Sidonio+RF%2C+Jr.+A+cross-sectional+study+of+bleeding+phenotype+in+haemophilia+A+carriers.+Br+J+Haematol+2015%3B170%282%29%3A223-8&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdBABhBGABKBAhGGABQ8A9Y8A9gyRhoAXAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz)

27. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(2):196-200. - Recherche Google [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur:

3w5g2hpoAXAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&scient
=gws-wiz

38. [www.anpgm.fr.](https://www.google.com/search?q=www.anpgm.fr.&bih=664&biw=1536&hl=fr&sxsrf=APq-WBsbFb30FV2WtB5cnzdYeznp9FEpgA%3A1647219840897&ei=gJQuYqutNoCP9u8PsdmRqAM&ved=0ahUKEwir7e6LtMT2AhWAh_0HHbFsBDUQ4dUDCA4&uact=5&oq=www.anpgm.fr.&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAM6BwgjEOoCECc6BAgAEdKBAhBGABKBAhGGABQ9Q9Yh35gkosBaANwAngAgAHaCIgB2giSAQM3LTGYAQCgAQGgAQKwAQrIAQjAAQE&scient=gws-wiz) - Recherche Google [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur:
https://www.google.com/search?q=www.anpgm.fr.&bih=664&biw=1536&hl=fr&sxsrf=APq-WBsbFb30FV2WtB5cnzdYeznp9FEpgA%3A1647219840897&ei=gJQuYqutNoCP9u8PsdmRqAM&ved=0ahUKEwir7e6LtMT2AhWAh_0HHbFsBDUQ4dUDCA4&uact=5&oq=www.anpgm.fr.&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAM6BwgjEOoCECc6BAgAEdKBAhBGABKBAhGGABQ9Q9Yh35gkosBaANwAngAgAHaCIgB2giSAQM3LTGYAQCgAQGgAQKwAQrIAQjAAQE&scient=gws-wiz
39. Chauvet D. Évaluation de la prise en charge des patients hémophiles et des patients atteints de la maladie de Willebrand dans les services d'urgences pédiatriques et adultes d'Aquitaine: état des lieux. :103.
40. Napolitano M, Kessler CM. 3 - Hemophilia A and Hemophilia B. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, Streiff MB, Garcia DA, éditeurs. Consultative Hemostasis and Thrombosis (Fourth Edition) [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2019 [cité 16 mars 2022]. p. 39-58. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323462020000030>
41. Negre I. Rôle des équipes douleur dans la prise en charge des patients hémophiles./ Douleurs 2018;19:63-70. - Recherche Google [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur:
https://www.google.com/search?q=Negre+I.+R%C3%B4le+des+%C3%A9quipes+douleur+dans+la+prise+en+charge+des+patients+h%C3%A9mophiles.%2F+Douleurs+2018%3B19%3A63-70.&bih=1336&biw=1519&hl=fr&sxsrf=APq-WBsbFb30FV2WtB5cnzdYeznp9FEpgA%3A1647219840897&ei=gJQuYqutNoCP9u8PsdmRqAM&ved=0ahUKEwir7e6LtMT2AhWAh_0HHbFsBDUQ4dUDCA4&uact=5&oq=Negre+I.+R%C3%B4le+des+%C3%A9quipes+douleur+dans+la+prise+en+charge+des+patients+h%C3%A9mophiles.%2F+Douleurs+2018%3B19%3A63-70.&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcYBwgjEOoCECcYBwgjEOoCECc

yBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
 cyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQ9A9Y9A9guhxoAX
 ABeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&scient=gws-wiz

42. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, et al. Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(8):845-854. - Recherche Google [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur:

https://www.google.com/search?q=Auerswald+G%2C+Dolan+G%2C+Duffy+A%2C+et+al.+Pain+and+pain+management+in+haemophilia.+Blood+Coagul+Fibrinolysis+2016%3B27%28%29%3A845-854.&bih=1386&biw=1519&hl=fr&sxsrf=APq-WBtFN0QaJFCGOxGgHqWGek8nNoCZpw%3A1647220052154&ei=VJUuYqX5CI_c7_UP3aux0AE&ved=0ahUKEwil88zwtMT2AhUP7rsIHD1VDBoQ4dUDCA4&uact=5&oq=Auerswald+G%2C+Dolan+G%2C+Duffy+A%2C+et+al.+Pain+and+pain+management+in+haemophilia.+Blood+Coagul+Fibrinolysis+2016%3B27%28%29%3A845-

