

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 06

**PERFUSION CONTINUE DU FACTEUR VIII RECOMBINANT
CHEZ L'HEMOPHILE
RELATION COÛT-EFFICACITE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Abdesselam AMMOUR

né le 01 Novembre 1981 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Perfusion continue – Hémophile – Recombinant.

JURY

Mr. M. KHATTAB Professeur de Pédiatrie	PRÉSIDENT
Mr. M. EL KHORASSANI Professeur de Pédiatrie	RAPPORTEUR
Mme. A. KILI Professeur de Pédiatrie	} JUGES
Mme. R. AMEZIAN Professeur d'Odontologie Pédiatrique	
Mr. A. MASRAR Professeur Agrégé d'Hématologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUDA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
55. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
56. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
58. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
59. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
61. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
64. Pr. BELKOUCHI Abdélkader	Chirurgie Générale
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
67. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
68. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
69. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
70. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
71. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
72. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
73. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
74. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
76. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
77. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
78. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
80. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUDA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

- Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie
- Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

125. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
126. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
127. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
128. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
129. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
132. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
133. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
134. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
135. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
136. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
137. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
138. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

139. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
140. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
141. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
144. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
145. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
146. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
150. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
151. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
152. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
155. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
156. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
157. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
161. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
162. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie

164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
166. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
167. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
169. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
170. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
171. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
172. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
173. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
177. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
178. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
179. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
180. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
181. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
182. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
184. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
185. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
186. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
189. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
190. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
191. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
192. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
196. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
197. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
198. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
199. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
201. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
202. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*
204. Pr. KHATOURI ALI*
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
207. Pr. AIT OUMAR Hassan
208. Pr. BENCHERIF My Zahid
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
211. Pr. CHAOUI Zineb
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
214. Pr. EL FTOUH Mustapha
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
216. Pr. EL OTMANY Azzedine
217. Pr. GHANNAM Rachid
218. Pr. HAMMANI Lahcen
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
220. Pr. ISMAILI Hassane*
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
223. Pr. TACHINANTE Rajae
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

225. Novembre 2000

226. Pr. AIDI Saadia
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
228. Pr. AJANA Fatima Zohra
229. Pr. BENAMR Said
230. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
231. Pr. CHERTI Mohammed
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
233. Pr. EL HASSANI Amine
234. Pr. EL IDGHIRI Hassan
235. Pr. EL KHADER Khalid
236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
238. Pr. HSSAIDA Rachid*
239. Pr. LACHKAR Azzouz
240. Pr. LAHLOU Abdou
241. Pr. MAFTAH Mohamed*
242. Pr. MAHASSINI Najat
243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
244. Pr. NASSIH Mohamed*
245. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

246. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
248. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
249. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
250. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
251. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
252. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
253. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
254. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
255. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
256. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
257. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
258. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
260. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
261. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
262. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
263. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
264. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
265. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
267. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
269. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrie
270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
271. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
272. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
273. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
274. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
275. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrie
276. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
277. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
278. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
279. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
280. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
281. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
282. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
283. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
284. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
285. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
287. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
288. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
289. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
290. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
291. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

292. Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*

294. Pr. AMEUR Ahmed *

295. Pr. AMRI Rachida

296. Pr. AOURARH Aziz*

297. Pr. BAMOU Youssef *

298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

299. Pr. BENBOUAZZA Karima

300. Pr. BENZEKRI Laila

301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*

302. Pr. BERNOUSSI Zakiya

303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya

304. Pr. CHOHO Abdelkrim *

305. Pr. CHKIRATE Bouchra

306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

308. Pr. EL BARNOUSSI Leila

309. Pr. EL HAOURI Mohamed *

310. Pr. EL MANSARI Omar*

311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid

312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai

313. Pr. HADDOUR Leila

314. Pr. HAJJI Zakia

315. Pr. IKEN Ali

316. Pr. ISMAEL Farid

317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*

318. Pr. KRIOULE Yamina

319. Pr. LAGHMARI Mina

320. Pr. MABROUK Hfid*

321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*

323. Pr. MOUSTAINE My Rachid

324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*

325. Pr. OUJILAL Abdelilah

326. Pr. RACHID Khalid *

327. Pr. RAISS Mohamed

328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

329. Pr. RHOUS Hakima

330. Pr. SIAH Samir *

331. Pr. THIMOU Amal

332. Pr. ZENTAR Aziz*

333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie

Biochimie-Chimie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Rhumatologie

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Psychiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Gynécologie Obstétrique

Dermatologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Cardiologie

Ophtalmologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Ophtalmologie

Traumatologie Orthopédie

Gynécologie Obstétrique

Cardiologie

Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne

Oto-Rhino-Laryngologie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Néphrologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie

372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGoubi Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie

442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie

476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyra	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaires***



Dédicaces





A Allah Tout Puissant,

Qui m'a inspiré.

Qui m'a guidé dans le bon chemin.

Je vous dois ce que je suis devenu.

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

Mon Dieu, étends Ta Grâce sur Mohammad et sur les proches de

Mohammad

comme Tu l'as étendue sur Abraham et sur les proches d'Abraham.

Bénis Mohammad et les proches de Mohammad

comme Tu as béni Abraham et les proches d'Abraham.

Exauce ma prière,

Tu es le Glorieux.



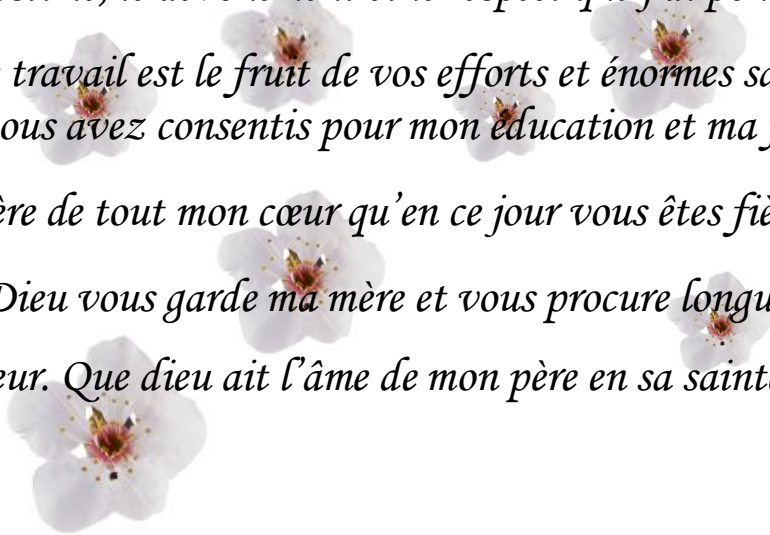
A mes parents

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,
l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour vous.*

*Ce travail est le fruit de vos efforts et énormes sacrifices
que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.*

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi.

*Que Dieu vous garde ma mère et vous procure longue vie en plein
bonheur. Que dieu ait l'âme de mon père en sa sainte miséricorde.*



A ma très chère famille

A la mémoire de mes chères sœurs Fatima Ammour, Naima et Kḥadija. Que Dieu ait leurs âmes en sa sainte miséricorde.

*Mes frères et sœurs : mohamed, Halima,
Ahmed, amina, Said, abdessamad.*

*Mes beaux-frères et belles-sœurs et leur familles: Hafida Kellouti,
Mustapha Kaddouri, Houriya Abetoui, Abdessalam Benkḥteb,
Fatima Kenfaoui, Omaima Chaoui Allali.*

*Mes nièces et neveux : Kḥadija Kaddouri, Salma Ammour,
Aicha Kaddouri, l'âme d'Adnane Ammour, Aymane Ammour,
Maryame Ammour, Abderrahmane Benkḥteb, Adnane Merrouni
et Fatima Zahra Benkḥteb.*

*Mon oncle Ardif, ma tante Arbiya, Noura, leila,
Mohamed, Aziz, Mimouna ainsi que toute la famille*

*Mes grands-pères, grands-mères.
Que Dieu ait leurs âmes en sa sainte miséricorde.*

*Mes oncles et tantes, mes cousins et cousines
ainsi toute la grande famille.*

Mme. Hakima et toute la famille.

*Que ce travail puisse vous exprimer mon profond
attachement, mon amour et mon respect.*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

À mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

*Je trouve impossible de vous citer les noms que d'exprimer
mes sentiments.*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

À tous ceux qui me sont chers

Je dédie ce travail





Remerciements



A notre maître et Président de jury

Mr. KHATTAB MOHAMED

Professeur de Pédiatrie



*Nous sommes profondément touché par la gentillesse
et la spontanéité de votre accueil. Nous vous
remercions pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger cette thèse.*

*Votre compétence et votre gentillesse ont toujours
suscité grande estime.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères
remerciements.*

A notre maître et rapporteur de thèse
Mr. ELKHORASSANI MOHAMED
Professeur de Pédiatrie

Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; nous vous en sommes profondément reconnaissants.

Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner. Ce travail, c'est le vôtre ; il serait incongru de vous en remercier.

Votre haute compétence, votre gentillesse et vos conseils nous ont facilité l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Mme. KILI AMINA

Professeur de pédiatrie

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

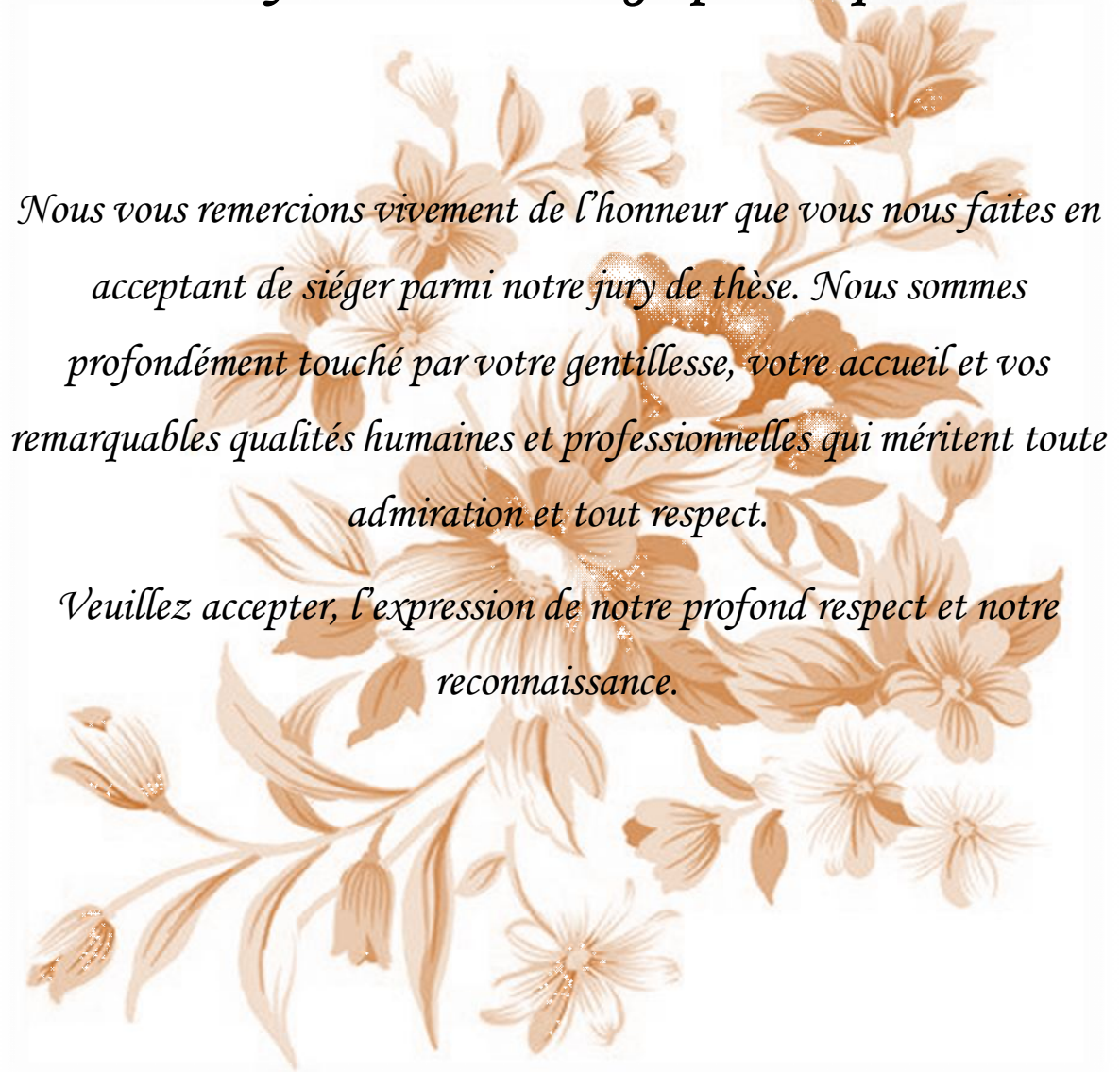
Nous sommes profondément touché par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect. C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Mme. AMEZIAN RACHIDA

Professeur d'odontologie pédiatrique



Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous sommes profondément touché par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect.

Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mr. MASRARAZLARAB

Professeur d'hématologie

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de nous juger. Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous faites en s'intéressant à ce travail.

Nous sommes profondément touché par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre estime et notre sincère reconnaissance.

A notre maître

Mme. KABABRI MARIA

Professeur assistante de pédiatrie



Nous vous remercions vivement de nous avoir aidé à l'élaboration de ce travail. Nous garderons un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.

Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

Veillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus respectueux

Sommaire

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	4
I. HISTORIQUE.....	5
II. TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILIE :	6
2.1 Objectifs du traitement de l'hémophilie :	7
2.1.1 Traiter le trouble de la coagulation	7
2.1.2. Prévenir et traiter les complications.....	7
2.2 Produits disponibles pour traiter l'hémophilie :	7
2.2.1 Traitements substitutifs de l'hémophilie A.....	8
2.2.1.1 <i>Produits plasmatiques</i> :.....	8
2.2.1.2 <i>Produits recombinants</i> :	12
2.2.2 Traitements non substitutifs	13
2.2.2.1 <i>Desmopressine ou DDAVP</i>	13
2.2.2.2 <i>Acide tranexamique</i>	14
2.2.3 Facteurs activés.....	14
2.2.3.1 <i>Feiba®</i>	14
2.2.3.2 <i>Novoseven ®</i>	15
III. STABILITE ET STERILITE DES FAH :	16
3.1. Etude de la stabilité biologique et la stérilité des FAH:	16
3.1.1 Schéma de l'étude :	16
3.1.2. Résultats :.....	18
3.2 Facteurs déterminants de la stabilité:	20

3.2.1 Dilution et durée de la perfusion.	20
3.2.2 Système de perfusion.	22
3.2.3 Pureté des produits :	24
3.2.4 Addition de l'héparine.	25
IV. PERFUSION CONTINUE DES FAH :	26
4.1 Paramètres pharmacologiques :	26
4.1.1 Calcul de la dose :	26
4.1.2 Taux de récupération :	28
4.1.3 Demi-vie :	29
4.1.4 <i>Intérêt du bolus initial:</i>	31
4.1.5 <i>Effet d'interruption de la perfusion:</i>	31
4.1.6 <i>Délai d'obtention des taux sanguins du facteur:</i>	31
4.2 Produits utilisés en perfusion continue :	32
4.3 Détermination des doses :	35
4.3.1 Calcul de la dose du bolus initial:	35
4.3.2 Calcul de la dose nécessaire au cours de la perfusion continue.	37
4.4 Appareillage et équipement nécessaire :	38
4.4.1 Dispositifs de perfusion.	38
4.4.2 Critères de sélection du dispositif de perfusion :	40
4.5 Déroulement pratique de la perfusion continue des FAH :	41
4.5.1 Via les pompes ambulatoires :	41
4.5.2 Via la pompe volumétrique conventionnelle :	42
4.6 Avantages et inconvénients de la perfusion continue	43
4.6.1 Avantages:	43
4.6.2 Inconvénients:	46

4.7 Indications de la perfusion continue :	48
4.7.1 Chirurgie :	49
4.7.2 Hémorragie :	49
4.7.3 Prophylaxie à court terme	52
4.7.4 Prophylaxie à long terme	52
4.7.5 Induction de tolérance immune (ITI):.....	53
4.8 Surveillance de la perfusion continue :	53
4.8.1 Rythme de surveillance :	54
4.8.2 Interprétation des dosages du facteur VIII :	55
4.8.2.1 Indications de bolus supplémentaire :.....	55
4.8.2.2 Conduite à tenir devant une interruption de la perfusion :.....	56
4.9 Protocole de la perfusion continue des FAH avec exemple pratique :	
DEUXIEME PARTIE NOTRE ETUDE	57
I. MATERIEL ET METHODES.....	58
1.1 Patients :	58
1.2 Données recueillies :.....	58
1.3 Analyse :.....	59
II. RESULTATS :	60
1. Caractéristiques du patient :	60
2. Caractéristiques de la maladie :	60
3. Protocole de perfusion continue :	65
4. Quantité de FAH et coût :.....	70

Discussion	71
Conclusion	71
Annexes	71
Résumés	71
Bibliographie	71

Abréviations et sigles

Abréviations :

AMH	: Association Marocaine des Hémophiles.
ADN	: Acide Désoxyribonucléique.
AMO	: Assurance Maladie Obligatoire.
ATP	: Activateur Tissulaire du Plasminogène.
BHK	: Baby Hamster Kidney.
CHO	: Chinese Hamster Ovary.
CHOP	: Centre d'Hématologie-Oncologie Pédiatrique.
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.
CIFR	: Continuous Infusion Factor Replacement.
CNOPS	: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale.
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale.
Chromato IA	: Chromatographie d'immunoaffinité.
CTHR	: Centre de Traitement de l'Hémophilie de Rabat.
DDAVP	: D-Arginine-Vasopressine.
DMS	: Durée Moyenne de Séjour.
FAH	: Facteur Antihémophilique.
FIX	: Facteur IX.
FIXa	: facteur IX activé.
FIIa	: facteur II acivé.
FVIII	: Facteur VIII.
FVIIIa	: Facteur VIII activé.

FVIII-vWAg	: Facteur VIII- Antigène de von Wilbrand.
FvW	: Facteur de Von Willbrand.
FXI	: Facteur XI.
HBPM	: Héparine à Bas Poids Moléculaire.
HER	: Hôpital d'enfants de Rabat.
HVB	: Hépatite Virale B.
HVC	: Hépatite Virale C.
HSD	: Hématome Sous Dural.
IV	: Intraveineux.
ITI	: Induction de Tolérance Immune.
JC	: Jésus Christ.
LFB	: Laboratoire Français de fractionnement et de Biotechnologie.
MAFAR	: Mutuelle des Forces Armée Royales.
PC	: Perfusion Continue.
PCR	: Polymerase Chaine Réaction.
PE	: Polyethylene.
PFC	: Plasma Frais Congelé.
PHM	: Prix Hospitalier Maroc.
PPM	: Prix Public Maroc.
PPSB	: Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart, facteur IX.
PVC	: Chlorure de Polyvinyle.
rFVIIa	: Facteur VIIa recombinant.
SAP	: Seruingue Autopulsée.
SD	: Solvant-détergent.

- THP** : Très Haute purté.
UF : ultrafiltration.
UI : unité internationale.
VHA : Virus de l'hépatite A.
VHB : Virus de l'hépatite B.
VHC : Virus de l'hépatite C.
VIH : Virus d'immunodéfiscience humain.

Sigles :

- DH** : Dirham marocain.
\$: Dollar américain.
€ : euro.



Introduction



Le traitement substitutif de l'hémophilie a bénéficié de la mise à disposition des facteurs antihémophiliques (FAH) d'origine plasmatique très hautement purifiés et des facteurs recombinants. Ce traitement a amélioré la prise en charge de cette maladie et permet, aujourd'hui, la réalisation d'interventions chirurgicales. Parallèlement, leurs modalités d'administration ont évolué. En effet, le traitement préventif ou curatif des hémorragies pouvant survenir en période péri- et postopératoire (de 10 à 21 jours selon le niveau du risque hémorragique) chez les patients hémophiles repose sur l'injection de FAH. Ces médicaments peuvent être administrés au moyen d'injections discontinues ou en perfusion continue par seringue électrique ou pompe à perfusion.

La perfusion continue de FAH est utilisée depuis plus d'une dizaine d'années par de nombreuses équipes médicales [1]. Ce mode d'administration a en effet démontré une efficacité clinique optimale pour la prévention des risques hémorragiques des hémophiles lors de chirurgie ou d'accidents hémorragiques graves, grâce à l'obtention de taux plasmatiques stables de FAH, ainsi qu'une bonne tolérance pour le patient [2-3].

De plus, certains auteurs ont constaté une diminution de la quantité de FAH perfusée, ayant pour conséquence une réduction du coût. En effet, selon Hathaway *et al* [4] la perfusion continue permet de diminuer la consommation de FAH de 30 % par rapport à une utilisation en injections répétées. Cox *et al* [2] rapportent une expérience au cours de laquelle l'utilisation de la perfusion continue a permis d'économiser, pour une chirurgie identique, 41 000 UI de facteur VIII par rapport à des injections répétées.

Au Maroc, les FAH sont devenus disponibles depuis 2009. Mais les quantités restent insuffisantes (0,08 UI per capita). Notre objectif était de pouvoir traiter le maximum de patients avec des doses plus faibles par rapport à ce qui est recommandé dans la littérature avec une efficacité presque équivalente.

Le choix de la perfusion continue était d'ordre économique ce qui de loin, reste capital dans la prise en charge de l'hémophilie. En effet, 1 unité de facteur VIII coûte 7 DH (0,80 \$ / 0,63 €) et une circoncision peut coûter jusqu'à 70 000 DH (8018,79 \$ / 6320,72 €) et l'évacuation d'un hématome sous dural chez un enfant de 20 Kg coûte en moyenne 200 000 DH (22910,82 \$ / 18059,20 €). Le coût moyen annuel chez un hémophile relatif au FAH est de 600 000 DH (68732,46 \$ / 54177,60 €).

Il s'agit d'un travail préliminaire pour étudier la faisabilité de ce protocole dans notre contexte. Il a été basé sur une mise en place de l'organisation de la perfusion continue et le fait de rapporter les difficultés auxquelles a été confronté notre service pour la réalisation de ce protocole substitutif.



Première partie



I. HISTORIQUE (*annexe 1*).

Les premières voies thérapeutiques du traitement de l'hémophilie ont fait appel à la transfusion de sang total, puis de plasma. Les traitements substitutifs de l'hémophilie sont ensuite apparus avec les méthodes de fractionnement du plasma (cryoprécipité, PPSB...).

Aujourd'hui la thérapeutique substitutive fait appel à des fractions antihémophiliques hautement purifiées permettant d'apporter le facteur déficitaire dans un volume réduit. En 2003, près de 60 concentrés de FVIII et de FIX sont fabriqués par une vingtaine de laboratoires. Dans la grande majorité des cas, ils sont issus du plasma et se différencient par les méthodes d'inactivation qui leur sont appliquées et par leur degré de pureté. Ces dix dernières années sont apparus des médicaments préparés par génie génétique : les produits recombinants.

II. TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILIE :

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle liée à un déficit, en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B). Il n'existe pas de traitement curatif. La substitution repose sur les facteurs antihémophiliques, obtenus soit par extraction à partir de plasmas de donneurs volontaires (dérivés plasmatiques), soit par bio-ingénierie génétique (produits recombinants). Des facteurs activés sont disponibles dans certaines indications.

Une évaluation attentive et répétée permet de choisir au mieux entre les moyens médicamenteux, la médecine physique, les gestes invasifs et les interventions chirurgicales. En cas de développement d'un inhibiteur, le plus souvent anti-facteur VIII, le traitement des accidents hémorragiques fait appel à des facteurs de coagulation activés. L'administration de très fortes doses de facteur VIII vise à induire une tolérance immune.

La complexité de la prise en charge impose que les hémophiles soient suivis dans des centres de référence, par des équipes spécialisées multidisciplinaires.

L'avenir voit se profiler deux types de traitements : les facteurs antihémophiliques à longue durée de vie et la thérapie génique.

2.1 Objectifs du traitement de l'hémophilie :

2.1.1 Traiter le trouble de la coagulation

L'hémophilie est une maladie hémorragique. Le traitement vise, soit à arrêter le saignement lors d'une complication hémorragique, soit à le prévenir, en particulier le saignement intra-articulaire et neuro-méningé.

2.1.2. Prévenir et traiter les complications

Les principales complications de l'hémophilie sont ostéoarticulaires. Le traitement fait appel à la physiothérapie, à la chirurgie et à divers gestes plus ou moins invasifs. Une complication majeure, l'apparition d'un inhibiteur, en particulier chez l'hémophile A, pose des problèmes très spécifiques. Ainsi que le traitement des complications infectieuses (hépatites virales, infection par le VIH) qui sont fréquentes avec les thérapeutiques classiques.

2.2 Produits disponibles pour traiter l'hémophilie :

On dispose de trois types de produit dans le traitement de l'hémophilie :

- a) Les traitements substitutifs :** facteurs antihémophiliques (plasmatiques et recombinants),
- b) Les traitements non substitutifs,**
- c) Et les facteurs activés,** utilisés chez l'hémophile avec inhibiteur.

2.2.1 Traitements substitutifs de l'hémophilie A.

2.2.1.1 Produits plasmatiques :

Tous les produits présents sur le marché subissent au cours de leur élaboration des procédures d'inactivation virale [5], qui en font actuellement des médicaments dénués de risque de transmission virale (Tableau 1 et 2).

Ce sont les plus anciens. Ils sont préparés à partir du plasma des donneurs volontaires, le prélèvement pouvant être fait sous deux formes : soit par dons de sang, puis centrifugation rapide et congélation du plasma ; soit par dons de plasma par plasmaphérèse. Cette dernière technique permet d'obtenir des quantités beaucoup plus importantes. Cependant, la collecte du plasma reste le facteur limitatif de la production des concentrés de facteurs VIII, d'où l'intérêt des facteurs recombinants.

Factane® : Ce produit a remplacé le Facteur VIII-LFB, dont il diffère par une double nanofiltration à 35 nm et 15 nm. Il est préparé par chromatographie sur résine échangeuse d'ions et absorption. Les mesures de sécurisation virale comportent plusieurs étapes :

- **les sérologies et le dépistage génomique viral**, effectués individuellement sur les donneurs, puis sur les pools par le laboratoire ;

- **les procédés d'inactivation ou d'élimination physique des virus** : traitement par solvant-détergent, qui élimine les virus encapsulés, et nanofiltration à 35 nm puis 15 nm, permettant de retenir les particules virales non encapsulées, insensibles au traitement solvant-détergent, tel le parvovirus. Ce produit est disponible au Maroc depuis 1995. Il est obtenu par un travail à façon du plasma marocain, qui est envoyé au laboratoire français LFB. Jusqu'à 2008, les quantités fabriquées et retournées étaient trop faibles (0,02 UI per capita).

Octanate® : Son activité spécifique est de 50 UI/ml. Son procédé de fabrication comprend une double inactivation virale : solvant-détergent et chauffage à sec court (100 °C, 30 min).

TABLEAU 1 : EXEMPLE DES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES (FAH) [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	-
	Recombinant	Advate®	CHO	SD, chromato IA	-
		Helixate Nexgen®	BHK	SD, chromato IA	-
		Kogenate Bayer®	BHK	SD, chromato IA	Disponible
	Refacto®	CHO	SD, chromato IA	En cours d'enregistrement	
Facteur IX	Plasmatique	Betafact®		SD, nanofiltration	Disponible
		Mononine®		SD, UF, chromato IA	-
		Octafix®		SD, nanofiltration	-
	Recombinant	Benefix®	CHO	Chromatographie, nanofiltration	En cours d'enregistrement
Facteurs activés	Plasmatique	Feiba®		Chauffage	-
	Recombinant	Novoseven®	BHK	TritonX, chromato IA	Disponible

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.

TABLEAU 2 : PROCÉDES D'INACTIVATION VIRALE. INTERET ET LIMITES DE CES DIFFERENTS PROCÉDES [6].

Procédé	Avantages	Points critiques
Solvant-détergent	Efficace contre les virus enveloppés (VHC, VHB, VIH) Ne dénature pas les protéines	Inefficace contre les virus non enveloppés (parvovirus B19, VHA)
Pasteurisation	Efficace sur virus non enveloppés (VHA)	Inactif sur parvovirus B19 Peut générer des néoantigènes
Chauffage vapeur	Efficace sur virus enveloppés et non enveloppés (VHA)	Inefficace sur VHC et parvovirus B19
Chauffage sec final	Efficace sur virus enveloppés et non enveloppés (VHA)	Inefficace sur parvovirus B19 Perte d'activité coagulante 10 %-20 %
Nanofiltration sur membranes 15 nm	Élimination basée sur taille virale Actif sur VHA et parvovirus B19 Élimination possible des prions Non dénaturant	Pas applicable aux grosses molécules Sensibles aux conditions de filtration
Nanofiltration sur membranes 35 nm	Similaire à nanofiltration 15 nm Applicable facteurs VIII et de von Willebrand	Élimination incomplète des petits virus

VHA : virus de l'hépatite A ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus d'immunodéficience humaine.

2.2.1.2 Produits recombinants :

Deux lignées cellulaires, principalement, sont utilisées pour préparer les produits recombinants : les cellules CHO (chinese hamster ovary) et les cellules BHK (baby hamster kidney). Ces lignées cellulaires issues de mammifères ont été choisies pour leur capacité à effectuer les modifications post-traductionnelles (repliement et surtout glycosylation), leur stabilité, la bonne connaissance obtenue grâce à leur utilisation pour la préparation de produits recombinants dans d'autres domaines thérapeutiques [7].

Advate® : Il s'agit de facteur VIII recombinant Octocog alpha, préparé à partir de cellules CHO. Dans un but de sécurité, le processus de fabrication n'utilise aucune protéine animale ou humaine. La cellule est transfectée avec le gène du facteur VIII et celui du facteur de von Willebrand. L'intérêt du facteur de von Willebrand est de stabiliser le facteur VIII dans le milieu de culture. Le facteur VIII est ensuite purifié par chromatographie échangeuse d'ions et chromatographie d'immunoaffinité. Le produit ne contient plus que des traces du facteur de von Willebrand (< 2 ng/UI de facteur VIII) et ne contient pas d'albumine. Il a remplacé **Recombinate®**, produit par le même laboratoire, qui contenait de l'albumine. L'activité spécifique du produit est de 4 000 UI/mg de protéine à 10 000 UI/mg de protéine.

Helixate Nexgen® et **Kogenate Bayer®** : Ces deux produits sont aussi de l'octocog alpha. Ils proviennent des mêmes chaînes de fabrication, utilisant des cellules BHK cultivées en présence d'un milieu dépourvu de protéines animales. Le facteur VIII est purifié à partir du milieu de culture par chromatographie échangeuse d'ions et chromatographie d'immunoaffinité. Il subit un traitement solvant-détergent. Ce produit ne contient pas d'albumine.

Refacto® : Le moroctocog alpha ou Refacto® est également préparé à partir de cellules CHO. Le gène transfecté a pour particularité d'avoir été délété de la partie codante correspondant au domaine B de la molécule. Là encore, les cellules sont cultivées sur des milieux exempts de protéines animales et le produit ne contient pas d'albumine.

2.2.2 Traitements non substitutifs

Deux traitements antihémorragiques non substitutifs sont utilisés dans l'hémophilie.

2.2.2.1 Desmopressine ou DDAVP

Il s'agit d'un composé synthétique dérivé de l'adrénaline et proche de la vasopressine. Utilisé sous une autre présentation dans le diabète insipide, il est présenté sous deux formes :

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

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

La desmopressine est surtout utilisée dans l'hémophilie modérée et dans la maladie de von Willebrand. En raison de son activité antidiurétique, elle peut induire une hyponatrémie, c'est la raison pour laquelle on impose habituellement une restriction hydrique lors des périodes de traitement. En outre, l'utilisation répétée expose à un risque de tachyphylaxie, par épuisement des stocks avec réduction d'activité biologique. La desmopressine ne doit pas de ce fait être utilisée plus de trois jours de suite.

La réponse à la desmopressine est variable d'un individu à l'autre. Son utilisation impose de réaliser un test à la desmopressine pour évaluer la qualité de la réponse du patient.

2.2.2.2 Acide tranexamique

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

2.2.3 Facteurs activés

Les facteurs activés sont utilisés chez l'hémophile avec inhibiteur.

2.2.3.1 Feiba®

Le terme Feiba est un acronyme (factor eight inhibitor bypassing activity). Ce dérivé, appelé aussi complexe prothrombique activé, est une fraction PPSB contenant des formes activées des facteurs de coagulation : FIIa, FVIIa, FIXa et des phospholipides. Il est d'origine plasmatique et subit une inactivation par chauffage à la vapeur.

2.2.3.2 *Novoseven*®

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

III. STABILITE ET STERILITE DES FAH :

3.1. Etude de la stabilité biologique et la stérilité des FAH: [8]

La stabilité biologique des FAH a été testée pour neuf produits : deux facteurs VIII d'origine plasmatique, Facteur VIII THP LFB[®] et Monoclatale P[®]; deux facteurs VIII recombinants de première génération, Recombinate[®], Kogenate[®]/Helixate[®] et un facteur VIII recombinant de deuxième génération, Refacto[®]/Moroctocog alfa.

Parallèlement, la stérilité des préparations réalisées pour tous les facteurs testés a été évaluée à T0 et à T96 h. L'ensemble de l'étude a été effectué avec la pompe à perfusion portable CADD PRIZM VIP dont les cassettes réservoir et les prolongateurs spécifiques (114 cm) sont en chlorure de polyvinyle (PVC).

3.1.1 Schéma de l'étude :

L'étude a été réalisée pendant quatre jours (96 h), à température ambiante (moyenne : 22,5 °C) et à l'abri de la lumière. La reconstitution et le transfert des médicaments dans les cassettes sont effectués stérilement sous hotte à flux laminaire vertical. Aucune dilution ultérieure des FAH reconstitués n'a été effectuée.

Dans la première partie de l'étude, les FAH sont stockés dans la cassette pendant 48 h (de T0 à 48 h). La pompe à perfusion portable est mise en route à partir de la 48^e heure jusqu'à la 96^e heure, à un débit de 0,1 ml.h⁻¹. Des prélèvements itératifs sont effectués juste après la reconstitution puis à 2, 4, 8, 24, 48, 72, et 96 h (*figure 1*). Un échantillon de 500 µL est prélevé en double

dans des microtubes Eppendorf gradués, pour chaque point et immédiatement congelé à - 80 °C à l'exception du Refacto[®]. Une adaptation de ce schéma initial a été réalisée pour ce facteur, dans un deuxième temps, les échantillons prélevés n'ayant pas été congelés. Le dosage de leur activité coagulante a été effectué extemporanément. La stabilité de tous les facteurs VIII a été testée avec ou sans héparine sodique non fractionnée à la dose de 5 unités d'héparine non fractionnée par mL de solution reconstituée.

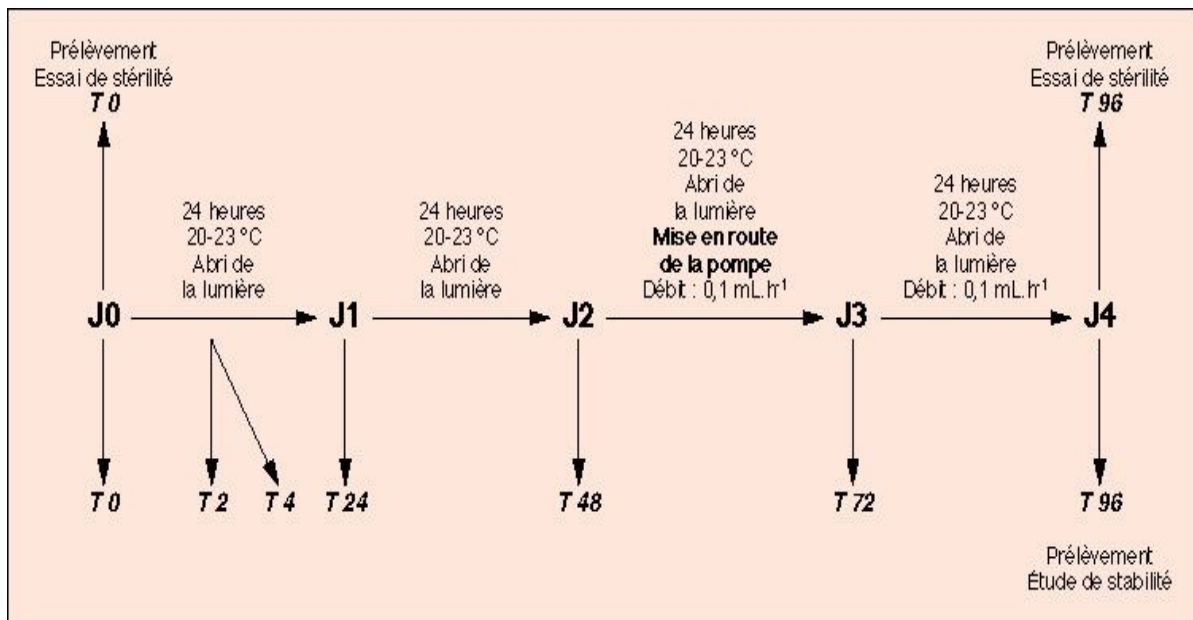


Figure 1. Schéma de l'étude.

3.1.2. Résultats :

L'ensemble des résultats obtenus est présenté dans les figures (2-3). L'activité coagulante de tous les facteurs VIII testés sans adjonction d'héparine non fractionnée est supérieure à 80 % pendant toute la durée de l'étude.

Elle est homogène pour tous les types de facteur VIII à l'exception du Recombinate[®], qui présente une augmentation de l'activité coagulante au-delà de 120 %, à T2 h. L'adjonction d'héparine non fractionnée aux facteurs VIII testés n'engendre pas de diminution de cette activité en deçà des valeurs autorisées.

Pour Monoclate[®] P et Kogenate/Helixate[®] montrent une baisse plus importante de l'activité biologique, ces valeurs demeurent cependant supérieures à 80 %. On constate également une légère augmentation de l'activité coagulante pour Recombinate[®] avec adjonction d'héparine lors des premiers prélèvements (T2, T4 h).

D'autre part, l'ensemble des prélèvements mis en culture est demeuré stérile pendant quatorze jours selon les recommandations de la Pharmacopée européenne [9], attestant d'une parfaite stérilité des préparations, après quatorze jours d'incubation dans les deux milieux de culture.

Nb : le Kogenate paraît le produit le plus stable en fonction du temps.

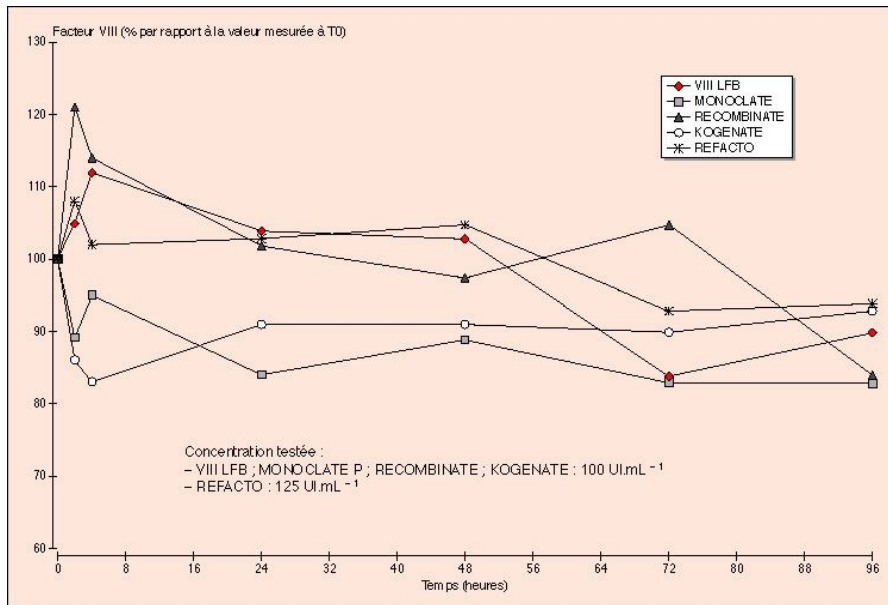


Figure 2. Étude de stabilité du facteur VIII sans héparine dans la pompe CADD PRIZM.

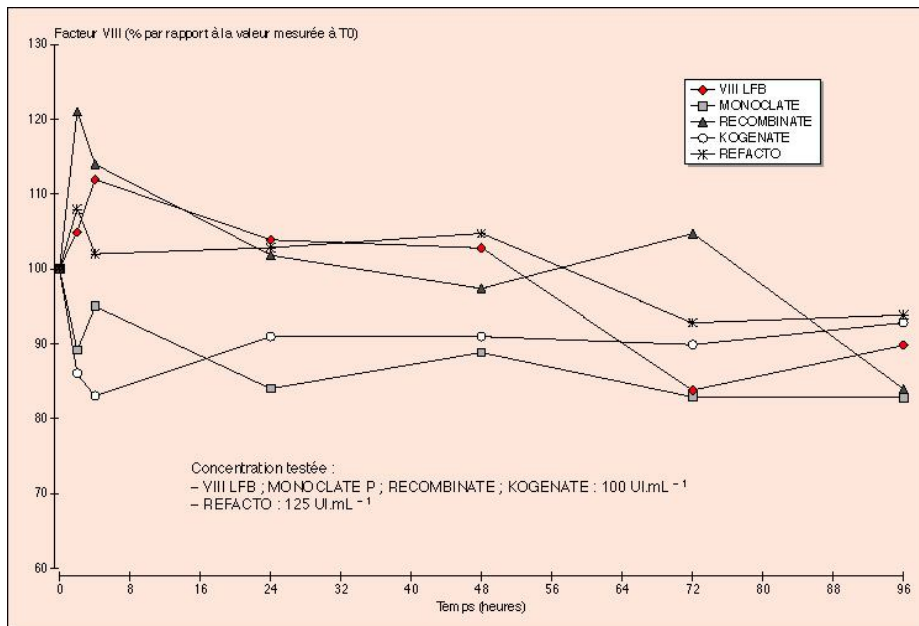


Figure 3. Étude de la stabilité du facteur VIII avec héparine dans la pompe CADD PRIZM.

3.2 Facteurs déterminants de la stabilité:

Afin de minimiser les pics inutiles, les injections très fréquentes sont impraticables, et la perfusion continue a été généralement perçue comme irréalisable, étant donné l'apparente stabilité très limitée des concentrés reconstitués, comme indiqué par les fabricants. Même aujourd'hui, la notice prescrit que le produit reconstitué doit être injecté en 1 à 3 heures. En dépit de ces déclarations, depuis 1970, ont été publiées des descriptions sporadiques d'expérience limitée avec une perfusion continue de cryoprécipité, concentré de glycine précipité [10-11], et concentrés lyophilisés [12] de F VIII.

La stabilité des concentrés de FVIII après la reconstitution n'a pas été établie au moment des études sus-mentionnées. Les premières investigations de la pertinence d'un concentré monoclonal purifié de F VIII, reconstitué et dilué à 1/100 dans une solution saline normale, a montré que l'activité du FVIII n'a pas été affectée pendant 12 heures à **température ambiante** [13].

3.2.1 Dilution et durée de la perfusion.

Les concentrés du FVIII utilisés pour la perfusion continue ont également été dilués dans une solution saline et la poche de perfusion a été échangée au moins toutes les 12 heures [14]. Cependant, ces schémas thérapeutiques peuvent avoir des problèmes inhérents comme une perte d'activité, une perturbation et peut être une sécurité réduite.

Dans une étude récente de l'activité de quatre concentrés de FVIII de très haute pureté a été suivie pendant 12 heures, avec et sans dilution dans une solution saline normale. Les échantillons obtenus des poches de perfusion à t_0

ont montré seulement 67% à 84% de l'activité des deux concentrés d'immunoaffinité purifiée et seulement 49% à 57% de l'activité des deux concentrés recombinants. Les deux derniers concentrés ont montré davantage que 25% à 30% diminue durant la première heure de la perfusion.

D'autre part, en l'absence de la dilution, les échantillons initiaux dans le conteneur d'une pompe à seringue ont montré seulement une diminution de l'activité à 75% à 90% de ce qui a été mesuré dans les flacons des concentrés. En plus, aucune nouvelle baisse n'a été enregistrée au cours des 12 heures suivantes de la perfusion. **D'où la supposition que la dilution du concentré de facteur reconstitué réduit l'effet des stabilisateurs présents dans le produit non dilué.**

La routine du changement des poches de perfusion s'effectue toutes les 8 à 12 heures avec comme minimum un changement par jour. Dans les situations où le personnel peut se retrouver préoccupé par d'autres urgences, cet échange peut être retardé. Le taux plasmatique du facteur, sensé être maintenu légèrement au-dessus du minimum hémostatique, diminue en dessous de ce niveau.

Cette approche s'avère peu pratique en cas d'administration des concentrés de facteur reconstitué non dilué au moyen d'une minipompe avec réapprovisionnement uniquement une fois tous les 1 à 3 jours [15-16].

Après la reconstitution de la plupart des concentrés de FVIII, la stabilité permet une longue durée de perfusion.

3.2.2 Système de perfusion.

La première étude approfondie de cette propriété avec 15 différents concentrés de FVIII a été effectuée dans des tubes en verre et en polypropylène [17]. Les investigations ultérieures de certains de ces concentrés ont montré que cela est également valable dans plusieurs systèmes de perfusion minipompes [18-19-20]. D'autre part, il y a des expériences qui montrent l'effet négatif des matériaux de perfusion sur la stabilité à cause de l'adhérence élevée des facteurs de coagulation sur les surfaces en plastique des pompes à perfusion, notamment sous l'effet du **chauffage local**.

