

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

ANNEE : 2018

THESE N °: 305

**LES FACTEURS ANTI-HÉMOPHILIQUES À
DEMI-VIE PROLONGÉE :**
ETUDE PROSPECTIVE À PROPOS DE 52 CAS AVEC
REVUE DE LA LITTÉRATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.../... / 2018

PAR

Mme SLIMANI SAMIA

Née le 28 Avril 1993 à Rabat

Pour l'Obtention du doctorat en médecine

Mots-clés : Hémophilie, Facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée, Indications, Contexte marocain

JURY:

Pr K. DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Pr M. EL KHORASSANI

Professeur de Pédiatrie

Pr A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Pr J. BELAYACHI

Professeur de Réanimation Médicale

Pr M. KABABRI

Professeur de Pédiatrie

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CED



Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Pr. EL HASSANI My Rachid

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. HADRI Larbi*

Pr. HASSAM Badredine

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. JELTHI Ahmed

Pr. MAHFOUD Mustapha

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. ABDELHAK M'barek

Pr. BELAIDI Halima

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHAMI Ilham

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. JALIL Abdelouahed

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. CHAARI Jilali*

Pr. DIMOU M'barek*

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Pr. EL MESNAOUI Abbas

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. HDA Abdelhamid*

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Traumato-Orthopédie

Radiologie

Chirurgie Générale- Directeur CHIS

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Médecine Interne

Dermatologie

Chirurgie Générale

Anatomie Pathologique

Traumatologie – Orthopédie

Gynécologie –Obstétrique

Dermatologie

Urologie

Chirurgie – Pédiatrique

Neurologie

Pédiatrie

Gynécologie – Obstétrique

Traumatologie – Orthopédie

Radiologie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Médecine Interne

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Cardiologie - Directeur HMI Med V

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale



Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL 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. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
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. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie



ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie



Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique



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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI 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. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*

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

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



Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
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 *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

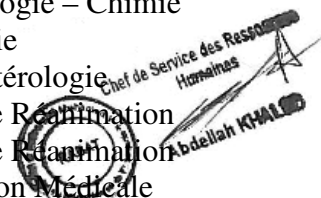
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
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 JOUDI 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 Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie



Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED
 EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE
 HERRAK LAILA
 JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR

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

SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM

Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

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



Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*

Dédicaces



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant
attendu.*

*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
tous les mots ne sauraient exprimer ma
gratitude, mon respect, mon amour,
ma reconnaissance...
C'est, ainsi, tout simplement que...*

Je dédie cette thèse à Dieu.

A ma très chère mère Latifa :

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ;

L'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. J'espère pouvoir être à la hauteur de ce que tu m'as inculqué, tout en sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné.

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime maman



A mon très cher père Mohamed:

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Cet œuvre n'est que le fruit de ton grand effort.

Que ce modeste travail soit une reconnaissance et une gratitude pour vos efforts.

Puisse Dieu le tout puissant te préserver, t'accorder santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protéger de tout mal.



A mon mari Badr,

Je ne saurai t'exprimer mon attachement et mon affection.

*Je suis reconnaissante pour ton amour sans limites, ton
dévouement et ta patience. Que Dieu le tout puissant nous
accorde un avenir meilleur plein de joie.*

Je t'offre ce travail en guise de remerciement.



A grande sœur Sara,

j'espère que tu es fière de moi.

Je ne saurai t'exprimer mon grand amour, je t'offre ce modeste travail à la place. Je t'aime.

A mon petit Frère Ahmed Salim,

Ta joie et ta bonne humeur ont souvent fait de mes soirées de préparation des moments inoubliables.

Je te souhaite beaucoup de succès dans la vie et que dieu puisse guider tes pas.

Que ce travail soit l'expression de mon amour inégalé.



*A tous les membres de ma famille petits et grands,
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincere.*



A mes chers amis :

*Pour les souvenirs du passé, la joie du présent et l'espoir d'avenir,
je vous dédie ce travail en vous souhaitant la bénédiction du Bon
DIEU dans tous Vos pas.*



Remerciements



*À notre Maître et Président de thèse Monsieur le
Professeur Kamal DOGHMI Professeur d'Hématologie
clinique.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous
accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse, aussi à
l'intérêt que vous avez porté à l'égard de notre sujet d'étude.
Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence,
Votre gentillesse et votre modestie.
Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner
Notre profonde gratitude.*



*A notre Maître et Rapporteur de thèse Monsieur le
Professeur Mohamed EL KHORASSANI Professeur de
pédiatrie*

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et veiller à son
élaboration en ne ménageant aucun effort afin de nous prodiguer
conseils, directives et tout le savoir faire qui pouvait manquer à notre
thèse. Ni vos préoccupations professionnelles, ni vos autres obligations
ne vous en empêcher de répondre à toutes nos doléances.*

*Nous gardons de bons souvenirs de notre passage en 4^{ème} année au
service où vous exercer. Nous avons eu la chance de vous avoir comme
encadrant et avons trouvé auprès de vous le guide de nos pas au début de
notre apprentissage.*

*Nous vous remercions, et que notre travail soit à la hauteur de la
confiance que vous nous avez accordé.*



*A notre Maître et Juge de thèse Monsieur le professeur
Azelarab MASRAR Professeur d'hématologie
biologique*

C'est pour nous un grand honneur de vous voir

Siéger le jury de notre thèse.

*Nous sommes impressionnés par vos grandes qualités humaines qui
n'ont d'égales que votre haute compétence. Veuillez trouver ici
l'expression de notre estime*

Et notre considération.



*A notre Maître et juge de thèse Madame le Professeur Maria
KABABRI Professeur de pédiatrie*

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de
prendre place au sein de ce jury de thèse.*

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle

Vous avez accepté de juger notre travail.

Nous tenons à vous exprimer tout notre respect.

Soyez assurée de notre reconnaissance sincère.



A notre Maître et juge de thèse
Madame le Professeur Jihane BELAYACHI
Professeur de Réanimation Médicale

*Vous nous avez honores en acceptant avec grande sympathie de siéger
parmi notre jury de thèse*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect et nos vifs
remerciements.*



A notre chère Maitre Madame Le professeur

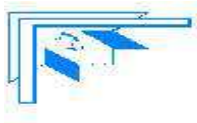
EL HACHMIA AIT BENHADDOU

Professeur de Neurologie

*Notre passage dans le service de neurologie à marqué notre parcours
médical car nous avons eu la chance de profiter de votre encadrement
autant que professeur ainsi que de votre humanisme hors norme.
Nous vous offrons très affectueusement ce modeste travail en guise de
remerciements.*



À toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail. À nos maîtres et tous ceux qui ont contribué un jour à notre Éducation et formation de médecin notamment nos enseignants du primaire au lycée.



ILLUSTRATIONS



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Cascade de la coagulation	2
Figure 2: Schéma explicatif du processus de production des produits anti-hémophiliques disponibles.	7
Figure 3: Technique de fusion.....	12
Figure 4: Technique de pegylation.....	13
Figure 54 : Age des patients.....	46
Figure 6 : Régimes de couverture médicale des patients.....	47
Figure 7: Répartition des malades par ville.	48
Figure 8: Répartition des malades par rapport au type d'hémophilie.....	49
Figure 9: Recherche d'inhibiteurs anti facteurs de coagulation chez les malades.	50
Figure 10: Répartition par sévérité.....	51
Figure 11: Résultats du bilan annuelle du CTH 2017.....	51
Figure 12: Répartition par protocole thérapeutique.	52
Figure 13: Indications du traitement à la demande.....	53
Figure 14: Posologies Alprolix.	54
Figure 15: Comparatif des doses d'Eloctate.	55
Figure 16: Courbe des doses d'eloctate utilisées par patients en fonction de leurs titrage (inh + ou inh -) pour les hémarthroses et les hématomes	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Exemples de FAH plasmatiques et recombinants. [6].....	10
Tableau 2: Posologie ELOCTATE lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies	18
Tableau 3: Posologies ALPROLIX par indications.....	26
Tableau 4: Comparatif des doses pour ELOCTATE.	55

LISTE DES ABBREVIATIONS

BHK	: baby hamster kidney
CHO	: Chinese hamster ovary
DVP	: demi-vie prolongée
EGF	: epidermal growth factor
FAH	: Facteur anti hémophilique
Fc	: fragment cristallisable
FcRn	:neonatal Fc receptor
FII	: Facteur II
FIIa	: Facteur II activé
FIX	: Facteur IX
FIXa	: Facteur IX activé
FVIIa	: Facteur VII activé
FVIII	: Facteur VIII
FVIII	: Facteur VIII
FVIIIa	: Facteur VIII activé
FX	: Facteur X
FXa	: Facteur X activé
GLA	: gamma-carboxyglutamic acid-rich
HEK	: cellules rénales embryonnaires humaines
IgG	: immunoglobuline G
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PEG	: polyéthylène glycol

PPSB : proconvertine, la prothrombine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B

rFVII a : Facteur VII activé recombinant

UI : unité internationale

WFH : La fédération mondiale de l'hémophilie

TCA : Temps de céphaline activée

TQ : Temps de Quick

NFS : numération formule sanguine

CTH : Centre de Traitement de l'Hémophilie

TFPI : Inhibition de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

GPI : phosphatidylinositol glycosylé

rBDD-FVIII : FVIII depourvu du domaine B lié au PEG



SOMMAIRE



<i>INTRODUCTION</i>	1
<i>ETUDE BIBLIOGRPHIQUE</i>	5
I-. PRODUITS ANTI HEMOPHILIQUES : REVUES DE LA LITTERATURE	6
1.Produits plasmatiques:	9
2.Produits recombinés:.....	9
3-Produits à demi vie prolongée:	11
a-Exemples de nouveaux facteurs à demi vie prolongée :	16
a-1-Eloctate :	16
a-2-Alprolix :	23
4-Mise au point sur les nouvelles approches thérapeutiques :.....	32
a- Inhibition du TFPI par des aptamères	33
b-Inhibition du TFPI par des anticorps.....	34
c-La régulation négative de l'antithrombine	36
d-Anticorps bispécifiques mimétique du FVIII.....	38
e-Thérapie génique	39
<i>PARTIE PRATIQUE</i>	42
I-MATERIELS ET METHODES	43
II-RESULTATS	46
A-Résultats par rapport aux patients :	46
1-Age :	46
2- Régime de couverture médicale :	47
3-Ville :	48
4-Type d'hémophilie :	48

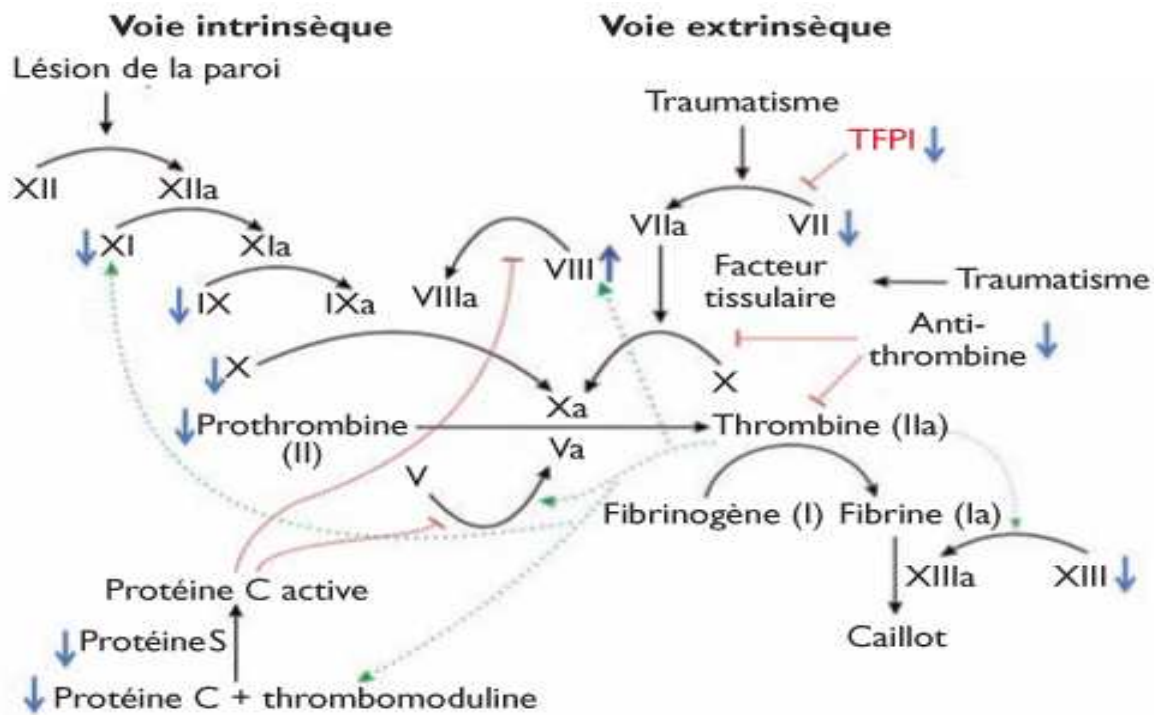
5- Profils des patients porteurs ou non d'inhibiteurs anti facteurs de coagulation avant l'étude :.....	49
6-Sévérité :.....	50
7-Protocole thérapeutique :.....	52
B-Résultats par rapport aux indications :	53
1-Indications :	53
2-Doses reçus :.....	54
C-Effets indésirables et complications :	57
III-DISCUSSION :.....	58
<i>CONCLUSION</i>.....	61
<i>ANNEXES</i>	63
<i>RESUMES</i>.....	80
<i>REFERENCES</i>	84



INTRODUCTION



L'hémophilie est la maladie hémorragique constitutionnelle la plus anciennement décrite, c'est une anomalie héréditaire transmise selon le mode récessif gonosomique. Le gène récessif est porté par le chromosome sexuel X. L'hémophilie se définit par l'absence ou la diminution du facteur VIII ou du facteur IX de la coagulation. [1]



Saskia Ditisheim, Nicolas Goossens, Laurent Spahr, Antoine Hadengue
 Rev Med Suisse 2012; volume 8.1652-1656

Figure 1: Cascade de la coagulation

Les manifestations cliniques sont identiques dans les deux variétés A et B qui ne se distinguent que par la nature du facteur déficient.

Le degré ou la sévérité de l'hémophilie dépend des concentrations des facteurs VIII et IX dans le sang : [2]

Hémophilie majeure : F VIII ou IX < 1 %

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

Hémophilie mineure : F VIII ou IX > 5(6%à 30%)

La prise en charge du patient hémophile est multidisciplinaire et implique une hygiène de vie assez particulière, ce travail vise principalement le traitement médical par facteurs anti hémophiliques a demi vie prolongée et faire le point sur les nouvelles thérapeutiques anti-hémophiliques.

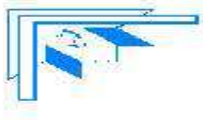
Le traitement de l'hémophilie repose principalement sur la prévention et le traitement des accidents hémorragiques en administrant par voie intra veineuse des concentrates de facteurs VIII pour l'hémophilie A et facteur IX pour l'hémophilie B.

Deux schémas de traitement sont possibles :

- Traitements substitutifs à la demande : délivré à titre curatif pour arrêter le saignement lors d'un épisode hémorragique venant d'apparaître. [5]
- Traitement substitutif prophylactique : vise à maintenir en circulation un taux plasmatique résiduel de facteur VIII ou de facteur IX supérieur à 1 % qui a pour effet de supprimer les saignements « spontanés » responsables de la pathologie ostéoarticulaire connue sous le terme d'arthropathie hémophilique et d'éviter les accidents hémorragiques graves de type saignements cérébro-méningés.[5] Dans l'hémophilie sévère, la prophylaxie est devenue la norme, et on l'amorce idéalement à un très jeune âge typiquement entre 1 et 3 ans avant l'apparition d'hémarthroses.

Malgré les progrès remarquables de la recherche scientifique sur le traitement de l'hémophilie il n'existe pas de traitement curatif. Néanmoins les

essais sont en cours pour une thérapie génique révolutionnaire qui fera peut-être de l'hémophilie une pathologie curative.



ETUDE BIBLIOGRPHIQUE



I-. PRODUITS ANTI HEMOPHILIQUES : REVUES DE LA LITTERATURE

-Les produits d'origine plasmatique, extraits du sang humain, puis purifiés par des méthodes perfectionnées afin de garantir le meilleur degré de sécurité possible.

-Des produits recombinants produits par génie génétique contenant encore des composants d'origine sanguine (humain ou animal) dans leur conception.

-Des produits recombinants (dits de 3ème génération) produits par génie génétique ne contenant plus aucune trace de dérivés sanguins (humain ou animal).[4]



* Source: European principles of hemophilia care, B.T. Colvin et al. for the Inter Disciplinary Working Group, Hemophilia2008: 1-14, 361-374

Figure 2: Schéma explicatif du processus de production des produits anti-hémophiliques disponibles.

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

Premièrement : le développement fréquent d'inhibiteurs qui neutralisent l'effet des facteurs de substitution.

Deuxièmement : Les patients atteints d'hémophilie A sous prophylaxie doivent recevoir des injections intraveineuses tous les jours ou trois fois par semaine, tandis que les hémophiles B sont traités deux fois par semaine, en raison de la plus longue demi-vie de FIX par rapport au FVIII (18-20 h au lieu de 10-12 h) [7,8].

Dans cette optique, le développement d'une nouvelle génération de facteurs de coagulation dotés d'une demi-vie prolongée pouvait globalement améliorer la prise en charge des patient atteint d'hémophilie et leur qualité de vie en réduisant le fardeau des injections intraveineuses fréquentes, le besoin de voies veineuses centrales chez l'enfant et perte d'adhérence au traitement généralement observée chez les adolescents. De plus, la possibilité de maintenir des niveaux de concentration élevés permet une activité physique sans incident et permet de couvrir efficacement les interventions chirurgicales majeures avec peu d'injections et une faible consommation de facteur. Diverses technologies ont été utilisées pour obtenir l'amélioration du profil pharmacocinétique des FVIII et FIX recombinants, y compris la PEGylation, la glycoPEGylation, la liaison disulfure entre les chaînes légères et lourdes et la fusion avec d'autres protéines recombinantes comme le domaine Fc des IgG ou de l'albumine afin d'aboutir à de nouveaux produits : les facteurs anti-hémophiliques à demi vie prolongée qui feront l'objet de ce travail. [9]

1. Produits plasmatiques:

Les produits dérivés du plasma, qui sont de très haute pureté depuis la fin des années 1980, subissent au cours de leur processus de leur fabrication deux étapes de réduction virale afin de limiter au maximum les risques de transmission d'agents infectieux dérivés du sang humain. Cette sécurisation des produits, associée à une meilleure maîtrise des dons, a augmenté de façon considérable la sécurité à l'égard des virus et à titre d'exemple aucune transmission de virus enveloppé potentiellement dangereux (VIH, hépatites B et C) n'a été relevée depuis que ces critères réglementaires de fabrication ont été mis en œuvre. [5]

2. Produits recombinés:

Les produits recombinés sont apparus vers la fin des années 1980. Ces produits sont fabriqués sur cellules de mammifères (lignées CHO ou BHK). L'utilisation de cellules de mammifères est essentielle pour assurer les modifications post-traductionnelles nécessaires à l'activité coagulante de la molécule. A l'heure actuelle, des produits recombinants de deuxième et de troisième génération existent. Ces générations successives s'accompagnent d'une élimination progressive des différents composants humains ou animaux du processus de fabrication industrielle. [5]

Exemples de produits plasmatiques et recombinants et leurs disponibilités au Maroc :

Tableau 1: Exemples de FAH plasmatiques et recombinants. [6]

	Type de produit	Nom commercial	Lignée cellulaire (a)	Inactivation virale(b)	Disponibilité au Maroc
Facteur VIII	Plasmatique	Factane		SD, nanofiltration	Disponible
		Octanate		SD, chauffage	Disponible
	Recombinant	Advate	CHO	SD, chromato IA	Disponible
		Helixate nexgen	BHK	SD, chromato IA	-
		Kogenate Bayer	BHK	SD, chromato IA	Disponible
		Refacto	CHO	SD, chromato IA	Disponible
Facteur IX	Plasmatique	Betafact		SD, nanofiltration	Disponible
		Mononine		SD, UF, Chromato IA	-
		Octafix		SD, nanofiltration	Disponible
	Recombinant	Benefix	CHO	Chromatographie, nanofiltration	Disponible
Facteurs activés	Recombinant	Novoseven	BHK	TritonX, chromato IA	Disponible
Facteurs activés	Plasmatique	Feiba		Chauffage	Enregistré

a : Lignées cellulaires à partir desquelles sont fabriqués les recombinants ; CHO : chinese hamster ovary ; BHK : baby hamster kidney.

b : Procédés d'inactivation virale. Sont citées ici les principales étapes concourant à la sécurité virale, à l'exclusion des chromatographies échangeuses d'ions, utilisées dans la plupart des procédés de fabrication ; SD : solvant-détergent ; UF : ultrafiltration ; chromato IA : chromatographie d'immunoaffinité.

3-Produits à demi-vie prolongée:

Les chercheurs ont tenté plusieurs moyens pour prolonger l'effet des perfusions de facteur de remplacement en augmentant la demi-vie de ce dernier, ce qui réduirait la fréquence des perfusions pour les personnes hémophiles. Parmi les possibilités :

Fusion Fc

La technique de *Fusion* a déjà été utilisée dans d'autres domaines, maintenant utilisé dans la mise au point de perfusions de facteur de remplacement à durée d'action prolongée.

Certaines protéines plasmatiques ont une très longue *demi-vie*. De ce fait, les scientifiques ont élaboré une procédure consistant à fixer le facteur VIII ou IX à l'une de ces molécules. La molécule IgG, a été utilisé pour prolonger sa demi-vie des facteurs VIII et facteur IX dans le sang. Cette procédure est appelée Fusion Fc parce que le facteur est fusionné avec la fraction Fc de la molécule d'IgG. [10]

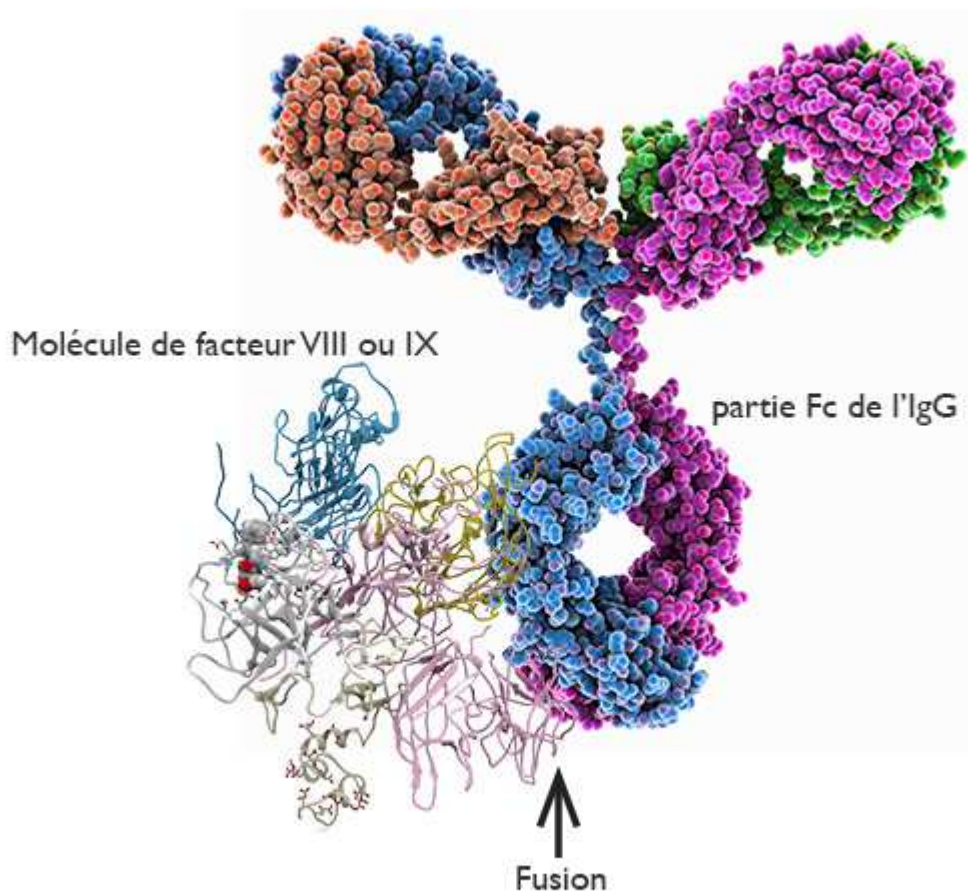


Figure 3: Technique de fusion.

PEGylation

Comme la fusion Fc, cette procédure a également été utilisée dans d'autres traitements pour aider le médicament à rester plus longtemps dans l'organisme. Dans cette méthode, un « nuage » protecteur est créé autour du médicament (ou dans le cas du traitement de l'hémophilie, du facteur VIII ou IX) pour empêcher l'organisme de le décomposer. Ce nuage protecteur est composé d'une substance appelée polyéthylène glycol, ou PEG. Le PEG protège le facteur

contre les enzymes et autres cellules qui normalement le décomposeraient, et prolonge donc la durée de prévention des saignements. [10]

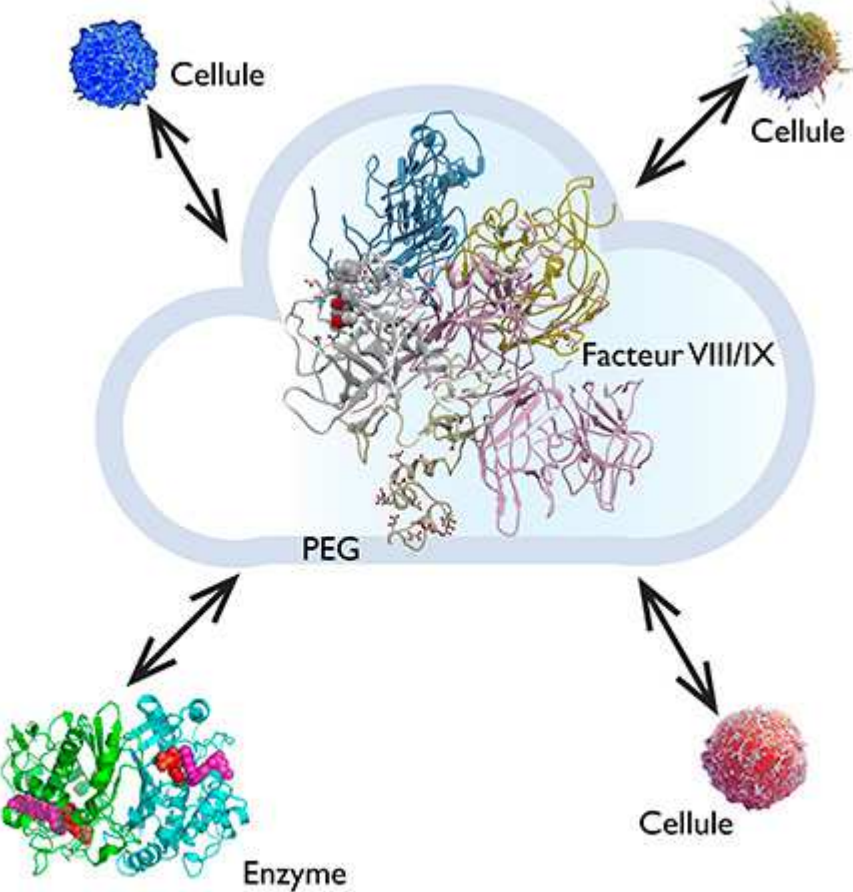


Figure 4: Technique de pegylation.

Fusion avec l'albumine

De façon similaire à la fusion Fc, le facteur VIII ou IX est ici fixé, ou fusionné avec l'*albumine*. L'albumine est une protéine toujours présente dans le sang, et l'une de ses fonctions est le transport : elle transporte des hormones et d'autres substances dans l'organisme. Dans cette méthode, une molécule de facteur IX est attachée (fusionnée) à une molécule d'albumine créée en laboratoire (albumine recombinante) de sorte que, une fois injectée dans une veine, l'albumine et le facteur IX restent tous deux dans le sang. Comme il est fixé à l'albumine qui a une longue durée de vie, le facteur IX reste longtemps dans l'organisme pour prévenir les saignements. [10]

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

Facteurs VIII :

Une première approche a consisté à développer un facteur VIII sous une forme liposomale pégylée, où une molécule de facteur VIII recombinante était liée de façon non covalente à la surface d'un liposome pégylé. Les concepteurs pensaient que le PEG fixé au liposome augmenterait la demi-vie du facteur VIII et que les liposomes pourraient apporter le facteur VIII à la surface pro coagulante des plaquettes. Mais ni la demi-vie ni l'efficacité n'ont été augmentées et cette voie de développement a été abandonnée [11].

Une deuxième approche a consisté à pégyliser directement le facteur VIII de façon dirigée. Les méthodes de pégylation aléatoire (non dirigée) de protéines peuvent altérer leur fonction par encombrement stérique en gênant les interactions avec leurs ligands naturels. La « pégylation dirigée » consiste à

introduire des cystéines dans la séquence du facteur VIII au niveau de zone n'interagissant pas avec les ligands physiologiques (facteur Willebrand, facteur IX, facteur X, thrombine) : ces cystéines, réduites, sont ensuite pégylées. Cette méthode augmente la probabilité de ne pas altérer les propriétés naturelles du facteur VIII. Elle a été utilisée pour lier de façon covalente le PEG à un facteur VIII dépourvu du domaine B (rBDD-FVIII). Cette approche laissait espérer que la demi-vie allait être augmentée de façon importante. Or, il s'avère que les tests réalisés en modèle murin n'ont montré qu'une augmentation de deux fois de la demi-vie. Cela s'explique par le fait que l'élimination du facteur VIII est hautement dépendante de la clairance du facteur Willebrand auquel il est lié dans le milieu plasmatique. Dans un modèle d'hémorragie murine, le facteur VIII pégylé a cependant montré une efficacité prolongée par rapport au facteur VIII non pégylé [12].

Une troisième approche pour augmenter la demi-vie du facteur VIII consiste à fusionner le facteur VIII avec le fragment Fc des immunoglobulines humaines IgG. Cette protéine hybride a été produite de façon recombinante. Le fragment Fc des IgG1 se fixe aux récepteurs FcRn qui protègent les protéines d'une dégradation catalytique. La fusion Fc n'affecte pas l'activité du facteur VIII qui est comparable à celle du facteur VIII lors de tests de section de queue réalisés chez des souris. La demi-vie en modèle murin est doublée. La protéine FVIII-Fc a également été bien tolérée lors d'essais en modèle canin [13].

Facteur IX :

Un facteur IX recombinant glycopégylé à demi-vie longue est en cours de développement. Les essais cliniques de pharmacocinétique ont montré une demi-vie multipliée par 5 (93 heures en moyenne contre 19 heures pour le

facteur IX recombinant non pégylé et 18h pour le facteur IX d'origine plasmatique) [14]. Un essai de phase 3 est actuellement en cours.

De même que pour le facteur VIII, la stratégie de fusion du fragment effecteur Fc des immunoglobulines IgG1 [15] a été utilisée avec le facteur IX. La demi-vie de la protéine chimérique FIX-Fc a été accrue de 3 à 4 fois dans différents modèles animaux (souris, rats, chiens et singes). La liaison de la protéine de fusion FIX-Fc au récepteur FcRn des immunoglobulines la protège du catabolisme et permet de conserver l'activité du facteur IX de façon durable.

a-Exemples de nouveaux facteurs à demi-vie prolongée :

a-1-Eloctate :

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

- Indications thérapeutiques :

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A.

ELOCTA est indiqué dans toutes les tranches d'âge.

- Posologie et mode d'administration :

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

ELOCTATE doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit d'administration devra être déterminé en fonction du niveau de confort du patient et ne devra pas dépasser 10 ml/min au maximum.

La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII Fc recombinant administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), conformément au standard actuel de l'OMS pour les produits contenant du facteur VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International du facteur VIII plasmatique).

Une UI d'activité du facteur VIII Fc recombinant correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un ml de plasma humain normal.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII Fc recombinant est basé sur des données empiriques selon lesquelles 1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dL. La dose nécessaire est déterminée à l'aide de la formule suivante :

Nombre d'Unités (UI) nécessaires = poids corporel (kg) × augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) (UI/dL) × 0,5 (UI/kg par UI/dL)

La quantité administrée et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées selon l'efficacité clinique au cas par cas. On ne devrait pas observer de retard dans le délai d'obtention du pic d'activité.

En cas de survenue de l'un des évènements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas être inférieure à l'activité plasmatique indiquée (en % de la normale ou en UI/dL) pendant la période correspondante. Le tableau 1 peut être utilisé pour établir la posologie lors d'épisodes hémorragiques et lors de chirurgies :

Tableau 2: Posologie ELOCTATE lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies

Tableau 1 : tableau pour établir la posologie d'ELOCTA lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies

Degré d'hémorragie / type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures) / durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Début d'hémarthrose, de saignement musculaire ou buccal	20 – 40	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur, ou l'obtention d'une cicatrisation. ¹
Hémarthrose plus étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 – 60	Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à la disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë. ¹
Hémorragie engageant le pronostic vital	60 – 100	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
<u>Chirurgie</u>		
Chirurgie mineure, dont extraction dentaire	30 – 60	Renouveler l'injection toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 – 100 (pré et postopératoire)	Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures, selon les besoins, jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du facteur VIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL).

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

Prophylaxie

Pour la prophylaxie à long terme, la dose recommandée est de 50 UI/kg tous les 3 à 5 jours. La dose peut être ajustée dans un intervalle de 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient. Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles entre les injections ou d'administrer des doses plus élevées.

- Surveillance thérapeutique

Au cours du traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié du taux de facteur VIII plasmatique par dosage chromométrique (test de coagulation en un temps) ou par dosage chromogénique afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. La réponse au facteur VIII peut différer d'un patient à l'autre, entraînant des demi-vies et des récupérations variables. Chez les patients présentant une insuffisance pondérale ou un surpoids, il peut être nécessaire d'ajuster la dose définie selon le poids corporel. Dans le cas particulier d'interventions chirurgicales majeures, la surveillance précise du traitement de substitution par une mesure de l'activité coagulante plasmatique du facteur FVIII de la coagulation est indispensable.

Lorsqu'un test de coagulation in vitro en un temps basé sur le temps de céphaline activé (TCA) est utilisé pour déterminer l'activité du facteur VIII dans les échantillons de sang des patients, les résultats concernant l'activité plasmatique du facteur VIII peuvent être significativement influencés par le type de réactif de TCA et par l'étalon de référence utilisés pour le test. Ce point est particulièrement important lors d'un changement de laboratoire et/ou de réactif utilisé pour le test.

Population gériatrique

L'expérience chez les patients âgés de ≥ 65 ans est limitée.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte.

- Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (facteur VIII de coagulation humain recombinant et/ou fragment Fc) ou à l'un des excipients.

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec ELOCTATE. En cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité, il faut conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin.

Les patients doivent être informés des signes de réactions d'hypersensibilité tels qu'urticaire, urticaire généralisé, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc anaphylactique, le traitement médical standard relatif à l'état de choc doit être instauré.

Inhibiteurs

La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG

dirigées contre des sites du facteur VIII impliquées dans l'activité pro coagulante, qui sont mesurées en unités Bethesda (UB) par mL de plasma par le test modifié. Le risque d'apparition d'inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé pendant les 20 premiers jours d'exposition. Rarement, des inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

La présence récurrente d'inhibiteurs (faible titre) a été observée dans certains cas après le passage d'un facteur VIII substitutif à un autre chez des patients préalablement traités, exposés au produit pendant plus de 100 jours et ayant des antécédents de formation d'inhibiteurs. Par conséquent, il est recommandé de surveiller attentivement l'apparition d'inhibiteurs chez tous les patients après tout changement de produit.

D'une manière générale, tous les patients traités avec un facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'exams cliniques et biologiques appropriés afin de détecter l'apparition éventuelle d'inhibiteurs. Si le taux d'activité plasmatique du facteur VIII attendu n'est pas atteints ou si l'épisode hémorragique n'est pas contrôlé malgré l'administration d'une dose appropriée, une recherche de la présence d'inhibiteurs du facteur VIII doit être réalisée. Chez les patients présentant des taux élevés d'inhibiteurs, le traitement par facteur VIII peut être inefficace et d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. La prise en charge de ces patients doit être effectuée par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Evènements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants, le traitement par FVIII substitutif peut augmenter le risque cardiovasculaire.

Complications liées au cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

- Traçabilité du numéro de lot

À chaque administration d'ELOCTA chez un patient, il est fortement recommandé d'enregistrer et conserver le nom et le numéro de lot du produit afin de tracer le numéro de lot du médicament utilisé par le patient.

- Considérations relatives aux excipients

Ce médicament contient 0,6 mmol (ou 14 mg) de sodium par flacon. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction n'a été rapportée entre le facteur VIII de coagulation humain (ADNr) et d'autres médicaments. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec ELOCTATE.

- Fertilité, grossesse et allaitement

ELOCTA n'a fait l'objet d'aucune étude sur les fonctions de reproduction chez l'animal. Une étude sur le passage transplacentaire a été effectuée chez la souris. En raison de la rareté de l'hémophilie A chez la femme, il n'y a pas de

donnée disponible sur l'utilisation de facteur VIII lors de la grossesse ou de l'allaitement. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité. Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal avec ELOCTATE.

a-2-Alprolix :

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

- Indications :

La prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Le traitement et la prévention des saignements.