854.&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCE
 CcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCE
 ECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQjxNYjxNgmx1o
 AnAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&scient=gws-wiz

43. CPG haemophilia 201119.pdf [Internet]. [cité 16 mars 2022]. Disponible sur:

<https://www.moh.gov.my/moh/resources/penerbitan/CPG/CPG%20haemophilia%20201119.pdf>

44. World Federation of Haemophilia. Guidelines for the Management of Haemophilia (2nd edition). Montréal: Blackwell Publishing Ltd; 2012 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur:

[https://www.google.com/search?q=World+Federation+of+Haemophilia.+Guidelines+for+the+Management+of+Haemophilia+\(2nd+edition+\).+Montr%C3%A9al%3A+Blackwell+Publishing+Ltd%3B+2012&oq=World+Federation+of+Haemophilia.+Guidelines+for+the+Management+of+Haemophilia+\(2nd+edition+\).+Montr%C3%A9](https://www.google.com/search?q=World+Federation+of+Haemophilia.+Guidelines+for+the+Management+of+Haemophilia+(2nd+edition+).+Montr%C3%A9al%3A+Blackwell+Publishing+Ltd%3B+2012&oq=World+Federation+of+Haemophilia.+Guidelines+for+the+Management+of+Haemophilia+(2nd+edition+).+Montr%C3%A9)

al%3A+Blackwell+Publishing+Ltd%3B+2012&aqs=chrome..69i57.1598j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8

45. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A. Practice guidelines for the molecular diagnosis of Haemophilia A. (Available at: <http://www.ukhcdo.org/docs/Haemophilia%20A%20BPG%20revision%20Sept%202011%20APPROVED.pdf>) - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?q=Keeney+S%2C+Mitchell+M%2C+Goodeve+A.+Practice+guidelines+for+the+molecular+diagnosis+of+Haemophilia+A.++\(Available+at%3A+http%3A%2F%2Fwww.ukhcdo.org%2Fdocs%2FHaemophilia%2520+A%2520BPG%2520revision%2520Sept%25202011%2520APPROVED.pdf\)&oq=Keeney+S%2C+Mitchell+M%2C+Goodeve+A.+Practice+guidelines+for+the+molecular+diagnosis+of+Haemophilia+A.++\(Available+at%3A+http%3A%2F%2Fwww.ukhcdo.org%2Fdocs%2FHaemophilia%2520+A%2520BPG%2520revision%2520Sept%25202011%2520APPROVED.pdf\)&aqs=chrome..69i57.1012j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Keeney+S%2C+Mitchell+M%2C+Goodeve+A.+Practice+guidelines+for+the+molecular+diagnosis+of+Haemophilia+A.++(Available+at%3A+http%3A%2F%2Fwww.ukhcdo.org%2Fdocs%2FHaemophilia%2520+A%2520BPG%2520revision%2520Sept%25202011%2520APPROVED.pdf)&oq=Keeney+S%2C+Mitchell+M%2C+Goodeve+A.+Practice+guidelines+for+the+molecular+diagnosis+of+Haemophilia+A.++(Available+at%3A+http%3A%2F%2Fwww.ukhcdo.org%2Fdocs%2FHaemophilia%2520+A%2520BPG%2520revision%2520Sept%25202011%2520APPROVED.pdf)&aqs=chrome..69i57.1012j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Rattray+B%2C+Nugent+DJ%2C+Young+G.+Celecoxib+in+the+treatment+of+haemophilic+synovitis%2C+target+joints%2C+and+pain+in+adults+and+children+with+haemophilia.+Haemophilia.+2006%3B12%285%29%3A514-517&sxsrf=APq-WBtD9aBXog1zA_AmEJ8S-zmk1hLsgg%3A1647524907912&ei=KzwzYu6PN_uV9u8Pk_2MIA&ved=0ahUKEwii0ZPHpM32AhX7iv0HHZM-AwQQ4dUDCA4&uact=5&oq=Rattray+B%2C+Nugent+DJ%2C+Young+G.+Celecoxib+in+the+treatment+of+haemophilic+synovitis%2C+target+joints%2C+and+pain+in+adults+and+children+with+haemophilia.+Haemophilia.+2006%3B12%285%29%3A514-