Dans une étude d'un concentré monoclonal purifié de FVIII, l'un des trois systèmes de perfusion testés a abouti à une telle perte d'activité (Fig.4).

3 Systèmes de perfusion:

- 2 minipompes : WalkMed 350 et CADD-Plus
- 1 pompe seringue : Meddex 2001.

La vérification de la stabilité du concentré de facteur dans le système de perfusion destiné à l'usage est donc nécessaire si elle n'a pas été évaluée précédemment.

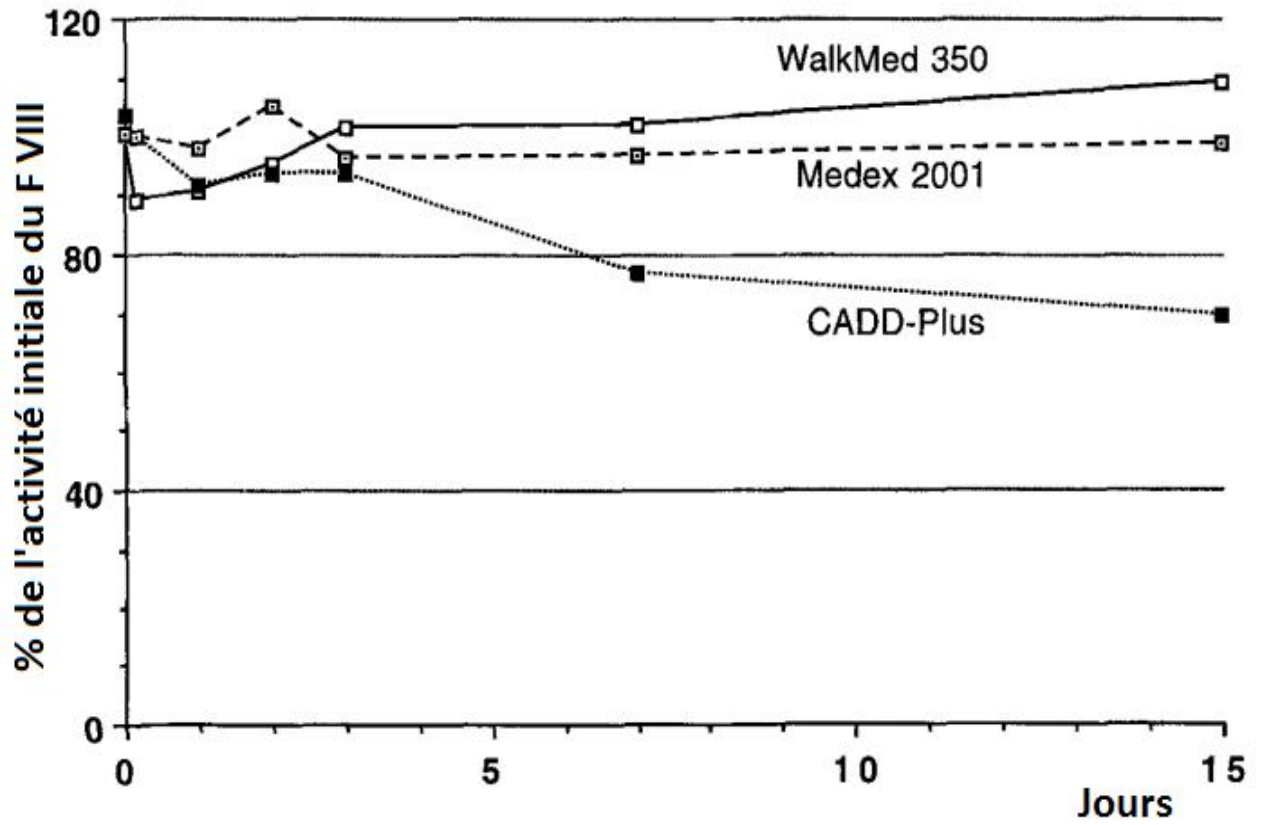


Fig 4. La stabilité après reconstitution des concentrés de F VIII monoclonaux purifiés dans trois différents systèmes de perfusion mini-pompe.

3.2.3 Pureté des produits :

La stabilité des concentrés de FIX reconstitué semble être étroitement liée à la pureté des produits [19] alors que pour les concentrés de FVIII, l'image semble beaucoup plus complexe. Le seul concentré de FVIII commercialement disponible d'origine animale, FVIII porcin (Hyate C, Porton, Royaume-Unie), a montré une perte de 33% de son activité 12 heures après sa reconstitution, mais l'addition du facteur von Willebrand entrave cette perte [21].

On croyait jusqu'à récemment que le facteur VIIa recombinant (rFVIIa, NovoSeven, NovoNordisk, Danemark) a été inapproprié à la perfusion continue en raison de la perte prononcée de l'activité dans le système de perfusion. Cela était fondé sur des expériences préliminaires avec le monitoring de perfusion standard et la dilution du produit dans le Ringer lactate, après laquelle seulement environ 2% de l'activité initiale a été récupérée à la fin de la ligne. L'ajout d'albumine pouvait presque entièrement éviter cette perte, mais puisque ce produit est fabriqué avec une technique de recombinaison de l'ADN et donc ne contient pas d'albumine ou tout autre produit plasmatique humain, il n'a pas motivé l'examen de cette modification.

Il est maintenant démontré que si le rFVIIa est seulement reconstitué et non dilué, il reste stable pendant au moins plusieurs jours dans deux systèmes de perfusion minipompes et dans une différente pompe à seringue, à la **température ambiante** [22].

3.2.4 Addition de l'héparine.

La perfusion continue de facteurs de coagulation fortement concentrés peut causer une thrombophlébite locale au site de perfusion. Cela a été décrit avec des concentrés de FVIII [15-17], FVIII-FvW [23] et rFVIIa [22].

L'addition de petites quantités d'héparine a empêché cet effet secondaire, sans l'augmentation du risque hémorragique [15-17-22-23]. Cependant, cela peut affecter la stabilité du facteur reconstitué.

Un effet prononcé de ce type a été observé lorsque l'héparine a été ajouté au rFVIIa, et environ 50% de l'activité a été perdu en quelques heures. L'héparine à bas poids moléculaire HBPM n'a aucun effet sur la stabilité des rFVIIa [24].

Les facteurs qui peuvent influencer la stabilité des produits de coagulation après reconstitution sont résumés dans ces éléments :

- **La pureté des concentrés.**
- **La température ambiante.**
- **Le matériel de perfusion.**
- **La dilution des concentrés reconstitués.**
- **L'addition de l'héparine**
- **La durée de la perfusion.**

IV. LA PERFUSION CONTINUE DES FAH :

4.1 Paramètres pharmacologiques :

4.1.1 Calcul de la dose :

Le calcul d'une dose de concentré de facteur pour un patient, repose sur 3 grandes hypothèses :

Hypothèse 1: La perfusion du facteur se fait de manière fiable et reproductible.

Le volume de distribution est le terme utilisé pour décrire la pharmacocinétique de distribution des facteurs dans le corps. La plupart des calculs des doses du facteur sont basés sur l'hypothèse arbitraire que le facteur ne se distribue que dans le plasma.

Exemple : 1 unité / kg d'octocog alfa est prévu d'augmenter le taux d'activité plasmatique du facteur de 2% (tableau 1). Si le volume de distribution augmente (par exemple, le facteur se distribue à d'autres sites que le plasma ou le volume plasmatique augmente), l'augmentation attendue de l'activité du facteur ne se produira pas.

Hypothèse 2: La dose du facteur est mise complètement à la disposition du corps.

La biodisponibilité : est le terme pharmacocinétique qui désigne la partie d'une dose disponible sur le site d'action du médicament [25]. Elle est influencée par la manière avec laquelle les produits (facteurs) sont préparés. Par exemple, la biodisponibilité est réduite si le facteur se décompose lors de la préparation ou au cours de la perfusion.

La stabilité est un paramètre qui décrit à quel point le produit se décompose après la préparation et pendant la perfusion. En général, les médicaments sont considérés comme «instables» si la quantité du principe actif diminue de 10% ou plus en comparaison avec la quantité figurant sur l'étiquetage.

Dans le cas des concentrés de facteur, les producteurs indiquent le temps de stabilité qui maintient l'activité du facteur à 95% de la valeur figurant sur l'étiquetage. La littérature actuelle montre que les produits des FAH conservent beaucoup une activité à 80% ou 90% de la valeur étiquetée pour de longues périodes spécifiées dans la notice du fabricant (annexe 2).

La stabilité du facteur influence la quantité du facteur nécessaire pour le traitement substitutif. Si un patient reçoit le facteur préparé selon les instructions du fabricant et en utilisant parfois la stabilité du fabricant, le changement de la dose n'est pas nécessaire. Si le même patient reçoit le facteur qui a dépassé son temps de stabilité et n'a que 80% de la valeur d'activité étiquetée au moment où elle est administrée, la dose doit être augmentée d'au moins 20% pour atteindre le même effet.

Hypothèse 3: Le facteur est éliminé de l'organisme à un taux connu.

La clairance est le terme de pharmacocinétique qui est utilisé pour décrire la cinétique du taux de facteur éliminé du corps. La clairance comprend plusieurs mécanismes d'élimination :

- ✧ La consommation du facteur en assurant la coagulation,
- ✧ Lors de la réaction avec des inhibiteurs,
- ✧ L'élimination rénale,
- ✧ L'excrétion biliaire, etc.

Donc la clairance change au cours de la thérapie de remplacement en raison de la contribution relative de la coagulation et d'autres mécanismes d'élimination [3]. Par exemple, la clairance du facteur est habituellement élevée pendant le début de la période postchirurgicale. La clairance diminue habituellement dans les 4 à 5 jours qui suivent une chirurgie.

Les patients qui ont une clairance rapide ont besoin de plus fréquents bolus ou des débits de perfusion plus élevés par rapport aux patients qui ont une clairance normale.

4.1.2 Taux de récupération:

Les études du taux de récupération des FAH aident à définir leur clairance, y compris celle causée par les inhibiteurs.

Bien qu'il soit possible d'initier la perfusion continue en utilisant les recommandations du dosage publié, pour certains patients le rendement des doses est inférieure à celui souhaité. Les études des taux de récupération des facteurs peuvent aider à identifier les patients qui nécessitent une dose plus élevée que d'habitude en bolus ou en perfusion continue.

En général, un plus faible taux de récupération, que prévu, indique qu'une dose bolus plus élevée pourrait être nécessaire pour initier la perfusion continue. Une plus courte demi-vie, que prévue, indique qu'en plus, une dose élevée horaire pourrait être nécessaire en perfusion continue.

Les cliniciens ne sont pas tous d'accord sur la priorité de faire des études des taux de récupération avant la chirurgie, puisque la survie des produits substitutifs change dans la période post-opératoire.

Idéalement, le taux du facteur du patient doit être au niveau ou près de la valeur initiale habituelle (par exemple, le patient ne doit pas être traité dans les 3 ou 4 jours précédents).

Le patient doit être pesé et la dose d'essai du facteur (25-30units/kg) doit être administrée.

Le sang doit être prélevé pour le dosage des facteurs immédiatement avant et après la perfusion. Ces valeurs peuvent être utilisées pour calculer le taux de récupération.

Le taux de récupération est calculé comme l'incrément en facteur VIII ou de facteur IX (la valeur postperfusion moins la valeur préperfusion), exprimé en pourcentage du taux de facteur (ou unités) par kilogramme de poids.

Par exemple, un patient dont le taux de facteur augmente de 10% à 55% en rapport avec 30 unités/kg du facteur VIII aurait une reprise progressive du facteur $(55\% - 10\%) = 45\%$. Pour ce patient, la récupération pour chaque 1 unité / kg du facteur administrée est de 1,5% $(45\% / 30 \text{ unités/kg})$.

4.1.3 Demi-vie :

Pour la détermination de demi-vie, une stratégie d'échantillonnage limité peut être utilisée. Un service limité pour l'étude d'échantillonnage de survie nécessite que des échantillons soient pris, juste avant et immédiatement après la perfusion et plus au moins deux autres échantillons supplémentaires (par exemple, pré, post, 1-2h et 6h).

Une stratégie d'**échantillonnage plus étendue**, quand elle est pratique, peut fournir plus d'informations précises. Si l'échantillonnage est effectué de manière prolongée, les échantillons devraient être prises juste avant et immédiatement après la perfusion des facteurs plus au moins trois ou quatre échantillons supplémentaires (par exemple : pré, post, 1h, 3h, 6h, 12h et 24h), le dernier échantillon devrait être pris environ 12 heures après la perfusion de facteurs.

Si possible, un échantillon de 24 h est également utile. Les échantillons n'ont pas besoin d'être pris à des intervalles précisément prévus, cependant, il est essentiel d'enregistrer l'heure exacte du prélèvement des échantillons et d'administration de la dose test.

La demi-vie est estimée à partir des données d'échantillonnage ou peut être calculée manuellement ou par ordinateur. Si l'un des échantillons a un taux de facteur environ mi-hauteur entre les niveaux pré- et post-perfusion, ce point le temps peut être considéré comme une estimation approximative de la demi-vie.

Par exemple : si un patient a un taux immédiatement post-perfusion à 80%, à 6 heures est de 40% et à 12 heures est de 20%, le facteur de la demi-vie est d'environ 6 heures (la baisse du taux de facteur par moitié tous les 6 heures).

Pour plus de précision, les données peuvent être tracées sur les papiers semi-logs avec le taux du facteur tracé sur l'axe des ordonnées et le temps de perfusion sur l'axe des abscisses. Une courbe de meilleur ajustement, effectué soit manuellement ou par informatique, permettra l'estimation de la demi-vie.

4.1.4 Intérêt du bolus initial:

La perfusion continue maintient un niveau d'activité thérapeutique du facteur dans l'organisme. Si la perfusion continue est donnée sans bolus, le temps d'atteindre un taux thérapeutique du facteur pourrait être aussi long que 5 jours. Quand le bolus est donné initialement au traitement, les taux thérapeutiques sont atteints plus rapidement.

De même, si le taux de facteur d'un patient diminue à des niveaux sous-thérapeutiques au cours de la perfusion continue, le plus court chemin pour revenir à des taux thérapeutiques est d'administrer le bolus.

4.1.5 Effet d'interruption de la perfusion:

Lorsque la perfusion est interrompue, le taux d'activité du facteur dans le sang va commencer à décliner. Le taux de déclin est déterminé par la clairance du patient. Les patients présentant une clairance rapide développeront des taux de facteur infra-thérapeutiques plus rapidement que les patients ayant une clairance normale ou une clairance lente. En postchirurgical immédiat la clairance du facteur est très élevée ainsi les taux infra-thérapeutiques peuvent se développer dans la première heure.

4.1.6 Délai d'obtention des taux sanguins du facteur:

La méthode de remplacement du facteur par bolus est habituellement contrôlée par l'obtention du taux de facteur peu après une perfusion (également connu sous l'activité de pointe).

Les **taux de pointe** sont fortement influencés par la durée de la perfusion et le timing des prélèvements sanguins par rapport aux temps des doses. La surveillance des concentrations sanguines de la perfusion continue est pratique car le temps d'échantillonnage ne dépend pas de l'heure de la dose bolus. La surveillance du taux sanguin se fait moins fréquemment lorsque les patients reçoivent les FAH en perfusion continue par rapport au traitement discontinu.

4.2 Produits utilisés en perfusion continue :

Les facteurs VIII, VIII-vWAg et IX peuvent être donnés par perfusion continue. Il y a de nombreux produits disponibles pour le traitement des troubles de la coagulation (Tableau 1).

Les produits disponibles pour la perfusion continue décrits dans la littérature sont indiqués dans le Tableau 2.

Bien que d'autres produits puissent également être appropriés pour la perfusion continue, il n'y a pas de rapports publiés des expériences avec ces produits.

Tableau 1 : Sommaire Des Facteurs antihémophiliques [26].

produit	fabricant	dérivation	facteur	Relation dose-réponse : 1Unité/Kg augmente l'activité du facteur de
Advate	Baxter	recombinant human	VIII	1,5-2,5 %
Alphanine SD	Alpha therapeutic	Plasma human	IX	1 %
BeneFix	Genetics institute	recombinant human	IX	0,8 %
Bioclata	Centeon	recombinant humain	VIII	2 %
Haemate P	Centeon (Behringwerke)	Plasma humain	FVIII-vW	2 % 1,5 %
Helixate FS	Aventis	recombinant humain	VIII	2 %
Hemofil M	Baxter	Plasma humain	VIII	2 %
Humate P	Aventis-Behring	Plasma humain	FVIII-vW	2 % 1,5 %
Hyate :C	Speywood	Plasma porcin	VIII	1,5 %
Immunine VH	Immuno	Plasma humain	IX	0,8 %
Koate HP	Bayer	Plasma humain	VIII	2,5 %
Kogenate	Bayer	recombinant humain	VIII	2 %
Kogenate SF	Bayer	recombinant humain	VIII	2 %
Monoclata P	Aventis	Plasma humain	VIII	2 %
Mononine	Aventis	Plasma humain	FIX	1 %
Recombinate	Baxter	recombinant humain	FVIII	2 %
Refacto	Wyeth	recombinant humain	FVIII	2 %

Tableau 2: Les produits utilisés expérimentalement en perfusion continue [26].

Produit
8Y
Advate
BeneFix
CSL Antihæmophilic factor (AHF)
Factorate II
Haemate P
Haemosolvate Factor VIII
Hemophil M
Hyate:C
Kogenate
Konyne-80
Monoclata M or Monoclata P
MonoFIX – VF
Mononine
Octavi
Recombinata

4.3 Détermination des doses :

La perfusion continue est toujours commencée avec un bolus de facteur. Cela augmente le taux de facteur au niveau désiré. La perfusion continue est démarrée immédiatement après le bolus, ainsi elle maintient le niveau de facteur au niveau désiré.

Les concentrés de facteur sont fournis dans des flacons allant de 250 à 1500 unités par flacon. La pharmacie émet un nombre d'unités plus proche de celle prescrit par le médecin. Le gaspillage des médicaments est éliminé parce que les flacons sont utilisés complètement (*par exemple, pour une dose calculée 800 unités, un flacon de 360 unités et un flacon de 510 unités pourraient être fournis*). Le produit ne devrait pas être jeté dans le but d'arriver à la dose exacte qui a été calculée pour le patient. Ainsi on limite les risques d'erreurs de médication (calcul) et les coûts de gaspillage.

4.3.1 Calcul de la dose du bolus initial:

Pour calculer la dose bolus, on doit connaître :

- ✧ Le poids du patient en (kg).
- ✧ Le taux de facteur désiré (par exemple 100%).
- ✧ Le pourcentage d'augmentation du taux de facteur qui est produit par une quantité donnée du facteur (unités / kg).

On détermine le nombre d'unités de facteur (unités / kg) nécessaires pour atteindre le taux désiré du facteur (par exemple 100%). Cela se fait en divisant le taux de facteur désiré par le pourcentage d'augmentation du taux de facteur qui est produit par une quantité donnée de facteur.

Par exemple, pour atteindre un niveau souhaité de facteur de 100% avec Kogenate chez le patient avec un niveau natif de FVIII de 0%, 50 unités/kg seraient nécessaires en bolus (100% divisé par 2% pour chaque 1 unité/kg administrée). Ensuite, on calcule la quantité de facteur nécessaire pour le patient. Pour cela, il faut multiplier le poids du patient par le nombre d'unités par kilogramme calculé ci-dessus. Par exemple, un patient de 70 kg, pour atteindre un niveau de facteur de 100% avec Kogenate il lui faudrait 3500 unités (50 unités/kg multiplié par 70 kg).

Enfin, la reconstitution et l'administration du bolus chez le patient. La vitesse d'administration doit être adaptée à la réponse individuelle du patient. Le fabricant recommande un débit de perfusion maximal de 2 à 10 ml/min. La plupart des patients tolèrent des taux de perfusion de 5ml/min.

Des effets indésirables vasomoteurs (hypotension...) peuvent se produire si les concentrés de facteurs sont perfusés trop rapidement.

Les patients devraient être encouragés à s'auto-administrer le bolus s'ils sont bien informés. Et la perfusion continue doit être commencée immédiatement après le bolus.

4.3.2 Calcul de la dose nécessaire au cours de la perfusion continue.

Pour calculer la dose en perfusion continue, on doit connaître:

- ✧ Le poids du patient (kg).
- ✧ Le taux de facteur désiré.

Le débit de la perfusion continue pour les adultes est d'habitude de 2 - 4 unités/kg/h et chez les enfants est de 4 – 5 unités/kg/h [27].

(Annexe 3 et Annexe 4 fournissent des références pour les calculs rapides de la dose de la perfusion continue).

- Pour utiliser le tableau, on identifie au haut du tableau, la colonne du débit de perfusion désiré. Ensuite on identifie la ligne qui est la plus proche du poids du patient. On déplace la rangée jusqu'à ce qu'on se croise avec la colonne qui correspond à la vitesse de perfusion continue désirée. Le nombre dans cette zone est la valeur de la dose du facteur substitutif qui doit être perfusé par heure pour maintenir le facteur dans la fourchette thérapeutique à la suite d'un bolus.

Exemple: Un patient adulte de 70 kg recevant le Kogenate en perfusion continue à 2 unités/kg/h aurait besoin 140 unités/h de Kogenate pour maintenir le taux au niveau thérapeutique après un bolus.

Fournir un traitement par perfusion continue pour les patients de faible poids corporel (par exemple, moins de 20 kg) constitue un défi particulier. Si un concentré de facteur est utilisé sans dilution supplémentaire (par exemple, Kogenate 100 unités/ml), le débit de perfusion sera calculé en dessous des limites acceptables par la plupart des équipements.

Chez ces patients les concentrés de facteur, doivent être habituellement dilués davantage pour atteindre une vitesse de perfusion acceptable. La recherche a montré que la stabilité des concentrés de facteur diminue lorsque ce dernier est dilué davantage. [28, 29, 30, 31].

Les cliniciens doivent être conscients que la dose requise du facteur peut être plus élevée que celle décrite ci-dessus si le concentré de facteur utilisé est dilué.

4.4 Appareillage et équipement nécessaire :

4.4.1 Dispositifs de perfusion.

Le matériel utilisé pour la perfusion continue peut différer d'un centre d'hémophilie à l'autre selon l'équipement disponible et les préférences du prescripteur. La sélection du système optimal de pompe devrait être basée sur le degré d'interaction entre les concentrés et le matériel de la pompe (par exemple, des tubes en plastique), la précision, la commodité, le coût, la taille et la simplicité de fonctionnement de la pompe. Des exemples des dispositifs de perfusion sont illustrés en annexe 13 (photos 1 à 5).