- Posologie et voie d'administration :

Pour administration intraveineuse après la reconstitution

Le traitement par ALPROLIX doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie B.

Le taux d'activité du facteur IX recombinant (rFIX) est exprimé en unités internationales (UI) sur l'étiquette de la fiole d'ALPROLIX.

La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur IX, du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient.

Posologie recommandée et modification posologique

Bien que l'on puisse utiliser les lignes directrices ci-après pour calculer la dose à administrer, il est recommandé d'effectuer des analyses de laboratoire de routine, en recourant notamment à des méthodes de dosage de l'activité du facteur IX. Le type de réactif utilisé pour la détermination du temps de céphaline activée (TCA ou test APTT) ou la norme utilisée comme référence dans le laboratoire clinique peuvent avoir un effet sur les résultats du dosage de l'activité du facteur IX

Méthode de calcul de la dose initiale :

On s'attend à ce que 1 UI d'ALPROLIX par kg de poids corporel fasse augmenter l'activité circulante du facteur IX de 1 % (UI/dL).

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

$$\text{Dose (UI)} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{Augmentation de facteur IX désirée (UI/dL ou \% de la normale)} \times \text{Inverse de la récupération (UI/kg par UI/dL)}$$

OU

$$\text{UI/dL (ou \% de la normale)} = \frac{[\text{Dose totale (UI)}]}{\text{poids corporel (kg)}} \times \text{Récupération (UI/dL par UI/kg)}$$

Posologie pour la prophylaxie de routine :

La posologie initiale recommandée est de :

50 UI/kg une fois par semaine OÙ

100 UI/kg tous les 10 à 14 jours.

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

Posologie pour le traitement et la prévention des saignements :

Le tableau suivant peut servir de guide posologique pour les épisodes hémorragiques :

Tableau 3: Posologies ALPROLIX par indications.

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

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

Les doses subséquentes et la durée du traitement dépendront de la réponse clinique du patient, du degré de déficit en facteur IX et du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie.

- Généralités

La réponse clinique au produit ALPROLIXMC (facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc) peut varier. Si la dose recommandée ne

suffit pas à réprimer l'hémorragie, il faut déterminer la concentration plasmatique de facteur IX puis administrer une dose d'ALPROLIX permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Si le taux plasmatique de facteur IX n'augmente pas comme prévu ou si l'hémorragie persiste après l'administration d'ALPROLIX, il faut soupçonner la présence d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) et effectuer les analyses de laboratoire appropriées.

Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité graves :

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie, sont possibles lors de l'administration de toute thérapie par facteurs de remplacement. La présence d'inhibiteurs a été associée à des réactions allergiques lors de l'utilisation d'autres produits à base de facteur IX. Il faut conseiller aux patients d'arrêter d'utiliser ALPROLIX si des symptômes d'hypersensibilité surviennent et de communiquer avec un médecin ou d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence. On n'a pas observé de réactions d'hypersensibilité graves lors des essais cliniques, mais on sait que de telles réactions ont été associées à l'utilisation d'autres produits thérapeutiques à base de facteur IX.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été effectuée avec des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène d'ALPROLIX. ALPROLIX n'a pas fait l'objet d'études de mutagénicité ni de tests d'aberrations chromosomiques.

Hématologie

Des troubles thrombotiques ont été signalés lors de l'utilisation d'autres produits à base de facteur IX, notamment chez des patients auxquels on administrait une perfusion continue par un cathéter veineux central. L'innocuité et l'efficacité de la perfusion continue d'ALPROLIX n'ont pas été établies.

Complications thromboemboliques :

L'utilisation de produits contenant le facteur IX a été associée à la survenue de complications thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse ou thrombose artérielle, par exemple). En raison du risque possible de complications thromboemboliques, il faut surveiller les patients sous ALPROLIX pour repérer tout signe précurseur de troubles thrombotiques vasculaires.

Fonction hépatobiliaire et pancréatique

On n'a pas effectué d'études portant de façon particulière sur l'administration d'ALPROLIX en présence d'une atteinte hépatique.

Système immunitaire

Anticorps neutralisants (inhibiteurs) :

Les patients traités par ALPROLIX doivent faire l'objet d'une surveillance fondée sur l'observation clinique et les analyses de laboratoire appropriées afin de déceler toute apparition d'inhibiteurs du facteur IX. La présence d'inhibiteurs a été signalée chez des patients recevant un facteur de coagulation de remplacement pour traiter l'hémophilie B

Les porteurs d'inhibiteurs du facteur IX pourraient courir un risque accru d'anaphylaxie lors de l'administration ultérieure de facteur IX. Les patients qui manifestent des réactions allergiques doivent faire l'objet d'analyses permettant de détecter la présence d'inhibiteurs. Il faut surveiller les patients de près pour repérer les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité aiguës, en particulier au cours des premières phases d'exposition au produit.

Appareil rénal

L'utilisation d'ALPROLIX n'a pas été étudiée chez des patients présentant une atteinte rénale.

Un syndrome néphrotique a été signalé à la suite d'une tentative d'induction d'une immunotolérance chez des patients atteints de l'hémophilie B et porteurs d'inhibiteurs de facteur IX. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation d'ALPROLIX pour induire une immunotolérance n'ont pas été établies.

Fonction sexuelle et reproduction

L'utilisation d'ALPROLIX n'a pas été évaluée dans le cadre d'études portant sur la fertilité d'animaux. On ignore si ALPROLIX peut avoir un effet sur la fertilité ou sur le développement des spermatozoïdes chez les sujets humains atteints de l'hémophilie B. Les études toxicologiques menées avec des rats et des singes n'ont révélé aucun effet sur les organes reproducteurs des sujets mâles et femelles.

Populations particulières

Femmes enceintes :

ALPROLIX ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère en justifient les risques possibles pour le fœtus. On n'a pas effectué d'études concernant les effets d'ALPROLIX sur la reproduction chez les animaux. Toutefois, les résultats d'une étude portant sur le passage transplacentaire ont démontré que de petites quantités d'ALPROLIX traversent le placenta chez la souris. On ne possède pas de données sur l'utilisation d'un produit à base de facteur IX pendant la grossesse. On ignore si ALPROLIX peut avoir un effet sur la capacité de reproduction ou nuire au fœtus chez la femme enceinte.

Femmes qui allaitent :

ALPROLIX ne doit être administré aux femmes qui allaitent que s'il est cliniquement indiqué. Aucune étude des effets d'ALPROLIX sur la lactation n'a été réalisée. On ignore si ALPROLIX passe dans le lait humain. Il faut faire preuve de prudence si on administre ALPROLIX à des femmes qui allaitent.

Pédiatrie (≥ 12 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'ALPROLIX ont été évaluées lors d'une étude clinique regroupant 11 patients traités précédemment âgés de 12 à 17 ans. Neuf d'entre eux ont reçu ALPROLIX comme prophylaxie de routine et deux l'ont reçu de façon ponctuelle pour traiter une hémorragie. Aucun ajustement de la dose n'est requis.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du produit chez les patients ayant moins de 12 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les études cliniques d'ALPROLIX ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Il faut individualiser la posologie dans le cas d'un patient âgé.

4-Mise au point sur les nouvelles approches thérapeutiques :

Différentes approches sont activement explorées. Une voie tente d'améliorer la pharmacocinétique des concentrés de facteur en prolongeant leur demi-vie biologique cette approche est détaillée plus haut.

Une autre voie consiste à étudier les approches entièrement nouvelles avec des modes d'action très différents que celles utilisées jusqu'à présent pour le traitement de l'hémophilie. Quatre d'entre elles ont récemment été évaluées par des études cliniques :

Inhibition de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)

La régulation négative de l'antithrombine par RNA silencage.

Contournements de l'absence de facteur VIII (FVIII) en utilisant un anticorps bispécifique reconnaissant le facteur X (FX) / facteur Xa activé (FXa), ainsi que le facteur IX (FIX) / facteur IXa activé (FIXa).

Inversion du défaut hémophile par thérapie génique. [19]

L'inhibition de TFPI

Le facteur tissulaire (FT) est une glycoprotéine transmembranaire qui est le récepteur cellulaire des facteurs VII et VII activé (VIIa) de la coagulation et le cofacteur du VIIa. Comme la fixation du VII/VIIa sur son récepteur constitue la première étape de l'activation de la coagulation, le facteur tissulaire n'est pas, normalement, exprimé par les cellules du sang. Les monocytes et les cellules endothéliales sont cependant capables d'en produire en réponse à de nombreux agents stimulants. Cette expression est responsable des complications thrombotiques associées à certaines maladies. [20]

TFPI a été connu pour jouer un rôle important dans le contrôle du facteur tissulaire (TF) présentant une réponse pro coagulante associée depuis

un certain temps [21]. Le TFPI est un multivalent, la protéinase inhibitrice du type Kunitz se produisant dans trois isoformes :

TFPI-a, TFPI- δ (une forme tronconique avec deux domaines de Kunitz), et le phosphatidylinositol glycosylé (GPI) ancré TFPI- β . [22,23].

TFPI inhibe le TF / facteur activé complexe (VIIa- FVIIa) par l'intermédiaire du domaine de Kunitz 1 ainsi que FXa dans le complexe de prothrombinase via le domaine Kunitz 2 [24,25], tandis que le domaine Kunitz 3 semble être responsable de la localisation de surface cellulaire de TFPIs [25].

Il y a deux décennies il a déjà été démontré que l'inhibition de TFPI était responsable d'un raccourcissement in vivo du temps de coagulation d'une manière dose-dépendante [26]. Ainsi, inhiber TFPIs va entraîner un raccourcissement du temps de saignement dans l'hémophilie acquise [27] et la réduction de marqueurs de substitution de l'hémophilie chez les animaux hémophiles ainsi que les patients hémophiles [28-30]. Dans les études de knock-out, TFPI plaquettaire a été révélé être un régulateur physiologique primaire de saignements dans l'hémophilie [31].

L'inhibition de TFPI et l'influence sur l'hémostase peuvent être obtenue via diverses approches telles que l'utilisation d'aptamères [32, 33] ou des anticorps spécifiques [30, 31, 34].

a- Inhibition du TFPI par des aptamères

Les aptamères sont de courts oligonucléotides d'ARN ou d'ADN simple brin qui se lient avec une affinité et une spécificité élevée aux molécules cibles. [39]

BAX 499 (Shire) est un aptamère de l'acide nucléique pégylé qui a une grande affinité pour les domaines 1 et 3 de Kunitz du TFPI. [35]

Les études animales avec BAX 499 ont montré des résultats prometteurs avec une inhibition et un amortissement efficace de la voie du facteur tissulaire. [36]

Un essai clinique sur les humains phase 1 s'est malheureusement terminé brusquement après une augmentation inattendue des taux de TFPI et une réduction globale de la production de thrombine entraînant des saignements.

Dockal et ses collègues ont expliqué ces résultats inattendus après avoir examiné l'inhibition d'un large éventail de concentrations de TFPI par BAX 499 et découvert que la molécule était un inhibiteur partiel du TFPI, inhibant efficacement le TFPI à des concentrations plus faibles mais moins bien à des concentrations plus élevées.

Les concentrations accrues de TFPI qui en ont résulté ont prédominé, entraînant des saignements excessifs chez ces patients. [36,37,38]

b-Inhibition du TFPI par des anticorps

Les anticorps à TFPI sont connus depuis longtemps pour accélérer la coagulation [6], ainsi qu'améliorer la génération du FXa et de la thrombine [14, 19]. Les niveaux de TFPI chez les patients atteints d'hémophilie ne semblent pas différents de ceux des sujets sains. [20]. Ainsi, divers anticorps ont été ou sont en cours d'évaluation afin d'être utilisés dans le traitement des patients atteints d'hémophilie [14, 21].

L'anticorps anti-TFPI concizumab (mAb 2021) se lie via le TFPI domaine Kunitz 2, empêchant ainsi l'interaction du TFPI avec le site actif du

FXa [10]. Il peut être administré en iv ou en sc et affiche une biodisponibilité élevée [22].

Une étude de phase 1 de concizumab a suggéré un profil de sécurité favorable et une pro coagulation dépendante de la concentration chez des volontaires sains et chez des patients atteints d'hémophilie [23]. Dans ce double aveugle, contrôlée versus placebo des doses croissantes de concizumab donné en iv ou en sous-cutanée à des volontaires sains (n = 28) ou à des patients hémophiles (n = 24), aucun effet indésirable grave et aucun anticorps anti-concizumab étaient notés. Un effet pro coagulant dose-dépendant a été mis en évidence par D-dimères et prothrombine Fragments F1+ F2 [23].

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

BAY 1093884 est un anticorps neutralisant anti-TFPI qui peut être administré en iv et en sc ; il induit une diminution dose-dépendante du TFPI libre [21].

PF-06741086 est un autre anticorps inhibiteur de TFPI qui inhibe la thrombine de façon dose-dépendante [25]

Une autre observation de l'importance clinique en ce qui concerne TFPI chez les patients atteints d'hémophilie est que, lors du traitement de patients avec un inhibiteur, les niveaux de TFPI se trouvent être plus élevés après le traitement avec prothrombine activée concentrée de complexe (APCC) par rapport à rFVIIa [27], ce qui suggère que l'utilisation de APCC pourrait, à

côté de l'effet coagulant prévu, induisent également un effet anticoagulant [28] (alors que la somme nette est coagulante).

c-La régulation négative de l'antithrombine

Réduction de la transcription du gène de la coagulation par l'utilisation de petits ARN interférents a été décrite pour diverses protéines de coagulation [40]. Il a été démontré que Le Silençage de l'antithrombine induit un état d'hypercoagulabilité cliniquement pertinent en dehors du cadre de l'hémophilie [41]. Comme l'expérience clinique suggère que les mutations thrombotiques pourraient atténuer l'évolution clinique de l'hémophilie, une approche avec une interférence ARN de l'antithrombine (ARNi) a été développée qui améliore la production de la thrombine dans un modèle de souris hémophilie [42].

Dans un autre modèle animal, 50% à la réduction presque complète des niveaux d'antithrombine a été réalisée d'une manière dose-dépendante par dosage hebdomadaire [42].

Cette approche a ensuite été traduite en une étude clinique précoce, ce qui prouve que plus ou moins 50% de réduction des niveaux d'antithrombine peut être obtenue chez des patients atteints d'hémophilie grâce à la thérapie ARNi (de fitusiran) avec des doses plus faibles et le dosage hebdomadaire ; et jusqu'à 80% de réduction peut être obtenue avec des doses plus élevées et la dose mensuelle [43]. Dans cet essai de fitusiran avec des doses différentes évaluées, les concentrations plasmatiques maximales moyennes du médicament ont été observées après 2-6 h. Les concentrations de médicament ont montré une diminution rapide dans le plasma, avec une élimination moyenne demi-vie d'environ 3-5 h.

Les concentrations plasmatiques du médicament ont augmenté proportionnellement à la dose appliquée. Des anticorps anti-fitusiran n'ont pas été observés. Les expositions de plasma étaient similaires après les premières et la dernière dose, ce qui suggère qu'il n'y avait pas d'accumulation de fitusiran après une administration répétée.

Il y avait une association claire entre l'abaissement du niveau de l'antithrombine et l'augmentation de la production de thrombine chez les patients atteints d'hémophilie, mais pas chez des volontaires sains. Cette relation était semblable chez les participants atteints d'hémophilie A et l'hémophilie B. Une réduction du niveau de l'antithrombine de base de 75% ou plus a donné des valeurs de la thrombine maximale médiane qui correspondent à l'extrémité inférieure de la fourchette observée chez des volontaires sains. Le caractère explorateur de l'étude a permis d'identifier une dose mensuelle fixe de 80 mg qui conduisit à une réduction constante de l'antithrombine de 87%, ce qui suggère qu'une protection hémostatique stable peut être obtenue.

Dans cette première, petite étude (tous dans l'ensemble des 28 patients), les effets indésirables étaient principalement légers à modérés essentiellement des réactions au site d'injection et des élévations des enzymes hépatiques transitoires. Trois différents événements singuliers voire graves ont été observés, mais aucune complication thromboembolique n'a été vue dans ces premières études. Dans une analyse post-hoc, un taux apparent de saignement plus faible a été observé sous fitusiran par rapport à avant l'inscription à l'étude. Tous les événements de saignement ont été contrôlés par l'utilisation de la thérapie régulière de l'hémophilie (concentrés de facteur).

Cependant, les conclusions définitives sur la fréquence des toxicités et l'efficacité ne sont pas possibles en raison de la petite taille de l'échantillon. Une

extension de cette première étude dans le but d'évaluer l'innocuité à long terme et la tolérabilité de fitusiran chez les hommes atteints d'hémophilie modérée ou sévère A (phase 1) ou B (phase 2) est en cours. Dans cette étude élargie, une complication thrombotique fatale est survenue en relation avec l'utilisation supplémentaire de concentré de FVIII [43]. Tous les essais du fitusiran ont été stoppées transitoirement.

La Food and Drug Administration (FDA) a levé la main sur des études cliniques après la modification du protocole d'essai afin d'atténuer les risques [45].

d-Anticorps bispécifiques mimétique du FVIII

L'utilisation d'un anticorps bispécifique qui agit en tant qu'agent mimétique du FVIII, permettant ainsi de générer le complexe tenase même en l'absence de facteur VIII a vu le jour [35]. L'anticorps initialement identifié à partir d'un écran, hBS23, a été conçu en outre pour créer ACE910 ou emicizumab [46].

Emicizumab est un anticorps bispécifique humanisé qui se lie et relie au FIXa et FX. En raison de sa structure et le mode d'action associé, emicizumab ne devrait pas induire ou être affecté par les inhibiteurs du FVIII.

Les anticorps à ACE910 ne semblent pas inhiber le FVIII [46]. D'autres recherches ont montré que les régions de non-contact avec l'antigène dans emicizumab (un anticorps IgG) sont des cibles potentielles et importantes pour l'ingénierie afin améliorer l'activité biologique des anticorps IgG.

Par exemple, Emicizumab a une bonne biodisponibilité sous-cutanée et une longue demi-vie (4-5 semaines) chez des volontaires en bonne santé [48]. Il a été démontré que son activité hémostatique *in vivo* chez des primates (non humain) avec hémophilie acquise concorde avec son activité [49] chez les patients atteints d'hémophilie congénitale [50].

Les concentrations de plasma augmentent de façon dose-dépendante, et vise à atteindre l'état d'équilibre à la semaine 12, avec des doses de charge de 1 à 3 mg / kg et des doses hebdomadaires de 0,3 à 1 mg / kg.

Avec une dose de charge hebdomadaire de 3,0 mg / kg, l'état d'équilibre n'est pas observé la semaine 12, les concentrations continuent d'augmenter [50].

L'administration à long terme de emicizumab jusqu'à 33 mois, semble être bien tolérée c'est ce qui a été rapporté dans une petite cohorte de 18 patients [51]. Les premières données suggèrent que emicizumab peut être administré en sous cutané toutes les 4 semaines [52].

En Novembre 2017, la FDA a approuvé emicizumab pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie A (déficit en FVIII congénitale) avec des inhibiteurs du FVIII [53, 54].

e-Thérapie génique

L'idée de guérir l'hémophilie par thérapie génique est ancienne mais n'avait à ce jour donné que peu de résultats. Des progrès considérables ont été réalisés grâce à l'utilisation de nouveaux vecteurs.

Les vecteurs sont des particules virales sur lesquelles sont « greffées » le gène du facteur VIII ou du facteur IX. Ce virus, inoffensif pour l'individu à qui

on l'injecte va porter le gène du F VIII ou du F IX à l'intérieur des cellules du foie du receveur. Les cellules ainsi infectées (on parle plutôt de transfection pour différencier des infections classiques qui seraient dangereuses) se mettent à produire du F VIII ou du F IX. [56]

Dans certains essais cliniques phases 1et2 faits par le laboratoire BioMarin sur le Valoctogène Roxaparvec récemment présentés au congrès mondial de la WFH à Glasgow Scotland 2018

Les résultats étaient encourageants :

Dans l'ensemble, valoctogène roxaparvec a été bien toléré par les participants pour toutes les doses, y compris les deux participants qui ont reçu les doses les plus faibles de 6 à 12 et 2 à 13 vg / kg, respectivement.

Aucun participant n'a développé d'inhibiteur du facteur VIII, et aucun participant ne s'est retiré de l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquents dans toutes les cohortes de doses étaient l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (11 participants, 73%) ; arthralgie (9 participants, 60%); élévation de l'aspartate aminotransférase (8 participants, 53%); mal de tête (7 patients, 47%); lombalgie et infection des voies respiratoires supérieures (6 participants, 40%) et fatigue, insomnie et douleurs aux extrémités (5 sujets, 33%).

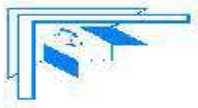
Deux participants ont signalé des événements indésirables graves au cours de l'étude. Un participant a été hospitalisé pour observation après avoir développé une pyrexie de grade 2 accompagnée de myalgie et de céphalée dans les 24 heures suivant la réception du valoctogène roxaparvec. L'événement s'est résolu dans les 48 heures suivant le traitement par le paracétamol, un traitement en vente libre contre la douleur et la fièvre. L'événement a été évalué comme étant lié au valoctogène roxaparvec. L'autre EIG a été évaluée

comme n'étant pas liée au valoctocogène roxaparvovec, attribuée à une chirurgie programmée du genou pour traiter l'arthropathie hémophilique, et à la gravité de grade 1. Aucune complication n'a été signalée. [55]

L'espoir est considérable par rapport à la thérapie génique, mais reste à savoir si ce succès sera durable dans le temps, et non dangereux à long terme.

En outre les coûts de ces traitements seront très élevés. Néanmoins il est certain qu'une partie de l'avenir de l'hémophilie passe par la thérapie génique.

[56]



PARTIE PRATIQUE



I-MATERIELS ET METHODES

Nous rapportons dans ce travail les résultats d'une étude prospective et observationnelle menée au Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH) à l'hôpital d'enfants du CHU de Rabat-Salé sur 52 cas hémophiles suivis au sein de la formation, avec ses deux types A et B, ses différents degrés de sévérité et différents protocoles par des facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée et ce pendant une période de 9mois s'étalant de Janvier 2017 à Septembre 2017 (Période de disponibilité des produits) .

Les produits à demi-vie prolongée Eloctate et Alprolix étaient un don de la WFH.

La population concernée : tous les patients hémophiles admis au Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH) à l'hôpital d'enfants du CHU de Rabat-Salé durant la période de [Janvier-Septembre 2017] ayant reçu les facteurs anti hémophiliques a demi vie prolongée, Eloctate ou Alprolix.

Sont exclus de ce travail les patients ayant reçu Eloctate ou Alprolix pour prophylaxie préopératoire avant un acte chirurgicale, leurs données sont dans une autre étude : (Les facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée :(place en chirurgie a propos de 5 cas M1002018 um5).

Les patients avaient reçu en moyenne selon les recommandations internationales les doses suivantes d'Eloctate et d'Alprolix :

A la demande : 30UI /Kg par 24H d'Eloctate et 30UI/Kg par 48H Alprolix.

Prophylaxie : 30UI /Kg tous les trois à cinq jours Eloctate et 50 UI/Kg une fois par semaine pour Alprolix.

Pour les patients porteurs d'inhibiteurs anti facteurs hémophiliques des doses variables allant de 50UI/Kg à 100UI/Kg ont été utilisées. Un patient était sous ITI à faible doses soit 50 UI/Kg trois fois par semaine

La dose poids réellement administrée dépendait également de la présentation disponible du produit :

ELOCTATE (UI) : 2000, 1000, 750, 250.

ALPROLIX (UI): 250,1000.

Les données ont été recueillies à travers la base de données du CTH et reportées sur des fiches d'exploitation préétablies. Les résultats sont regroupés dans des tableaux Excel.

Fiches d'exploitation :

I. Données sur le patient :

- 1- Nom
- 2- Date de naissance
- 3- Poids
- 4- Ville
- 5- Régime de couverture maladie.

II. Données sur la maladie :

- 1- Type d'hémophilie : A ou B,
- 2- Dépistage de l'inhibiteur : négatif ou positif (titrage)
- 3- Sévérité (%)
- 4- Complications
- 5- Traitement antérieur :
 - ✓ Protocole : à la demande, prophylaxie.
 - ✓ Type de produit :
 - ❖ PFC : plasma frais congelé,
 - ❖ pFAH : facteurs hémophiliques plasmatiques,
 - ❖ rFAH : facteurs hémophiliques recombinés.

III. Protocole thérapeutique :

- 1- Date de début du traitement
- 2- Protocole : à la demande, prophylaxie, induction de tolérance immune.
- 3- Facteurs anti hémophiliques à demi vie prolongée utilisés : ELOCTATE ou ALPROLIX.
- 4- Effets indésirables.
- 5- Indications : hémarthrose, hématome, kinésithérapie, prophylaxie, gingivorragie, épistaxis.
- 6- Dose reçue (unité internationale par kg).
- 7- Evolution

II-RESULTATS

A-Résultats par rapport aux patients :

1-Age :

Sur les 52 cas inclus dans notre travail la catégorie d'âge dominante est : 1-18 ans [88%]. Ces résultats s'expliquent par le fait que ce soit un service de pédiatrie.

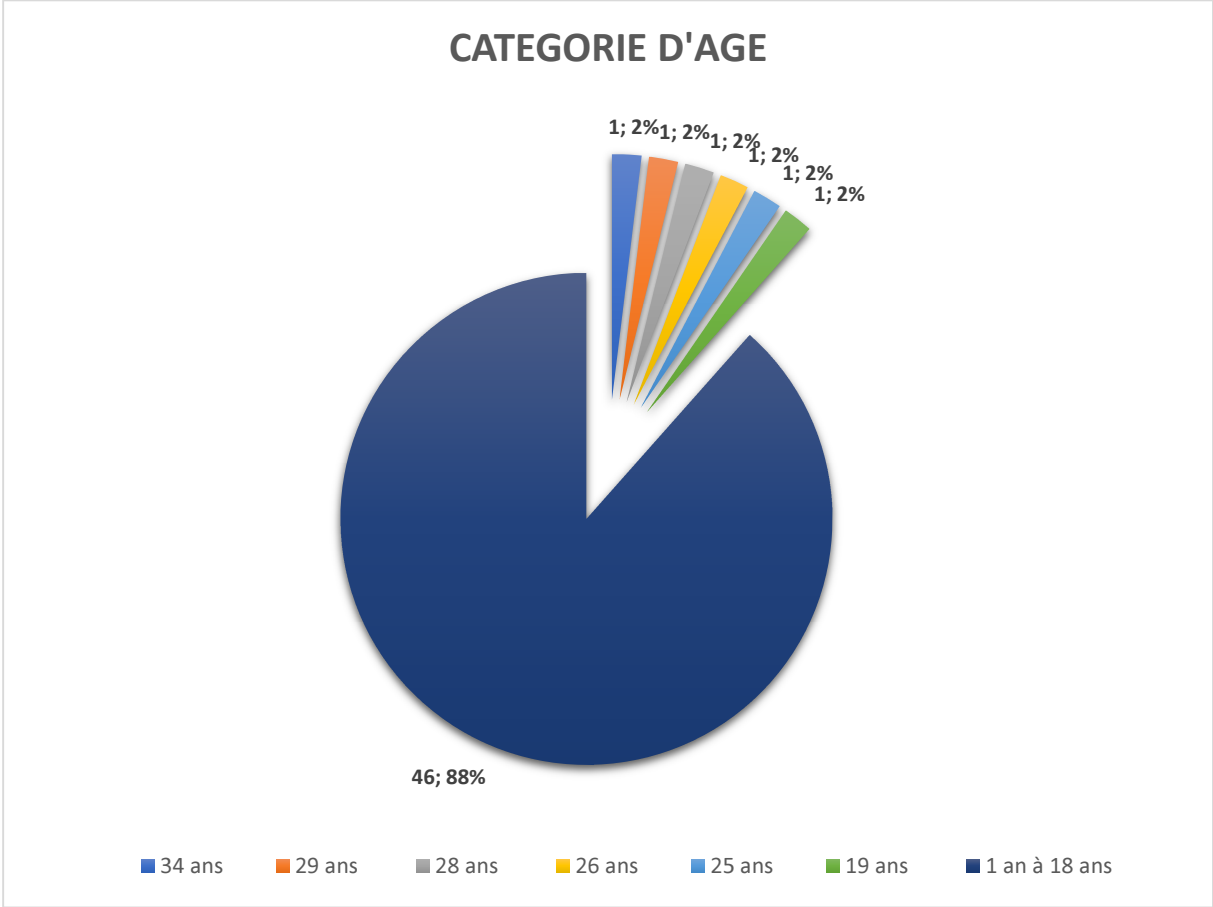


Figure 54 : Age des patients.

2- Régime de couverture médicale :

- ✓ 51 patients : Ramed
- ✓ 1 patient : Cnops

Ces résultats s'expliquent par le fait que les produits Alprolix et Eloctate étaient un don à l'hôpital destinés aux patients ayant la couverture médicale Ramed.

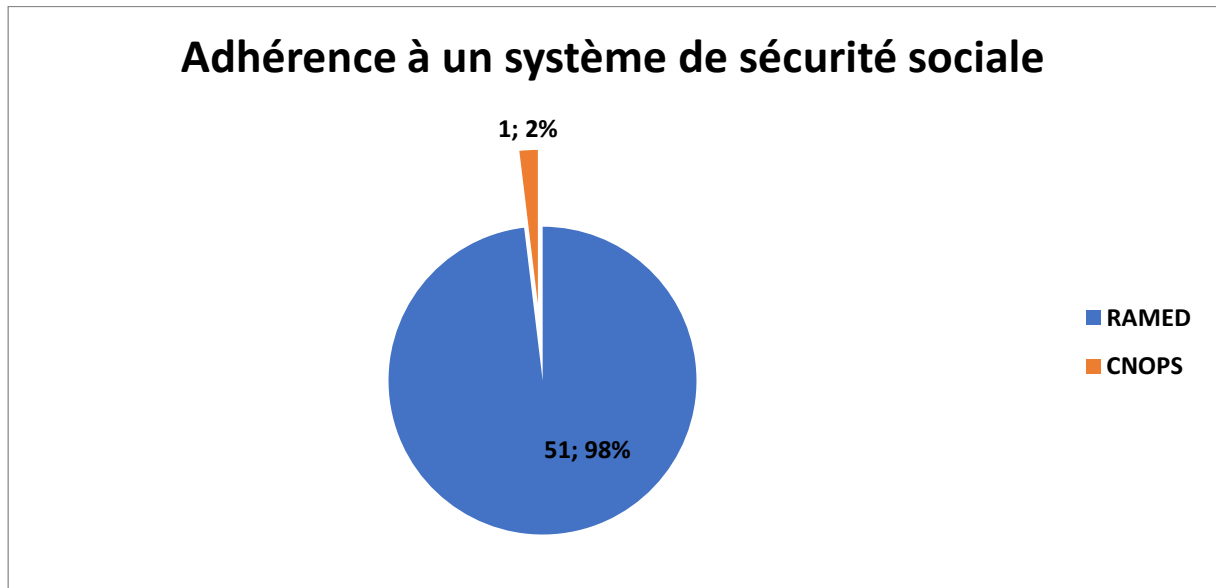


Figure 6 : Régimes de couverture médicale des patients.

3-Ville :

La majorité des patients viennent des milieux urbains en particulier de la région [Kénitra, Rabat, Salé, Témara, Skhirat] avec un pourcentage de 44,23%.

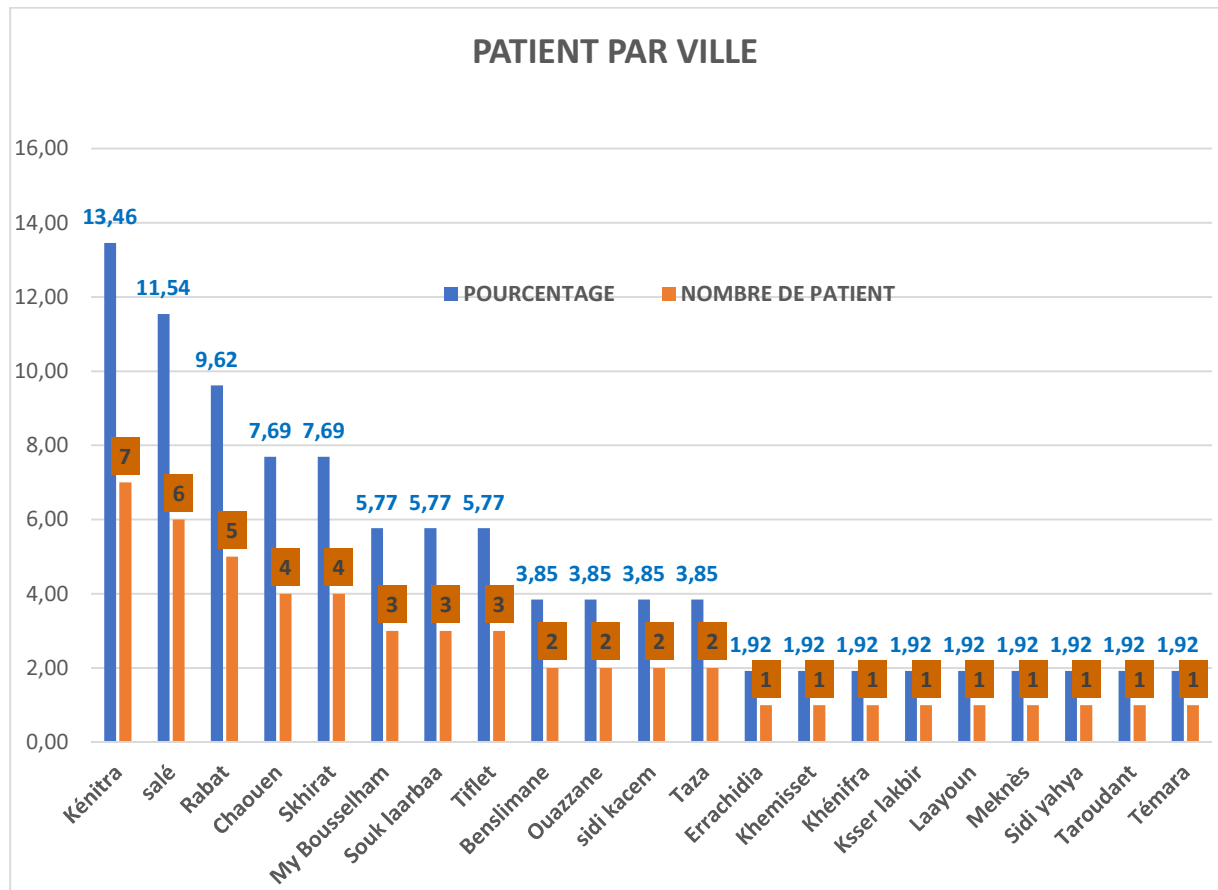


Figure 7: Répartition des malades par ville.

4-Type d'hémophilie :

Hémophilie A : 43 cas, soit 83%

Hémophile B : 9cas, soit 17%

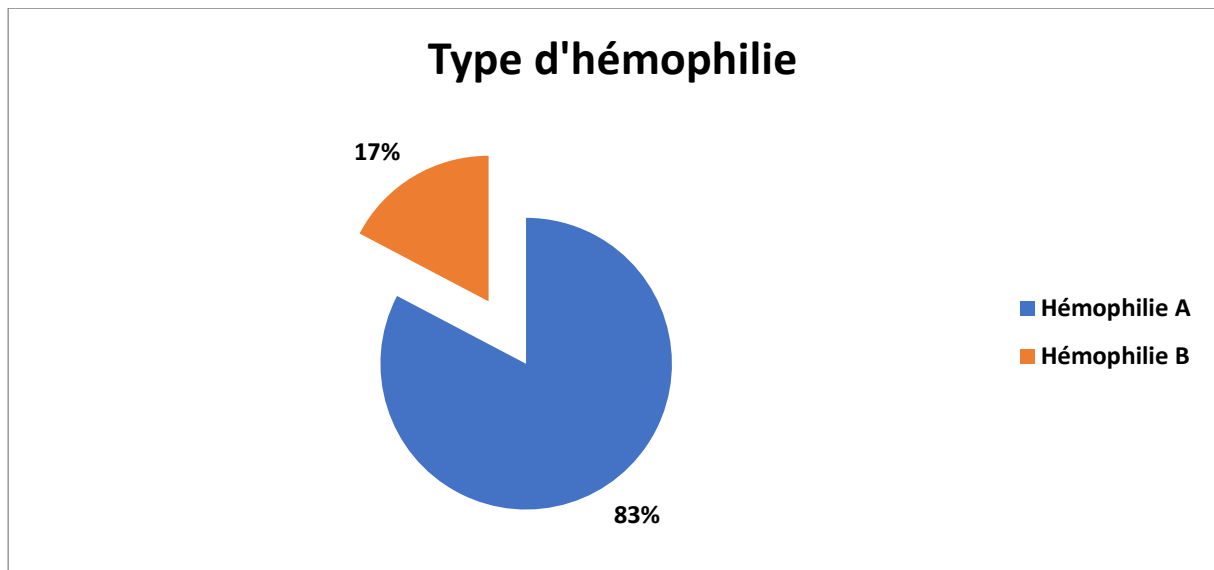


Figure 8: Répartition des malades par rapport au type d'hémophilie.

5- Profils des patients porteurs ou non d'inhibiteurs anti facteurs de coagulation avant l'étude :

11 patients sur 52 cas sont porteurs d'inhibiteurs anti facteurs de coagulation.

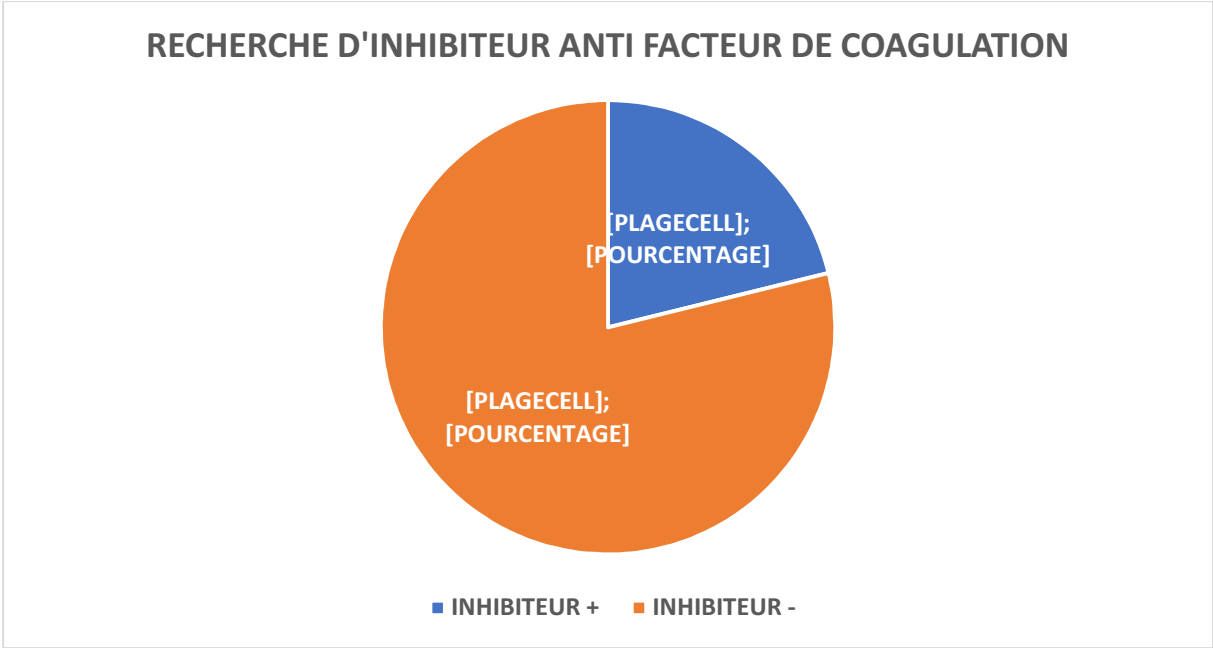


Figure 9: Recherche d'inhibiteurs anti facteurs de coagulation chez les malades.

6-Sévérité :

La forme modérée estimée à 63% est la forme plus fréquente, suivie de la forme majeure estimée à 33% et enfin la forme mineure estimée à 4%.

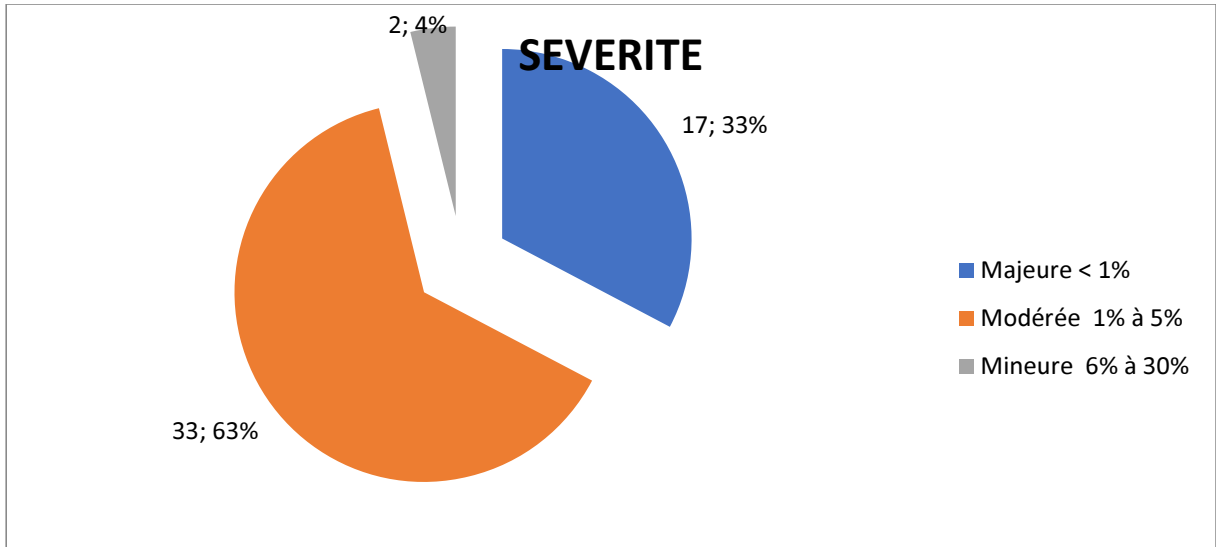


Figure 10: Répartition par sévérité.

Résultats des patients admis par degré d'hémophilie (Bilan annuelle du CTH 2017)

Degré d'hémophilie	Nombre de patients
Sévère	52
Modérée	42
Mineure	7
TOTAL	101

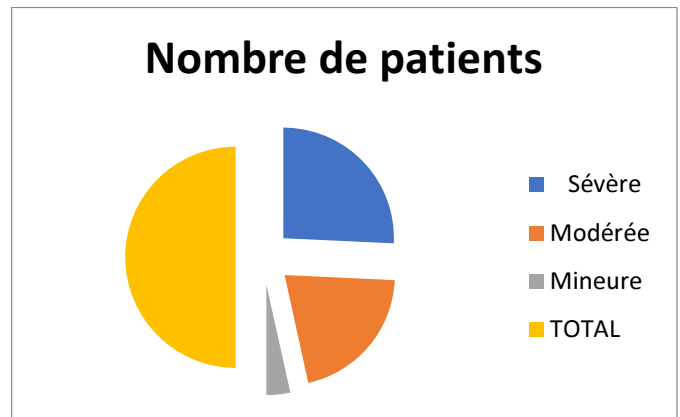


Figure 11: Résultats du bilan annuel du CTH 2017

7-Protocole thérapeutique :

- ✓ 94% (49malades) des patients inclus dans notre travail sont traités à la demande.
- ✓ 4% (2malades) des patients sous prophylaxie.
- ✓ 2% (1malade) des patients sous induction de tolérance immune.

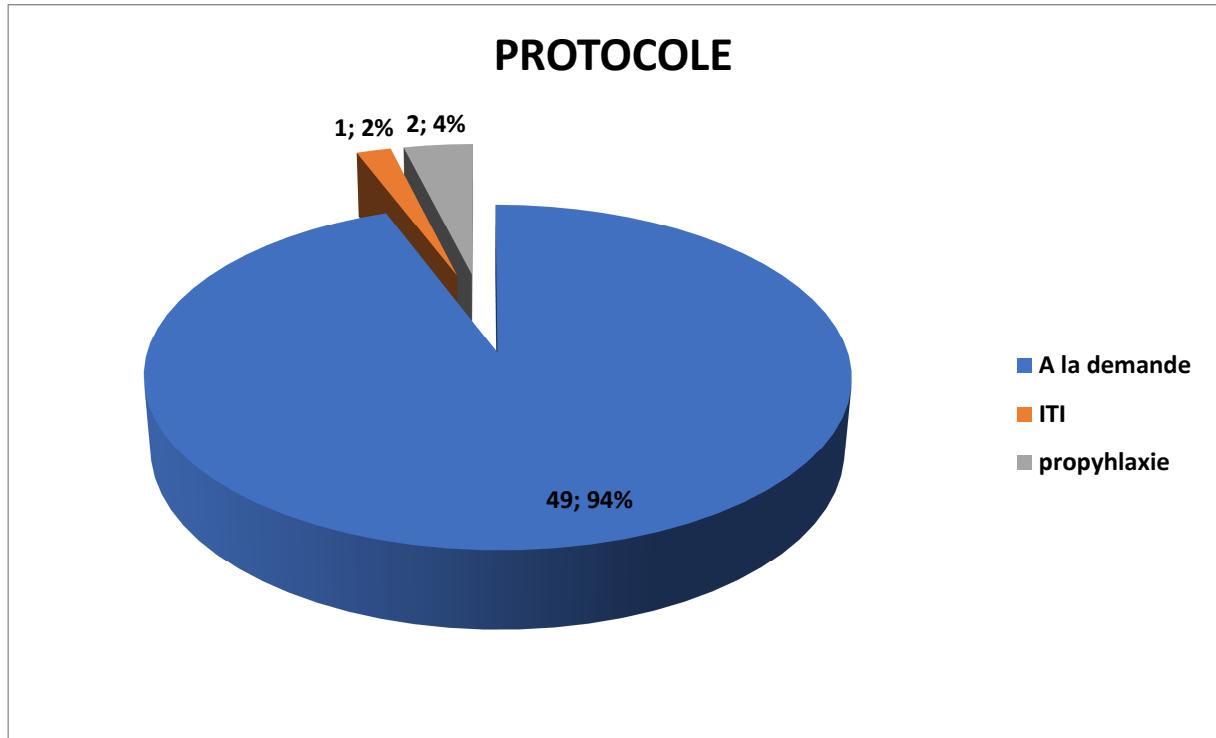


Figure 12: Répartition par protocole thérapeutique.

B-RESULTATS PAR RAPPORT AUX INDICATIONS :

1-Indications :

La grande majorité des malades inclus dans notre série sont admis pour hémarthrose dont le pourcentage est estimé à 78,1%, la kinésithérapie vient juste après avec un pourcentage de 7%. Les autres indications sont moins fréquentes.

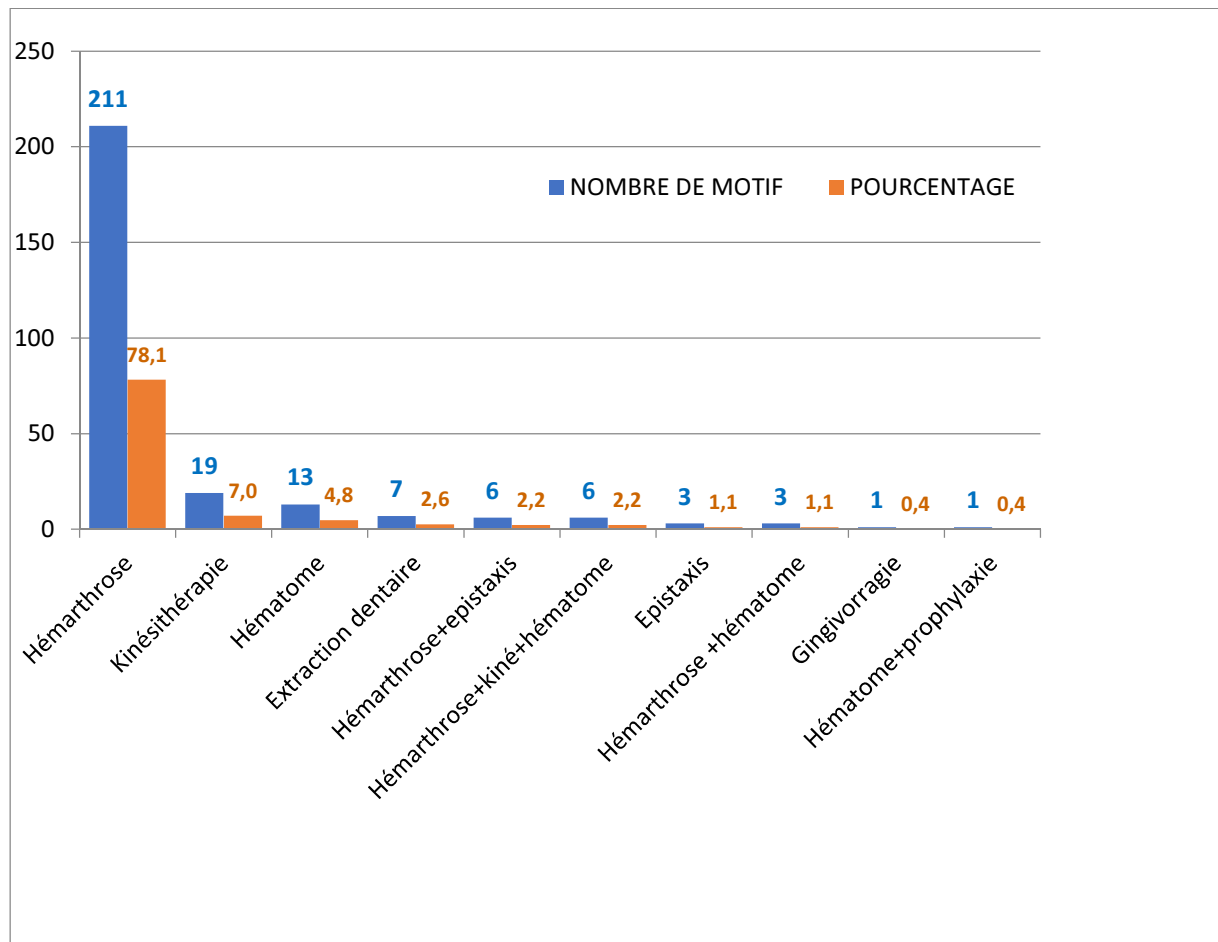


Figure 13: Indications du traitement a la demande.

2-Doses reçus :

✚ Alprolix :

Dans l'ensemble les doses utilisées d'Alprolix pour les différentes indications sont dans les normes des recommandations, avec quelques différences prêtes pour les hémarthroses et les hématomes ou des doses minimales inférieures à celles recommandées étaient efficaces

18-60UI/Kg.

Pour l'extraction dentaire la dose efficace utilisée était la minimale des recommandations :30UI/Kg.

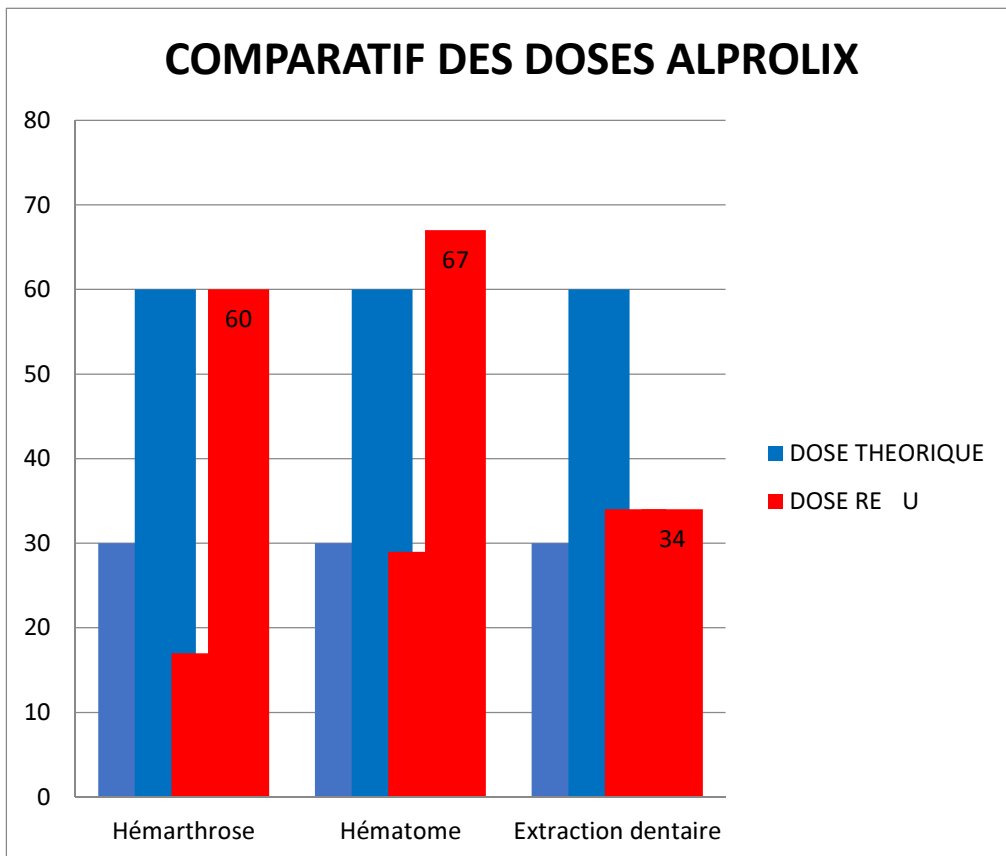


Figure 14: Posologies Alprolix.

Eloctate :

Pour chaque indication nous avons relevé un intervalle de la dose utilisée du produit Eloctate :

Tableau 4: Comparatif des doses pour ELOCTATE.

MOTIFS DE CONSULTATION	DOSE TH MIN	DOSE TH MAX	DOSE INH+ MIN	DOSE INH +	DOSE INH – MIN	DOSE INH - MAX
Hémarthrose ou Hématome	30	60	18	225	18	100
Kinésithérapie	25	40	25	115	26	60
Epistaxis	20	40	29	29	25	25

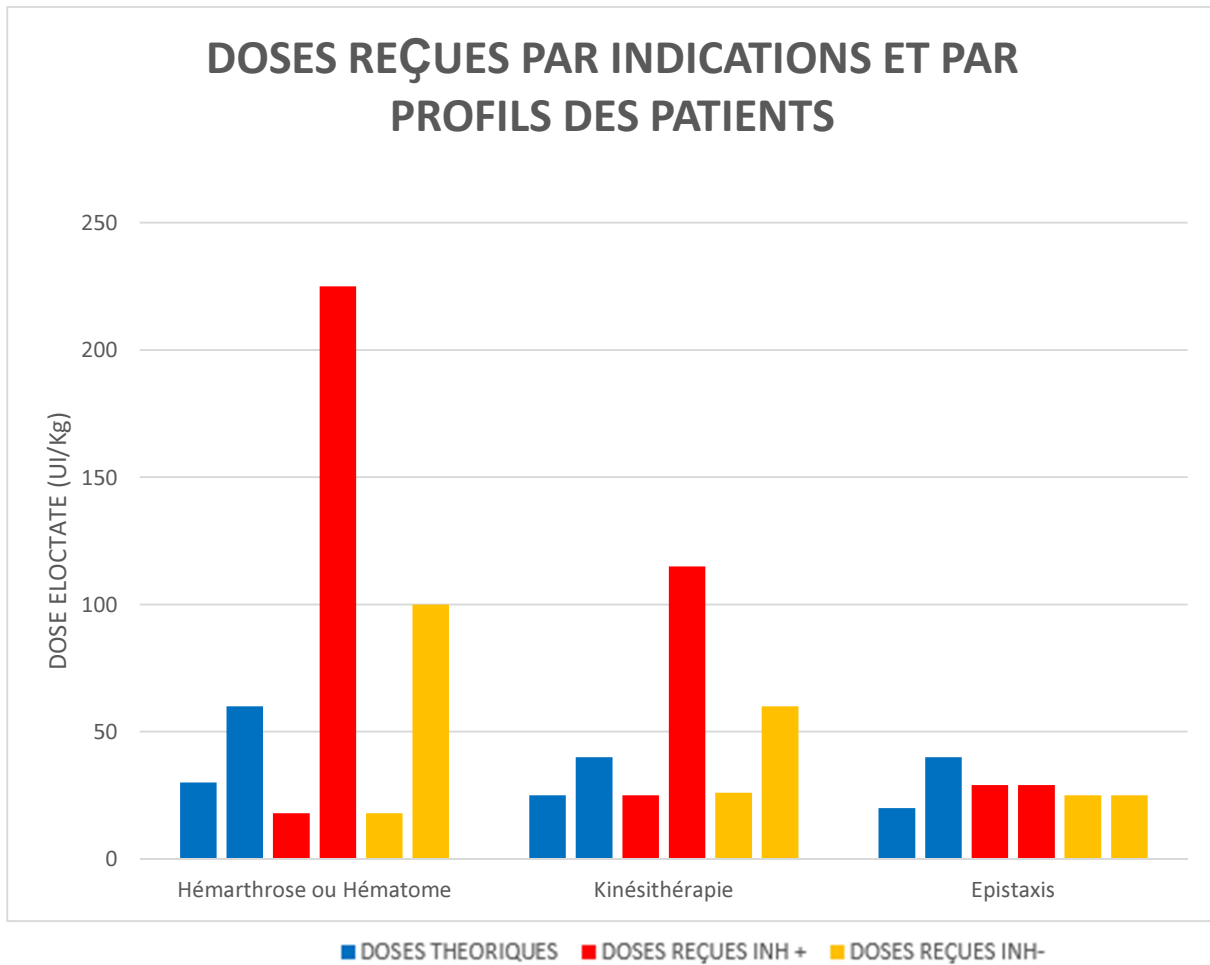


Figure 15: Comparatif des doses d'Eloctate.

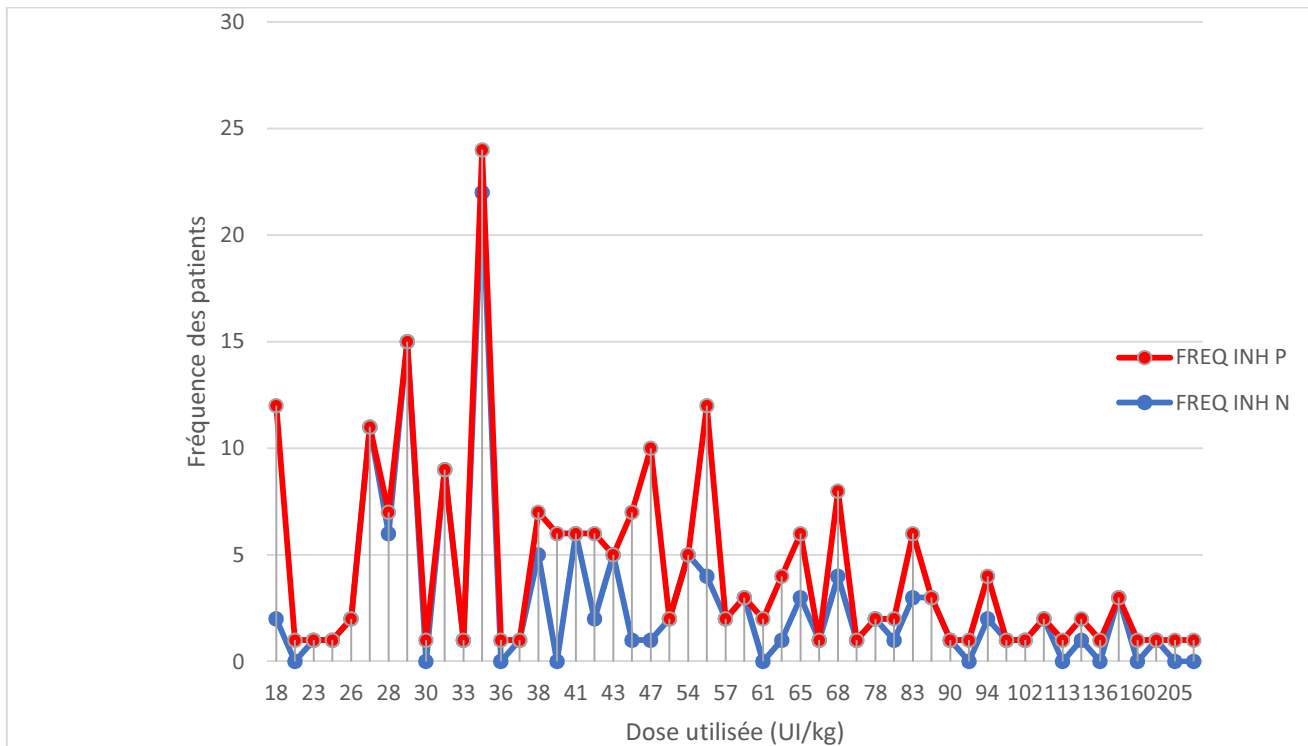
Doses reçues par les patients sous Eloctate :

Pour les épistaxis : 25-29UI/Kg.

Pour la kinésithérapie des doses comprises entre 26 et 60UI/Kg étaient efficaces chez les patients non porteurs d'inhibiteurs, par contre

Chez les patients porteurs d'inhibiteurs des doses élevées allant à 115UI/Kg se sont avérées nécessaires.

Figure 16: Courbe des doses d'eloctate utilisées par patients en fonction de leurs titrage (inh + ou inh -) pour les hémarthroses et les hématomes



Les résultats pour les hémarthroses et les hématomes :

Pour les patients non porteurs d'inhibiteurs : la majorité des malades répondait à des doses comprises entre 26 et 54 UI/Kg.

Pour les patients porteurs d'inhibiteurs : la plupart des patients répondait à des doses comprises entre 26 et 83UI/Kg pour les hémarthroses et les hématomes.

C-Effets indésirables et complications :

Dans notre série de cas, sur 52 malades inclus il n'y a eu aucun effet indésirable et aucune complication lié à l'utilisation des produits Alprolix et Eloctate.

III-DISCUSSION :

Le traitement médical de l'hémophilie est un traitement substitutif qui repose sur l'administration par voie intraveineuse des facteurs anti hémophiliques.

Les facteurs anti hémophiliques a demi vie prolongée sont la dernière génération des facteurs anti hémophiliques recombinants. Nous avons eu l'occasion dans ce travail, grâce à un don de la WFH d'évaluer leurs efficacités, ainsi que de décrire leurs spécificités dans le contexte marocain.

Dans notre série de 52 cas, 11 étaient porteurs d'inhibiteurs des facteurs anti hémophiliques, résultats des années de traitement par facteurs anti hémophiliques plasmatiques et recombinants.

La majorité des malades ne dépassaient pas les 18 ans ce qui s'explique par le fait que ça soit un service de pédiatrie et pose également la problématique de ce passage enfant adulte et l'absence de structure spécialisée. Peut-être dans l'avenir nous verrons naitre des centres de traitements de l'hémophilie prenant en charge aussi bien les enfants que les adultes.

Il n'y a pas de surprise concernant la distribution des patients inclus dans notre travail car elle vient confirmer l'inégalité d'accès aux soins connue dans le système de santé marocain. La majorité des patients viennent des milieux urbains en particulier de la région [Kénitra, Rabat, Salé, Témara, Skhirat] . Ceci est certainement due à des raisons de proximité au service et ne peuvent absolument pas nous ramener à tirer des conclusions sur l'incidence de l'hémophilie dans les régions différentes du Maroc.

Notre travail vient confirmer que l'hémophilie B est beaucoup moins fréquente que l'hémophilie A.

Les résultats dans notre série par rapport à la sévérité de l'hémophilie, montrent la rareté de la forme mineure, ce qui pourraient s'expliquer par une difficulté de diagnostic en raison de sa faible expression clinique. Les résultats du bilan annuel 2017 du CTH rejoignent les résultats dans notre série en ce qui concerne la forme mineure. Pour la forme majeure elle en deuxième position après la forme modérée dans notre série alors que dans le bilan annuel du CTH elle est en chef de fil.

En ce qui concerne les protocoles de traitement, ils sont probablement imposés par la situation socio-économique de bas niveau des malades. Le traitement à la demande est la règle. La prophylaxie impose aux familles des patients des frais de transport importants ce qui est un fardeau assez lourd. Ceci nous mène à la nécessité de développer le traitement a domicile pour pallier à ce genre de problèmes.

La grande majorité des malades inclus dans notre série sont admis pour des hémarthrose dont le pourcentage est estimé à 78,1%, la kinésithérapie vient juste après avec un pourcentage de 7% probablement pour pallier aux complications résultantes des hémarthroses notamment l'arthropathie chronique.

En ce qui concerne les doses utilisées :

Alprolix :

Pour les hémarthroses et les hématomes ou des doses minimales inférieures à celles recommandées étaient efficaces 18-60UI/Kg.

Pour l'extraction dentaire la dose efficace utilisée était la minimale des recommandations : 30UI/Kg.

Doses efficaces reçues par les patients sous Eloctate :

Pour les épistaxis : 25-29UI/Kg.

Pour la kinésithérapie des doses comprises entre 26 et 60UI/Kg étaient efficaces chez les patients non porteurs d'inhibiteurs, par contre

Chez les patients porteurs d'inhibiteurs des doses élevées allant à 115UI/Kg se sont avérées nécessaires.

Les doses administrées pour les hémarthroses et les hématomes :

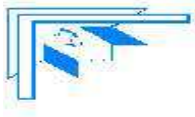
Pour les patients non porteurs d'inhibiteurs : entre 26 et 54UI/Kg.

Pour les patients porteurs d'inhibiteurs : entre 26 et 83UI/Kg.

Nous avons constaté que doses efficaces utilisées des facteurs anti hémophiliques a demi vie prolongée dans notre étude, étaient en général soit dans les normes des recommandations ou inférieure a l'exception des patients porteurs d'inhibiteurs chez qui des doses plus élevées étaient nécessaires.

Les produits anti hémophiliques sont bien tolérés dans le contexte marocain, nous n'avons pas noté d'effets indésirables Néanmoins il faudrait songer à rechercher les inhibiteurs des facteurs de coagulation chez les patients non porteurs après l'étude afin de rechercher la complication à redouter du traitement substitutif de l'hémophilie notamment 'Le développement d'inhibiteurs' et comparer ces résultats aux données par rapport aux facteurs a demi vie standard.

Nous avons par ailleurs rencontre quelques limites, concernant la durée de l'étude, les produits Eloctate et Alprolix n'étaient pas délivrés aux patients pendant 2 mois (Mai-Juin). Puis nous n'avons pas pu évaluer le profil des patients porteurs ou pas d'inhibiteurs anti facteurs de coagulation après l'étude.



CONCLUSION



La prise en charge du patient hémophile est multidisciplinaire, le traitement médical substitutif repose sur l'administration par voie intraveineuse des facteurs anti hémophiliques.

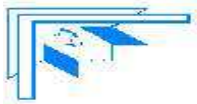
Les facteurs anti hémophiliques à demi vie prolongée se sont avérés efficaces et bien tolérés dans le contexte marocain avec des différences au niveau des doses.

Ainsi, par rapport aux facteurs anti hémophiliques a demi vie standard :

Les produits à demi vie prolongée seraient meilleurs en prophylaxie vue les prises espacées (Eloctate 1 injections tous les trois jours ou une fois par semaine, Alprolix 1injection tous les 15jous). Cependant en ce qui concerne le traitement à la demande et la chirurgie l'efficacité parait identique, mais il n'y a pas suffisamment de recul pour tirer des conclusions. Dans les épisodes aigus les facteurs anti hémophiliques de demi vie standard seraient meilleurs dans la gestion du saignement.

Par ailleurs ce travail met en évidence le besoin d'études plus détaillées à plus large échelle afin de mieux définir les niveaux hémostatiques minimaux et maximaux de thérapie de remplacement pour chaque indication, et le besoin urgent de développement de la thérapie a domicile afin d'améliorer la prise en charge des malades et ralentir l'apparition des complications notamment l'arthropathie chronique.

Dans l'attente de résultats satisfaisants des nouvelles approches thérapeutiques notamment la thérapie génique, les produits à demi vie prolongée restent un espoir pour une meilleure qualité de vies des patients hémophiles marocains, notamment en ce qui concerne la prophylaxie.



ANNEXES



DONNEES PATIENTS				
N° Patient	Date de naissance	poids	ville	Adhérence Sécurité Sociale
1	01/06/2006	32	OUZZANE	RAMED
2	01/04/2006	30	Sidi yahya	RAMED
3	11/09/2008	27	Benslimane	RAMED
4	31/08/2003	40	Skhirat	RAMED
5	01/01/2014	40	Ksser lakbir	RAMED
6	14/03/2003	37	Tiflet	RAMED
7	01/08/2010	23	Tiflet	RAMED
8	24/03/2007	32	Kénitra	RAMED
9	02/12/2009	18	Souk Larbaa	RAMED
10	28/11/2009	22	Souk larbaa	RAMED
11	04/08/2011	18	Sidi kacem	RAMED
12	11/06/2001	25	Ben slimane	RAMED
13	23/10/2008	22	Rabat	RAMED
14	25/12/2005	30	Témara	RAMED
15	24/01/2004	35	Taza	RAMED
16	28/02/2007	30	Tiflet	RAMED
17	01/01/2002	34	Skhirate	RAMED
18	04/11/1984	67	Skhirate	RAMED
19	25/08/1999	63	Taroudant	RAMED
20	07/04/2009	28	Rabat	RAMED
21	14/04/2015	15	Errachidia	RAMED
22	19/10/2010	28	Kénitra	RAMED
23	19/06/1993	54	Salé	RAMED
24	03/06/2002	52	Kénitra	RAMED
25	04/05/1989	68	Laayoun	CNOPS
26	02/01/1992	58	Ouazzane	RAMED
N° Patient	Date de naissance	poids	ville	Adhérence Sécurité Sociale
27	25/08/2010	25	Kénitra	RAMED
28	24/12/2008	30	Salé	RAMED
29	08/04/2007	35	My Bouselham	RAMED
30	17/02/2009	22	Kénitra	RAMED
31	31/01/2011	27	Salé	RAMED
32	09/03/2007	28	Skhirate	RAMED
33	18/10/1990	58	Salé	RAMED
34	10/02/2002	34	Taza	RAMED

35	13/06/2004	35	Salé	RAMED
36	12/07/2001	47	Rabat	RAMED
37	19/08/2000	50	Rabat	RAMED
38	02/06/2013	22	Chaouen	RAMED
39	09/08/2016	18	Chaouen	RAMED
40	10/12/2010	27	Khénifra	RAMED
41	28/07/2004	51	Khemisset	RAMED
42	09/12/2003	55	Chaouen	RAMED
43	14/11/2009	22	Sidi kacem	RAMED
44	15/09/2004	33	Salé	RAMED
45	19/05/2015	16	Souk laarbaa	RAMED
46	13/11/2005	29	My Bouselham	RAMED
47	25/08/2003	40	My Bouselham	RAMED
48	19/10/2009	24	Méknes	RAMED
49	22/03/2010	23	Kénitra	RAMED
50	15/09/2007	27	Chaouen	RAMED
51	12/04/2012	20	Rabat	RAMED
52	07/03/2005	30	Kénitra	RAMED

Données Maladie					
N° Patient	Type	Sévérité	Complication	Protocole	Type de produit antérieur
1	Hémophilie A	2	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
2	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
3	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
4	Hémophilie B	0,7	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
5	Hémophilie A	0,5	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
6	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
7	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
8	Hémophilie A	2,8	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
9	Hémophilie A	2	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
10	Hémophilie A	0,5	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
11	Hémophilie A	<1%	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
12	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
13	Hémophilie A	1,5	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
14	Hémophilie B	4	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
15	Hémophilie B	3	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah

16	Hémophilie B	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
17	hémophilie B	0,8	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
18	hémophilie B	0	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
19	Hémophilie B	0,5	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
20	Hémophilie B	0,25	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
21	Hémophilie B	1,2	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
22	Hémophilie A	2	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
23	Hémophilie A	0,3	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
24	Hémophilie A	0,9	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
25	Hémophilie A	0,4	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
N° Patient	Type	Sévérité	Complication	Protocole	Type de produit antérieur
26	Hémophilie A	10	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
27	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
28	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
29	Hémophilie A	4	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
30	Hémophilie A	3	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
31	Hémophilie A	0,25	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
32	Hémophilie A	4	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
33	Hémophilie A	10	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
34	Hémophilie A	3,5	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
35	Hémophilie A	1,1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
36	Hémophilie A	1,1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
37	Hémophilie A	3	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
38	Hémophilie A	0	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
39	Hémophilie A	0	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
40	Hémophilie A	2	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
41	Hémophilie A	0	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
42	Hémophilie A	0,4	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
43	Hémophilie A	0,6	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
44	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
45	Hémophilie A	0,4	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
46	Hémophilie A	0,3	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
47	Hémophilie A	4	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
48	Hémophilie A	1	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
49	Hémophilie A	0,8	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
50	Hémophilie A	3	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
51	Hémophilie A	6	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah
52	Hémophilie A	5	NS	A la demande	PFC,pFAH,Rfah

Données sur le protocole thérapeutique

N° Patient	Date début T	PROTOCOLE	FAH DVP	Surv.dosage	Eff.indésirable	Motif de consultation
1	18/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
2	08/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Extraction dentaire
3	06/07/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose +hématome
4	27/02/2017	A la demande	Alprolix	NS	RAS	Hémarthrose
5	19/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose+kiné
6	02/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
7	02/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose +hématome
8	24/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Kiné+hémarthrose
9	06/07/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
10	06/07/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
11	24/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
12	31/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	hémarthrose
13	02/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
14	27/01/2017	A la demande	Alprolix	NS	RAS	Hématome
15	03/04/2017	A la demande	Alprolix	NS	RAS	Hémarthrose+kiné+hématome
16	24/01/2017	A la demande	Alprolix	NS	RAS	Extraction dentaire
17	08/03/2017	A la demande	Alprolix	NS	RAS	Hémarthrose
18	10/03/2017	A la demande	Alprolix	NS	RAS	Hémarthrose
19	23/02/2017	A la demande	Alprolix	NS	RAS	Kiné+hémarthrose
20	24/01/2017	A la demande	Alprolix	NS	RAS	Hémarthrose
21	08/07/2017	A la	Alprolix	NS	RAS	Epistaxis

	7	demande				
22	19/08/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
23	22/08/2017	ITI	Eloctate	NS	RAS	ITI
24	24/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
25	17/02/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hématome
26	20/02/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
N° Patient	Date début T	PROTOCOLE	FAH DVP	Surv.dose	Eff.indésirable	Motif de consultation
27	02/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
28	04/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
29	08/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Kiné+hémarthrose
30	03/04/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
31	04/01/2017	propylaxie	Eloctate	NS	RAS	Propylaxie
32	06/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
33	16/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Kiné+hémarthrose
34	06/02/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
35	23/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose+kiné+hématome
36	22/07/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
37	22/02/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
38	27/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Kiné+hémarthrose
39	27/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Kiné+hémarthrose
40	03/04/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
41	24/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
42	11/07/2017	A la	Eloctate	NS	RAS	Kiné+hémarthrose

	7	demande				
43	21/02/2017	propylaxie	Eloctate	NS	RAS	Propylaxie
44	09/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
45	06/04/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Kiné+hémarthrose
46	21/02/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
47	04/04/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hématome
48	14/07/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Kiné+hémarthrose
49	05/09/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
50	27/03/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
51	09/01/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Hémarthrose
52	14/07/2017	A la demande	Eloctate	NS	RAS	Gingivorragie

Prénom	Date	Diagnostic	Poids du patient	Motif	Médicament	Inhibiteur	Nombre d'UI	Dose théorique UI/kg/j	Dose reçue UI/kg/j
Mohamed	01/01/2017	Hémophilie A	25	Extraction dentaire	Eloctate	N	1500	25-40	60
Marwane	02/01/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	68
Houssam	02/01/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	65
Adbderahim	02/01/2017	Hémophilie A	37	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	41
Mohamed	02/01/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	N	2250	30-60	90
Adam	04/01/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	500	30-60	18
MOHAMED	09/01/2017	Hémophilie A	33	Hémarthrose+epistaxis	Eloctate	P	1500	30-60	45
Moncef	09/01/2017	Hémophilie A	20	Hémarthrose	Eloctate	N	500	30-60	25
Adam	12/01/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
Adam	18/01/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
ANAS	19/01/2017	Hémophilie A	50	Hémarthrose	Eloctate	N	6000	30-60	120
ANAS	23/01/2017	Hémophilie A	50	Hémarthrose	Eloctate	N	4000	30-60	80
Marwane	23/01/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	2250	30-60	102
Allaeddine	23/01/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	3000	30-60	86
Said	24/01/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	23
Adam	24/01/2017	Hémophilie B	27	Hémarthrose	Alprolix	N	500	30-60	19
Bilal	24/01/2017	Hémophilie B	58	Extraction dentaire	Alprolix	N	2000	30-60	34
Adam	24/01/2017	Hémophilie B	27	Hémarthrose	Alprolix	N	500	30-60	19
Said	25/01/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	47
Adam	25/01/2017	Hémophilie B	27	Hémarthrose	Alprolix	N	500	30-60	19
ILYAS	27/01/2017	Hémophilie B	30	Hémarthrose	Alprolix	N	1000	30-60	33
Said	30/01/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	3000	30-60	94
Ahmad	06/02/2017	Hémophilie A	34	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
SALAHDINE	17/02/2017	Hémophilie A	68	Hématome+prophylaxie	Eloctate	N	2000	30-60	29

Yahya	21/02/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Zouhir	21/02/2017	Hémophilie A	29	Hémarthrose	Eloctate	N	2250	30-60	78
Mohamed	22/02/2017	Hémophilie A	50	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	20
Allaeddine	23/02/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	3000	30-60	86
Yahya	23/02/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Zouhir	23/02/2017	Hémophilie A	29	Hémarthrose	Eloctate	N	2250	30-60	78
ILYAS	23/02/2017	Hémophilie A	24	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	31
HAMAZA	23/02/2017	Hémophilie B	63	Kinésithérapie	Alprolix	N	2000	30-60	32
ILYAS	25/02/2017	Hémophilie A	24	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	31
Moncef	25/02/2017	Hémophilie A	20	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	38
Aymane	27/02/2017	hémophilie B	40	Hémarthrose	Alprolix	N	1000	30-60	25
Said	28/02/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	31
Zouhir	28/02/2017	Hémophilie A	29	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	26
Aymane	28/02/2017	hémophilie B	40	Hémarthrose	Alprolix	N	1000	30-60	25
Said	01/03/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	31
Yahya	01/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Zouhir	01/03/2017	Hémophilie A	29	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	26
Aymane	01/03/2017	hémophilie B	40	Hémarthrose	Alprolix	N	1000	30-60	25
Said	02/03/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	31
Yahya	03/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Yahya	03/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
HAMAZA	03/03/2017	Hémophilie B	63	Kinésithérapie	Alprolix	N	1000	30-60	16
ADAM	04/03/2017	Hémophilie A	30	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	50
MOUAD	06/03/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	54
MOUAD	07/03/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	54
SLIMANE	08/03/2017	Hémophile A	30	Épistaxis	Eloctate	N	750	20-40	25
Said	08/03/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	31
Lahcen	08/03/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	43
Adam	08/03/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27

Yahya	08/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	45
MOHAMED	08/03/2017	Hémophilie A	33	Hémarthrose+epistaxis	Eloctate	P	1000	30-60	30
ILYAS	08/03/2017	Hémophilie B	30	Hématome	Alprolix	N	2000	30-60	67
Youssef	08/03/2017	hémophilie B	47	Hémarthrose	Alprolix	N	2000	30-60	43
Said	10/03/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	2000	30-60	63
Lahcen	10/03/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
Yahya	10/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
ILYAS	10/03/2017	Hémophilie B	30	Hématome	Alprolix	N	2000	30-60	67
Tarek	10/03/2017	hémophilie B	67	Hémarthrose	Alprolix	N	4000	30-60	60
Marwane	13/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Lahcen	13/03/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
Adam	13/03/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
Yahya	13/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
MOHAMED	13/03/2017	Hémophilie A	33	Hémarthrose	Eloctate	P	2000	30-60	61
HAMAZA	13/03/2017	Hémophilie B	63	Kinésithérapie	Alprolix	N	1000	30-60	16
Said	14/03/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	5000	30-60	156
Marwane	14/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Lahcen	14/03/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
Adam	14/03/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
Moncef	14/03/2017	Hémophilie A	20	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	50
HAMAZA	15/03/2017	Hémophilie B	63	Kinésithérapie	Alprolix	N	2000	30-60	32
ILYAS	16/03/2017	Hémophilie A	24	Hémarthrose	Eloctate	N	2250	30-60	94
ILYAS	16/03/2017	Hémophilie B	30	Hémarthrose	Alprolix	N	1000	30-60	33
ILYAS	18/03/2017	Hémophilie B	30	Hémarthrose	Alprolix	N	1000	30-60	33
Said	20/03/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	5000	30-60	156
Yahya	20/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Abdellatif	22/03/2017	Hémophilie A	58	Kinésithérapie	Eloctate	N	1500	25-40	26
MOHAMED	22/03/2017	Hémophilie A	33	Hémarthrose+epistaxis	Eloctate	P	2000	30-60	61
MOHAMED	23/03/2017	Hémophilie A	40	Kinésithérapie	Eloctate	P	4500	25-40	113

Said	23/03/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	5000	30-60	156
Lahcen	23/03/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
Adam	23/03/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
Abdellatif	23/03/2017	Hémophilie A	58	Kinésithérapie	Eloctate	N	4500	25-40	78
Saad	24/03/2017	Hémophilie A	52	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	29
Abdelali	24/03/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	83
Marwane	24/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	68
Yassine	24/03/2017	Hémophilie A	51	Epistaxis	Eloctate	P	1500	20-40	29
MOHAMED	27/03/2017	Hémophilie A	40	Kinésithérapie	Eloctate	P	1000	25-40	25
HAMZA	27/03/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	42
HATIM	27/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	68
Yassine	27/03/2017	Hémophilie A	51	Epistaxis	Eloctate	P	1500	20-40	29
SAID	27/03/2017	Hémophilie A	27	Hémarthrose+epistaxis	Eloctate	N	1000	30-60	37
Abdellatif	29/03/2017	Hémophilie A	58	Kinésithérapie	Eloctate	N	1500	25-40	26
MOHAMED	31/03/2017	Hémophilie A	40	Kinésithérapie	Eloctate	P	1000	25-40	25
Jamal	31/03/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	40
Abdellatif	31/03/2017	Hémophilie A	58	Kinésithérapie	Eloctate	N	1500	25-40	26
Abdellatif	31/03/2017	Hémophilie A	58	Kinésithérapie	Eloctate	N	1500	25-40	26
HATIM	31/03/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	45
MOHAMED	31/03/2017	Hémophilie A	33	Hémarthrose+epistaxis	Eloctate	P	1500	30-60	45
ILYAS	31/03/2017	Hémophilie A	24	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	31
SAID	31/03/2017	Hémophilie A	27	Hémarthrose+epistaxis	Eloctate	N	3000	30-60	111
HATIM	01/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	34
Jamal	01/04/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	30
Moncef	01/04/2017	Hémophilie A	20	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	38
AYOUB	03/04/2017	Hémophilie A	22	Extraction dentaire	Eloctate	N	3000	25-40	136
MOHAMED	03/04/2017	Hémophilie A	27	Hémarthrose	Eloctate	N	3000	30-60	111
Ayoub	03/04/2017	Hémophilie B	35	Hémarthrose+kiné+hématome	Alprolix	N	1000	30-60	29
HAMAZA	03/04/2017	Hémophilie B	63	Kinésithérapie	Alprolix	N	1000	30-60	16

Moncef	04/04/2017	Hémophilie A	20	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	38
MOHAMED	05/04/2017	Hémophilie A	27	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	56
Adam	05/04/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	54
Abdelali	06/04/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	500	30-60	28
SALIM	06/04/2017	Hémophilie A	16	Hématome	Eloctate	P	1000	30-60	63
Abdelali	06/04/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	500	30-60	28
Adam	07/04/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	500	30-60	18
Allaeddine	07/04/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose+kiné+hématome	Eloctate	N	2000	30-60	57
Ayoub	07/04/2017	Hémophilie B	35	Hémarthrose+kiné+hématome	Alprolix	N	1000	30-60	29
Abdelali	08/04/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	500	30-60	28
SALIM	10/04/2017	Hémophilie A	16	Hématome	Eloctate	P	1500	30-60	94
Yahya	10/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
HAMZA	10/04/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	42
HATIM	10/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	68
Ayoub	10/04/2017	Hémophilie B	35	Hémarthrose+kiné+hématome	Alprolix	N	1000	30-60	29
Allaeddine	11/04/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose+kiné+hématome	Eloctate	N	1000	30-60	29
Houssam	11/04/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose +hématome	Eloctate	N	750	30-60	33
Adbderahim	11/04/2017	Hémophilie A	37	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	41
HATIM	11/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	3000	30-60	136
Yahya	11/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
SALIM	12/04/2017	Hémophilie A	16	Hématome	Eloctate	P	750	30-60	47
Yahya	12/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Houssam	12/04/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose +hématome	Eloctate	N	1500	30-60	65
Adbderahim	12/04/2017	Hémophilie A	37	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	41
Mohamed	12/04/2017	Hémophilie A	40	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	38
MOHAMED	12/04/2017	Hémophilie A	40	Kinésithérapie	Eloctate	P	4500	25-40	113
Houssam	13/04/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose +hématome	Eloctate	N	1500	30-60	65
Adbderahim	13/04/2017	Hémophilie A	37	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	41
HATIM	13/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	4500	30-60	205

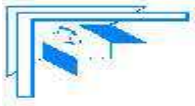
Mohamed	13/04/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	60
Yahya	13/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	68
MOHAMED	14/04/2017	Hémophilie A	40	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	38
Mohamed	14/04/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	60
Yahya	15/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	68
Mohamed	15/04/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	60
MOHAMED	17/04/2017	Hémophilie A	27	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	28
Yahya	17/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Said	18/04/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	31
Said	20/04/2017	Hémophilie A	32	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	31
Abdelali	20/04/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	500	30-60	28
Yahya	24/04/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
HATIM	14/05/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	2000	30-60	91
Allaeddine	03/07/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	3000	30-60	86
Abdelali	05/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	83
KHALID	06/07/2017	Hémophilie A	27	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	28
SALIM	06/07/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	47
Adam	06/07/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
Abdelkarim	06/07/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
FAHD	06/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	42
MOHAMED	06/07/2017	Hémophilie A	40	Hémarthrose	Eloctate	P	9000	30-60	225
Abdelkarim	07/07/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Adam	07/07/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
FAHD	07/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	42
AYOUB	07/07/2017	Hémophilie B	35	Hématome	Alprolix	N	2000	30-60	57
KHALID	07/07/2017	Hémophilie A	27	Hématome	Eloctate	N	1500	30-60	56
SALIM	08/07/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	47
Abdelkarim	08/07/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
AMINE	08/07/2017	Hémophilie B	15	Hémarthrose	Alprolix	N	250	30-60	17

Lahcen	10/07/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
AYOUB	11/07/2017	Hémophilie B	35	Hématome	Alprolix	N	2000	30-60	57
Med Said	11/07/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
Jamal	11/07/2017	Hémophilie A	25	Hématome	Eloctate	P	4000	30-60	160
Med Said	12/07/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	2000	30-60	36
Moncef	13/07/2017	Hémophilie A	20	Hématome	Eloctate	N	750	30-60	38
ILYAS	14/07/2017	Hémophilie A	24	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	42
Abdelati	14/07/2017	Hémophilie A	30	Gingivorragies	Eloctate	N	1500	20-40	50
Med Said	14/07/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
Moncef	15/07/2017	Hémophilie A	20	Hématome	Eloctate	N	750	30-60	38
ILYAS	15/07/2017	Hémophilie A	24	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	42
SLIMANE	17/07/2017	Hémophile A	30	Extraction dentaire	Eloctate	N	5000	25-40	167
Marwane	18/07/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Aymane	18/07/2017	hémophilie B	40	Hémarthrose	Alprolix	N	1500	30-60	38
Adam	18/07/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
Abdelali	18/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	83
Jamal	18/07/2017	Hémophilie A	25	Hématome	Eloctate	P	1000	30-60	40
HAMZA	18/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	500	30-60	28
FAHD	18/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	83
Jamal	19/07/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	P	2000	30-60	80
Abdelali	19/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	56
FAHD	19/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	56
HAMZA	19/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	500	30-60	28
Marwane	19/07/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Aymane	19/07/2017	hémophilie B	40	Hémarthrose	Alprolix	N	1500	30-60	38
SALIM	20/07/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	94
Aymane	20/07/2017	hémophilie B	40	Hémarthrose	Alprolix	N	1000	30-60	25
SALIM	22/07/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	63
FAHD	22/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	56

Allaeddine	22/07/2017	Hémophilie A	35	Extraction dentaire	Eloctate	N	1000	25-40	29
Youssef	22/07/2017	Hémophilie A	54	Hémarthrose	Eloctate	N	4000	30-60	74
Jamal	24/07/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	40
Lahcen	24/07/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
SALIM	24/07/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	63
Allaeddine	24/07/2017	Hémophilie A	35	Extraction dentaire	Eloctate	N	1000	25-40	29
Med Said	25/07/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
Lahcen	25/07/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
Med Said	26/07/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
Lahcen	26/07/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
Jamal	26/07/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	40
AYOUB	26/07/2017	Hémophilie B	35	Hématome	Alprolix	N	1000	30-60	29
Jamal	27/07/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	40
Med Said	27/07/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
Adam	27/07/2017	Hémophilie A	28	Prophylaxie	Eloctate	N	750	25-65	27
Med Said	28/07/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
Houssam	28/07/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	43
Med Said	31/07/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
FAHD	31/07/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	56
Yahya	31/07/2017	Hémophilie A	22	Prophylaxie	Eloctate	N	1000	25-65	45
Lahcen	31/07/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
Med Said	01/08/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
FAHD	01/08/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	56
Med Said	03/08/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
Saad	03/08/2017	Hémophilie A	52	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	29
Med Said	04/08/2017	Hémophilie A	55	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	18
Jamal	05/08/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	40
Adam	05/08/2017	Hémophilie A	28	Prophylaxie	Eloctate	N	750	25-65	27
SALIM	15/08/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	47

Allaeddine	16/08/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	29
yassine	19/08/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
HAMZA	22/08/2017	Hémophilie A	18	Kinésithérapie	Eloctate	P	500	25-40	28
Abdelali	22/08/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	56
Lahcen	22/08/2017	Hémophilie A	35	Kinésithérapie	Eloctate	N	1000	25-40	29
Adam	22/08/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	27
YOUSSEF	22/08/2017	Hémophilie A	34	ITI	Eloctate	N	1500		44
YOUSSEF	22/08/2017	Hémophilie A	34	ITI	Eloctate	N	18000		529
Yahya	23/08/2017	Hémophilie A	22	Prophylaxie	Eloctate	N	1000	25-65	45
Adam	24/08/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	54
Yahya	24/08/2017	Hémophilie A	22	Prophylaxie	Eloctate	N	2250	25-65	102
Houssam	25/08/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	43
Jamal	25/08/2017	Hémophilie A	25	Hémarthrose	Eloctate	P	3000	30-60	120
Adbderahim	25/08/2017	Hémophilie A	37	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	41
HATIM	26/08/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	45
Yahya	26/08/2017	Hémophilie A	22	Extraction dentaire	Eloctate	N	1500	25-40	68
Houssam	26/08/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	43
SALIM	26/08/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	47
SALIM	30/08/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	47
Adam	30/08/2017	Hémophilie A	28	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	54
FAHD	30/08/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	56
Yahya	04/09/2017	Hémophilie A	22	Prophylaxie	Eloctate	N	1500	25-65	68
SALIM	05/09/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	47
Marwane	05/09/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Amine	05/09/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	65
Amine	06/09/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	65
SALIM	06/09/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	47
SALIM	07/09/2017	Hémophilie A	16	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	47
Amine	07/09/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	65

Yahya	11/09/2017	Hémophilie A	22	Prophylaxie	Eloctate	N	1500	25-65	68
HAMZA	12/09/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	83
Hatim	15/09/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	68
MOHAMED	15/09/2017	Hémophilie A	33	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	45
MOHAMED	16/09/2017	Hémophilie A	33	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	45
Houssam	19/09/2017	Hémophilie A	23	Hémarthrose	Eloctate	N	1000	30-60	43
Adbderahim	19/09/2017	Hémophilie A	37	Hémarthrose	Eloctate	N	1500	30-60	41
HAMZA	20/09/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	83
Hatim	20/09/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	68
Marwane	21/09/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	N	750	30-60	34
Hatim	02/10/2017	Hémophilie A	22	Hémarthrose	Eloctate	P	750	30-60	34
FAHD	02/10/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	56
FAHD	04/10/2017	Hémophilie A	18	Hémarthrose	Eloctate	P	1000	30-60	56
Mohamed	du 17/03 Au 18/03/2017	Hémophilie A	50	Hémarthrose	Eloctate	P	1500	30-60	30
BILAL	Du 20/02 Au 22/03/2017	Hémophile A	30	Hémarthrose	Eloctate	N	2000	30-60	67
Youssef	Du 29/01 Au 01/02/2017	Hémophilie A	54	Hémarthrose	Eloctate	N	9000	30-60	167
Saad	Du 30/03 Au 05/04/2017	Hémophilie A	52	Hémarthrose	Eloctate	N	5000	30-60	96
MOHAMED	Du 31/03 Au 11/04/2017	Hémophilie A	40	Hémarthrose	Eloctate	P	4500	30-60	113
MOHAMED	Du 31/03 Au 11/04/2017	Hémophilie A	40	Hémarthrose	Eloctate	P	2250	30-60	56
Allaeddine	du11 Au 12/03/2017	Hémophilie A	35	Hémarthrose+kiné+hématome	Eloctate	N	2000	30-60	57
MOHAMED	du28/02 Au 06/03/2017	Hémophilie A	40	Kinésithérapie	Eloctate	P	3000	25-40	75
MOHAMED	du28/02 Au 06/03/2017	Hémophilie A	40	Kinésithérapie	Eloctate	P	4500	25-40	113



RESUMES



RESUME

Titre : Les facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée, indications, spécificités et insertion dans le contexte marocain. A propos de 52 cas.

Auteur : Mme SLIMANI SAMIA

Mots-clés : Hémophilie, Facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée, Indications, Contexte marocain.

Les produits anti hémophiliques a demi vie prolongée sont la dernière génération des facteurs recombinants.

Objectifs :

Préciser les indications, évaluer l'insertion et déterminer les spécificités des facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée dans le contexte marocain.

Matériel et méthodes :

Nous rapportons dans ce travail le résultat d'une étude prospective menée au Centre de Traitement de l'Hémophilie de Rabat sur 52 cas hémophiles suivis au sein de la formation, ayant reçu des facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée pendant une période s'étalant de Janvier 2017 à Décembre 2017.

Résultats :

Sur les 52 patients de l'étude, 9 hémophiles B ,43 hémophiles A. De sévérité variable.

Leurs âges étaient compris entre 1 à 18 ans.11cas étaient porteurs d'inhibiteurs anti facteurs de coagulation au début de notre étude.

49 patients étaient traités à la demande,2 sous prophylaxie,1sous induction de la tolérance immune. Nous avons constaté que doses efficaces utilisées des facteurs anti hémophiliques a demi vie prolongée dans notre étude, étaient en général soit dans les normes des recommandations ou inferieure a l'exception des patients porteurs d'inhibiteurs chez qui des doses plus élevées étaient nécessaires.

Conclusion :

Les FAH à DVP étaient très bien tolérés et efficaces dans le contexte marocain.

ABSTRACT

Title: The antihemophilic factors with extended half-life. Indications and specificities in the Moroccan context About 52 cases.

Author: Mme SLIMANI SAMIA

Keywords: Hemophilia, antihemophilic factors with extended half-life, indications, Moroccan context.

AHF with extended half-life are the latest generation of recombinant AHF.

Goals:

Specify the indications, evaluate the insertion and determine the specificities of anti-hemophilic factors with prolonged half-life in the Moroccan context.

Materials and Methods:

We report in this work the result of a prospective study conducted at The Center of the Care and Treatment of Hemophilia in Rabat. It focused on 52 cases of patients with hemophilia treated by antihemophilic factors with extended half-life during a period of 9 months spreading from January 2017 to December 2017.

Results:

Of the 52 patients in the study, 9 hemophiliac B, 43 hemophiliac A. Of variable severity. Their ages ranged from 1 to 18 years of age. 11 cases were carriers of inhibitors of coagulation factors at the beginning of our study. 49 patients were treated on demand, 2 under prophylaxis, 1 under induction of immune tolerance. We found that effective doses used prolonged half-life anti-hemophilic factors in our study, were in general either in guideline standards or lower with the exception of patients with inhibitors in whom higher doses were needed.

Conclusion:

The AHF with extended half-life were very well tolerated effective in the Moroccan context.

الملخص

العنوان: العوامل المضادة للناعور ذات العمر النصفى المديد: مؤشرات وخصوصيات ادراجها في السياق المغربي بصدد 52 حالة.

المؤلفة: اسليمانى سامية

الكلمات المفتاحية: الناعور –العوامل المضادة للناعور ذات العمر النصفى المديد.

تعتبر العوامل المضادة لناعور ذات العمر النصفى المديد اخر تصميم فيما يخص العوامل المضادة لناعور المؤتلفة.

الأهداف:

تحديد المؤشرات والخصائص المتعلقة بإدماج مضادات الناعور ذات العمر النصفى المديد في السياق المغربي.

الوسائل والمنهجيات:

نقدم في هذا العمل نتائج دراسة استباقية أنجزت بمصلحة علاج الناعور بالرباط على 52 حالة من المرضى المصابين بالناعور يتم تتبعهم بالمصلحة، الذين تلقوا العوامل المضادة للناعور ذات العمر النصفى المديد، خلال مدة امتدت من يناير 2017 الى ديسمبر 2017.

النتائج:

من 52 مريض في الدراسة، 9 من صنف (ب) للناعور، 43 من صنف (أ) متفاوتة الشاذة، تراوحت اعمارهم بين 1 و18 سنة. 11 منهم كانوا حاملين لثبوتات عوامل التجلط قبل الدراسة. تم علاج 49 مريض تحت الطلب، 2 تحت الوقاية، 1 تحت تحريض التحمل المناعي.

بشكل عام الجرعات المستعملة من مضادات الناعور ذات النصف عمر مديد في الدراسة اما متطابقة او اقل من المعايير الإرشادية باستثناء حاملين لثبوتات حيث احتاجوا جرعات أعلى.


الخلاصة:

لقد اندمجت العوامل المضادة للناعور ذات النصف عمر مديد بشكل جيد و اثبتت فعاليتها في السياق المغربي.



REFERENCES



- 1-.Hematologiepediatrique ;AndreOrisini ,Edition Flammarion 1982
- 2-Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 01 56 53 81 36 www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646v01.pdf | Mai 2006
- 3-Revue medicale suisse ,2012,volume 8, 1652-1656, saskina Ditisheim, Nicolos Goosseus, Laurent Sphar ,Antoine Hadengue
- 4-European principles of haemophilia care, B.T. Colvin et al. for the Inter Disciplinary Working Group, Haemophilia 2008 : 1-14, 361-374
- 5-Transfus Clin Biol 2000 ; 7 : 257-80 2000 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tons droits réservésLes bases thérapeutiques actuelles 1 hemophilieC. Négrier*Centre régional de traitement de l'hémophilie, Inserts LI331, hopital Edouard-Herriot, S, place d'Arsonval,69457 Lyon redex J, Fr4nre*
- 6-J,F. Schved. Traitements de l'hémophilie. EMC Elsevier Masson SAS.Paris. Hématologie. 2009. 13-021-B-20.
- 7-Björkman S., Folkesson A., Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3–74 years: A population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009;65:989–998. doi: 10.1007/s00228-009-0676-x. [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
- 8-Björkman S. Population pharmacokinetics of recombinant factor IX: Implications for dose tailoring. *Haemophilia.* 2013;19:753–757. doi: 10.1111/hae.12188. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- 9- Mannucci P.M., Mancuso M.E. Investigational drugs for coagulation disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2013;22:945–953. doi: 10.1517/13543784.2013.798302. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
10. **Bioverativ**  www.bioverativ.com
- 11-Powell, J., et al. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. *ThrombHaemost.* 2012. 108(5): p. 913-22.

- 12-Mei, B., et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood*. 2010. 116(2): p. 270-9.
- 13-Dumont, J.A., et al. Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood*. 2012. 119(13): p. 3024-30.
- 14- Collins, P .W ., et al. Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J ThrombHaemost*. 10(11):2305-12
- 15-Peters, R.T., et al. Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*. 115(10): p. 2057-64.
- 16-ELOCTA. Monographie de produit.
- 17-ELOCTA. Monographie de produit. p.5.
- 18-ALPROLIX. Monographie de produit.
- 19-The potentiel close future of hemophiliatreatment Gene therapie ,TFPI Inhibition ,Antithrombinsilencing and MimickingfactorVIIIwhith an engineeredantibody Wolfgang korte- Lukas Graf Center for laboratory medicine hemostasis and hemophilia center, St.Gallen Switzerl and Published March 28,2018
- 20-Le facteur tissulaire structure normale et pathologique ,fonctions et regulation Volume 1 ,numero5 ,septembre-octobre 1995
- 21-Sandset PM: inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) - une mise à jour. *Haemostasis*1996, 26 (suppl 4): 154-165.
- 22- Broze GJ Jr, Girard TJ: tissue factor pathway inhibitor: structure-fonction. *Avant Biosci*2012; 17: 262-280.
- 23-Peterson JA, Maroney SA, MastAE: Le ciblage TFPI pour le traitement de l'hémophilie. *ThrombRes*2016; 141 (Suppl 2): S28-30.
- 24-Maroney SA, MastAE: nouvelles connaissances sur la biologie de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. *J ThrombHaemost*2015; 13 (suppl 1): S200-207.

- 25-Piro O, Broze GJ Jr: Rôle du domaine de la voie du facteur tissulaire Kunitz-3-alpha inhibiteur de surface cellulaire de liaison. *Circulation* 2004; 110: 3567-3572.
- 26-Yang Y, He X, Li J, He S: Effet du corps anti-monoclonal contre l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire humain sur le temps de coagulation du plasma (en chinois). *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1997; 22: 297-300.
- 27-Erhardtson E, Ezban M, Madsen MT, Diness V, Glazer S, Hedner U, Nordfang O: Blocage de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) raccourcit le temps de saignement chez le lapin avec des anticorps induits par l'hémophilie A. *Sang CoagulFibrinolysis* 1995; 6: 388 -394.
- 28-Prasad S, Lillicrap D, Labelle A, Knappe S, Keller T, Burnett E, Powell S, Johnson KW: L'efficacité et la sécurité d'une nouvelle classe hémostatique candidat médicament, AV513, chez les chiens atteints d'hémophilie A. *Sang* 2008; 111: 672 -679.
- 29-Gorczyca ME, Nair SC, Jilma B, Priya S, Homme C, Reiter S, Knoebl P, Gilbert JC, Schaub RG, Dockal M, McGinness KE, Pabinger I, Srivastava A: Inhibition de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire par l'aptamère BAX499 améliore la coagulation du sang et du plasma hémophile. *J ThrombHaemost* 2012; 10: 1581-1590.
- 30-Hilden I, Lauritzen B, BB Sorensen, Clausen JT, Jespersgaard C, Krogh BO, Bowler AN, Breinholt J, Gruhler A, Svensson LA, Petersen HH, Petersen LC, Balling KW, Hansen L, Hermite MB, Egebjerg T, Friederichsen B, Ezban M, Bjorn SE: effet hémostatique d'un mAb d'anticorps monoclonal 2021 bloquant l'interaction entre FXa et TFPI dans un modèle de l'hémophilie de lapin. *Sang* 2012; 119: 5871-5878.
- 31-Maroney SA, Cooley BC, Ferrel JP, Bonesho CE, Nielsen LV, Johansen PB, Hermite MB, Petersen LC, Mât AE: absence de facteur de tissu hématopoïétique
- 32-Waters EK, Genga RM, Schwartz MC, Nelson JA, Schaub RG, Olson KA, Kurz JC, McGinness KE: Ap- dompteur ARC19499 médie un effet hémostatique procoagulante en inhibant inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. *Sang* 2011; 117: 5514-5522.

- 33-Parunov LA, OA Fadeeva, Balandina AN, Soshitova NP, Kopylov KG, Kumskova MA, Gilbert JC, Schaub RG, McGinness KE, Ataulakhanov FI, Panteleev MA: Amélioration de la formation de fibrine spatiale par l'aptamère anti-TFPI BAX499: changer la taille du caillot par ciblant l'initiation de la voie extrinsèque. *J ThrombHaemost* 2011; 9: 1825-1834.
34. Petersen LC: propriétés hémostatiques d'un corps anti-TFPI. *ThrombRes* 2012; 129 (Suppl 2): S44-45.
- 35- Gissel, M, Orfeo, T, Foley, JH. Effect of BAX499 aptamer on tissue factor pathway inhibitor function and thrombin generation in models of hemophilia. *ThrombRes* 2012; 130: 948–955. [Google Scholar](#), [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#)
- 36- Waters, EK, Genga, RM, Thomson, HA. Aptamer BAX 499 mediates inhibition of tissue factor pathway inhibitor via interaction with multiple domains of the protein. *J ThrombHaemost* 2013; 11: 1137–1145. [Google Scholar](#), [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#)
- 37-Willyard, C. Thrombosis: balancing act. *Nature* 2014; 515: S168–S169. [Google Scholar](#), [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#)
- 38-Dockal, M, Hartmann, R, Knappe, S. Effect of increased tissue factor pathway inhibitor (TFPI) levels on factor Xa inhibition and global hemostasis in the presence of TFPI-antagonistic aptamer BAX 499. *Blood* 2012; 120: 2207. [Google Scholar](#), [ISI](#)
- 39- Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A Pauline balkaransingh, Guy young First published december 28 ;2017
- 40-Safdar H, Cheung KL, Vos HL, Gonzalez FJ, Reitsma PH, Inoue Y, van Vlijmen BJ: modulation de la transcription du gène de la coagulation de la souris après administration aiguë in vivo de petits ARN interférents synthétiques ciblant HNF4alpha et C / EBPalpha. *PloS One* 2012; 7: e38104
- 41-.Safdar H, Cheung KL, Salvatori D, Versteeg HH, Laghmani el H, Wagenaar GT, Reitsma PH, les hommes van Vlij- BJ: coagulopathie aiguë et sévère chez les souris adultes après silencing de l'antithrombine hépatique et la production pro- tein C. *Sang* 2013; 121: 4413-4416

- 42-A: Une thérapie ARNi ciblant l'antithrombine pour rééquilibrer la coagulation système et promouvoir l'hémostase dans l'hémophilie. *Nat Med* 2015; 21: 492-497
- 43-Pasi KJ, Rangarajan S, P Georgiev, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, D Bevan, Austin S, CR Hay, Hegemann I, Kazmi R, Chowdary P, Gercheva-Kyuchukova L, Ma-Monov V, Timofeeva M, Soh CH, Garg P, Vaishnav A, Akinc A, B Sorensen, Ragni MV: Le ciblage des antithrombin dans l'hémophilie A ou B avec un traitement ARNi. *N Engl J Med* 2017; 377: 819-828
- 44- Fédération mondiale de l'hémophilie: Alnylam suspend le dosage de fitusiran en raison d'un événement thrombotique dans la phase 2 étude de prolongation ouverte. 2017. <https://news.wfh.org/> *Alnylam-suspend-fitusiran-dosage-due-thrombotic-événement phase 2 open-label extension étude* (dernier accès 6 mars 2018).
- 45-Fédération mondiale de l'hémophilie: Mise à jour: la FDA soulève la suspension de l'essai de fitusiran. 2017. <https://news.wfh.org/> *update-fda-suspension fitusiran procès* / (dernier accès 6 mars 2018).
- 46- Sampei Z, T Igawa, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T, Tanaka E, Muto A, Ko-jima T, T Kitazawa, Yoshihashi K, Harada A, Funaki M, Haraya K, Tachibana T, Suzuki S, K Esaki, Nabuchi Y, K Hattori: Identification et optimisation multidimensionnelle d'un anticorps IgG bispécifique asymétrique imitant la fonction du facteur VIII activité de cofacteur. *PloS One* 2013; 8: e57479
- 47-Sampeï Z, T Igawa, Soeda T, Funaki M, Yoshihashi K, Kitazawa T, Muto A, T Kojima, Nakamura S, Hattori K: région de contact de non-antigène d'un anticorps bispécifique à des facteurs IXa / X AF-significativement facteur d'activité VIII-mimétique. *mAbs* 2015; 7: 120-128
- 48-Uchida N, Sambe T, K Yoneyama, Fukazawa N, Kawanishi T, S Kobayashi, Shima M: A first-in-human la phase 1 de l'étude ACE910, un nouveau facteur VIII-mimétique anticorps bispécifique, chez des sujets sains. *Sang* 2016; 127: 1633-1641

- 49-Muto A, Yoshihashi K, Takeda M, T Kitazawa, Soeda T, T Igawa, Sampei Z, T Kuramochi, Sakamoto A, Haraya K, K Adachi, Kawabe Y, K Nogami, Shima M, Hattori K: anti-facteur IXa / X anticorps bispécifique ACE910 empêche les saignements articulaires chez un primate à long terme modèle de l'hémophilie acquise A. *Sang* 2014; 124:3165-3171
- 50- Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, T Sato, Fukutake K, Fukazawa N, K Yoneyama, Yoshida H, Nogami K: Facteur VIII fonction mimétique de origine humaine ized anticorps bispécifique dans l'hémophilie A. *N Engl J Med* 2016; 374: 2044-2053
- 51- Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, T Sato, Fukutake K, R Kasai, Yoneyama K, Yoshida H, Nogami K: la sécurité à long terme et l'efficacité de emici-zumab dans une étude de phase 1/2 chez les patients atteints hémophilie A avec ou sans inhibiteurs. *Adv Sang* 2017; 1: 1891-1899
- 52- Jimenez-Yuste V, Shima M, Fukutake K, M Lehle, Chebon S, S Retout, Portron A, Levy GG: Emicizumab Dosage tous les 4 sous-cutanées semaines pour la gestion ment de l'hémophilie a: les données préliminaires de la phar-macokinetic rodéscohorte d'une étude multicentrique, ouverte, étude de phase 3 (Haven 4). *Sang* 2017; 130: 86-86
- 53- US Food and Drug Administration: FDA approuve emicizumab-kxwh pour la prévention et la réduction des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A avec un facteur inhibiteurs VIII. 2017. www.fda.gov/Drugs/Information-On-Drugs / ApprovedDrugs / ucm585650.htm (dernier accès 6 mars 2018).
- 54- Scott LJ, Kim ES: Emicizumab-kxwh: première mondiale AP-Proval. *Drugs* 2018; 78: 269-274
55. BioMarin Provides 2 Years of Clinical Data in 6e13 vg/kg Dose from Ongoing Phase 1/2 Study in Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Severe Hemophilia A at World Federation of Hemophilia 2018 World Congress
56. Association SMASH " Solidarité avec les Malades Atteints de Syndromes Hémorragiques du nouveau dans le traitement de l'hémophilie 11 janvier 2018

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

العوامل المضادة للناعور ذات العمر النصفى المديد:
مؤشرات وخصيات ادراجها في السياق المغربي
بصدد 52 حالة.

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرفه

السيدة : أمليمانى سامية

المزداة في 28 أبريل 1993 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الناعور -العوامل المضادة للناعور ذات العمر النصفى المديد.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: كمال الدغمي

أستاذ في علم الدم السريري

مشرف

السيد: محمد الخرساني

أستاذ في طب الأطفال

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيدة: جهان بولعوشي

أستاذة في الإنعاش الطبي

السيدة: مرية الكبابري

أستاذة في طب الأطفال