alpha+and+cytotoxic+T-lymphocyte+antigen-
4+genes+on+inhibitor+development+in+severe+hemophilia+A.+J+Thromb+Haemo
st.+2009%3B7%3A2006%E2%80%932015&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEO
oCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjE
OoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAh
BGABKBAhGGABQtqQBWLakAWCargFoAnAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCg
AQQgAQKwAQrAAQE&scient=gws-wiz

54. Viel KR, Ameri A, Abshire TC, et al. Inhibitors of factor VIII in black patients with hemophilia. *N Engl J Med.* 2009;360:1618–1627 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur:

https://www.google.com/search?q=Viel+KR%2C+Ameri+A%2C+Abshire+TC%2C+et+al.+Inhibitors+of+factor+VIII+in+black+patients+with+hemophilia.+N+Engl+J+Med.+2009%3B360%3A1618%E2%80%931627&sxsrf=APq-WBvcT7c0E5_SF2XB4YcydeLViiJ9uQ%3A1647531104218&ei=YFQzYv3yDM7-7_UP59WC4Ao&ved=0ahUKEwj9ouTRu832AhVO_7sIHeeqAKwQ4dUDCA4&ua ct=5&oq=Viel+KR%2C+Ameri+A%2C+Abshire+TC%2C+et+al.+Inhibitors+of+factor+VIII+in+black+patients+with+hemophilia.+N+Engl+J+Med.+2009%3B360%3A1618%E2%80%931627&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGA BQyQpYyQpgzBNoAXAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQQgAQKwAQrAAQE&scient=gws-wiz

55. Lillicrap D, Fijnvandraat K, Santagostino E. Inhibitors - genetic and environmental factors. *Haemophilia.* 2014;20(suppl 4):87–93 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur:

<https://www.google.com/search?q=Lillicrap+D%2C+Fijnvandraat+K%2C+Santagostino+E.+Inhibitors+-+genetic+and+environmental+factors.+Haemophilia.+2014%3B20%28suppl+4%29%3A87%E2%80%9393&sxsrf=APq->

EOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQtQpYtQpg
8h5oAXAAeACAAQCIAQCQAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-
wiz

64. Hay CR, Di Michele DM. International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335–1344 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022].

Disponible sur:

[https://www.google.com/search?q=Hay+CR%2C+Di+Michele+DM.+International+Immune+Tolerance+Study.+The+principal+results+of+the+International+Immune+Tolerance+Study%3A+a+randomized+dose+comparison.+Blood.+2012%3B119%286%29%3A1335%E2%80%931344&sxsrf=APq-WBtYR03FNExDhpRcc2U8gZTmUUaqQA%3A1647531979585&ei=y1czYrzkIoWZlwSR2q2YAQ&ved=0ahUKEwj89Zfzvs32AhWFzIUKHRFtCxMQ4dUDCA4&oq=Hay+CR%2C+Di+Michele+DM.+International+Immune+Tolerance+Study.+The+principal+results+of+the+International+Immune+Tolerance+Study%3A+a+randomized+dose+comparison.+Blood.+2012%3B119%286%29%3A1335%E2%80%931344&gs_lcp=Cgnd3Mtd2l6EAwyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQ4hlY4hlgpyIoAnABeACAAQCIAQCQAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=Hay+CR%2C+Di+Michele+DM.+International+Immune+Tolerance+Study.+The+principal+results+of+the+International+Immune+Tolerance+Study%3A+a+randomized+dose+comparison.+Blood.+2012%3B119%286%29%3A1335%E2%80%931344&sxsrf=APq-WBtYR03FNExDhpRcc2U8gZTmUUaqQA%3A1647531979585&ei=y1czYrzkIoWZlwSR2q2YAQ&ved=0ahUKEwj89Zfzvs32AhWFzIUKHRFtCxMQ4dUDCA4&oq=Hay+CR%2C+Di+Michele+DM.+International+Immune+Tolerance+Study.+The+principal+results+of+the+International+Immune+Tolerance+Study%3A+a+randomized+dose+comparison.+Blood.+2012%3B119%286%29%3A1335%E2%80%931344&gs_lcp=Cgnd3Mtd2l6EAwyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQ4hlY4hlgpyIoAnABeACAAQCIAQCQAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz)