L'équipement de choix est une pompe à perfusion ambulatoire ou une pompe à seringue à faible débit. Ces systèmes permettent aux concentrés d'être administrés sans dilution supplémentaire. Les concentrés de facteur sont plus stables quand ils sont administrés sans dilution supplémentaire [29, 31, 32].

Si une pompe volumétrique traditionnelle est utilisée, la dilution du concentré pourrait être nécessaire pour rester dans les capacités du débit de la pompe. Les concentrés dilués résultent du mélange des concentrés de facteur

reconstitué avec une solution saline normale dans un récipient de perfusion. Bien que l'utilisation de la pompe à perfusion ambulatoire à faible débit ou de la pompe volumétrique traditionnelle est appropriée pour la thérapie en perfusion continue, les pompes ambulatoires (tableau 3) offrent l'avantage d'une plus grande stabilité des concentrés et une commodité patient/soignant. Par exemple, certains patients peuvent avoir besoin de recharger l'appareil une fois par jour ou même moins fréquemment.

Tableau 3. Types de pompes ambulatoires disponibles pour la perfusion continue des concentrés des FAH [33].

1. Pompes à pression constante avec des dispositifs de taux de restriction	compression intrinsèque	Pompes élastométriques
	compression extrinsèque	Mécanique (bandes élastiques, ressorts)
		génération de gaz chimiques ou électrolytiques
		Commande électronique de pression
2. pompes électroniques	La compression péristaltique ou segmentaire du tube	

4.4.2 Critères de sélection du dispositif de perfusion :

Les critères de sélection d'un dispositif de perfusion sont énumérés dans le (Tableau 4). Des critères supplémentaires pour les appareils ambulatoires comprennent le poids de l'appareil, la portabilité, le coût du dispositif, le coût et la disponibilité du matériel consommable (cassettes de perfusion), le type et le coût des services de garantie.

Tableau 4: Critères de sélection d'un dispositif de perfusion [26].

caractéristiques	critères de sélection
Sécurité	<ul style="list-style-type: none">- sans risque de choc électrique.- aucune source de fuite d'air.
Fiabilité	risque minimal de problèmes techniques
la simplicité	facile à manipuler par les professionnels et non professionnels
Alarmes	<ul style="list-style-type: none">- occlusion,- fuite d'air,- batterie faible,- dysfonctionnement général.
exactitude	≤ écart de 5% par rapport au taux déclarés
précision	Inférieure à : 0,1 ml / h (pompe ambulatoire à faible débit) 5ml/h (volumétrique classique)

4.5 Déroulement pratique de la perfusion continue des FAH :

4.5.1 Via les pompes ambulatoires:

- Reconstituer le concentré de facteur comme désigné par le fabricant. Pour assurer la stabilité et la stérilité, les concentrés devraient être préparés en utilisant **une technique aseptique sous une hotte à flux laminaire horizontale (Classe I)**, si disponible.

- Déterminer la concentration (unités / ml).

- Calculer le taux de perfusion horaire en divisant la dose horaire désirée par la concentration (par exemple, taux horaire de 140 unités/h par 100 unités/ml = 1.4 ml/h).

- Remplir le dispositif de perfusion avec un volume nécessaire de concentrés reconstitué.

- S'assurer que la tubulure est fixée et amorcée avec les concentrés. Si le concentré n'a pas été reconstitué et préparé sous une hotte à flux laminaire, le volume devrait être suffisant pour fournir une thérapie n'excédant pas 24 heures. Cela devrait réduire le risque d'infection si le produit était contaminé pendant la préparation.

- Administrer le bolus en IV directe (1 – 5 ml/min) à un taux ajusté pour la tolérance du patient, puis démarrer la perfusion continue.

- Pour prévenir la thrombophlébite et si le taux horaire de perfusion est trop faible pour maintenir la perméabilité des vaisseaux, le concentré peut être relié en Y à une perfusion de chlorure de sodium à 0,9%. Le concentré reconstitué doit être placé de sorte qu'il y a une dilution minime avec la solution saline normale (par exemple, sélectionner le site Y le plus proche du vaisseau sanguin accessible).

- L'accès par voie veineuse centrale doit être utilisé s'il est disponible.

4.5.2 Via la pompe volumétrique conventionnelle :

- Reconstituer le concentré de facteur comme il est désigné par le fabricant.

- Pour assurer la stabilité et la stérilité, les concentrés doivent être préparés en utilisant une technique aseptique sous une hotte à flux laminaire horizontale (classe I), si disponible.

- Diluer le concentré de facteur dans un volume raisonnable de 0,9% de chlorure de sodium. La dilution doit être au minimum qui permet :

✧ une vitesse de perfusion pouvant être exécutée en toute sécurité par la pompe

✧ et aussi de protéger la veine.

- Si la reconstitution du concentré et la dilution n'ont pas été faits sous hotte à flux laminaire, au plus une dose de 24 heures doit être préparé. Cela devrait réduire le risque infectieux si le produit était contaminé lors de la préparation.

- Déterminer la concentration (unités/ml).

- Calculer le taux de perfusion horaire en divisant la valeur de la dose horaire désirée par la concentration (par exemple, taux horaire de 240 unités/h par 25 unités/ml = 9.6ml/h).

- Administrer le bolus en IV directe (1 – 5 ml/min) à un taux ajusté pour la tolérance du patient, puis démarrer la perfusion continue.

4.6 Avantages et inconvénients de la perfusion continue

La perfusion continue des FAH n'est pas une idée nouvelle. Les premiers rapports de la perfusion continue remontent à 1970 [34]. L'innocuité et l'efficacité de la perfusion continue ont été démontrées par plusieurs chercheurs [34-35]. La plupart des informations sur la perfusion continue provient des études du traitement substitutif par le facteur VIII chez les patients atteints d'hémophilie A. Une expérience supplémentaire est gagnée chez les patients atteints d'hémophilie B et les patients présentant des inhibiteurs.

4.6.1 Avantages:

La perfusion continue est la méthode de choix pendant une chirurgie, traumatisme ou au cours des hémorragies graves. Les patients peuvent avoir recours à la perfusion continue d'une durée de 48 heures à 3 semaines, selon les cas cliniques.

Le traitement conventionnel substitutif discontinu est associé à des périodes de taux plasmatiques supra-thérapeutiques et infra-thérapeutiques.

Les taux supra-thérapeutiques se produisent généralement dans la période précoce après l'administration du bolus. Les niveaux sous-thérapeutiques surviennent généralement juste avant la prochaine dose.

D'une part le risque hémorragique augmente lorsque les taux de facteur sont à des taux sous-thérapeutiques. D'autre part les taux supra-thérapeutiques contribuent à l'augmentation des coûts de la thérapie substitutive.

Quand la perfusion continue est correctement administrée, les taux de facteur infra-thérapeutiques ou supra-thérapeutiques surviennent rarement.

La perfusion continue du FAH nécessite moins de produits : Le traitement discontinu est associé à des périodes de taux de facteurs supra-thérapeutiques (figure 1), qui se produisent généralement peu de temps après chaque administration du facteur. Lorsque la perfusion continue est administrée correctement, le taux de facteur reste dans une marge thérapeutique étroite (par exemple, juste assez pour maintenir l'hémostase mais pas assez pour entraîner des taux élevés de facteur).

TAUX PLASMATIQUE

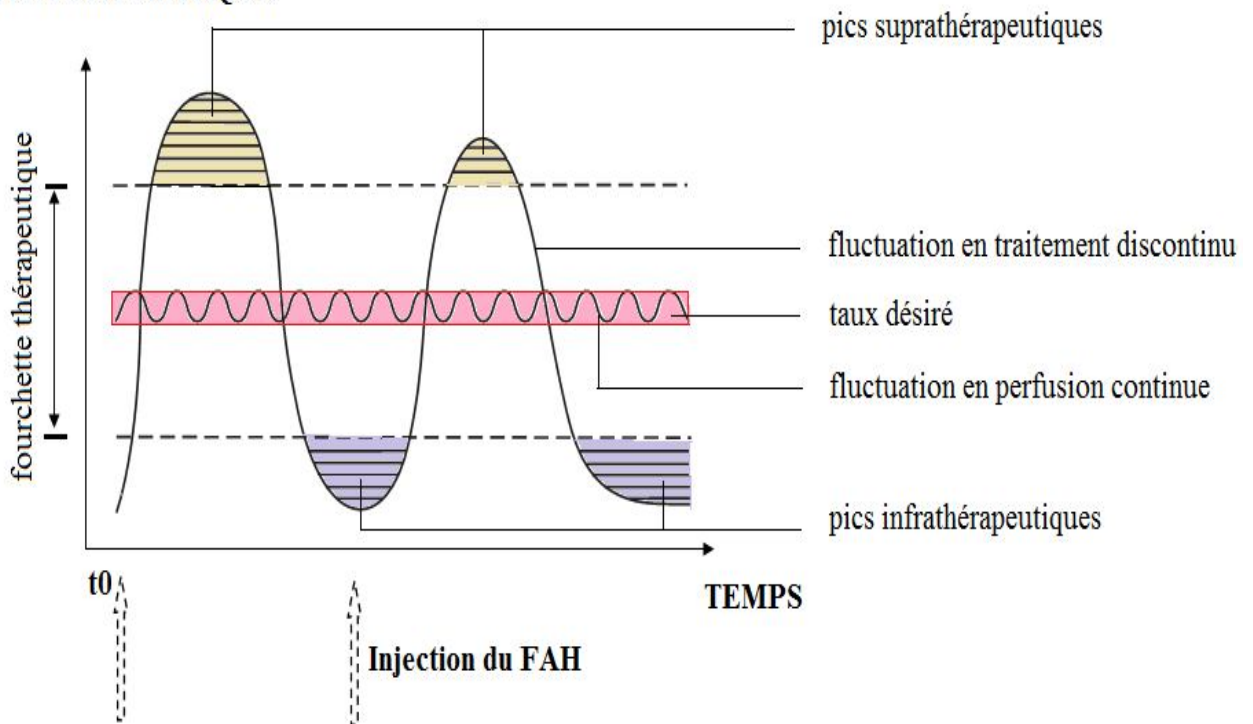


Figure 1 : fluctuations du taux plasmatique du facteur VIII en perfusion continue et en traitement discontinu [26].

L'utilisation de la perfusion continue pour maintenir les taux de facteur, ni trop haut ni trop bas, nécessite environ 30% de moins de facteur par rapport à la thérapie discontinue.

L'utilisation de la perfusion continue, par Martinowiz et al, a réduit la quantité des concentrés de facteur d'au moins 50% tout en maintenant une hémostase acceptable après une chirurgie [36].

L'avantage majeur de la perfusion continue comprend :

- ✓ **La diminution de la fréquence des taux infra-thérapeutiques et donc une sécurité accrue.**
- ✓ **et une diminution du coût de remplacement des FAH.**

Pour de nombreux patients, la perfusion continue offre une thérapie avec une plus grande commodité. Elle élimine le besoin de multiples injections à heure fixe. Et surtout avec les pompes ambulatoires les patients se trouvent libres dans leurs activités (pas besoin de les planifier autour des reprises des injections).

La programmation des procédures invasives est devenue plus facile parce que les taux sanguins infra-thérapeutiques se produisent rarement.

Les patients hospitalisés sont moins inquiets que leur traitement substitutif soit oublié par le personnel occupé. Dans les hôpitaux, la perfusion continue peut réduire le risque d'erreur d'observance "dose en retard".

En comparaison avec le traitement discontinu, le dosage des taux sanguins peut être programmé plus facilement parce qu'ils sont moins influencés par le timing des prélèvements. Ainsi la surveillance du taux sanguin peut être généralement réduite.

Le taux de facteur désiré pendant la perfusion continue : Il est important de rappeler que les études de la perfusion continue ont maintenu les taux de facteurs à des niveaux inférieurs par rapport à ceux utilisés historiquement chez les patients recevant la thérapie conventionnelle (discontinue). Chez les patients présentant une hémorragie sévère, les niveaux cibles de la perfusion continue ont varié de 30 % à 50 % (37, 38, 39). Chez les patients subissant une chirurgie des niveaux cibles de 40% à 70% ont été utilisés (38, 39, 29). Si les taux de facteur sont maintenus à des niveaux supérieurs à 70% au cours de la perfusion continue, des économies de coûts sont susceptibles de se produire grâce à l'utilisation réduite des facteurs.

4.6.2 Inconvénients:

Il y a plusieurs raisons pour lesquelles les avantages cliniques, le coût et la commodité de la perfusion continue, ne sont pas disponibles pour tous les patients qui ont besoin du facteur substitutif.

Pour le personnel de santé, qui est familier avec la méthode discontinue de traitement, le passage à la perfusion continue signifie l'apprentissage d'un nouvel ensemble de paramètres.

Le manque de familiarité avec les dispositifs de perfusion peut présenter la principale pierre d'achoppement pour certaines personnes. Pour d'autres, il pourrait être difficile d'obtenir un dispositif de perfusion approprié. Toujours d'autres personnes pourraient être inconfortables d'apprendre ou d'effectuer des calculs des dosages différents. Les informations sur la stabilité prolongée (stabilité au-delà des durées précises par les fabricants) peuvent ne pas être facilement disponibles.

Selon les directives actuelles dans certains centres, il peut être nécessaire d'augmenter la fréquence de la surveillance des facteurs dans les 72 premières heures après la chirurgie. Pour d'autres centres, le week-end ou la disponibilité limitée de la surveillance le soir du taux plasmatique du facteur peut être un obstacle à la perfusion continue. Ceci peut être habituellement contourné si les interventions chirurgicales sont programmées en début de semaine.

Enfin, il peut y avoir des préoccupations concernant la stérilité des concentrés de FAH qui restent dans un dispositif de perfusion pendant plus de 24 heures.

4.7 Indications de la perfusion continue :

La plupart des expériences de la perfusion continue ont été réalisés chez les patients subissant une chirurgie (pendant la période péri-opératoire) et lors du traitement des épisodes de saignements majeurs. La perfusion continue en ambulatoire à long terme est évaluée dans certains centres, mais elle n'est pas encore considérée comme un traitement standard. La perfusion continue doit être utilisée uniquement dans les établissements de santé avec l'expertise nécessaire pour qu'elle soit faite de manière efficace et en sécurité.

La perfusion continues de FAH sont mises en œuvre lorsque les patients sont exposés à un risque hémorragique lors d'une intervention chirurgicale ou lors d'un accident hémorragique important nécessitant au moins plus de 3 jours de substitution.

Les principales indications de la perfusion continue dans la thérapie substitutive de l'hémophilie sont les suivantes :

- Chirurgie,
- hémorragies graves,
- prophylaxie à court terme,
- prophylaxie à court terme,
- induction de tolérance immunitaire (ITI).

4.7.1 Chirurgie:

La chirurgie nécessite le maintien du taux plasmatique des FAH à un niveau hémostatique prédéterminé, ce qui est assuré par la perfusion continue au moyen d'une pompe fiable.

Une étude [33] présente 52 interventions chirurgicales traitées par perfusion continue avec une bonne évolution. [15 ;16 ;22 ;23].

Dans un rapport qui a examiné 22 **interventions chirurgicales générales** l'incidence des complications hémorragiques a été de 18% [40].

La chirurgie orthopédique est associée à un risque hémorragique élevé. 24 opérations orthopédiques ont été accomplies avec succès. Des résultats similaires avec la perfusion continue après la chirurgie ont également été publiés par autres équipes. [41,42].

4.7.2 Hémorragie :

Le succès dans le traitement des patients atteints d'hémorragie majeure dépend aussi du maintien du taux hémostatique jusqu'à la formation du caillot. Dans la cavité buccale, un traumatisme minime peut causer des saignements résistants à la thérapie en raison de la mobilisation répétée du caillot par les mouvements de la langue et de la salive. Si un resaignement survient plusieurs heures après l'injection du FAH, le taux plasmatique se révèle insuffisant pour rétablir l'hémostase.

Les 28 cas d'hémorragies graves ont été traités avec succès par la perfusion continue. [15 ; 16] Dans plusieurs de ces cas le traitement discontinu a été inefficace d'où le passage à la perfusion continue.

Dans le contexte d'une autre étude [43] on distingue deux niveaux de risque hémorragique, l'un dit élevé et l'autre dit modéré à mineur. Cette classification a un impact sur la thérapeutique substitutive en perfusion continue car elle permet de fixer l'objectif thérapeutique à atteindre et la durée de la substitution :

- ✧ 80 à 110 % la première semaine pour un risque hémorragique élevé,
- ✧ 50 à 80 % pour un risque modéré à mineur.

Parmi cette cohorte étudiée, on note l'existence de ces deux niveaux de risque pour des indications chirurgicales principalement de nature **orthopédique et viscérale**.

Pour l'ensemble des données analysées, la durée de la perfusion continue de FAH est en moyenne de:

- ✧ 20 jours pour un risque hémorragique élevé (pour un nombre de perfusions continues égal à 41).
- ✧ 8 jours pour un risque hémorragique modéré à mineur (pour un nombre de perfusions continues égal à 51).

Les indications de la perfusion continue de cette cohorte en fonction du niveau du risque hémorragique sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principales indications et durée moyenne de la perfusion continue de FAH [43].

Niveau du risque hémorragique	Indication de la substitution	Nombre de patients	Nombre de perfusions continues	Durée moyenne de substitution (en jours)
Élevé	Prothèse totale de genou	23	27	19 ± 3
	Prothèse totale de hanche	4	5	21 ± 4
	Prothèse d'épaule	1	1	14
	Amputation	2	2	19 ± 2
	Colectomie	1	1	22
	Gangrène de Fournier	1	1	66
	Divers	4	4	15 ± 4
Modéré à mineur	Synovectomie du genou	13	13	8 ± 2
	Synovectomie du coude	2	2	8 ± 4
	Arthroscopie du genou	2	2	9 ± 4
	Hernie inguinale	4	4	7 ± 1
	Prostatectomie	2	2	10 ± 3
	Divers	11	28	8 ± 3
Total		70	92	

4.7.3 Prophylaxie à court terme

Pour un hémophile n'ayant pas encore appris la technique d'auto-perfusion ou ayant des problèmes avec l'accès veineux, ou chez qui une prophylaxie à court terme est recommandée, la perfusion continue peut être la meilleure solution.

4.7.4 Prophylaxie à long terme

La prophylaxie à long terme par la perfusion continue serait théoriquement efficace si le taux de facteur est maintenu à 2%. Cela ne nécessite que 15% de la dose administrée de façon intermittente toutes les 48 heures (20 UI /kg). Cependant, il y a plusieurs mises en garde telles que l'accès veineux, le risque infectieux, le coût des consommables et les soins infirmiers...

Idéalement, le proche avenir promet avoir accès à de petites pompes à demeure qui soient exactes, rechargeables une fois tous les 1 à 2 semaines, pouvant être ajustés sans procédures invasives, et ont des piles de longue durée. Le concentré de facteur qui sera injecté en transcutané via une membrane de silicone, doit avoir un potentiel très élevé (200-500 UI/ml) et d'une stabilité de quelques semaines à la température corporelle.

Les mini-pompes externes disponibles aujourd'hui exigent la mise en place d'une voie centrale pour permettre la perfusion continue prolongée. Cela surcroît le coût de la chirurgie, du matériel consommable des soins et introduit le risque infectieux du cathéter et la septicémie. Par ailleurs, pour la plupart des patients, il sera trop limitatif pour les activités de la vie quotidienne (être connecté en permanence à cette pompe). De toute évidence, il s'agit d'un domaine de recherche et de développement futurs.

4.7.5 Induction de tolérance immune (ITI):

Chez les patients présentant les anticorps anti-FAH la perfusion continue permet de rétablir l'hémostase [11 ; 44]. Ce mode de traitement est plus efficace que les injections discontinues. La raison est probablement liée à la cinétique lente de ces inhibiteurs. En effet, dans les tests de neutralisation du plasma du patient avec du plasma normal, l'incubation doit être effectuée pendant 2 heures pour établir le plein effet inhibiteur des anticorps. Si le facteur de coagulation est perfusé en continu, il y aura toujours une certaine quantité disponible dans la circulation qui n'a pas encore été neutralisée et donc activement hémostatique.

4.8 Surveillance de la perfusion continue :

Les paramètres de surveillance utilisés pour les produits sanguins devraient s'appliquer au cours de la perfusion continue qu'il s'agisse de facteur plasmatique ou recombinant.

Le site IV doit être surveillé pour l'apparition des signes de phlébite. C'est pourquoi on doit informer le patient pour signaler toute gêne au point intraveineux. Si les symptômes de phlébite se produisent (même en présence d'une veine patente), un nouveau site IV devrait être établi pour la perfusion continue. Il est connu que les concentrés de facteur causent des phlébites chimiques. L'accès veineux central, s'il est disponible, est la voie préférée pour la perfusion continue.

D'autres médicaments ne doivent pas être perfusés par la même ligne (même cathéter veineux central) ou mélangé à la solution qui contient un concentré de facteur.

4.8.1 Rythme de surveillance :

La surveillance de la perfusion continue se fait par le dosage du taux sanguin du facteur VIII et le rythme de surveillance minimal qui est requis au cours de la perfusion continue est le suivant:

- ✧ 30 à 60 minutes après l'administration du bolus.
- ✧ à l'arrivée en salle de réveil.
- ✧ 8 - 24 heures après le lancement de la perfusion continue.
- ✧ Tous les jours, de préférence avec bilan sanguin matinal, chaque jour que la perfusion continue est administrée.

REMARQUE: L'accès facile à un laboratoire d'hémostase est souhaitable. Certains laboratoires préfèrent effectuer le dosage aux heures de la journée des jours de la semaine. Lorsqu' il est possible, prendre des dispositions pour que la surveillance des facteurs soit faite dans la matinée sur une semaine.

Les taux sanguins doivent également être faits:

- ✧ pendant la chirurgie, s'il y a perte de sang excessive.
- ✧ si le patient a besoin de retourner à la chirurgie.
- ✧ s'il y a des preuves d'une hémorragie.
- ✧ si la perfusion continue est interrompue pendant ≥ 60 minutes.
- ✧ si un bolus supplémentaire est donné.

4.8.2 Interprétation des dosages du facteur VIII :

Si le taux plasmatique de 8 - 12 heures après le bolus est en dessous de la fourchette acceptable définie par le médecin traitant, ou le débit de perfusion continue est insuffisant, Un bolus supplémentaire de concentré de facteur devrait être donné, pour augmenter le taux sanguin au niveau souhaité, et le débit de perfusion doit être augmenté. L'augmentation habituelle pour une perfusion continue est de 1 unité/kg/h.

Un changement seul dans le débit de perfusion ramène rarement, dans un délai acceptable, le taux plasmatique à la valeur cible souhaitée. D'où la nécessité d'un bolus supplémentaire et rapide.

Si le taux plasmatique de 8 - 12 heures après le bolus est au dessus de la fourchette thérapeutique ou extrêmement élevé ($\geq 120\%$) ou le débit de la perfusion continue est trop élevé, les niveaux peuvent être abaissés en arrêtant temporairement la perfusion (généralement \leq de 60 minutes). Dans la plupart des cas, une diminution de la vitesse de perfusion sera suffisante pour corriger le taux élevé.

4.8.2.1 Indications de bolus supplémentaire :

- ✧ Si le bolus initial n'est pas suffisant pour atteindre la fourchette cible.
- ✧ Si le bolus supplémentaire ne permet pas d'atteindre la fourchette cible.
- ✧ Si la perfusion continue n'est pas suffisante pour maintenir le taux à la fourchette cible désirée.
- ✧ Si la perfusion continue est interrompue avec un taux de facteur au dessous de la fourchette cible souhaitée.

4.8.2.2 Conduite à tenir devant une interruption de la perfusion :

Si la perfusion est interrompue plus de 60 minutes :

- ✧ Redémarrer la perfusion immédiatement.
- ✧ Prévenir l'hématologue immédiatement.
- ✧ Administrer le bolus supplémentaire ou demander un taux de facteur s'ils sont prescrits par l'hématologue.

4.9 Protocole de la perfusion continue des FAH avec exemple pratique : (voir annexe 5, 6, 7 et 8).



Deuxieme partie

Notre etude



I. MATERIEL ET METHODES

1.1 Patients :

Nous rapportons dans ce travail le résultat d'une étude rétrospective à propos de 08 dossiers de patients hémophiles (hémophilie A) suivis dans le centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (CHOP) du CHU de Rabat-Salé, qui ont bénéficié d'un total de 11 séances de perfusion continue de FAH, pendant une période, s'étalant du 08/07/2008, date de la première perfusion continue, jusqu'au 01/12/2011.

1.2 Données recueillies :

La fiche d'exploitation des dossiers comportait 4 volets dont chacun comprend un questionnaire à réponse le plus souvent fermé à choix unique ou multiples (annexe 9).

Le premier volet du questionnaire vise à recueillir les renseignements sur les conditions socioéconomiques du patient : date de naissance, sexe, milieu (rural ou urbain), adhérence ou non à un régime de sécurité sociale en précisant son type (CNOPS, MAFAR).

Le deuxième volet renseigne sur les caractéristiques de la maladie : le type de l'hémophilie (A ou B), la classification de la sévérité (majeure, modérée ou mineure), le caractère familial ou sporadique de la maladie et les complications de la maladie.

Le troisième volet du questionnaire s'intéresse au protocole de la perfusion continue : la date, le poids du patient, l'indication thérapeutique motivant la perfusion continue (hémorragie importante, chirurgie, induction d'immunité, prophylaxie à court terme et prophylaxie à long terme), le site hémorragique,

l'association d'un autre traitement, l'association ou non d'un bolus, le calcul de la dose totale, le coût de cette dernière, la surveillance par dosage du FVIII, le choix du FAH (plasmatique ou recombinant), le choix du dispositif de perfusion, les effets indésirables du traitement et les accidents encourus.

Le dernier volet renseigne sur le traitement substitutif discontinu: le calcul de la quantité totale des concentrés de facteurs VIII utilisée en thérapie discontinue et le calcul du coût respectif de chaque quantité.

1.3 Analyse :

La deuxième étape du travail consiste à rechercher les paramètres suivants :

- ✧ La répartition de la perfusion continue par tranches d'âge.
- ✧ La relation sévérité de l'hémophilie et recours à la perfusion continue.
- ✧ La relation perfusion continue et site hémorragique.
- ✧ Les indications thérapeutiques motivant la perfusion continue.
- ✧ La recherche d'un échec du traitement ou d'un switch thérapeutique vers le traitement discontinu.
- ✧ La recherche des effets indésirables et d'éventuels accidents au cours de la perfusion continue.
- ✧ L'analyse du suivi biologique du taux plasmatique du facteur VIII.
- ✧ La comparaison de la dose totale en perfusion continue par rapport à la dose théorique du traitement discontinu.
- ✧ La comparaison du coût de la dose totale en perfusion continue en rapport avec le traitement discontinu.

II. RESULTATS :

1. Caractéristiques du patient :

Pendant la période du 08/07/2008 au 01/12/2011, huit patients ont été mis sous un total de 11 perfusions continues, dans le centre d'hématologie-oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant du CHU de Rabat-Salé, la majorité des patients ont un âge compris entre 5 et 10 ans.

Tableau 1 : la répartition des perfusions continues selon l'âge.

Age	Nombre de patients	Nombre des perfusions continues
[5-10]	4	4
[10-15]	2	4
[15-20]	2	3
	Total = 8	Total = 11

2. Caractéristiques de la maladie :

Le protocole de la perfusion continue a été fait chez 8 patients hémophiles de type A, dont 3 cas de la classe majeure, 3 modérées et 2 mineurs (Tableau 1 et diagramme 1). Il s'agit de 5 cas d'hémophilie sporadique et de 3 cas d'hémophilie familiale.

5 perfusions continues étaient faites pour des hémarthroses ($5/11 = 45\%$) (Tableau 2 et diagramme 2).

L'indication de la perfusion continue a été établie surtout pour les hémorragies prolongées et la chirurgie: 5 cas d'hémorragie, 1 cas de chirurgie et 2 cas d'association hémorragie-chirurgie (tableau 3 et 4 diagramme 3).

Tableau 1: la répartition des perfusions continues selon la classification de l'hémophilie.

Classification d'hémophilie	Nombre de patients	Nombre de perfusion continue
Majeure	3	5
Modérée	3	4
mineure	2	2
	Total = 8	Total = 11

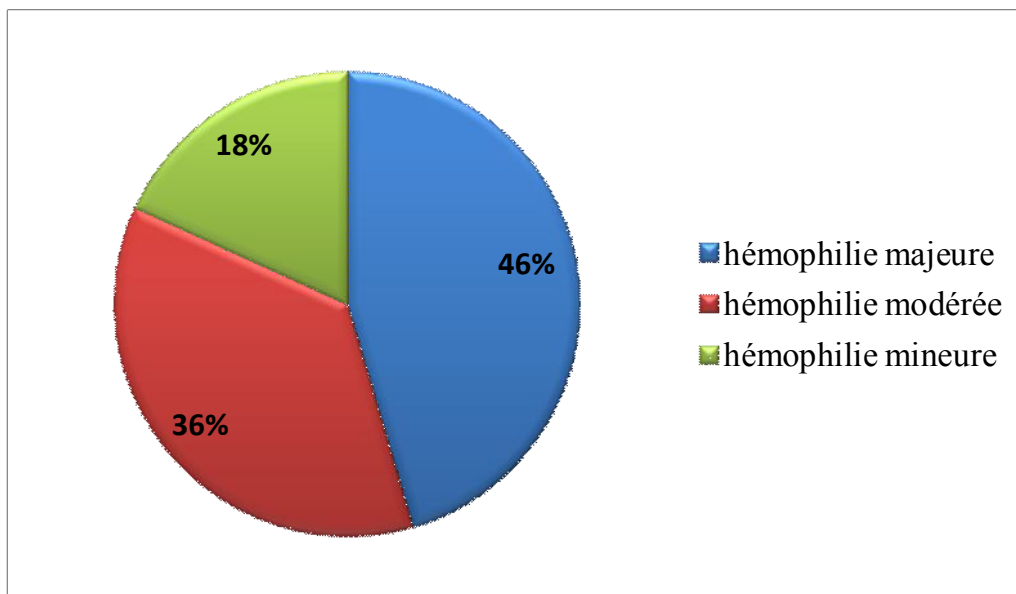


Diagramme 1 : la répartition du nombre de perfusions continues selon la classification de l'hémophilie.

Tableau 2: La répartition du nombre des perfusions continues selon le site hémorragique.

localisation	Nombre de perfusions continues	Pourcentage (%)
Coude	2	17
Genou	1	8
Cheville	2	17
Crâne et massif facial	3	25
Cavité buccale	1	17
Abdomen	1	8
Région fessière	1	8
	Total = 11	100%

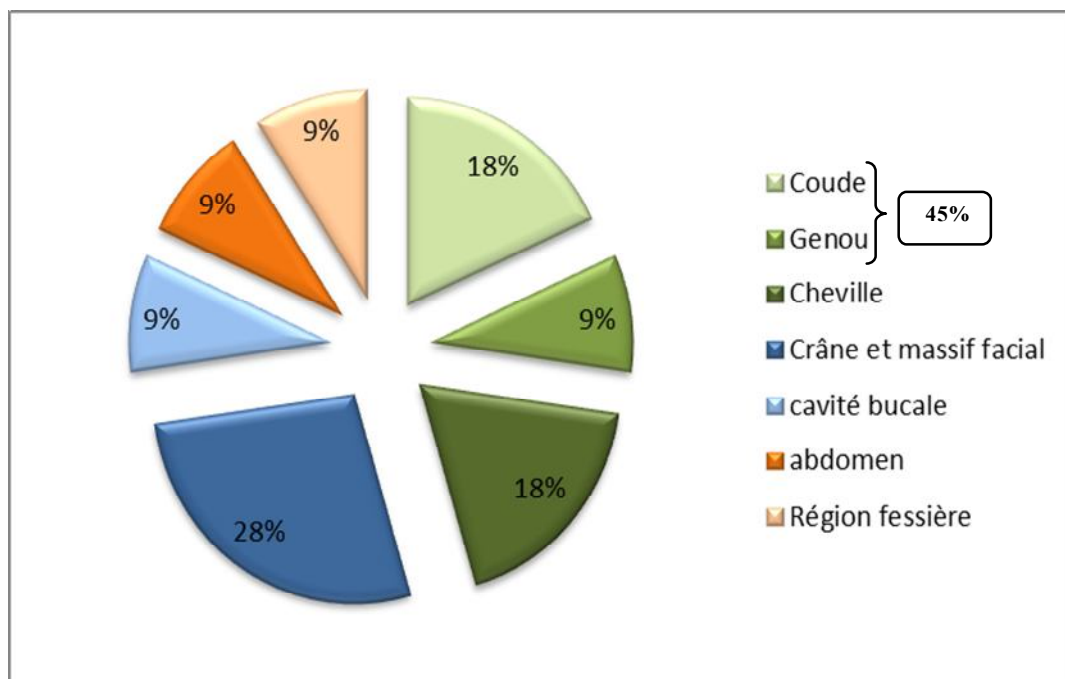


Diagramme 2 : la répartition du nombre des perfusions continues selon le site hémorragique.

Tableau 3: les indications thérapeutiques détaillées de la perfusion continue.

Patient	Indication thérapeutique
1	Hématome fessier droit post-traumatique
2	Extractions dentaires multiples en deux étapes : 3 dents le 1 ^{er} jour puis 3 dents le 2 ^{ème} jour.
3	Hémarthrose cheville persistant + résection pseudotumeur hémophilique du cuir chevelu.
4	Hématome sous gliale circonférentielle
5	Hématome du coude droit non amélioré sous PFC et Factane.
	Hématome du genou droit évoluant depuis 5j sans traitement
6	hématome digestif étendu : Epanchement péritonéal de moyenne abondance sous hépatique, CDS Douglas + epaississement du mésentère.
7	Resaignement d'une plaie de 1cm de la joue + hématome maxilofacial étendu,
	Hématome facial persistant + circoncision
8	Hématome sous tension infecté du coude gauche évoluant depuis 3 jours
	Hématome de la cheville droite évoluant depuis 3 jours

Tableau 4 : sommaire des indications thérapeutiques de la perfusion continue.

Indication thérapeutique	Nombre de patients	Nombre de perfusions continues
hémorragie	5	8 (73%)
chirurgie	1	1 (9%)
Association hémorragie et chirurgie	2	2 (18%)
	Total = 8	Total = 11

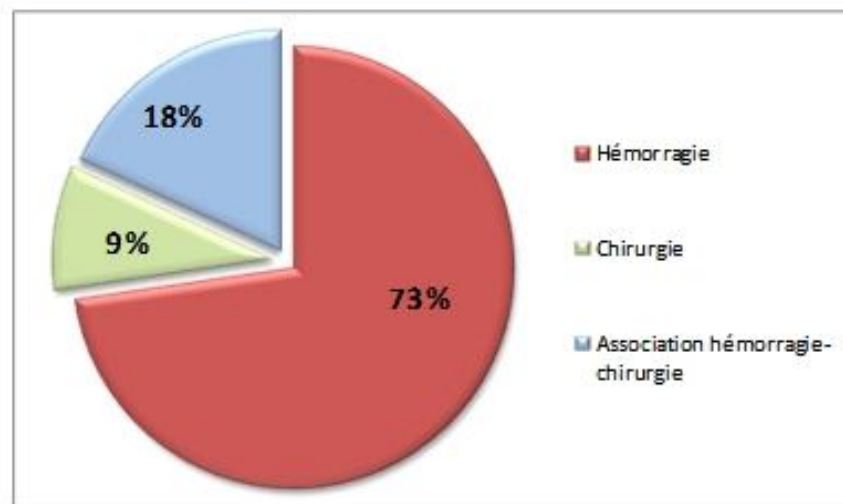


Diagramme 3 : Indications de la perfusion continue.

3. Protocole de perfusion continue :

Dans notre expérience les patients ont été toujours traités par Octocog alpha (Kogenate FS®), via la seringue autopulsée (SAP) comme étant un dispositif de perfusion classique. La recherche d'anticorps anti-facteur VIII a été réalisée dans 2 cas et non identifiés dans 9 cas. Le bolus n'a été administré que dans 3 cas alors que dans 8 cas la perfusion continue a été démarrée directement.

Le suivi biologique du facteur VIII chez ces patients a été effectué dans 6 cas avec manque de la plus part des résultats : récupération des résultats dans 2 cas (tableau 1). D'autres traitements ont été associés à la perfusion continue dans 7 cas (tableau 2)

Notre étude n'a enregistré que 2 cas d'hémorragies minimales et 1 seul cas de persistance d'hématome (tableau 3).

Tableau 1 : Résultats des dosages du facteur VIII pendant la perfusion continue.

Patient	Indication thérapeutique	Dosage du facteur VIII	Résultats
1	Hématome fessier droit post-traumatique	1 × /j pendant 4 jours	-
2	Extractions dentaires multiples en deux étapes : 3 dents le 1 ^{er} jour puis 3 dents le 2 ^{ème} jour.	1 × /j pendant 2 jours	-
3	Hémarthrose cheville persistante + résection pseudotumeur hémophilique du cuir chevelu.	-	-
4	Hématome sous gliale circonférentielle	1 × /j	24%
5	Hématome du coude droit non amélioré sous PFC et Factane.	1 × /j pendant 3 jours	35% 28% 26%
	Hématome du genou droit évoluant depuis 5j sans traitement.	1/j	-
6	hématome digestif étendu : Epanchement péritonéal de moyenne abondance sous hépatique, CDS Douglas + epaississement du mésentère.	1/j pendant 4 jours	-
7	Resaignement + hématome étendu + circoncision	-	-
	Hématome facial	-	-
8	Hématome du coude gauche	1/j pendant 3 j	-
	Hématome de la cheville droite	1/j pendant 3 j	1 erreur technique du prélèvement

Tableau 2 : Perfusion continue et traitement non substitutif associé.

Autres traitements associés	Nombre de perfusions continues	pourcentage
antalgique	1	14.28 %
antibiothérapie	2	28.57 %
corticothérapie	1	14.28 %
antifibrinolytique	1	14.28 %
hémostase locale	2	28.57 %
antihémorragique non substitutif	1	14.28 %
poction ou drainage	2	28.57 %
soins orthopédiques	2	28.57 %
Total = 11		

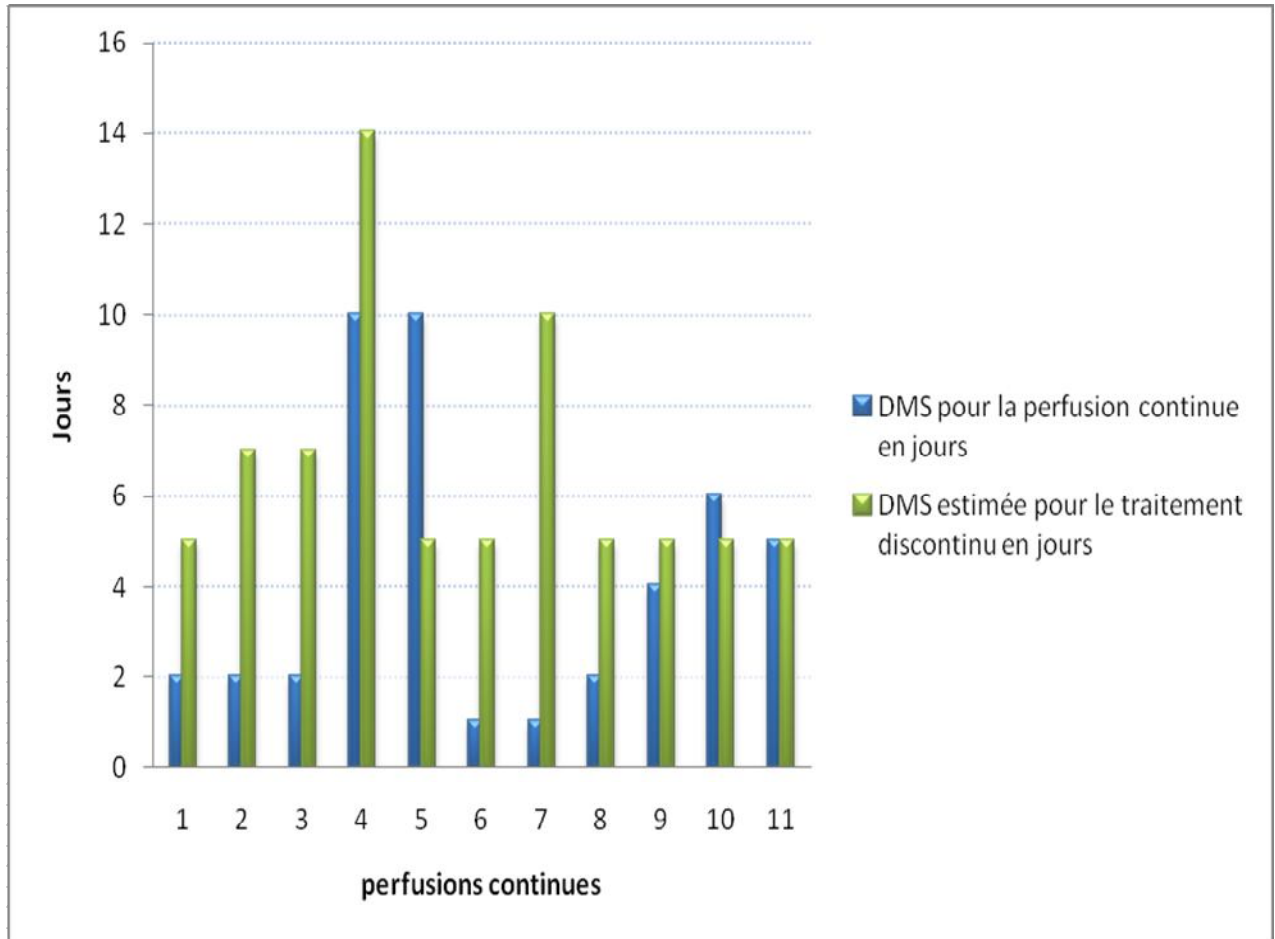
Tableau 3 : Incidents et accidents encourus au cours de la perfusion continue.

	Effet indésirable	Nombre de perfusions continues
En rapport avec le concentré de facteur	Hémorragie ou persistance d'hématome	3
	Thrombophlébite du site de perfusion	-
	Formation d'inhibiteurs du facteur VIII	-
	Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)	-
	Réactions d'hypersensibilité	-
En rapport avec le système de perfusion	arrêt inattendu de la perfusion	-
	Fuite d'air	-
	Infection bactérienne	-
En rapport avec l'accès veineux	occlusion	-
	Dislocation de la canule	-
	Infection du catheter	-
En rapport avec le personnel soignant et le patient	Erreur du personnel	-
	Non compliance de patient	-

La durée moyenne de séjour DMS est réduite dans 8 expériences de perfusion continue avec un taux de réduction total de 38%. Les résultats des DMS sont regroupés dans le tableau 4 et diagramme 1.

Tableau 4 : la DMS en perfusion continue et en traitement discontinu.

Patient	Indication thérapeutique	DMS pour la perfusion continue en jour	DMS estimée pour traitement discontinu
1	Hématome fessier droit post-traumatique	2	5
2	Extractions dentaires multiples en deux étapes : 3 dents le 1 ^{er} jour puis 3 dents le 2 ^{ème} jour.	2	7
3	Hémarthrose cheville persistant + résection pseudotumeur hémophilique du cuir chevelu.	2	7
4	Hématome sous gliale circonférentielle	10	14
5	Hématome du coude droit non amélioré sous PFC et Factane.	10	5
	Hématome du genou droit évoluant depuis 5j sans traitement	1	5
6	hématome digestif étendu : Epanchement péritonéal de moyenne abondance sous hépatique, CDS Douglas + épaississement du mésentère.	1	10
7	Resaignement d'une plaie de 1cm de la joue + hématome maxilofacial étendu,	2	5
	Hématome facial persistant + circoncision	4	5
8	Hématome sous tension infecté du coude gauche évoluant depuis 3 jours	6	5
	Hématome de la cheville droite évoluant depuis 3 jours	5	5
		Total 75	Total 115



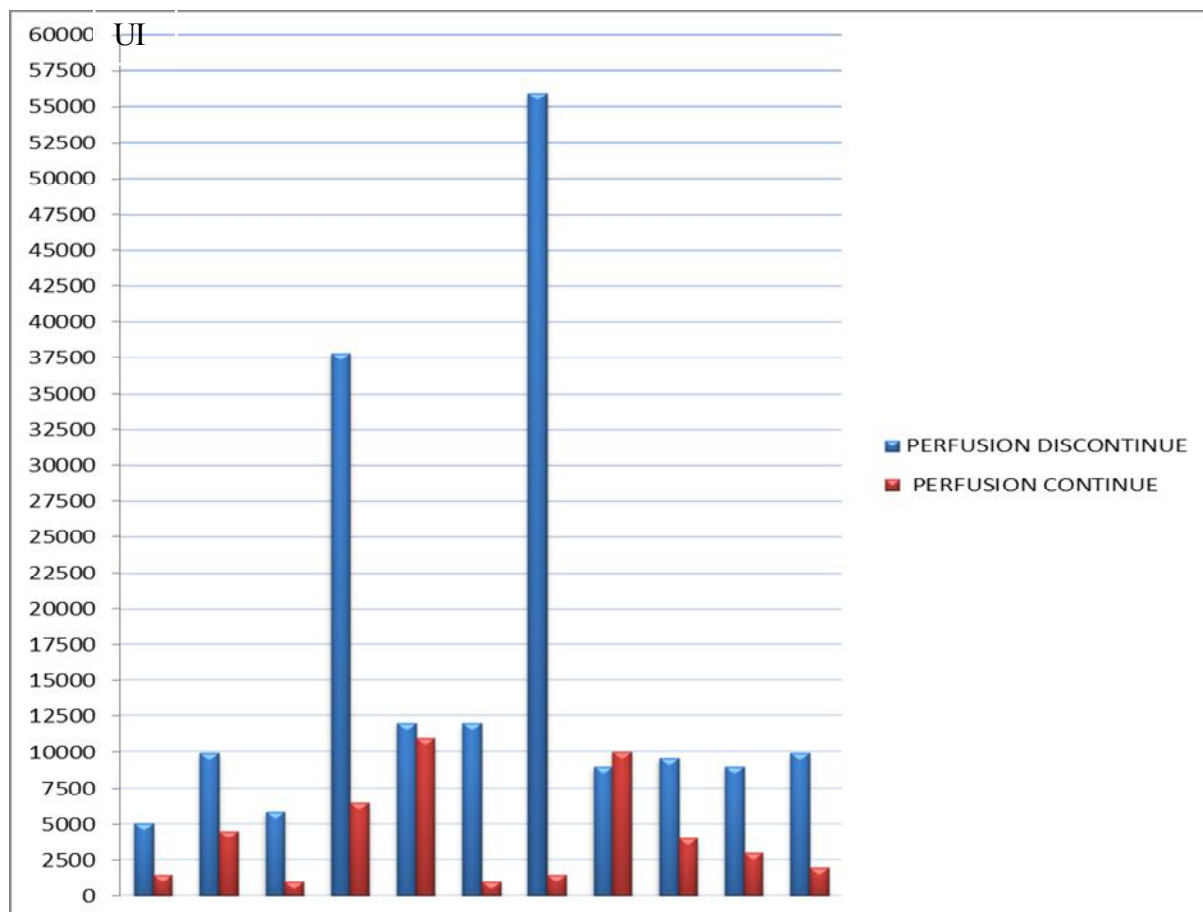
Histogramme 1: la DMS au cours perfusions continues et en traitement discontinu théorique

4. Quantité de FAH et coût :

La quantité totale des FAH utilisée dans chaque perfusion continue et en traitement discontinu respectif est résumé à la fois dans le tableau 1 et l'histogramme 1 .

Tableau 1 : la quantité totale des FAH utilisés en perfusion continue et au traitement discontinu théorique.

PATIENT	INDICATION THERAPEUTIQUE	QUANTITE EN PERFUSION CONTINUE (UI)	QUANTITE EB TRAITEMENT DISCONTINU (UI)
1	Hématome fessier droit post-traumatique	1500	5100
2	Extraction dentaire multiple	4500	9900
3	Hémarthrose cheville persistant + résection pseudotumeur hémophilique	1000	5880
4	Hématome sous dural gliale circonférentielle	6500	37800
5	Hématome du coude droit	11000	12000
	Hématome du genou	1000	12000
6	Epanchement péritonéal+ hématome digestif	1500	56000
7	Resaignement + hématome étendu + circoncision	10000	9000
	Hématome facial	4000	9600
8	Hématome du coude gauche	3000	9000
	Hématome de la cheville droite	2000	9900

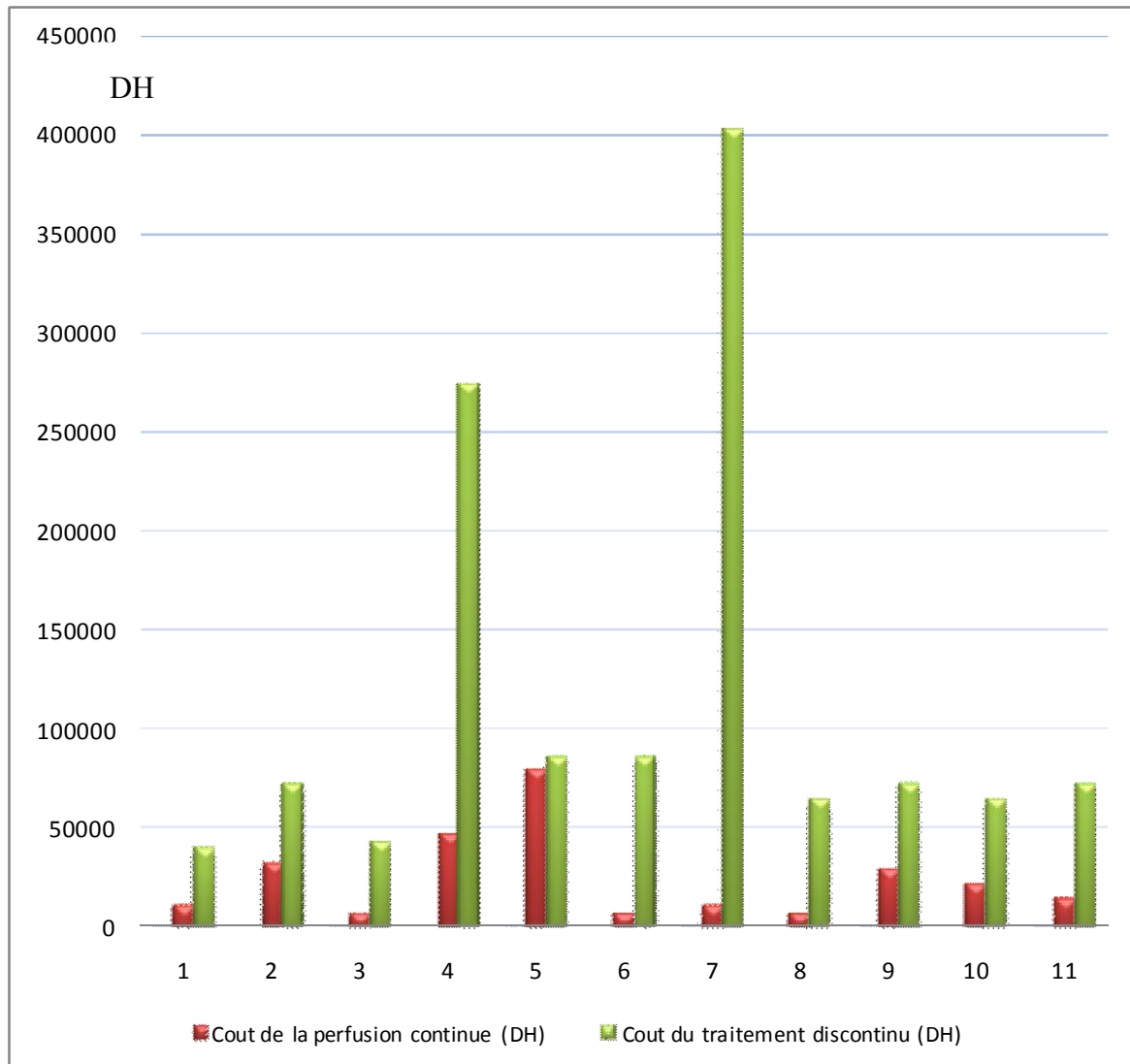


Histogramme 1 : quantité totale des FAH en perfusion continue et en traitement discontinu.

Le coût global consommé en perfusion continue et en traitement discontinu théorique est résumé dans le tableau 2 et l'histogramme 2 ci-dessous. Les prix du kogenate FS, commercialisé au Maroc, utilisés pour le calcul du coût total des quantités des FAH (Annexe 10).

Tableau 2 : Coût global des FAH consommés en perfusion continue et au traitement discontinu théorique.

PATIENT	INDICATION THERAPEUTIQUE	COÛT EN PERFUSION CONTINUE			COÛT EN TRAITEMENT DISCONTINU		
		DH	\$	€	DH	\$	€
1	Hématome fessier droit post-traumatique	10840	1249.5	976.5	39640	4569.2	3570.8
2	Extraction dentaire multiple	32440	3739.3	2922.2	72000	8299.2	6485.8
3	Hémarthrose cheville persistant + résection pseudotumeur hémophilique	7200	829.9	648.6	43200	4979.5	3891.5
4	Hématome sous dural gliale circonférentielle	46840	5399.1	4219.4	273600	31537.1	24646
5	Hématome du coude droit	79200	9129.2	7134.4	86400	9959.1	7783
	Hématome du genou	7200	829.9	648.6	86400	9959.1	7783
6	Epanchement péritonéal+ hématome digestif	10840	1249.5	976.5	403200	46475.7	36320.5
7	Resaignement + hématome étendu + circoncision	7200	829.9	648.6	64800	7469.3	5837.2
	Hématome facial	28800	3319.7	2594.3	72000	8299.2	6485.8
8	Hématome du coude gauche	21600	2489.8	1945.7	64800	7469.3	5837.2
	Hématome de la cheville droite	14400	1659.8	1297.2	72000	8299.2	6485.8



Histogramme 2 : Coût global des FAH consommés en perfusion continue et au traitement discontinu théorique.

Les données générales des fiches d'exploitation sont résumées dans un tableau sommaire des patients et dans 8 fiches individuelles (voir annexes 11 et 12).



Discussion



Il s'agit d'une étude préliminaire de la faisabilité de la perfusion continue dans le traitement des hémorragies chez les hémophiles. Tous nos patients ont été gérés au CTHR situé au centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'HER.

Ce travail consiste à adapter une méthode nouvellement connue dans la prise en charge de l'hémophilie, à analyser les avantages et aussi les difficultés rencontrées à sa mise en place dans notre contexte.

L'âge de la majorité de nos patients était compris entre 5 et 15 ans (6 cas), on n'avait pas d'adulte, du fait du mode de recrutement. Notre centre est un centre pédiatrique. Dans la littérature, la perfusion continue est pratiquée à tout âge, elle trouve aussi son intérêt chez l'adulte :

- ✧ réduction significative de la dose.
- ✧ bonne acceptance.

Le degré de l'hémophilie n'est pas un facteur prédictif du choix du mode d'administration. En effet, la perfusion continue peut être pratiquée quelque soit le degré, elle dépendra plus de l'indication, du type d'hémorragie et du risque de récurrence.

Dans notre cas, la perfusion continue est utilisée surtout dans les situations où le risque hémorragique est accru, et ce proportionnellement au degré du déficit du facteur VIII. Elle a été indiquée chez 3 cas d'hémophilie sévère, 3 cas modérés et 2 cas mineurs.

Sur un total de 11 perfusions continues et en fonction du site hémorragique, 5 perfusions continues ont été établies pour des hémarthroses graves (coude, genou, cheville) représentant 45% des perfusions (5/11). Cela peut être expliqué par la vulnérabilité fonctionnelle de ces localisations qui sont plus facilement exposées aux traumatismes chez les enfants.

D'autre part, 4 perfusions continues ont intéressé à la fois le crâne, le massif facial et la cavité buccale représentant ainsi 36% des perfusions (4/11). Cela peut être également justifié par la gravité du risque hémorragique de ces localisations étant donné le mauvais pronostic du syndrome hémorragique intracérébral et le risque hémorragique grave accompagnant l'extraction dentaire multiple. 2 autres perfusions continues ont été effectuées pour un hématome fessier post-traumatique et une hémorragie abdominale grave.

L'indication de la perfusion continue a été posée le plus souvent pour des hémorragies sévères, et ce dans 8 perfusions, contre une seule pour une chirurgie dentaire et deux autres perfusions pour une indication double chirurgie-hémorragie.

Selon la littérature, la perfusion continue trouve son intérêt particulier en chirurgie. Surtout dans les gestes chirurgicaux de haut risque hémorragique (prothèse totale du genou, prothèse totale de la hanche...) ou modéré (synovectomie du genou, hernie inguinale, prostatectomie...).

En effet, dans notre contexte, nous n'avons pas beaucoup d'indications chirurgicales pour deux raisons :

- ✧ La première est celle de la disponibilité irrégulière des FAH avec risque de rupture de stock.
- ✧ La deuxième est relative à la disponibilité de nos chirurgiens (viscéralistes et surtout traumatologues). Les mauvais souvenirs, les accidents antérieurs et le vécu de l'hémophilie ont créé un certain manque de confiance et un inconfort chez les chirurgiens ; « Le refus d'opérer un hémophile est devenu de principe ».

Selon la littérature, l'utilisation des FAH était réservée seulement au traitement discontinu dans la mesure où la stabilité des FAH, une fois reconstitués, n'est que de quelques heures, ce qui a théoriquement limité leur utilisation en perfusion continue au-delà de ce délai. Cependant, il a été démontré ensuite que la durée de la stabilité biologique de ces produits, une fois reconstitués, est beaucoup plus longue notamment dans les pompes à perfusion. Dans notre étude, seuls les facteurs recombinants ont été utilisés. Les facteurs recombinants sont qualifiés de stabilité et de stérilité importante par rapport aux produits plasmatiques, d'où le choix de l'Octocog alpha KOGENATE FS®, qui présente une stabilité constante par rapport aux autres produits recombinants, puisqu'il garde une activité supérieure à 80 % à 3 jours.

L'autre problématique de la perfusion continue est le risque infectieux lié à l'utilisation de la pompe à perfusion. En effet, il est prouvé par de nombreux auteurs que l'asepsie des préparations est conservée et que les FAH restent dénués de tout risque infectieux lorsqu'ils sont reconstitués sous hotte à flux d'air laminaire. Cela nous impose donc de travailler sous hotte à flux d'air laminaire conformément aux données de la littérature. Dans notre étude, les préparations ne se faisaient pas en flux, cependant aucune complication infectieuse n'a été enregistrée.

La perfusion continue exige l'utilisation des pompes à perfusion ambulatoires ou des seringues à pompes à faible débit qui permettent l'administration des FAH sans dilution et ainsi une stabilité plus importante. Exceptionnellement les seringues autopulsées peuvent être utilisées, comme dans le cas de notre contexte puisqu'elles nous ont permis d'atteindre l'objectif thérapeutique et économique de la méthode.

Un bolus initial n'a été utilisé que dans 3 perfusions continues dont un bolus pour une chirurgie dentaire et deux autres pour des hémorragies graves (hématome facial étendu ou hémarthrose du coude droit non amélioré sous PFC et Factane) puisque ce bolus trouve son indication essentielle dans une situation chirurgicale ou toute situation nécessitant un pic initial satisfaisant.

L'évolution clinique a été tout à fait favorable chez tous les patients. Aucun incident majeur n'a été enregistré en rapport avec la technique de la perfusion continue ni en rapport avec les concentrés de FAH, en dehors d'un saignement minime après extraction dentaire multiple, un saignement tardif et une persistance d'hématome circonferentiel du cuir chevelu qui a nécessité un drainage secondaire.

Sur le plan biologique, le dosage du facteur VIII a été effectué chez nos patients. Les résultats n'ont été obtenus que dans 2 cas et pour 1 autre cas la réponse était une erreur technique.

Il sort de notre étude que le rythme de surveillance n'a pas été respecté. Les facteurs soulevés à l'origine de ces défaillances sont:

- ✧ Les prélèvements défectueux.
- ✧ L'acheminement non respecté.
- ✧ Le retard technique.
- ✧ La procédure défaillante de récupération des résultats.
- ✧ La traçabilité non contrôlée.
- ✧ Et le défaut de communication.

Sur le plan économique, on note une réduction significative de la quantité totale des concentrés de facteur utilisée pendant la perfusion continue. Le coût global des FAH consommés a été réduit de 73% par rapport au coût théorique. Selon la littérature, l'utilisation des FAH en perfusion continue permet une réduction du coût de 70%.

L'introduction de la technique de perfusion continue des FAH a permis de réduire la durée moyenne de séjour (DMS) de 38%. La charge de travail a été réduite par la réduction des activités d'injections discontinues qui, dans le cadre chirurgical pour l'hémophilie A, doit être de 3 fois par jour en moyenne. L'utilisation des minipompes portables réduisent encore plus la fréquence des manipulations.

Bien que notre expérience soit limitée, elle nous a permis de confirmer l'apport bénéfique de la perfusion continue tel qu'il est décrit dans la littérature à savoir :

- ✧ l'efficacité clinique de la perfusion continue des concentrés de FAH chez les hémophiles dans la prévention des risques hémorragiques lors des actes chirurgicaux et dans la prise en charge des hémorragies graves ;
- ✧ la réduction du coût par réduction très significative de la dose à efficacité égale ;
- ✧ la bonne tolérance et la commodité pour le patient.



Conclusion



La perfusion continue des concentrés de FAH s'est avérée réalisable avec les nouveaux produits de haute pureté caractérisés par une stabilité qui peut atteindre plusieurs jours après la reconstitution. Ce mode d'administration fournit une sécurité importante qui protège l'hémophile contre le risque hémorragique par le maintien des taux plasmatiques du FAH dans la fourchette hémostatique.

Les résultats obtenus nous ont permis de confirmer l'efficacité, la commodité et l'innocuité de cette modalité particulière d'administration des FAH. En outre, des économies importantes peuvent être réalisées par l'élimination des pics inutiles du taux plasmatique, par la diminution progressive de l'élimination durant la perfusion continue, et par des durées courtes d'hospitalisation en utilisant notamment les minipompes portables. Si le personnel est bien informé sur cette technique et que le patient reçoit des instructions appropriées, la plupart des complications possibles de la perfusion continue peuvent être évitées.

La mise en œuvre de ce travail préliminaire de la perfusion continue des FAH depuis 2008 a nécessité une organisation rigoureuse pluridisciplinaire avec des liaisons étroites entre les différents intervenants (l'équipe du CHOP, chirurgiens, laboratoire d'hématologie et pharmacie...), seul facteur garant de sa faisabilité.



Annexes



Annexe 1 :

Historique de l'hémophilie et son traitement :

• **IV^{ème} siècle av JC**: **Hippocrate** montre la possibilité d'arrêter les hémorragies par l'application de froid.

• **II^{ème} siècle av JC**: Probable première description de l'hémophilie dans le Talmud de Babylone*.

• **XII^{ème} siècle**: **Maimonides** décrit la transmission de l'hémophilie par les femmes conductrices à leurs fils.

• **XVI^{ème} siècle**: Le Rabbin **Moïse** affirme qu'un homme hémophile ne peut pas avoir d'enfants hémophiles.

• **1803**: **John Otto** retrace l'arbre généalogique retraçant la transmission de l'hémophilie sur une période de 70 ans. Il préconise l'utilisation de sulfate de soude pour le traitement.

• **1828**: **Hoppf** dans sa leçon inaugurale utilise pour la première fois le terme d'hémophilie. Mais pour lui, l'hémophilie ne touche que les hommes délicats, minces, aux cheveux jaune-roux, aux yeux bleus, anxieux et timides. En fait, cette antériorité sémantique est contestée par **Brinkhous** qui signale qu'au musée de Vienne figure un tableau du XV^{ème} siècle montrant une femme en train de saigner et intitulé « La guérison de l'hémophilique »

• **1855**: **Grandidier** publie « Die Hemophilie » la première revue d'un grand nombre de cas d'hémophiles (420 en tout) de plusieurs pays. La présence de cas féminins montre que toute pathologie hémorragique était appelée hémophilie. Il préconise comme traitements le jus de citron, l'opium, le chlorure de fer et l'acétate de plomb.

• **1878**: **Goodman** déconseille l'alcool qui altère la fibrine à l'exception d'un bon verre de Claret.

• **1889**: **Bonne** reconseille le champagne, le cognac, la limonade et le sulfate de magnésium.

• **1892**: **König** décrit l'hémarthrose de l'hémophile.

• **1923**: **Hayem** propose de traiter l'hémophilie par du sodium, du sérum frais en intra-musculaire ou des transfusions de sang citraté.

• **1924**: Alors que l'explication physiopathologique de l'hémophilie était sur des fausses pistes (l'hémophilie est due à un manque de thromboplastine dans les tissus, à une anomalie des plaquettes...). **Fleissly** et **Fried** incriminent une anomalie du plasma pour expliquer l'hémophilie.

• **1930**: **Stuber** et **Lang** proposent un traitement à base de gaz carbonique pour lutter contre la glycolyse sanguine de l'hémophilie.

• **1936**: **Lenggenhager** attribue l'hémophilie à l'absence d'une protéine plasmatique: la prothrombokinine.

• **1937**: **Pater** et **Taylor** montre que l'anomalie plasmatique de l'hémophilie peut être corrigée par une globuline qui sera appelée la globuline anti-hémophilique.

• **1937**: Dans une série de 98 hémophiles publiée par **Birch**, seuls 6 patients sont vivants à l'âge de 40 ans, 82 sont morts pendant l'enfance ou l'adolescence d'hémorragie incoercible succédant à des accidents minimes.

• **1942: Johnson** montre que le plasma lyophilisé est inefficace dans le traitement l'hémophilie.

• **1952:** Alors que l'on avait observé que le fait de transfuser le sang d'un hémophile à un autre hémophile ne modifiait pas l'anomalie de la coagulation du receveur. **Schulman** et **Smith** publient le cas d'un hémophile dont le temps de coagulation était normalisé par la transfusion du sang d'un autre hémophile: y aurait-il non pas une mais deux hémophilies ?.

• **1952: Rosemary Biggs** rapporte le cas de 6 hémophilies porteurs d'une maladie différente de la forme habituelle. L'auteur aura la modestie de donner à cette maladie non pas son nom à elle mais celui d'un des patients: **Stephen Christmas**. La maladie sera appelée **Christmas disease**. Coïncidence ou presque, l'article est publié dans l'édition de Noël du British Medical Journal. Les très sérieux Drs **Collins** et **Kemp** s'indignent qu'un nom de fête puisse être donné à une maladie aussi grave. **R Biggs** explique que si elle avait cette maladie « hypocochothromboplastinémie » ou « orthothrombophobie » personne n'aurait lu l'article. Elle venait en fait de décrire l'hémophilie B, déficit en facteur IX qui touche 15% des hémophiles, alors que la forme principale est le déficit en facteur VIII.

• **1953: Rosenthal** décrit dans sa famille un troisième type d'hémophilie, l'hémophilie C due en fait à un déficit en facteur XI (appelé aussi facteur **Rosenthal**, dans le même esprit de modestie que précédemment...).

• **1957:** **Biggs** et **Mac Farlane** proposent de traiter par le blanc d'oeuf, l'oxalate, les saignées, le calcium intra-veineux, la gélatine sous-cutanée, la sensibilisation au sérum de cheval.

• **1964:** **Judith Pool** montre la possibilité de traiter l'anomalie de la coagulation chez l'hémophile par du cryoprécipité plasmatique. Ici commence, enfin l'ère thérapeutique moderne de l'hémophilie. Progressivement, et au prix encore de lourds handicaps parfois, les hémophiles atteindront de plus en plus souvent l'âge adulte et verront leur espérance de vie se rapprocher de celle d'une population normale

• **Années 70:** les débuts du fractionnement du plasma.

• **1975:** préparation des fractions PPSB, riches en facteur IX.

• **1980:** Utilisation de plus en plus large des concentrés de facteur VIII qui vont permettre le traitement à domicile des hémophiles, l'autotraitement et grâce à cela la prévention des séquelles articulaires graves, au total l'amélioration de la qualité de vie...l'espoir.

• **1983-1985:** **Les années noires:** VIH, hépatite C. Les drames, les rancœurs, les accusations, le doute.

• **1985:** Le développement et la généralisation des procédés d'inactivation virale pour les concentrés de facteur anti-hémophilique.

• **1986:** Le gène du facteur VIII est cloné. Ceci va permettre la préparation de facteur VIII de synthèse préparé à l'aide des techniques de génie génétique (facteur VIII recombinant).

- **1993:** Mise sur le marché en France de facteur VIII recombinant.
- **Fin du XXème siècle:** Préparation de facteur anti-hémophiliques recombinants de 2^{ème} génération, sans protéine animales. Préparation de facteurs anti-hémophiliques plasmatiques nanofiltrés.
- **Début du XXIème siècle:** Publication des premiers essais de thérapie génique dans l'hémophilie chez l'homme.

➤ **Les noms de l'hémophilie dans l'histoire :**

Diathèsehémorragique, Hémorrhée, Hématophilie, Hémorragie constitutionnelle, Hémorrhagophilie, Homme saignant, Idiosyncrasie hémorragique, MorbusHaematicus, Amyhaemorrhagia, Bleeder, Bloederzikte, Bluter, Bluterkrankheit, Blutsucht.

➤ * **Talmud de Babylone (traduction) :**

« Il a été enseigné par le Tana'im : Si elle a circoncis son premier fils et qu'il est mort, puis un second fils et qu'il est mort, elle ne doit pas circoncire le troisième », alors que le rabbin Siméon dit : « elle peut circoncire le troisième mais pas le quatrième »

R Hiyya bar Abba dit : « Il y eut autrefois quatre soeurs à Sepphoris. La première circoncit son fils et il mourut; la seconde circoncit son fils et il mourut; la troisième circoncit son fils et il mourut ; la quatrième vint d'abord voir le rabbin Siméon ben Galamiel qui lui dit : » tu ne dois pas circoncire ton fils ».

Pour la circoncision, il y a des familles dans lesquelles le sang est très fluide et il y a des familles dans lesquelles le sang reste est fermement retenu.

Annexe 2

Stabilité des concentrés de FAH dans les seringues en plastiques à la température de la salle.*

Produit	potentiel	additifs	Stabilité ^a	référence
8Y	25 (FVIII: C)	sans	79% à 2 j	53
8Y	25 (FVIII: C)	Hexaparine 5U/ml	112% à 6 j	53
8Y	25 (FVIII: C)	Enoxaparine 5U/ml	80% à 6 j	53
Alphanine	100	sans	≥80% à 8 h	32
Benefix	100	sans	≥100% à 8 h	32
	10	sans	≥100% à 8 h	
	5	sans	≥100% à 8 h	
Benefix	100	sans	>90% à 7 j	37
		Héparine 4U/ml	>90% à 4 j	
Bioclote	50	sans	>75% à 3 j	45
		Héparine 5U/ml	>75% à 28 j	
		Vancomycine 0.25 mg/ml	>75% à 7 j	
Bioclote	100	sans	>75% à 3 j	45
		Héparine 5U/ml	>75% à 7 j	
		Vancomycine 0.25 mg/ml	>75% à 3 j	
Bioclote	250	sans	>75% à 7 j	45
		Héparine 5U/ml	>75% à 14 j	
		Vancomycine 0.25 mg/ml	>75% à 14 j	
Beriate HS	25	sans	>80% à 7 j	30
Factonord	50	sans	>80% à 7 j	30
Haemate-P	25(FVIII: C)	sans	>80% à 7 j	30
Hemofil M	24	sans	>80% à 7 j	30

Hyate :C	5	Sérum salé normal	>90% à 1 j	29
Hyate :C	15	Sérum salé normal	>90% à 3 j	29
Hyate :C	30	Sérum salé normal	>90% à 3 j	29
Hyate :C	5	Sérum salé normal (PVC)	>80% à 8 h ^b	54
Hyate :C	10	Sérum salé normal (PVC)	>80% à 8 h ^b	54
Hyate :C	100	sans	>80% à 8 h	54
Immunate	50	sans	>95% à 2 j ^b	44
Immunate	100	sans	>95% à 2 j ^b	44
Immunine	40	sans	>90% à 2 j ^b	44
Immunine	120	sans	>90% à 2 j ^b	44
Kogenate	100	sans	>90% à 7 j	31
		Heparin 4U/ml	>90% à 7 j	
kogenate	83-121	sans (tubes de PVC)	80-90% pour les premiers 4 ml, puis >90% à 7 j ^b .	45
		Heparin 4U/ml (tubes de PVC)	70%-80% pour les premiers 4 ml, puis >100% à 7 j ^{b,c}	
kogenate	2	Salé normal	< 20% à 3 h ^b	43
kogenate	10	Salé normal	< 70% à 3 h ^b	43
kogenate	146	sans	> 90% à 2 j >70% à 12h ^b	43
Kogenate SF	25	Dextrose 5% ou salé normal	< 40% à 4 h ^b	46
Kogenate SF	140	sans	> 80% à 3 j	46
Kryobulin TM	25	sans	> 80% à 20 j	30
Monoclote P	100	Heparin 1U/ml (Abbott)	> 80% à 15 j	4
		Heparin 1U/ml (Abbott)	> 80% à 7 j ^b	

Monoclote P	100	Enoxaparin 1 anti-Xa U/ml	> 80% à 15 j	4
		Enoxaparin 1 anti-Xa U/ml	> 80% à 3 j ^b	
mononine	102.5	sans	> 80% à 28 j	5
octaliquid	50	sans	> 80% à 28 j	30
Octanativ-M	101	sans	> 80% à 7 j	30
octavi	25	sans	> 80% à 28 j	30
Profilate HS	48	sans	> 80% à 1 j	30
Profilate OSD	24	sans	> 80% à 1 j	30
Recombinate	110	sans	> 80% à 28 j	30

* 20-24 Celsius

a : tous les solutions sont préparées en utilisant une technique aseptique : hotte à flux laminaire; les valeurs reflètent le pourcentage de l'activité du facteur retenu par rapport aux valeurs de base.

b : stockés dans un poche/cassette du réservoir ambulatoire de perfusion

c : 30 °C

PVC : chlorure polyvinyl

PE : polyethylene.

Annexe 3:

Référence de la dose des FAH en perfusion Continue (poids ≤ 50 kg)

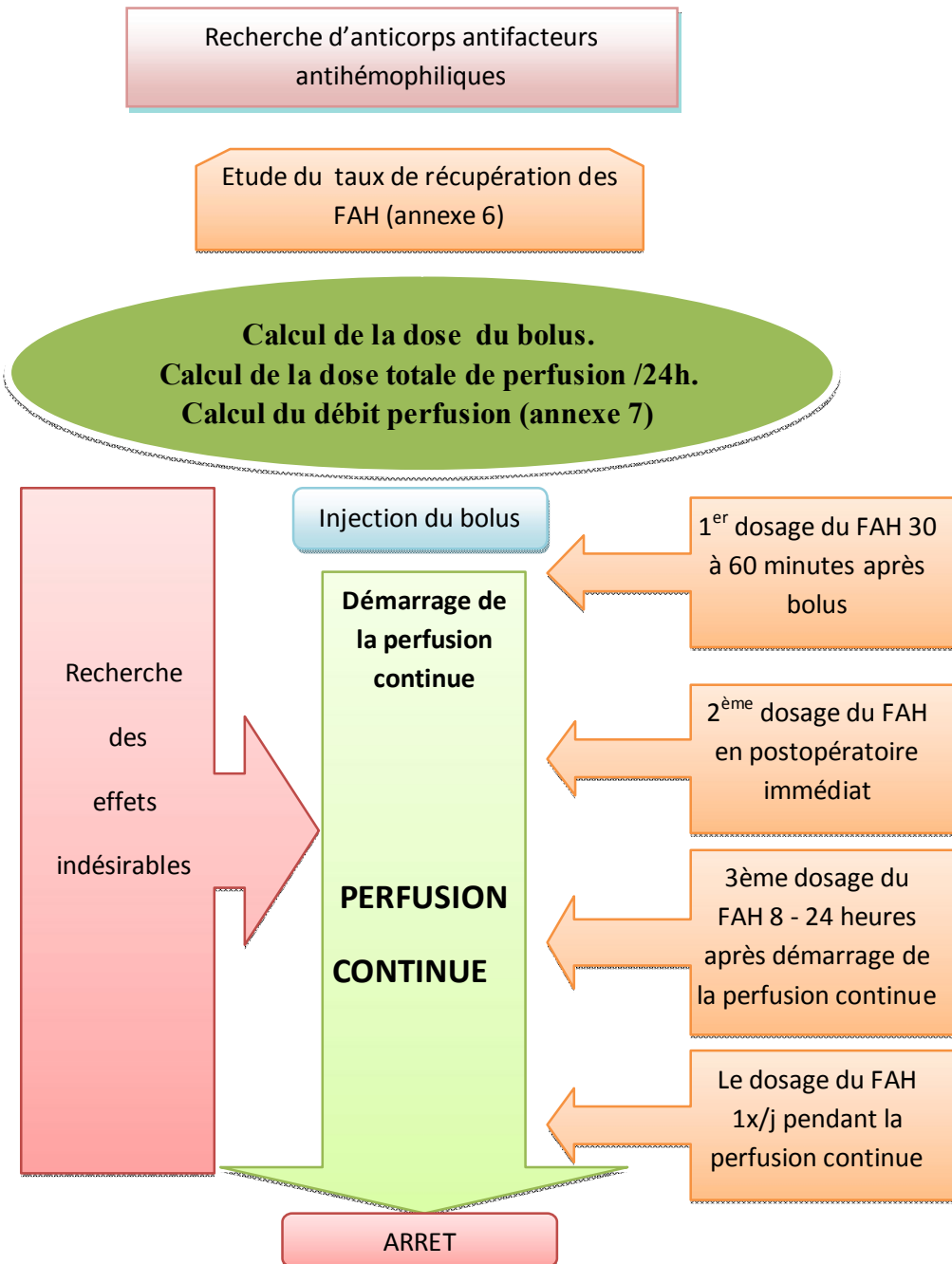
POIDS (kg)	2 Unités /Kg/ Heure	3 Unités /Kg/ Heure	4 Unités /Kg/ Heure	5 Unités /Kg/ Heure
6	12	18	24	30
8	16	24	32	40
10	20	30	40	50
12	24	36	48	60
14	28	42	56	70
16	32	48	64	80
18	36	54	72	90
20	40	60	80	100
22	44	66	88	110
24	48	72	96	120
26	52	78	104	130
28	56	84	112	140
30	60	90	120	150
32	64	96	128	160
34	68	102	136	170
36	72	108	144	180
38	76	114	152	190
40	80	120	160	200
42	84	126	168	210
44	88	132	176	220
46	92	138	184	230
48	96	144	192	240
50	100	150	200	250

Annexe 4 :

Référence de la dose des FAH en perfusion Continue (poids \geq 50 kg)

POIDS (kg)	2 Unités /Kg/ Heure	3 Unités /Kg/ Heure	4 Unités /Kg/ Heure	5 Unités /Kg/ Heure
52	104	156	208	260
54	108	162	216	270
56	112	168	224	280
58	116	174	232	290
60	120	180	240	300
62	124	186	248	310
64	128	192	256	320
66	132	198	264	330
68	136	204	272	340
70	140	210	280	350
72	144	216	288	360
74	148	222	296	370
76	152	228	304	380
78	156	234	312	390
80	160	240	320	400
82	164	246	328	410
84	168	252	336	420
86	172	258	344	430
88	176	264	352	440
90	180	270	360	450
92	184	276	368	460
94	188	282	376	470
96	192	288	384	480
98	196	294	392	490
100	200	300	400	500

Annexe 5: Protocole de la perfusion continue des FAH chez l'hémophile en situation chirurgicale



Annexe 6 :
Calcul du taux de récupération :

Le taux de récupération est la différence entre les taux mesurés immédiatement avant et après l'injection d'une quantité de FAH, exprimé en pourcentage du taux de facteur (ou unités) par kilogramme de poids.

Taux postperfusion - Taux préperfusion (%)

Quantité du facteur injecté UI /Kg

NB : 1 U/kg de facteur VIII augmente le taux plasmatique de 2 %.

Annexe 7 :

Calcul de la dose et du débit de la perfusion continue.

1- CALCUL DE LA DOSE :

➤ LA DOSE BOLUS : (UI)

Dans l'hémophilie A, la dose bolus à injecter se calcule par la formule :

$$\text{Dose bolus} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times [\text{Taux désiré} - \text{Taux du patient}]}{2}$$

➤ LA DOSE TOTALE DE PERFUSION CONTINUE :

Méthode empirique globale : dans l'hémophilie A, la dose à injecter se calcule par la formule :

$$\text{Dose} = \frac{\text{Poids (kg)} \times \text{augmentation attendue (\%)}}{2}$$

2- CALCUL DU DEBIT :

$$V = C \times Tx$$

V : La vitesse de perfusion (en UI/kg/h).

C : Clairance (en ml/h/kg).

Tx : Taux du facteur VIII à atteindre (en UI/ml).

Annexe 8 : Exemple pratique de la perfusion continue

Un garçon de 8 ans (24 kg) atteint d'hémophilie sévère A, se présente aux urgences avec un saignement des tissus mous du mollet gauche. Le plan est de lui donner un bolus du facteur VIII recombinant, qui sera suivi par une perfusion continue pour le traitement de cette hémorragie potentiellement menaçante du membre. On dispose comme FAH : KOGENATE FS (flacons de solution injectable de 250 UI, 500 UI et 1000 UI).

1. Le calcul du bolus initial nécessaire pour atteindre de 80% :

Pour 1 UI/kg KOGENATE FS® augmente l'activité du facteur de 2%. Le bolus nécessaire pour augmenter le taux du facteur VIII à 80% est de 40 unités/kg (80% divisé par 2%). Son poids est 24 kg, donc sa dose bolus doit être 960 unités (40 unités/kg multiplié par 24 kg).

Bolus = 1000 unités (les flacons disponibles, ce qui est de 4% de plus que la dose commandé). Le volume total de la dose est de 10 ml. Au 2 ml/minute, le temps nécessaire pour donner à cette bolus IV directe serait d'environ 5 minutes.

2. Le calcul de la dose de perfusion continue, nécessaire pour maintenir le niveau à 80% :

Pour maintenir le niveau à 80%, les enfants exigent des taux de perfusion initiale de l'ordre de 4 -5 unités/kg/h. A une dose de 4 unités/kg/h, cet enfant aurait besoin de (4 unités/kg/h x 24 kg) = 96units/h. Chaque 1000 unités / 1 flacon 10ml durera environ 10 heures (= 1000 unités / 96 unités/h = 10.4h). S'il est administré sous forme de concentré (sans dilution supplémentaire), le débit de perfusion horaire serait de 1 ml / h (= 10ml / 10h).

Les options de l'administration continue doivent être identifiés pour ce patient (par exemple, veineux central par rapport aux périphériques taux d'accès et de perfusion appropriée pour chaque type d'accès veineux; faible débit de pompe à perfusion par rapport conventionnelles pompe volumétrique) avant de procéder à la prescription et l'administration de concentré de facteur VIII.

3. modalités d'administration de la perfusion :

Bien que la vitesse de perfusion de 1 ml / h est compatible avec la plupart des appareils à faible débit de perfusion, ce taux d'infusion n'est pas compatible avec la plupart des dispositifs classiques de perfusion volumétrique.

Hypothèses: Un dispositif à faible débit de perfusion ambulatoire est disponible. Accès veineux central n'est pas disponible. Le débit de perfusion minimum pour les périphériques IV pour maintenir la perméabilité est de 10 ml/h. pour recevoir la perfusion continue par voie IV périphérique on doit relier en Y le concentré de facteur VIII à une solution saline normale IV.

N'oublier pas Lors de la perfusion à faible débit:

- ✧ utiliser des tubes avec un espace mort minimal.
- ✧ Premier le périphérique à faible débit de perfusion ambulatoire de tubulure IV avec le facteur VIII concentré avant de le connecter à une autre ligne.
- ✧ faire la connexion en Y au point le plus proche du patient

Le défaut de prendre ces mesures peut entraîner chez le patient un déficit en produit de facteur VIII pendant plusieurs heures.

4. suivi biologique par dosage du taux plasmatique du facteur VIII à :

- ✧ 30 à 60 minutes après administration du bolus.
- ✧ 8 - 24 heures après le lancement de la perfusion continue.
- ✧ tous les jours, de préférence avec bilan sanguin matinal, chaque jour que la perfusion continue est administrée.

Annexe 9:

Fiche d'exploitation des dossiers.

- Date de remplissage :
- Dossier N° :
- Nom et prénom du malade :

1- CARACTERISTIQUES DU PATIENT :

Sexe	<input type="checkbox"/> Masculin	<input type="checkbox"/> féminin.
Année de naissance	Age :	
Provenance	<input type="checkbox"/> urbain	<input type="checkbox"/> rural
Activité professionnelle	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Adhérence à l'AMH	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Adhérence à un système de sécurité sociale	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Si oui, préciser : <input type="checkbox"/> mutuelle <input type="checkbox"/> assurance
Enquête familiale	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	si oui, préciser le caractère de l'hémophilie : <input type="checkbox"/> familial <input type="checkbox"/> sporadique

2- CARACTERISTIQUES DE LA MALADIE :

- **Type d'hémophilie :** A B
- **Classification de l'hémophilie:** majeure modérée mineure.
- **Fréquence d'hémorragie :** nombre d'épisodes :

- **Complication :** oui non Si oui, préciser la complication :

<input type="checkbox"/> Arthropathie chronique	<input type="checkbox"/> accidents immuno-allergiques
<input type="checkbox"/> infection par VIH	<input type="checkbox"/> allo-immunisation
<input type="checkbox"/> infection par HVB	<input type="checkbox"/> Décès.
<input type="checkbox"/> infection par HVC	

3- MODALITES DE LA PERFUSION CONTINUE:

- **Date de la perfusion continue :**

- **Nombre de perfusion continue :**

- **Autres thérapeutiques reçues :** oui non,
si oui préciser le traitement:

<input type="checkbox"/> Antibiotique	<input type="checkbox"/> Antifibrinolytiques
<input type="checkbox"/> antalgiques	<input type="checkbox"/> soins orthopédiques
<input type="checkbox"/> corticoïdes	<input type="checkbox"/> ponction ou drainage hémostase local

- **Indication de la perfusion continue des concentrés de FAH :**

✓ l'indication détaillée de la PC:

✓ classement de l'indication :

<input type="checkbox"/> chirurgie	<input type="checkbox"/> prophylaxie à court terme
<input type="checkbox"/> traitement d'hémorragies importantes	<input type="checkbox"/> prophylaxie à long terme
<input type="checkbox"/> induction de tolérance immunitaire	

- **Choix du facteur antihémophilique pour la perfusion continue :**

FAH plasmatiques : si oui préciser :

FAH recombinants : si oui préciser :

- **Etude du taux de récupération:** oui non

- **Administarion du bolus initial :**

○ Initialement à la perfusion : oui non

○ Nécessité de bolus ultérieur : oui non

Si oui, pour :

Une perfusion interrompue.

Un taux sanguin insuffisant du facteur.

- **La dose de la perfusion continue :**

❖ Calcul de la dose du bolus initial:

❖ Calcul de la dose de perfusion continue :

❖ Calcul du coût de la dose totale.

- **Choix du dispositif de perfusion :**

- Pompe seringue ambulatoire
- Pompe volumétrique conventionnelle

- **Suivi biologique du protocole:**

Dosage du facteur VIII	Résultats
<input type="checkbox"/> À 30 à 60 min.	
<input type="checkbox"/> À l'arrivée en salle de réveil.	
<input type="checkbox"/> À 8 - 24 heures après le lancement de la perfusion continue.	
<input type="checkbox"/> Une fois / jour de perfusion continue.	

- **Durée moyenne de séjour DMS :**

	Perfusion continue	Traitement discontinu
DMS (j)		

- **Survenue d'effets indésirables au cours de la perfusion continue :**

- En rapport avec les concentrés de facteur :

- Hémorragie par une activité basse des facteurs
- Thrombophlébite du site de perfusion
- Réaction d'hypersensibilité
- Formation d'inhibiteur du Facteur VIII
- Réaction fébrile liée à l'injection (pyrexie)

- En rapport avec le système de perfusion :

- Arrêt inattendu de la perfusion:
- Fuite d'air
- Infection bactérienne

- En rapport avec l'accès veineux :

- Occlusion
- Dislocation de la canule
- Infection du catheter

- En rapport avec le personnel soignant et le patient :

- Par erreur ou manque de formation
- Non compliance du patient

4- LA COMPARAISON PERFUSION CONTINUE VERSUS TRAITEMENT DISCONTINU EN TERME DE LA QUANTITE ET COUT:

- **La quantité** des FAH consommée:

	quantité UI
perfusion continue	
traitement discontinu théorique	

- **Le coût total** des FAH consommés:

Coût	DH	\$	€
perfusion continue			
traitement discontinu théorique			

Particularités :

Annexe 10 :

Exemple des prix du Facteur VIII commercialisé au Maroc

Produit Kogenate	PPM = PHM *
250	1820 DH
500	3640 DH
1000	7200 DH

* PPM : Prix Public Maroc.

PHM : Prix Hospitalier Maroc.

Annexe 11 :

Fiche technique sommaire des patients soumis à la perfusion continue.

N°	CARACTERES PATIENTS	CLASSE DE L'HEMOPHILIE A	TAUX DU FACTEUR	INDICATION DE LA PC DES FAH	POIDS en KG (au moment de la perfusion continue)	QUANTITE TOTALE DES FAH EN PERFUSION CONTINUE (UI)	QUANTITE TOTALE DES FAH TRAITEMENT DISCONTINU THEORIQUE (UI)	COÛT GLOBAL EN PC (DH)	COÛT GLOBAL EN TRAITEMENT DISCONTINU THEORIQUE (DH)
1	J.D	modérée	1,2%	Hématome fessier droit post-traumatique	17	1500	5100	10840	39640
2	B.A	modérée	3%	Extraction dentaire multiple	30	4500	9900	32440	72000
3	I.N	mineure	9,9%	Hémarthrose cheville persistant + résection pseudotumeur hémophilique	14	1000	5880	7200	43200
4	L.Z	mineure	7%	Hématome sous dural gliale circonférentielle	30	6500	37800	46840	273600
5	E.S	modérée	4%	Hématome du coude droit	40	11000	12000	79200	86400
				Hématome du genou	42	1000	12000	7200	86400
6	M.R	majeure	<1%	Epanchement péritonéal+ hématome digestif	56	1500	56000	10840	403200
7	S.A	majeure	0%	Resaignement + hématome étendu + circoncision	30	10000	9000	7200	64800
				Hématome facial	32	4000	9600	28800	72000
8	R.Y	majeure	0%	Hématome du coude gauche	30	3000	9000	21600	64800
				Hématome de la cheville droite	33	2000	9900	14400	72000

Annexe 12

Fiches individuelles des patients hémophiles sous perfusion continue.

fiche 1	
Nom et prenom	DJ
N° du dossier	ho 02469
annee de naissance	4/2001
provenance	benslimane
adherence a L'AMH	?
enquete familiale	hemophilie sporadique
type de l'hemophilie	A
classification de l'hemophilie	moderee 1,2%
Indication de la PC	hematome fessier droit post-traumatique
Date de PC	18/4/2009
Facteur antihemophilique utilise	fah recombinant: octocog alpha kogenate fs®
Dipositif de perfusion utilise	seringue autopulsee (sap)
poids lors de la PC (kg)	17
etude du taux de recuperation	non
Bolus initial	non
Quantite totale du fah utilisee en pc(UI)	1500
Coût de la quantite totale du fah utilisee en pc (DH)	10840
Quantite totale du fah utilisee en traitement theorique(UI)	5100
Coût de la quantite totale du fah utilisee en traitement discontinu theorique (DH)	39640
Suivi biologique du taux plasmatique du FAH	?*
Incidents et accidents	non

FICHE 2	
Nom et prenom	BA
N° du dossier	Ho.02.013
Annee de naissance	26/6/2001
Provenance	Kenitra
Adherence a L'AMH	?
Enquete familiale	Hemophilie sporadique
Type de l'hemophilie	A
Classification de l'hemophilie	Moderee 3%
Indication de la PC	Extraction dentaire multiple
Date de PC	2/2/2010
Facteur antihemophilique utilise	Fah recombinant: octocog alpha kogenate fs®
Dipositif de perfusion utilise	Seringue autopulsee (sap)
Etude du taux de recuperation	Non
Bolus initial	Oui
Quantite totale du fah utilisee en PC (UI)	4500
Coût de la quantite totale du fah utilisee en PC(DH)	32440
Quantite totale du fah utilisee en traitement theorique (UI)	9900
Coût de la quantite totale du fah utilisee en traitement discontinu theorique (DH)	72000
Suivi biologique du taux plasmatique du fah	??
Incidents et accidents	Saignement minime après extraction

FICHE 3	
Nom et prenom	IN
N° du dossier	1124
Annee de naissance	17/10/2004
Provenance	TETOUAN
Adherence a L'amh	?
Enquete familiale	HEMOPHILIE SPORADIQUE
Type de l'hemophilie	A
Classification de l'hemophilie	MINEURE 9,9%
Indication de la PC	Hémarthrose cheville persistant + résection pseudotumeur hémophilique
Date de PC	2/3/2010
Facteur antihemophilique utilise	FAH recombinant: Octocog alpha KOGENATE FS®
Dipositif de perfusion utilise	SERINGUE AUTOPULSEE (SAP)
Etude du taux de recuperation	NON
Bolus initial	non
Quantite totale du fah utilisee en PC (UI)	1000
Coût de la quantite totale du fah utilisee en PC (DH)	7200
Quantite totale du fah utilisee en traitement theorique (UI)	5880
Coût de la quantite totale du fah utilisee en traitement discontinu theorique (DH)	43200
Suivi biologique du taux plasmatique du FAH	NON
Incidents et accidents	non

FICHE 4	
Nom et prenom	LZ
N° du dossier	HO 07162
Annee de naissance	30/12/1999
Provenance	CHEFCHAOUEN
Adherence a l'AMH	?
Enquete familiale	HEMOPHILIE FAMILIALE
Type de l'hemophilie	A
Classification de l'hemophilie	MINEURE 7%
Indication de la PC	Hématome sous dural gliale circonférentielle
Date de PC	3/11/2009
Facteur antihemophilique utilise	FAH recombinant: Octocog alpha KOGENATE FS®
Dipositif de perfusion utilise	SERINGUE AUTOPULSEE (SAP)
Etude du taux de recuperation	NON
Bolus initial	non
Quantite totale du fah utilisee en pc (UI)	6500
Coût de la quantite totale du fah utilisee en pc(DH)	46840
Quantite totale du fah utilisee en traitement theorique (UI)	37800
Coût de la quantite totale du fah utilisee en traitement discontinu theorique(DH)	273600
Suivi biologique du taux plasmatique du FAH	NON
Incidents et accidents	Persistance de l'HSD

FICHE 5		
Nom et prenom	E S	
N° du dossier	HH 95083	
Annee de naissance	04/02/1993	
Provenance	KENITRA	
Adherence a L'AMH	OUI	
Enquete familiale	HEMOPHILIE SPORADIQUE	
Type de l'hemophilie	A	
Classification de l'hemophilie	MODEREE 4%	
Facteur antihemophilique utilise	FAH recombinant: Octocog alpha KOGENATE FS®	
Dipositif de perfusion utilise	SERINGUE AUTOPULSEE (SAP)	
	1^{ère} PC	2^{ème} PC
Indication de la pc	Hématome du coude droit	Hématome du genou
Date de PC	2/7/2008	23/9/2008
Poids lors de la PC (KG)	40	42
Etude du taux de recuperation	NON	NON
Bolus initial	oui	non
Quantite totale du fah utilisee en PC (UI)	11000	1000
Cout de la quantite totale du fah utilisee en PC(DH)	79200	7200
Quantite totale du fah utilisee en traitement theorique (UI)	12000	12000
Cout de la quantite totale du fah utilisee en traitement discontinu theorique(DH)	86400	86400
Suivi biologique du taux plasmatique du FAH	OUI	??
Incidents et accidents	non	non

FICHE 6	
Nom et prenom	M R
N° du dossier	Hh 91026
Annee de naissance	1991
Provenance	Fes
Adherence a l'AMH	?
Enquete familiale	Hemophilie familiale
Type de l'hemophilie	A
Classification de l'hemophilie	Majeure < 1%
Indication de la PC	Epanchement peritoneal+ hematome digestif
Date de PC	13/8/2008
Facteur antihemophilique utilise	Fah recombinant: octocog alpha kogenate fs®
Dipositif de perfusion utilise	Seringue autopulsee (sap)
Poids lors de la perfusion continue (Kg)	56
Etude du taux de recuperation	Non
Bolus initial	Non
Quantite totale du fah utilisee en pc (UI)	1500
Coût de la quantite totale du fah utilisee en pc (DH)	10840
Quantite totale du fah utilisee en traitement theorique (UI)	56000
Coût de la quantite totale du fah utilisee en traitement discontinu theorique (DH)	403200
Suivi biologique du taux plasmatique du FAH	? ?
Incidents et accidents	non

FICHE 7		
Nom et prenom	S A	
N° du dossier	HH 00049	
Annee de naissance	1996	
Provenance	ERRACHIDIA	
Adherence a L'AMH	OUI	
Enquete familiale	HEMOPHILIE FAMILIALE	
Type de l'hemophilie	A	
Classification de l'hemophilie	MAJEURE 0%	
Facteur antihemophilique utilise	FAH recombinant: Octocog alpha KOGENATE FS®	
Dipositif de perfusion utilise	SERINGUE AUTOPULSEE (SAP)	
	1^{ère} PC	2^{ème} PC
Indication de la PC	Resaignement + hématome étendu + circoncision	Hématome facial
Date de PC	24/7/2008	1/8/2009
Poids lors de la perfusion continue (Kg)	30	32
Etude du taux de recuperation	NON	NON
Bolus initial	non	oui
Quantite totale du fah utilisee en pc (UI)	10000	4000
Cout de la quantite totale du fah utilisee en PC(DH)	7200	28800
Quantite totale du fah utilisee en traitement theorique (UI)	9000	9600
Cout de la quantite totale du fah utilisee en traitement discontinu theorique(DH)	64800	72000
Suivi biologique du taux plasmatique du FAH	NON	NON
Incidents et accidents	Resaignement tardif	non

FICHE 8		
Nom et prenom	RY	
N° du dossier	HH 00052	
Annee de naissance	12/06/1995	
Provenance	SIDI SLIMANE	
Adherence a l'AMH	?	
Enquete familiale	HEMOPHILIE FAMILIALE	
Type de l'hemophilie	A	
Classification de l'hemophilie	MAJEURE 0%	
Facteur antihemophilique utilise	FAH recombinant: Octocog alpha KOGENATE FS®	
Dipositif de perfusion utilise	SERINGUE AUTOPULSEE (SAP)	
	1^{ère} PC	2^{ème} PC
Indication de la PC	Hématome du coude gauche	Hématome de la cheville droite
Date de PC	21/4/2009	22/05/2009
Poids lors de la perfusion continue (Kg)	30	33
Etude du taux de recuperation	NON	NON
Bolus initial	non	Non
Quantite totale du fah utilisee en PC (UI)	3000	2000
Coût de la quantite totale du fah utilisee en PC(DH)	21600	14400
Quantite totale du fah utilisee en traitement theorique (UI)	9000	9900
coût de la quantite totale du fah utilisee en traitement discontinu theorique(DH)	64800	72000
suivi biologique du taux plasmatique du FAH	???	??
Incidents Et Accidents	non	non

* ?: résultat non noté.

Annexe 13

Photos des exemples de dispositif de perfusion

(<http://www.scientificlabsupply.com>)

Pompe à perfusion ambulatoire : photo 1



Pompe à perfusion volumétrique: photos 2 et 3



Seringue autopulsée: photos 4 et 5





Résumés



Résumé

Titre : La perfusion continue du facteur VIII recombinant chez l'hémophile

Auteur : AMMOUR ABDESSELAM

Mots clés : perfusion continue, hémophilie, recombinant.

Le travail porte sur l'étude de l'efficacité de la perfusion continue lors de situations hémorragiques chez les patients hémophiles. Il s'agit d'une étude prospective qui s'est étalée entre 8-7-2008 et 1-12-2011.

L'étude a intéressé 08 patients, qui ont reçu un total de 11 perfusions. L'âge des patients était compris entre 5 et 16 ans. 3 patients sont des hémophiles sévères, 3 de forme modérée et 2 de forme mineure. L'indication de la perfusion était retenue pour 1 cas de chirurgie, dans 5 cas pour des situations hémorragiques dont le site était variable (crâne, face, abdomen, articulation) et 2 cas d'indication double hémorragie–chirurgie.

Tenant compte de sa stabilité, le facteur VIII recombinant était le seul produit de perfusion. La seringue autopulsée classique était le dispositif de perfusion utilisé. La recherche des anticorps anti-FAH était systématique, les quelques résultats obtenus sont négatifs. L'injection d'un bolus initial était effectuée dans 3 cas.

La quantité totale des FAH consommée est : 46 000 UI, avec un coût global de 266 560 DH (23 949.68 €). La quantité totale théorique en traitement discontinu est de 176 180 UI avec un coût théorique de 1 278 040 DH (114 823.39 €), soit une réduction de 73.83 %. En rapport avec ce protocole le séjour hospitalier était réduit de 38%. Des incidents hémorragiques mineurs ont été observés dans 3 cas et aucun effet indésirable n'a été enregistré.

Ce travail rapporte les avantages de la perfusion continue comme moyen sûr, commode et efficace pour administrer les FAH. Ce protocole permet la réduction de la dose et du coût d'au moins de 30%, avec une efficacité identique.

Summary

Title : Continuous infusion of factor VII recombinant in hemophilia cost-effectiveness.

Author : AMMOUR ABDESSELAM

KEYWORDS: continuous infusion, hemophilia, recombinant.

Continuous infusion of factor replacement (CIFR) is a new practice in the management of hemophilia. We report the first Moroccan experience.

The survey focuses on the study of CIFR effectiveness in bleeding situations in patients with hemophilia. This prospective study lasted between 8-7-2008 and 1-12-2011.

The study concerned 08 patients who received a total of 11 continuous infusions. The age of patients ranged from 5 to 16 years. 3 patients are with severe hemophilia, 3 are with moderate form and 2 with minor form. The indication of the infusion was held for 1 surgical case, in 5 cases for situations in which the bleeding site was variable (skull, face, abdomen, joints) and 2 cases for both bleeding and surgery.

Taking into account its stability, recombinant factor VIII was the only product of infusion. The classical syringe pump was the infusion device used. The search for antibody and anti-FAH was systematic and few results obtained were negative. The injection of an initial bolus was performed in 3 cases.

The total amount of factor consumed is: 46 000 IU, with a total cost of 266 560 DH (\$ 3113.45). The total theoretical amount with discontinuous treatment is 176 180 IU with a theoretical cost of 1 278 040 DH (\$149276.9), therefore decreased by 73.83%. Relevant to this protocol the hospital stay was reduced for 38%. Minor bleeding incidents were observed in 3 cases and no side effect was recorded.

This study reports the benefits of continuous infusion as a safe, convenient and efficient to administer the hemophilia factors. This protocol allows, with identical efficiency, reduction of dose and cost by 30% at least.

ملخص

العنوان: التسريب المستمر للعامل VIII المؤتلف عند مرضى الناعور العلاقة : كلفة — فعالية

من طرف : عبد السلام عمور

الكلمات الأساسية : التسريب المستمر ، مرض الناعور، المؤتلف.

يشكل التسريب المستمر وسيلة جديدة لعلاج مرض الناعور في المغرب ، سنتحدث في هذا التقرير عن التجربة المغربية الأولى.

يركز هذا البحث على دراسة فعالية التسريب المستمر في حالات التزيف عند مرضى الناعورية. وقد استمرت هذه الدراسة الاستقبلية ما بين 2008-08-07 و 2011-12-01 .

تضمنت الدراسة 8 مرضى، خضعوا للعلاج بأسلوب التسريب المستمر فيما مجموعه 11، . تراوحت أعمارهم بين 5 الى 16 سنة . شملت 3 حالات من الشكل الشديد و 3 حالات معتدلة و حالتين خفيفتين. كانت دواعي التسريب المستمر جراحية في حالة واحدة و 5 حالات بخصوص نزيف في مناطق مختلفة من الجسم (المفاصل والجمجمة والوجه والبطن). وحالتين لتزيف وجراحة معا استخدم حصريا مركز العامل الثامن المؤتلف، باعتبار استقراره، بواسطة المحقنة ذاتية الضخ ، و قد استعملت الحقنة الاولية في 3 حالات . تم البحث عن مضادات الأجسام للعوامل بشكل منتظم حيث كانت النتائج القليلة المحصل عليها سلبية . استهلكت كمية عوامل إجمالية قدرها: 46000 وحدة دولية، بتكلفة 266560 درهم (€ 23949.68) في حين ان كمية العوامل الاجمالية قدرت نظريا في حالة الدفق المتقطع ب : 176180 وحدة دولية بتكلفة 1278040 درهم (€ 114828.39) بانخفاض نسبته 73.83٪. ارتباطا مع تقنية التسريب تقلصت مدة الاستشفاء به 38% و لوحظت 3 حالات نزيف طفيفة غير أنه لم تسجل أي آثار ضارة.

هذه الدراسة تنقل لنا فوائد التسريب المستمر التي تتجلى في كونه آمن ومريح وفعال، كما انه يمكن من خفض كمية و تكلفة العوامل المضادة للناعور المستخدمة في العلاج بما لا يقل عن 30 ٪ ، و بكفاءة ماثلة.



Bibliographie



- [1] **Chamouard V, Moreau S, Attali O, Négrier C.** Stabilité biologique et stérilité des facteurs anti-hémophiliques dans la pompe Cadd Prizm VipTM : étude préliminaire. *J Pharm Clin* 2001; 20: 149-55.
- [2] **Cox M, Smith J, Miller R, Pasi J.** A comparison of factor VIII infusion methods. *Nursing Times* 1995; 91: 38-9.
- [3] **Stieltjes N, Bertrand MA, Vassilieff D, Sultan Y.** Continuous infusion of factor VIII and IX in different surgical procedures and severe gastrointestinal bleeding. *Thromb Haemost* 1995; 73: 1025.
- [4] **Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL, Hasiba U.** Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy of hemophilia A. *Am J Hematol* 1984 ; 17 : 85-8.
- [5] **Farrugia A.** **Safety and supply** of haemophilia products: worldwide perspectives. *Haemophilia* 2004; 10:327-33.
- [6] **J,F. Schved.** Traitements de l'hémophilie;2009.
- [7] **Bhattacharyya MS, Singh J, Soni P, Banerjee UC.** Recombinant factor VIII for haemophilia. An overview of production technologies. *Crips* 2003;4:2-8.
- [8] **Journal de Pharmacie Clinique.** Volume 20, Numéro 3, 149-56, Septembre 2001, Pharmacotechnie et contrôle de qualité.
- [9] **European Pharmacopoeia.** Stérilité, Addendum 2001 ; 65-70.

- [10] **McMillan CW, Webster WP, Roberts HR, et al:** Continuous intravenous infusion of factor VIII in classic haemophilia. *Br J Haematol* 1970; 18:659-667.
- [11] **Blatt PM, White GC II, McMillan CW, et al:** Treatment of anti-factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 38:514-523, 1977.
- [12] **Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL, et al:** Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol* 17:85-88, 1984
- [13] **Weinstein RE, Bona RD, Rickles FR:** Continuous infusion of monoclonal antibody-purified factor VIII. *Am J Hematol* 36:211-212, 1991.
- [14] **DiMichele DM, Lasak ME, Miller CH:** A study of in vitro factor VIII recovery during the delivery of ultrapure factor VIII concentrate by continuous infusion. *Am J Hematol* 51:99-103, 1996.
- [15] **Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al:** Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 82:729-734, 1992.
- [16] **Varon D, Schulman S, Beshari D, et al:** Home therapy with continuous infusion of factor VIII after minor surgery or serious haemorrhage. *Haemophilia* 2:207-210, 1996.
- [17] **Schulman S, Gitel S, Martinowitz U:** The stability of factor VIII concentrates after reconstitution. *Am J Hematol* 45:217-223, 1994.

- [18] **Schulman S, Varon D, Keller N, et al:** Monoclonal purified F VIII for continuous infusion: Stability, microbiological safety and clinical experience. *Thromb Haemost* 72:403- 407, 1994
- [19] **Hawkins TE, Green GJ, Romeril K, et al:** Treatment of haemophilia A by continuous factor VIII infusion. *Aust NZ J Med* 25:37-39, 1995
- [20] **Schulman S, Keller N, Gitel N, et al:** The suitability of recombinant F VIII (Kogenate | for continuous infusion-- stability and bacteriological safety. *Br J Haematol* 87:185, 1994 (abstr) (suppl 1).
- [21] **Bona RD, Ribeiro M, Klatsky AU, et al:** Continuous infusion of porcine factor VIII for the treatment of patients with factor VIII inhibitors. *Semin Hematol* 30:32-35, 1993 (suppl 1)
- [22] **Schulman S, Bech Jensen M, Varon D, et al:** Feasibility of using recombinant factor VIIa in continuous infusion. *Thromb Haemost* 75:432-436, 1996.
- [23] **Schulman S, Varon D, Martinowitz U, et al:** Treatment with continuous infusion of a factor VIII-von Willebrand factor concentrate (Haemate P) for surgery in patients with von Willebrand disease. *Blood* 86:192A, 1995 (abstr, suppl).
- [24] **Weinstein RE, Bona RD, Rickles FR:** Continuous infusion of monoclonal antibody-purified factor VIII. *Am J Hematol* 36:211-212, 1991.

- [25] **Ritschel WA.** Handbook of basic pharmacokinetics including clinical applications.3rd Edition.Hamilton, IL; Drug Intelligence Publications Inc., 1986: 462.
- [26] **Donna M.M. Woloschuk, Nora Schwetz.**The Factor Replacement by Continuous Infusion Guide 3rd. February 23, 2004.
- [27] **Schulman S, Gitel S, Martinowitz U.** Stability of factor VIII concentrates after reconstitution. Am J Hematol 1994; 45: 217-23.
- [28] **Woloschuk DMM, Rubinger M, Israels SJ, Houston DS, Schwetz N, Johnston JB.** In-vitro stability of porcine factor VIII (Hyate: C). Haemophilia 1997; 3: 21-3.
- [29] **Hurst D, Zabor S, Malianni D, Miller D.** Evaluation of recombinant factor VIII (Kogenate) stability for continuous infusion using a minipump infusion device. Haemophilia 1998; 4: 785-9.
- [30] **McLeod AG, Walker IR, Zheng S, Hayward CPM.** Loss of factor VIII activity during storage in PVC containers due to adsorption. Haemophilia 2000; 6: 89-92.
- [31] **Refacto** product insert, Wyeth, May 2002.
- [32] **Fligman I, Miller CH, DiMichele DM.** In vitro factor IX (FIX) recovery during the infusion of high purity FIX concentrate (CONC) by continuous infusion.(Abstract 115). Haemophilia 1998; 2 (Suppl 1): 183.
- [33] **Uri Martinowitz and Sam Schulman.** Coagulation Factor Concentrates by Continuous Infusion.

- [34] **McMillan CW, Webster WP, Roberts HR, et al.** Continuous infusion of factor VIII in classic hemophilia. *Br J Haematol* 1970; 18: 659-67.
- [35] **Flora S, Hambley H, Thumpston J, Clark J.** Continuous infusion of highly purified factor VIII (Monoclate M). *Am J Hematol* 1992; 40: 157.
- [36] **Hathaway WE, Christian JM, Clarke SL, et al.** Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol* 1984; 17: 85-8.
- [37] **Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al.** Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992; 82: 729-34.
- [38] **Schulman S, Varon D, Keller N, et al.** Monoclonally purified F VIII for continuous infusion: stability, microbiological safety and clinical experience. *Thromb Haemost* 1994; 72: 403-7.
- [39] **Martinowitz UP, Schulman S.** Continuous infusion of factor concentrates: review of use in hemophilia A and demonstration of safety and efficacy in hemophilia B. *Acta Haematol* 1995; 94 (Suppl 1): 35-42.
- [40] **Brown B, Steed DL, Webster MW, et al.** General surgery in adult hemophiliacs. *Surgery* 99:154-159, 1986.
- [41] **Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, et al.** The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia. *Am J Hematol* 32:8-13, 1989.

- [42] **Hathaway WE, Christian MJ, Clarke SL, et al.** Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol* 17:85-88, 1984.
- [43] *Journal de Pharmacie Clinique*. Volume 20, Numéro 3, 149-56, Septembre 2001, Pharmacotechnie et contrôle de qualité
- [44] **Martinowitz U, Gitel S, Varon D:** Induction of immune tolerance by continuous F VIII infusion. XX International Congress of the World Federation of Hemophilia, Athens, Greece, p 51, 1992 (abstr).

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:

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

التصريب المستمر للعامل VIII المؤتلف عند مرضى الناعور
المخالفة: تكلفة - فعالية

أطروحة

أقدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: عبد السلام عمور
الولد في 01 نونبر 1981 بحجة

لجبل شهادة الدكتوراه في الطب

التكاليف الأساسية: التصريب المستمر - مرضى الناعور - المؤتلف

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشارف

السيد: محمد الحوساني

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: أمينة كيلي

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: رشيدة أمزيان

أستاذة في علاج أسنان الأطفال

السيد: عز العرب صرار

أستاذ مبرز في علم الدم