65. Di Michele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost*. 2002;87:52–57 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur:

https://www.google.com/search?q=Di+Michele+DM%2C+Kroner+BL.+The+North+American+Immune+Tolerance+Registry%3A+practices%2C+outcomes%2C+outcome+predictors.+Thromb+Haemost.+2002%3B87%3A52%E2%80%9357&sxsrf=APq-WBug_MjqKcnc7Hnm4WK6NkBJj9TUEA%3A1647532335060&ei=L1kzYoSpA5XfkWdIIBg&ved=0ahUKEwjE_NicwM32AhWV76QKHR0KAAwQ4dUDCA4&

GABQ9Q9Y9Q9gnCFoAnAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrA
AQE&scient=gws-wiz

71. Sanada Y, Urahashi T, Ihara Y, et al. Liver transplantation for a pediatric patient with hemophilia B. *Pediatr Transplant.* 2012;16:193–195 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur:
https://www.google.com/search?q=Sanada+Y%2C+Urahashi+T%2C+Ihara+Y%2C+et+al.+Liver+transplantation+for+a+pediatric+patient+with+hemophilia+B.+Pediatr+Transplant.+2012%3B16%3A193%E2%80%93195&sxsrf=APq-WBsHcg40l2xYn3J0VTBRAsqonZOCg%3A1647533020285&ei=3FszYqvVEKOAi-gP1Ni9QA&ved=0ahUKEwirs7fjws32AhUjwAIHHVRsDwgQ4dUDCA4&oq=Sanada+Y%2C+Urahashi+T%2C+Ihara+Y%2C+et+al.+Liver+transplantation+for+a+pediatric+patient+with+hemophilia+B.+Pediatr+Transplant.+2012%3B16%3A193%E2%80%93195&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAxKBhBGABKBAhGGABQAFgAYABoAHAAeACAAQCIAQCSAQCYAQA&scient=gws-wiz
72. Ironside JW. Variant Creutzfeldt–Jakob disease. *Haemophilia.* 2010;16:175–180 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur:
https://www.google.com/search?q=Ironside+JW.+Variant+Creutzfeldt%E2%80%93Jakob+disease.+Haemophilia.+2010%3B16%3A175%E2%80%93180&sxsrf=APq-WBsMVWCRH4qZePdRpde_EOlvon6CWw%3A1647533167408&ei=b1wzYr7vF4O7qtsP9MSuyAg&ved=0ahUKEwj-4sqpw832AhWDnWoFHXSic4kQ4dUDCA4&uact=5&oq=Ironside+JW.+Variant+Creutzfeldt%E2%80%93Jakob+disease.+Haemophilia.+2010%3B16%3A175%E2%80%93180&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAM6BwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGA BQpRVYpRVgnx1oAnABeACAAb0BiAG9AZIBAzAuMZgBAKABAaABArABCsABAQ&scient=gws-wiz
73. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia.* 2017;23(1):11-24 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible

+406&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAwyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCE
CcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCE
ECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQ_g5Y_g5g-
iNoAnAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-
wiz

75. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):319-325 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=de+Moerloose+P%2C+Fischer+K%2C+Lambert+T%2C+et+al.+Recommendations+for+assessment%2C+monitoring+and+follow-up+of+patients+with+haemophilia.+Haemophilia.+2012%3B18%283%29%3A319-325&sxsrf=APq-WBtU-SV7UOe0wKZyNGrwgOIRc56Vfw%3A1647533901696&ei=TV8zYoqPKsqelwS Zu4uY AQ&ved=0ahUKEwjK6dyHxs32AhVKz4UKHZndAhMQ4dUDCA4&oq=de+Moerloose+P%2C+Fischer+K%2C+Lambert+T%2C+et+al.+Recommendations+fo+r+assessment%2C+monitoring+and+follow-up+of+patients+with+haemophilia.+Haemophilia.+2012%3B18%283%29%3A319-325&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAwyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC cyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCE CcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQnQ5YnQ5g_x5oA nAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz

76. Oymak Y, Yildirim AT, Yaman Y, et al. The effectiveness of tools for monitoring hemophilic arthropathy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(2):e80-85 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=Oymak+Y%2C+Yildirim+AT%2C+Yaman+Y%2C+et+al.+The+effectiveness+of+tools+for+monitoring+hemophilic+arthropathy.+J+Pediatr+Hematol+Oncol.+2015%3B37%282%29%3Ae80-85&sxsrf=APq-WBv1c1a_UUwnvmm95uSr3-

f48RAYUg%3A1647534110608&ei=HmAzYovbJMaOlwSctJKYAQ&ved=0ahUK
EwiL4qvrxs32AhVGx4UKHQKaBBMQ4dUDCA4&uact=5&oq=Oymak+Y%2C+
Yildirim+AT%2C+Yaman+Y%2C+et+al.+The+effectiveness+of+tools+for+monitor
ing+hemophilic+arthropathy.+J+Pediatr+Hematol+Oncol.+2015%3B37%282%29%
3Ae80-
85&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
yBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
cyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQrQtYrQtgzRRoAnA
AeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&scient=gws-wiz

77. Fischer K, Nijdam A, Holmström M, et al. Evaluating outcome of prophylaxis in
haemophilia: objective and self-reported instruments should be combined.
Haemophilia. 2016;22(2):e80-86 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022].
Disponible sur:
[https://www.google.com/search?q=Fischer+K%2C+Nijdam+A%2C+Holmstr%C3%B6m+M%2C+et+al.+Evaluating+outcome+of+prophylaxis+in+haemophilia%3A+objective+and+self-reported+instruments+should+be+combined.+Haemophilia.+2016%3B22%282%29%3Ae80-86&sxsrf=APq-WBu-BgftH4cSgWoRyzGHm0YJeBDJGw%3A1647534347853&ei=C2EzYqzaM4aRlwSunL-YAQ&ved=0ahUKEwjsi7zcx832AhWGYIUKHS7ODxMQ4dUDCA4&oq=Fischer+K%2C+Nijdam+A%2C+Holmstr%C3%B6m+M%2C+et+al.+Evaluating+outcome+of+prophylaxis+in+haemophilia%3A+objective+and+self-reported+instruments+should+be+combined.+Haemophilia.+2016%3B22%282%29%3Ae80-86&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAwyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQyAxYyAxg9m9oAnAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&scient=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=Fischer+K%2C+Nijdam+A%2C+Holmstr%C3%B6m+M%2C+et+al.+Evaluating+outcome+of+prophylaxis+in+haemophilia%3A+objective+and+self-reported+instruments+should+be+combined.+Haemophilia.+2016%3B22%282%29%3Ae80-86&sxsrf=APq-WBu-BgftH4cSgWoRyzGHm0YJeBDJGw%3A1647534347853&ei=C2EzYqzaM4aRlwSunL-YAQ&ved=0ahUKEwjsi7zcx832AhWGYIUKHS7ODxMQ4dUDCA4&oq=Fischer+K%2C+Nijdam+A%2C+Holmstr%C3%B6m+M%2C+et+al.+Evaluating+outcome+of+prophylaxis+in+haemophilia%3A+objective+and+self-reported+instruments+should+be+combined.+Haemophilia.+2016%3B22%282%29%3Ae80-86&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAwyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQyAxYyAxg9m9oAnAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCgAQGgAQKwAQrAAQE&scient=gws-wiz)

ealth+Score+for+international+comparisons+of+haemophilia+outcome%3A+standar
 dization+is+needed.+Haemophilia.+2016%3B22%281%29%3A142-
 147&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
 cyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCE
 CcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQ-xBY-
 xBgkxhoAnAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCGAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=g
 ws-wiz

80. Ligocki CC, Abadeh A, Wang KC, et al. A systematic review of ultrasound imaging as a
 tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults. *Haemophilia*.
 2017;23(4):598-612 - Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible
 sur:

[https://www.google.com/search?q=Ligocki+CC%2C+Abadeh+A%2C+Wang+KC%
 2C+et+al.+A+systematic+review+of+ultrasound+imaging+as+a+tool+for+evaluat
 ing+haemophilic+arthropathy+in+children+and+adults.+Haemophilia.+2017%3B23%
 284%29%3A598-612&sxsrf=APq-
 WBtdGijp0jvrvcWZpf6r8mhC0i493Q%3A1647534627535&ei=I2IzYtGbIISoa92lo
 qAB&ved=0ahUKEwiRuerhyM32AhUE1BoKHd2SCBQQ4dUDCA4&oq=Ligocki
 +CC%2C+Abadeh+A%2C+Wang+KC%2C+et+al.+A+systematic+review+of+ultras
 ound+imaging+as+a+tool+for+evaluating+haemophilic+arthropathy+in+children+an
 d+adults.+Haemophilia.+2017%3B23%284%29%3A598-
 612&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAwyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCEC
 cyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCE
 CcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQrEBYrEBg8IFoBH
 AAeACAAQCIAQCSAQCYAQCGAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz](https://www.google.com/search?q=Ligocki+CC%2C+Abadeh+A%2C+Wang+KC%2C+et+al.+A+systematic+review+of+ultrasound+imaging+as+a+tool+for+evaluating+haemophilic+arthropathy+in+children+and+adults.+Haemophilia.+2017%3B23%284%29%3A598-612&sxsrf=APq-WBtdGijp0jvrvcWZpf6r8mhC0i493Q%3A1647534627535&ei=I2IzYtGbIISoa92loqAB&ved=0ahUKEwiRuerhyM32AhUE1BoKHd2SCBQQ4dUDCA4&oq=Ligocki+CC%2C+Abadeh+A%2C+Wang+KC%2C+et+al.+A+systematic+review+of+ultrasound+imaging+as+a+tool+for+evaluating+haemophilic+arthropathy+in+children+and+adults.+Haemophilia.+2017%3B23%284%29%3A598-612&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAwyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECcyBwgjEOoCECdKBAhBGABKBAhGGABQrEBYrEBg8IFoBHAAeACAAQCIAQCSAQCYAQCGAQGgAQKwAQrAAQE&sclient=gws-wiz)

81. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, et al. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful
 episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790- 708 -
 Recherche Google [Internet]. [cité 17 mars 2022]. Disponible sur:

[https://www.google.com/search?q=Ceponis+A%2C+Wong-
 Sefidan+I%2C+Glass+CS%2C+et+al.+Rapid+musculoskeletal+ultrasound+for+pain](https://www.google.com/search?q=Ceponis+A%2C+Wong-Sefidan+I%2C+Glass+CS%2C+et+al.+Rapid+musculoskeletal+ultrasound+for+pain)



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 39

سنة : 2022

التتبع العلاجي لمرضى الناعور

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة وسيمة اليوسفي

المزادة في 24 شتنبر 1997

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مرضى الناعور؛ النزيف؛ العلاج؛ المراقبة؛ التعليم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عز العرب مسرار

مشرف

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد القادر بلمكي

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد هشام العناز

عضو

أستاذ في علم الفيروسات

السيد طارق دندان

عضو

أستاذ في الإنعاش الطبي

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال