

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 100

LES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES  
A DEMI-VIE PROLONGEE :  
PLACE EN CHIRURGIE A PROPOS DE 05 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mlle. Soumaya HAMICH

Née le 10 Novembre 1991

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES :** Hémophilie – Chirurgie – Facteurs antihémophiliques à demie vie prolongée.

JURY

Mr. R. ABOUQAL

Professeur de Réanimation Médicale

Mr. M. EL KHORASSANI

Professeur de Pédiatrie

Mr. F. ETTAYBI

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. K. DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Mr. A. KILI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

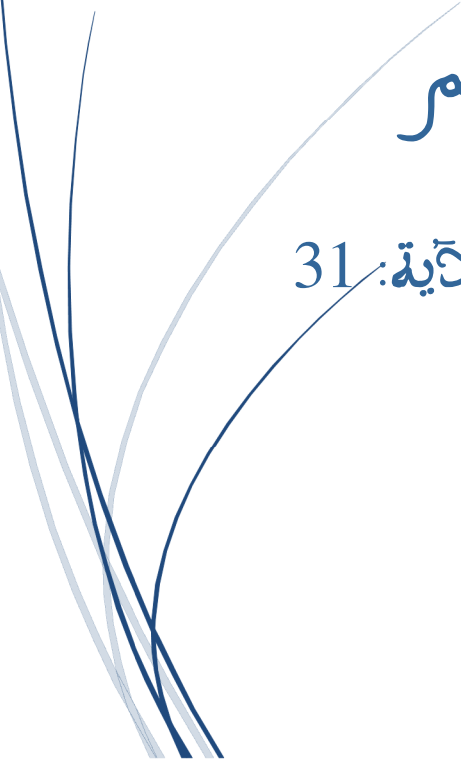


بسم الله الرحمن الرحيم

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31







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

**DOYENS HONORAIRES :**

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



**ADMINISTRATION :**

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

**ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

### **Janvier et Novembre 1990**

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

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

### **Décembre 1992**

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

### **Mars 1994**

Pr. BENJAARFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

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

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

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



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

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

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

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



Pr. ERREIMI Naima  
 Pr. FELLAT Nadia  
 Pr. HAIMEUR Charki\*  
 Pr. KADDOURI Nouredine  
 Pr. KOUTANI Abdellatif  
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 Pr. TAOUFIQ Jallal  
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

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

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
 Pr. AIT OUMAR Hassan  
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 Pr. EL FTOUH Mustapha  
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 Pr. ISMAILI Hassane\*  
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 Pr. TACHINANTE Rajae  
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
 Pr. AJANA Fatima Zohra  
 Pr. BENAMR Said  
 Pr. CHERTI Mohammed  
 Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma  
 Pr. EL HASSANI Amine  
 Pr. EL KHADER Khalid  
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 Pr. MAHASSINI Najat  
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAI ABDELAH\*

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

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

Pneumophtisiologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**  
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne



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

ORL

### **Décembre 2001**

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

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

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



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

Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima  
 Pr. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Noureddine\*  
 Pr. BAHIRI Rachid  
 Pr. BARKAT Amina  
 Pr. BENYASS Aatif  
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina\*  
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. NIAMANE Radouane\*  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. AKJOUJ Said\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

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

Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
 Radiologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie

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

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie





Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**  
**Octobre 2010**

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

Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



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

## **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJÏ Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADÏ Mina  
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHÏ Jihane  
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKÏRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHÏA Mohammed\*  
Pr. BOUATÏA Mustapha  
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAÏB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINÏ Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa  
Pr. ELFATEMÏ Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTÏ Jaouad  
Pr. EL JOUDÏ Rachid\*  
Pr. EL KABABRÏ Maria  
Pr. EL KHANNOUSSÏ Basma  
Pr. EL KHLOUFÏ Samir  
Pr. EL KORACHÏ Alae  
Pr. EN-NOUALÏ Hassane\*  
Pr. ERRGUÏG Laila  
Pr. FÏKRÏ Meryim  
Pr. GHFÏR Imade

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

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire



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

#### **Avril 2013**

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

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

#### ***\*Enseignants Militaires***



## **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

## **DECEMBRE 2014**

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

**\*Enseignants Militaires**

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

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



### **AOUT 2015**

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

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

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

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





# *REMERCIEMENTS*



*A notre Maître et Président de thèse*  
*Monsieur le professeur Redouane ABOUQAL*  
*Professeur de Réanimation médicale*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège*  
*que vous nous accordez en acceptant de présider le jury de cette thèse.*  
*Nous sommes impressionnés par vos grandes qualités humaines*  
*qui n'ont d'égales que votre haute compétence.*  
*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner*  
*notre profonde gratitude.*

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

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et  
de veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre  
temps ni vos conseils.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction,  
et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos  
obligations professionnelles.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde  
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*



*A notre Maître et juge de thèse  
Madame le Professeur Amina KILI  
Professeur de pédiatrie*

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

*A notre Maitre et Juge de thèse*  
*Monsieur le professeur Fouad ETTAYBI*  
*Professeur de chirurgie pédiatrique*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements*  
*de bien vouloir faire partie du jury de notre travail.*  
*Nous n'oublierons jamais la valeur de votre enseignement*  
*ni vos qualités professionnelles et humaines.*  
*Il nous est particulièrement agréable de vous exprimer*  
*notre profonde gratitude et notre dévouement.*

*A notre Maître et Juge de thèse*  
*Monsieur le professeur Kamal DOGHMI*  
*Professeur d'hématologie clinique*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir*  
*siéger le jury de notre thèse.*

*Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence,*  
*votre gentillesse et votre modestie.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime*  
*et notre considération.*

*À toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail. À nos maîtres et tous ceux qui ont contribué un jour à notre éducation et formation de médecin.*



# *DEDICACES*



*A mes très chers parents*

*Hamich Hassan et Naitlho Sabah*

*Merci de votre éducation, de votre confiance,  
de vos conseils et de votre amour.*

*Merci de m'avoir permis d'étudier et de faire mes choix de vie sans  
contraintes, Merci d'être les parents exceptionnels que vous êtes.*

*Tous les mots ne sauraient exprimer ma profonde reconnaissance  
et estime envers vous. Vous m'avez tout donné et j'espère  
qu'à mon tour je pourrai vous combler.*

*A toi mon cher père, tu as toujours veillé à ce que je ne manque  
de rien, tu as fait tant de sacrifices pour me voir réussir.*

*Que Dieu te procure bonne santé et longue vie.*

*A toi mon adorable mère, tu m'as toujours comblée d'amour,  
d'affection et de tendresse. Ton sourire illumine mes jours,  
ton extrême bonté et ta bienveillance m'ont toujours émue.*

*Que Dieu tout puissant te protège et te garde à nos côtés.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma  
reconnaissance éternelle.*

*Je vous aime infiniment.*

## *A ma grande sœur*

*Hamich Sarah*

*Ta gentillesse et ton soutien m'ont été d'un grand réconfort  
tout au long de mes études, tu étais pour moi source de joie et de gaieté.  
Tu sais que l'affection et l'amour que je te porte sont sans limite.  
Je te dédie ce travail en témoignage de tout mon amour et de mon  
éternelle reconnaissance. Puisse nous rester toujours unies.  
J'implore Dieu qu'il te porte bonheur et t'aide à réaliser tous tes vœux.*

## *A ma petite sœur*

*Hamich Imane*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments  
d'amour et de tendresse envers toi. Merci d'avoir partagé avec  
moi tant de moments inoubliables, des rires aux prises de tête.  
J'espère que tu prendras de plus en plus confiance en toi.  
Tout le chemin déjà parcouru, tous tes engagements et ton travail  
ne méritent que respect, admiration et succès. Tu nous manques  
énormément ma sœur chérie, nous pensons toujours à toi.*

*A mon beau-frère,  
El Amrani Ahmed*

*Merci pour tout le soutien que tu nous a accordé.  
Puisse Dieu t'accorder santé, bonheur et prospérité.*

*A mon neveu,  
El Amrani Adam*

*Petite boule débordant d'énergie, je te dédie ce travail en témoignage de  
mon profond attachement, je te souhaite un avenir radieux,*

*A ma grande famille,*

*En témoignage de mon respect et de mon amour.  
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.  
J'espère ne jamais vous décevoir, ni trahir votre confiance.*



*A toutes mes amies,*

*Mekouar Mouna, Er-Rahmani Sara, Chetouani Houayda,  
Hammoumi Sarah, Samih Amina, Zkik Aida, Yatribi Fatima Zahra,  
Dakhch Nora, Lazreq Fakhita*

*Merci pour votre soutien et votre amitié.*

*Je vous souhaite à toutes longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre  
amitié restera intacte et durera pour toujours.*

*A tous mes collègues du service de Dermatologie,*

*Dr El Gtaibi, Dr Abdelmoutalib, Dr Sialiti, Dr Palamino, Dr  
Belmourida, Dr Khallayoune, Dr Mai*

*Je vous dédie ce travail en témoignage  
du respect et de la reconnaissance que je vous dois .*

*À tous les internes du CHU-Rabat  
Anciens , promotionnaires et jeunes .*

*À tous ceux qui me sont très chers  
et que j'ai omis de citer qu'ils me pardonnent...*



# *ABBREVIATIONS*



## LISTE DES ABBREVIATIONS

|                |                                                                              |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BHK</b>     | : baby hamster kidney                                                        |
| <b>CHO</b>     | : chinese hamster ovary                                                      |
| <b>DVP</b>     | : demi-vie prolongée                                                         |
| <b>EGF</b>     | : epidermal growth factor                                                    |
| <b>FAH</b>     | : Facteur anti hémophilique                                                  |
| <b>Fc</b>      | : fragment cristallisable                                                    |
| <b>FcRn</b>    | : neonatal Fc receptor                                                       |
| <b>FII</b>     | : Facteur II                                                                 |
| <b>FIIa</b>    | : Facteur II activé                                                          |
| <b>FIX</b>     | : Facteur IX                                                                 |
| <b>FIXa</b>    | : Facteur IX activé                                                          |
| <b>FVIIa</b>   | : Facteur VII activé                                                         |
| <b>FVIII</b>   | : Facteur VIII                                                               |
| <b>FVIII</b>   | : Facteur VIII                                                               |
| <b>FVIIIa</b>  | : Facteur VIII activé                                                        |
| <b>FX</b>      | : Facteur X                                                                  |
| <b>FXa</b>     | : Facteur X activé                                                           |
| <b>GLA</b>     | : gamma-carboxyglutamic acid-rich                                            |
| <b>HEK</b>     | : cellules rénales embryonnaires humaines                                    |
| <b>IgG</b>     | : immunoglobuline G                                                          |
| <b>OMS</b>     | : Organisation mondiale de la santé                                          |
| <b>PEG</b>     | : polyéthylène glycol                                                        |
| <b>PPSB</b>    | : proconvertine, la prothrombine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B |
| <b>rFVII a</b> | : Facteur VII activé recombinant                                             |

|            |                                          |
|------------|------------------------------------------|
| <b>UI</b>  | : unité internationale                   |
| <b>WFH</b> | : La fédération mondiale de l'hémophilie |
| <b>TCA</b> | : Temps de céphaline activée             |
| <b>TQ</b>  | : Temps de Quick                         |
| <b>NFS</b> | : numération formule sanguine            |
| <b>CTH</b> | : Centre de Traitement de l'Hémophilie   |
| <b>CHU</b> | : Centre Hospitalier Universitaire       |



## *Liste des illustrations*



# LISTE DES FIGURES

|                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figure 1. Cascade de la coagulation in vitro .....</b>                                       | <b>21</b> |
| <b>Figure 2. Processus de la coagulation in vivo .....</b>                                      | <b>23</b> |
| <b>Figure 3. Structure du FVIII.....</b>                                                        | <b>24</b> |
| <b>Figure 4. Structure du FIX .....</b>                                                         | <b>25</b> |
| <b>Figure 5. Cinétique de l'activité du facteur VIII.....</b>                                   | <b>63</b> |
| <b>Figure 7. Monitoring du facteur IX.....</b>                                                  | <b>72</b> |
| <b>Figure 8. Monitoring du facteur VIII .....</b>                                               | <b>76</b> |
| <b>Figure 9 . Diagramme montrant la moyenne d'âge des patients inclus dans les études .....</b> | <b>82</b> |
| <b>Figure 10. Diagramme montrant les types d'hémophilie dans chaque étude.....</b>              | <b>84</b> |
| <b>Figure 11 . Répartition des types de chirurgie dans notre série de cas.....</b>              | <b>85</b> |
| <b>Figure 12. Répartition des types de chirurgie dans les séries de la littérature .....</b>    | <b>87</b> |

# LISTE DES PHOTOS

|                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Photo 1.</b> Au 7 ème jour après le geste opératoire, bonne évolution avec apparition d'une croute autour de la cicatrice. ....                       | 64 |
| <b>Photo 2.</b> Patient présentant une hernie inguino-scrotale, et programmé pour cure + circoncision .....                                              | 66 |
| <b>Photo 3.</b> Hémostase excellente en peropératoire .....                                                                                              | 66 |
| <b>Photo 4.</b> Hématome intrascrotal .....                                                                                                              | 67 |
| <b>Figure 6.</b> Monitoring du facteur IX.....                                                                                                           | 68 |
| <b>Photo 5.</b> Très bonne évolution avec cicatrices propres.....                                                                                        | 69 |
| <b>Photo 6.</b> Photo montrant l'arthropathie invalidante du patient, avec valgus des pieds et rétraction tendineuse.....                                | 70 |
| <b>Photo 7.</b> Radiographies des membres inférieurs montrant une flexion des articulations des genoux, ainsi qu'un valgus des deux pieds.....           | 71 |
| <b>Photo 8.</b> Hémostase très satisfaisante en peropératoire .....                                                                                      | 72 |
| <b>Photo 9.</b> Bonne évolution post-opératoire avec une bonne cicatrisation des plaies .....                                                            | 73 |
| <b>Photo 10.</b> Evolution après 10 mois du geste chirurgical, le patient arrive à se déplacer en s'aidant de béquilles .....                            | 73 |
| <b>Photos 11-12.</b> Le patient présentant une arthropathie des deux genoux avec impotence fonctionnelle importante due aux rétractions tendineuses..... | 74 |
| <b>Photo 13.</b> Radiographies des genoux montrant une flexion irréductible .....                                                                        | 75 |
| <b>Photo 14.</b> Hémostase jugée excellente après levée de garrot.....                                                                                   | 76 |
| <b>Photos 15-16.</b> Photos montrant le personnel hospitalier réalisant les séances de kinésithérapie au malade, ainsi que le frère du malade.....       | 77 |
| <b>Photo 17.</b> A J3 du post-opératoire, cicatrice propre et pas de saignement notable .....                                                            | 78 |



## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau 1.</b> Facteurs de coagulation .....                                                                                                 | 19 |
| <b>Tableau 2 .</b> Exemple des facteurs antihemophiliques .....                                                                                 | 36 |
| <b>Tableau 3.</b> Tableau pour établir la posologie d'ELOCTA lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies.....                                | 42 |
| <b>Tableau 4.</b> Tableau pour établir la posologie d'ALPROLIX lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies.....                              | 47 |
| <b>Tableau 5.</b> Définition de la pertinence de l'hémostase pour les procédures chirurgicales.....                                             | 54 |
| <b>Tableau 6.</b> Taux maximal du facteur plasmatique suggéré et durée d'administration (sans restriction de ressources). .....                 | 55 |
| <b>Tableau 7.</b> Taux maximal de facteur plasmatique suggéré et durée d'administration (avec de considérables restrictions de ressources. .... | 56 |
| <b>Tableau 8.</b> Tableau récapitulatif des cas de notre étude.....                                                                             | 79 |
| <b>Tableau 9.</b> Tableau récapitulatif comparant les résultats des différentes études citées .....                                             | 91 |

# TABLE DES MATIERES

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                                       | 1  |
| <b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....                          | 6  |
| <b>HISTORIQUE</b> .....                                                         | 7  |
| 1. INFLUENCES RELIGIEUSES ET POLITIQUES :[12] .....                             | 8  |
| 2. DECOUVERTE PROGRESSIVE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE<br>L'HEMOPHILIE : .....     | 9  |
| 3. PREMIERS TRAITEMENTS ET REVOLUTION THERAPEUTIQUE : .....                     | 10 |
| 4. HISTORIQUE DETAILLE DES FACTEURS ANTI HEMOPHILIQUES : .....                  | 12 |
| 5. SITUATION ACTUELLE : .....                                                   | 15 |
| <b>GENERALITES</b> .....                                                        | 16 |
| 1. ÉTAPES DE L'HEMOSTASE : .....                                                | 17 |
| 2. COAGULATION : .....                                                          | 18 |
| 2.1. Facteurs de la coagulation.....                                            | 19 |
| 2.2. Concept classique (in vitro) : .....                                       | 20 |
| 2.3. Concept actuel (in vivo) : .....                                           | 21 |
| 2.3.1. Phase d'initiation .....                                                 | 21 |
| 2.3.2. Phase d'amplification.....                                               | 22 |
| 2.3.3. Phase de propagation .....                                               | 23 |
| 3. STRUCTURE DES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES : .....                            | 24 |
| 3.1. Facteur VIII : .....                                                       | 24 |
| 3.2 Facteur IX : .....                                                          | 25 |
| <b>MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HEMOPHILIE</b> .....                           | 26 |
| 1. FORMES CLINIQUES : .....                                                     | 27 |
| 1.1.La forme majeure définie par un taux de facteur< 1% (50%) : .....           | 27 |
| 1.2. La forme modérée définie par un taux de facteur entre 1 et 5 % (30%) : ... | 28 |
| 2. L'ARTHROPATHIE HEMOPHILIQUE: .....                                           | 29 |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>TRAITEMENT DE L'HEMOPHILIE .....</b>                           | <b>31</b> |
| 1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT : .....                                | 32        |
| 1.1. Traitement à la demande : .....                              | 33        |
| 1.2. Traitement prophylactique : .....                            | 33        |
| 2. PRODUITS ANTI-HEMOPHILIQUES SUBSTITUTIFS : .....               | 35        |
| 2.1. Les dérivés plasmatiques.....                                | 35        |
| 2.2. Les produits recombinants.....                               | 35        |
| 2.3. Les caractéristiques des FAH .....                           | 37        |
| 2.4. Facteurs à demi-vie prolongée.....                           | 37        |
| 2.4.1. Facteur VIII.....                                          | 37        |
| 2.4.2. Facteur IX.....                                            | 39        |
| 2.4.3. Exemples de nouveaux facteurs à demi vie prolongée : ..... | 40        |
| 2.4.3.1. Elocta : .....                                           | 40        |
| 2.4.3.2. Alprolix : .....                                         | 45        |
| <b>CHIRURGIE ET STRATEGIES OPERATOIRES.....</b>                   | <b>50</b> |
| 1. CONSULTATION PREOPERATOIRE PLURIDISCIPLINAIRE : .....          | 52        |
| 2. PRINCIPES DE SUBSTITUTION : .....                              | 52        |
| 2.1. Rappel en pratique : .....                                   | 52        |
| 2.2. Avant et pendant l'opération : .....                         | 52        |
| 2.3. Après l'opération : .....                                    | 53        |
| <b>Deuxième partie .....</b>                                      | <b>57</b> |
| <b>MATERIEL ET METHODES .....</b>                                 | <b>58</b> |
| <b>RESULTATS .....</b>                                            | <b>60</b> |
| CAS N° 1 .....                                                    | 62        |
| CAS N° 2 .....                                                    | 65        |
| CAS N° 3 .....                                                    | 70        |
| CAS N° 4 .....                                                    | 74        |
| CAS N° 5 .....                                                    | 78        |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>DISCUSSION .....</b>    | <b>80</b> |
| <b>CONCLUSION .....</b>    | <b>92</b> |
| <b>RESUMES .....</b>       | <b>94</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b> | <b>98</b> |



*INTRODUCTION*



L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée à l'X [1]. Il s'agit d'une pathologie récessive qui touche presque exclusivement les garçons. À l'origine de l'hémophilie, des mutations vont aboutir à une diminution dans la production de facteur de coagulation fonctionnel. Deux types d'hémophilie existent selon le facteur de coagulation déficitaire : hémophilie A si le déficit est lié au facteur de coagulation VIII , et hémophilie B si le déficit est lié au FIX [2-3]. L'incidence annuelle de l'hémophilie A est estimée à 1 sur 5 000 naissances de garçons [4], et celle de l'hémophilie B est estimée à 1 naissance sur 20 000 [5].

Ces facteurs participent à une étape essentielle de l'hémostase, leur absence ou leur mauvais fonctionnement est à l'origine de la formation d'un caillot de mauvaise qualité et du développement d'un phénotype hémorragique en absence de traitement adéquat.

Toutes les localisations du syndrome hémorragique sont possibles mais les plus fréquemment observées sont situés aux niveaux articulaires et musculaires.

Différents degrés de sévérité de l'hémophilie ont été établis : mineure, modérée, sévère, sur la base du taux d'activité biologique plasmatique de FAH. Généralement, ce taux de FAH circulant est corrélé aux manifestations cliniques observées.

- Si l'activité biologique du facteur est inférieure à 1% : l'hémophilie est dite sévère.
- Si elle est comprise entre 1 et 5 %, l'hémophilie est modérée.
- Si elle est comprise entre 5 et 40 %, l'hémophilie est mineure. [6-7].

Les épisodes hémorragiques sont surtout provoqués (traumatismes...) chez les hémophiles mineurs et modérés. Les saignements sont volontiers spontanés chez les hémophiles sévères et touchent plus particulièrement les muscles (hématomes musculaires) et les articulations (hémarthroses). La vie d'un hémophile sévère est donc rythmée par ces saignements articulaires et musculaires, ce qui est à l'origine d'hémarthroses récidivantes et douloureuses qui peuvent aboutir à une destruction irréversible de l'articulation avec rétractions tendineuses et amyotrophie des muscles adjacents. Ce syndrome, évoqué sous le nom d'arthropathie hémophilique, est source d'un handicap majeur et d'une diminution de l'espérance et de la qualité de vie pour les patients hémophiles.

En pratique, compte-tenu des complications hémorragiques éventuelles associées à la maladie, de leurs possibles répercussions en termes de handicap et de difficultés d'insertion sociale, l'hémophilie nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Bien qu'à l'heure actuelle l'hémophilie soit une maladie dont on ne guérit pas, les évolutions des connaissances en hématologie, des techniques de purification, de la génétique et du génie biopharmaceutique ont permis une évolution spectaculaire des traitements de cette maladie millénaire au cours des cinquante dernières années. Désormais, le traitement de référence est un traitement substitutif en concentrés de FVIII ou FIX exogène de haute pureté d'origine plasmatique ou recombinante. Il permet de traiter et de prévenir l'apparition des épisodes hémorragiques et ainsi empêcher l'évolution vers l'arthropathie. Si des questions persistent quant au schéma thérapeutique idéal à adopter à partir de ces concentrés de facteurs, l'espérance de vie de certains

patients hémophiles traités par prophylaxie est aujourd'hui très proche de celle d'une personne non atteinte. Mais de grandes difficultés sont encore à surmonter afin que ce constat puisse être une réalité pour tous les patients hémophiles : les grandes disparités mondiales dans le diagnostic de la pathologie et l'accès aux thérapies, le défaut d'adhérence au traitement, et le développement d'anticorps dirigés contre les facteurs exogènes. Pour toutes ces raisons, l'hémophilie mobilise plus que jamais l'industrie pharmaceutique, les chercheurs, les soignants et les patients du monde entier et de nombreuses thérapies nouvelles sont actuellement à des stades avancés de leur développement. [8-9-10-11]

Le traitement a amélioré la prise en charge de cette maladie et permet, aujourd'hui, la réalisation d'interventions chirurgicales. 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. De plus ces produits ont connu plusieurs modifications afin de diminuer le nombre d'injections. C'est ainsi que les facteurs à demi vie prolongée ont vu le jour.

Ces facteurs visent à réduire le nombre d'injections en particulier lors de la prophylaxie et ainsi, de permettre au patient de mieux tolérer ces médicaments, avoir des injections espacées, un meilleur confort, et donc une meilleure observance. L'inconvénient des autres produits standards était la nécessité d'avoir des injections multiples et rapprochées, ce qui les rend astreignant en particulier chez l'enfant, surtout de jeune âge (nourrisson).



Plusieurs FAH sont disponibles et de nombreuses études visent à les améliorer et à créer de nouveaux produits qui seront aussi efficaces mais plus stables sur le plan pharmacocinétique, permettant ainsi de minimiser le nombre d'injections ainsi que les doses administrées. Les FAH à demi-vie prolongée ont été élaborés dans ce but, et plusieurs études ont été faites pour évaluer ces derniers dans la prise en charge des patient hémophiles.

Le but recherché par l'utilisation des FAH à demi-vie prolongée est de :

1. Réduire le nombre d'injections en traitement à la demande.
2. En prophylaxie : espacer et prolonger l'intervalle entre les injections.
3. En chirurgie : espacer le nombre de doses, améliorer le confort des patients et diminuer les jours d'hospitalisation.

L'objectif de notre travail est de démontrer et documenter l'efficacité des FAH à demi-vie prolongée en chirurgie, tout en utilisant des doses adaptées à chaque patient, en tenant compte de la cinétique des facteurs chez les patients et en essayant de diminuer les doses, par rapport à ce qui est décrit dans la littérature, en préservant l'efficacité.

Ceci montre que la posologie des FAH en chirurgie reste une prescription **personnalisée**.



*Première Partie :*  
*Revue De La Littérature*





*HISTORIQUE*



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

## **1. INFLUENCES RELIGIEUSES ET POLITIQUES :[12]**

La découverte de l'hémophilie, qui n'avait pas encore de nom à l'époque, remonte à l'Antiquité. Le Talmud, recueil d'écrits hébraïques du IIe siècle avant Jésus-Christ, relate que les bébés mâles n'avaient pas besoin de subir la circoncision si deux de leurs frères avaient déjà succombé à cette intervention avant eux.

Abu Al-Qasim Al-Zahrawi (1013-1106) fait mention d'une famille de Cordoue, en Andalousie, dont les hommes meurent des suites d'hémorragies consécutives à des blessures mineures.

Mousa Ibn Maimoun (1135-1204) applique la règle concernant la circoncision à une famille en Égypte.

En 1803, un médecin de Philadelphie, le Dr John Conrad Otto, publie un traité sur une certaine prédisposition hémorragique familiale. Il décrit que la maladie est héréditaire et transmise de mère en fils. Il parvient à retracer l'origine de la maladie à une femme qui s'était établie près de Plymouth, dans le New Hampshire, en 1720.

A côté de ses liens avec le judaïsme, l'hémophilie a joué un rôle souvent sous-estimé dans l'Histoire, et en particulier sur le destin des grandes familles royales d'Europe. Cela est dû au fait que la Reine Victoria, qui a régné sur l'Angleterre de 1837 à 1901, était porteuse du gène de la maladie. Ainsi, plus de vingt descendants de la reine Victoria furent hémophiles.

Son huitième enfant, Léopold, était atteint d'hémophilie et a fait de fréquentes hémorragies dont faisait état le British Medical Journal, en 1868. Léopold est décédé d'une hémorragie cérébrale à l'âge de 31 ans, mais il avait eu le temps d'avoir des enfants. Sa fille, Alice, s'est révélée porteuse et son fils, le vicomte Trematon, est également décédé d'une hémorragie au cerveau en 1928.

Fait encore plus important sur le plan historique, l'existence de cas d'hémophilie dans la famille royale de Russie. Deux des filles de la reine Victoria, Alice et Béatrice, étaient également porteuses de l'hémophilie. Elles ont transmis la maladie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie.

## **2. DECOUVERTE PROGRESSIVE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOPHILIE : [12]**

Jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle au moins, la connaissance du mécanisme de l'hémophilie est restée assez obscure. C'est vers 1845 que Buchanan observe que l'addition de plusieurs extraits tissulaires du sang accélère la coagulation. En 1859, Denis réalise la première étude sur la chimie du sang pour comprendre sa coagulation. Il découvre alors le premier facteur de coagulation, le plus abondant : le fibrinogène. Il constate que le fibrinogène se transforme en fibrine pour arrêter les hémorragies.

Pendant très longtemps, on a expliqué l'hémophilie par la présence dans le sang d'un anti-coagulant. Et ce n'est qu'en 1937 que Patek et Taylor découvrent que l'hémophilie est, au contraire, caractérisée par l'absence d'un composant plasmatique participant normalement à la coagulation : la « globuline antihémophilique ».

En 1944, Pavlosky, un médecin de Buenos Aires, en Argentine, a procédé à un test de laboratoire dans le cadre duquel le sang d'un hémophile avait corrigé le problème de coagulation d'un deuxième hémophile et vice versa. Le savant avait, sans le savoir, devant lui deux hémophiles atteints chacun d'une carence en deux protéines différentes, soit le facteur VIII et le facteur IX. Cela a permis à d'autres chercheurs, en 1952, de confirmer que l'hémophilie A et l'hémophilie B sont bel et bien deux maladies distinctes.

### **3. PREMIERS TRAITEMENTS ET REVOLUTION THERAPEUTIQUE : [12]**

Jusqu'au milieu du XXe siècle, la médecine est restée quasiment impuissante face à l'hémophilie, les solutions thérapeutiques restant très limitées. Ainsi, on avait par exemple recours aux vitamines, aux extraits ovariens (ce qui semblait logique étant donné que l'hémophilie épargnait les femmes), aux injections de peptone ou encore au sodium. Mais l'absence de traitement véritablement efficace condamnait globalement les hémophiles sévères à une espérance de vie bien plus faible que la moyenne et à des infirmités importantes, responsables d'une qualité de vie médiocre.

Dans les années 1947, les débuts de la transfusion sanguine ont amené un progrès considérable en permettant une correction, même de courte durée. Les premiers essais se sont développés avec Pavlovsky, Erik Sköld, puis Olof Ramgen (1962). Mais c'est le cryoprécipité plasmatique, découvert en 1964 par Judith Pool, qui va réellement révolutionner les traitements. En effet, le cryoprécipité est beaucoup plus riche en facteurs de coagulation que le sang frais et donc beaucoup plus efficace.

A partir de ces années 1960, les traitements évoluent très rapidement. Aux alentours de 1970, les techniques de fractionnement du plasma se développent. Vers 1975, on commence à utiliser des préparations de PPSB (facteurs II, VII, X et surtout IX) pour les hémophiles B, et la desmopressine pour les hémophiles A modérés et certains malades de Willebrand. Puis les concentrés de facteurs VIII et IX font leur apparition. Ils représentent un progrès important car leur forte activité liée à un faible volume permet un traitement plus rapide, rendant possibles l'administration à domicile ou encore les interventions chirurgicales.

Avec cette révolution thérapeutique s'impose progressivement l'idée que l'hémophilie ne tue plus. Cependant, la plupart des hémophiles sévères à cette époque restent très handicapés physiquement à cause des séquelles laissées par leurs nombreuses hémarthroses. C'est alors qu'Inga Marie Nilsson démontre qu'un traitement hebdomadaire permet d'éviter les hémarthroses, et ainsi les infirmités à moyen ou long terme. L'idée de la prophylaxie est née.

L'euphorie liée à cette révolution thérapeutique est malheureusement brève. En effet, entre 1983 et 1985, les pools de plasma à l'origine des concentrés, c'est-à-dire le mélange de plusieurs milliers de dons de sang, entraînent la diffusion massive d'agents infectieux non détectés chez les donneurs. Un grand nombre d'hémophiles sont contaminés par le VIH et la quasi-totalité d'entre eux par le virus de l'hépatite C.

Après ce drame, la sécurité des produits devient une priorité absolue. En 1985 apparaissent les premiers produits chauffés. Dans les années qui suivent, les procédés d'inactivation virale sur les dérivés plasmatiques sont généralisés et améliorés de façon quasi continue.

#### **4. HISTORIQUE DETAILLE DES FACTEURS ANTI HEMOPHILIQUES :**

**1840** : Dr Samuel Lane rapporte pour la première fois le succès d'une transfusion de sang pour traiter un saignement post-opératoire chez un enfant atteint d'hémophilie, à Londres en Angleterre. [13]

**1934** : Pr GR Macfarlane découvre que le venin d'une vipère permet une coagulation rapide du sang hémophilique en application locale, le venin contenant un coagulant qui active directement le Facteur X, médiateur important de la cascade de coagulation. [13]

**1936** : Dr Wa Timperley utilise un extrait de blanc d'œuf pour traiter les patients hémophiles. [13]

**1938** : Pr RG Macfarlane réalise que seule la transfusion de sang permet de traiter un épisode hémorragique chez l'hémophile, en remplaçant temporairement un élément essentiel. [13]

**1940** : Dr Charles R Drew découvre que le sang peut être séparé en plasma et en culots de globules rouges, et que le plasma peut être congelé séparément. C'est le début des banques du sang. [14]

Le fractionnement de plasma est introduit par une industrie pharmaceutique. [15]

**1944** : Dr Edwin J Cohn développe le fractionnement de sang à l'éthanol, qui sépare le plasma en différents composants, et est utilisé pour produire l'albumine. [16]



**1950** : Le plasma frais congelé est introduit dans le début des années 50, mais les transfusions n'ont lieu qu'en milieu hospitalier. [17]

**1955** : Les perfusions intraveineuses de facteur VIII, premier traitement efficace de l'hémophilie est développé. Ces facteurs sont préparés à partir du sang des bovins et des porcs. [13]

**1957** : Des préparations humaines de concentrés de facteur VIII sont développées en France, en Suède et en Angleterre. [13]

**1958** : Inga Marie Nilsson introduit le concept de prophylaxie en Suède, et traite les garçons atteints d'hémophilie A sévère. [18]

**1965** : Pr Judith Graham Pool a constaté que la substance gélatineuse qui coulait au fond du plasma frais décongelé était riche en facteur VIII. Le cryoprécipité est ainsi découvert. [13]

**1968** : Le premier concentré plasmatique de facteur VIII commercial est fabriqué. [18]

**1969** : Le concentré plasmatique de facteur IX obtient l'autorisation de mise sur le marché. [19]

**1970** : Le traitement à domicile des hémophiles A est devenu possible grâce à la commercialisation de concentré de facteur dérivé du plasma ayant subi une lyophilisation. [13-17]

Durant les années 70, l'espérance de vie des patients hémophiles aux États Unis atteint 68 ans. [17]

**1980** : Les fabricants de concentrés de facteur dérivés du plasma tentent de neutraliser les virus de l'hépatite B et C et le VIH en utilisant des techniques de stérilisation à la chaleur sèche, de solvant-détergent, et de pasteurisation. [20]

**1980** : Développement du facteur VIII recombinant (rFVIII). [17]

**1982** : Les premiers cas de SIDA chez les hémophiles sont rapportés chez des patients ayant bénéficié d'injections de concentrés de facteurs dérivés de plasma. [17]

Le facteur IX est cloné en utilisant des techniques de séquençage de gènes.[21]

**1984** : Séquençage du gène du facteur VIII pour la première fois.

Un premier patient reçoit des injections de concentré de facteur VIII recombinant dans un essai en 1987. [17]

**1992** : Les concentrés de facteur VIII recombinant sont introduits dans le traitement des patients hémophiles A. [17]

**1995** : La prophylaxie devient la norme de soins chez les patients hémophiles aux US. [22]

**1997** : La première génération de facteur IX recombinant est disponible pour les patients hémophiles B. [18]

**1998** : Les essais de thérapie génique en hémophilie voient le jour. [18]

**2000** : La deuxième et troisième génération de facteur VIII recombinant devient disponible pour traiter les patients hémophiles A. [23]

**2007** : La prophylaxie par facteur VIII pour prévenir les hémarthroses et l'arthropathie hémophilique est jugée très efficace. [24]

**2010** : Les laboratoires débutent les recherches à travers des essais cliniques pour prolonger la durée de vie des facteurs anti hémophiliques. [25]

**2011** : En Juillet 2011 , 50 patients atteints d'hémophilie sévère A et B ont été inclus dans 7 différents essais cliniques de thérapie génique.

**2016** : Les facteurs a demi vie prolongée obtiennent l'autorisation de mise sur le marché et sont commercialisés dans plusieurs pays.

## **5. SITUATION ACTUELLE : [12]**

Les produits antihémophiliques actuellement disponibles sont à la fois efficaces et très sécurisés. Cependant, plusieurs voies d'amélioration sont encore possibles.

Un des objectifs consiste à limiter le risque d'apparition d'inhibiteurs, en réduisant l'immunogénicité des produits. Mais l'industrie pharmaceutique se penche également sur d'autres pistes : améliorer la durée d'action des produits dans l'organisme (demi-vie), et trouver d'autres modes d'administration que la voie intraveineuse.

Le grand évènement est l'avènement de la thérapie génique. Celle-ci est synonyme d'un grand espoir pour les hémophiles et pour leurs proches, ainsi que pour les femmes conductrices, mais elle est encore au stade expérimental pour des raisons de manipulations très complexes et pour des raisons d'éthique.



*GENERALITES*



## **1. ÉTAPES DE L'HEMOSTASE :**

L'hémostase physiologique est l'ensemble des mécanismes assurant la conservation de l'intégrité vasculaire. Grâce à ses propriétés contractiles et/ou sécrétoires, la paroi vasculaire participe au processus d'hémostase au même titre que le plasma et les plaquettes sanguines [27-28].

Lors d'un traumatisme, la brèche vasculaire créée rompt la continuité de la monocouche de cellules endothéliales et expose les structures sous endothéliales au contact du sang. Ce contact entraîne l'adhésion et l'activation des plaquettes au site de la lésion, ainsi que l'activation de la coagulation, conduisant à la formation de fibrine : le thrombus fait de plaquettes agrégées et de fibrine comble la brèche vasculaire, arrête le saignement, et permet la cicatrisation.

Le processus de fibrinolyse permettra la redissolution du caillot et la reperméabilisation du vaisseau.

Schématiquement on distingue trois temps successifs :

- L'hémostase primaire, qui ferme la brèche vasculaire par un thrombus plaquettaire (thrombus blanc).
- La coagulation plasmatique, qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge).
- La fibrinolyse, processus limitant, permettant la destruction des caillots ou la limitation de leur extension, lorsque la plaie est cicatrisée. [27-29-30-31]

L'hémostase primaire et la coagulation sont très intriquées et pratiquement contemporaines. La fibrinolyse est retardée et se développe lorsque le vaisseau et les tissus blessés sont réparés.

Nous allons aborder en détails l'étape de la coagulation, étape concernée dans la maladie de l'hémophilie.

## **2. COAGULATION :**

La coagulation intervient pour consolider le clou plaquettaire obtenu à la fin de l'hémostase primaire, ce dernier étant insuffisant pour assurer une hémostase complète. C'est une cascade de réactions enzymatiques qui aboutit à la génération d'une enzyme clé, la thrombine, qui va transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble pour former l'armature du caillot, qui a la consistance d'un gel. [32]

Cette transformation a lieu après une série de réactions faisant intervenir de nombreux facteurs plasmatiques (désignés de I à XIII), mais aussi plaquettaires. La coagulation est donc étroitement liée à l'hémostase primaire.

Le processus de coagulation comporte à la fois des boucles de rétro-activation positives, qui amplifient le processus, et négatives (inhibiteurs de la coagulation), qui le limitent dans le temps.

Historiquement, deux voies ont été identifiées. La voie extrinsèque (ou exogène), explorée par le temps de Quick (ou taux d'activité prothrombinique vraie) et la voie intrinsèque (ou endogène), explorée par le temps de céphaline plus activateur.

Les données plus récentes des études de la coagulation plasmatique, montrent que la voie tissulaire est essentielle in vivo et que la voie dite endogène serait plus accessoire. [28]

Le résultat final de ces voies est la formation de thrombine qui aboutit à la fibrinoformation, en transformant le fibrinogène en fibrine.

## 2.1. Facteurs de la coagulation

Ce sont des glycoprotéines synthétisées par le foie, avec ou sans l'intervention de la vitamine K. Les facteurs (F) de la coagulation sont indiqués en chiffres romains, accompagnés d'un "a" lorsqu'ils sont activés.

Le tableau suivant regroupe les différents facteurs de coagulation.

| Facteur | Nom                               | Lieu de synthèse | Vitamine K dépendant |
|---------|-----------------------------------|------------------|----------------------|
| I       | Fibrinogène                       | Foie             | Non                  |
| II      | Prothrombine                      | Foie             | Oui                  |
| V       | Proaccélérine                     | Foie-SRH         | Non                  |
| VII     | Proconvertine                     | Foie             | Oui                  |
| VIII    | Facteur anti-hémophilique A       | Foie             | Non                  |
| IX      | Facteur anti-hémophilique B       | Foie             | Oui                  |
| X       | Facteur Stuart                    | Foie             | Oui                  |
| XI      | Facteur Rosenthal                 | Foie             | Non                  |
| XII     | Facteur Hageman                   | Foie             | Non                  |
| XIII    | Facteur stabilisant de la fibrine | Foie             | Non                  |

**III** : thromboplastine tissulaire ; **IV** : calcium ; **VI** : accéléline ou Va (ces trois chiffres romains ne sont pas utilisés). **SRH** : système réticuloendothélial.

**Tableau 1.** Facteurs de coagulation

## **2.2. Concept classique (in vitro) :**

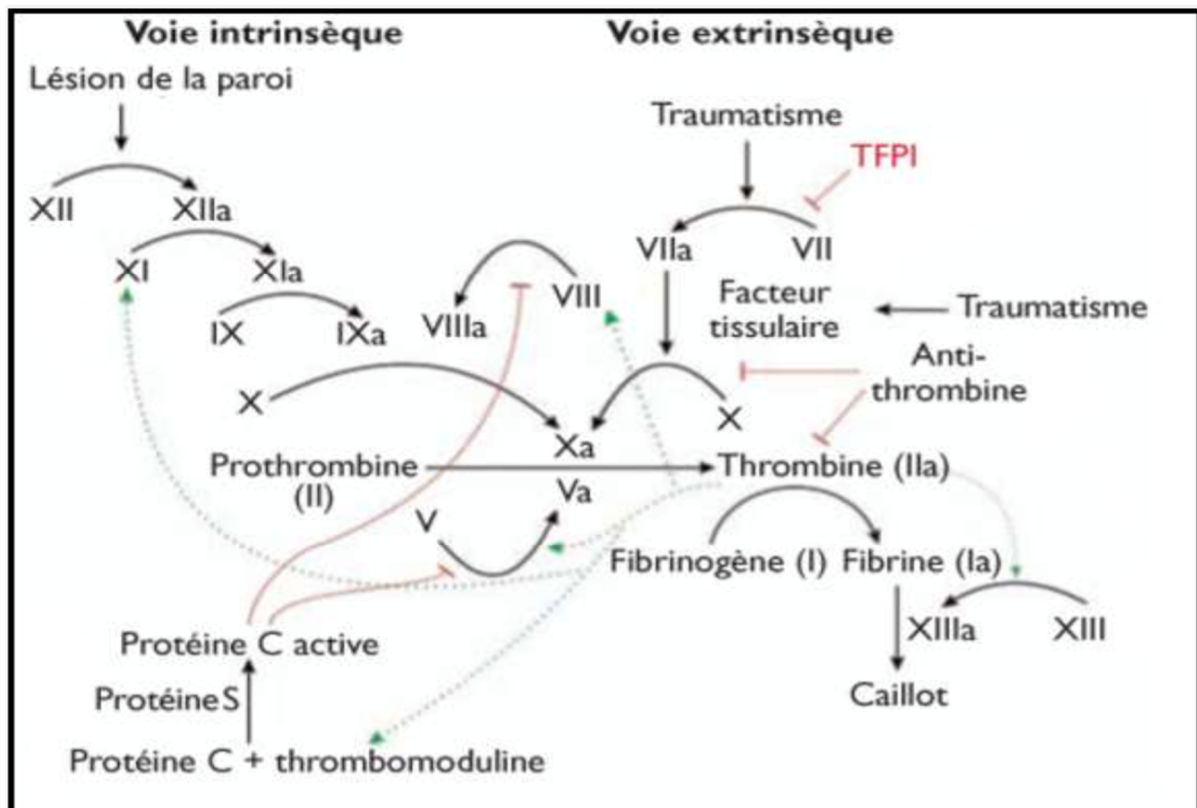
La conception classique du phénomène de coagulation comportait deux voies d'activation : voie intrinsèque et voie extrinsèque.

Ces deux voies correspondent à des cascades enzymatiques, c'est-à-dire une série de conversion de pro-enzymes en enzymes actives, et convergent vers l'activation du facteur X en facteur X activé. Ce dernier activera finalement la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). (figure 1)

Ce modèle de voies intrinsèque et extrinsèque constitue un concept ancien issu d'expériences in vitro, le déroulement de la coagulation in vivo ne respectant pas cette distinction.

Cependant, cette conception duelle conserve une place essentielle en biologie, dans l'exploration de la coagulation et le diagnostic des principales maladies hémorragiques.





**Figure 1.** Cascade de la coagulation in vitro [35]

## 2.3. Concept actuel (in vivo) :

### 2.3.1. Phase d'initiation

Lorsque l'intégrité de la paroi des vaisseaux sanguins est compromise, le facteur VII quitte la circulation et entre en contact avec le facteur tissulaire. Le facteur VII se lie alors au facteur tissulaire pour former un complexe FT - FVII. La formation de ce complexe permet ainsi l'activation du facteur VII (FVIIa) par modification conformationnelle. Il existe une petite quantité de FVII déjà activé dans le plasma mais qui, en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique.

A partir de la formation du complexe FT - FVII, deux voies d'activation sont possibles :

- Quand le FT est en excès, le complexe FT-FVIIa active directement le facteur X. Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).
- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI est prépondérante), le complexe FT-FVIIa active alors le FIX. L'accumulation de FIXa en présence de son cofacteur le FVIIIa, de phospholipides et d'ions calcium (complexe ténase), permettra secondairement l'activation du FX en FXa.

Le FIX ou facteur anti-hémophilique B et le FVIII ou facteur anti-hémophilique A, sont deux facteurs extrêmement importants en pathologie. [33]

### **2.3.2. Phase d'amplification**

Quelle que soit la voie empruntée in vivo, le point central sera la génération de FX activé.

Le FXa active le FV et va former un complexe avec le FVa, en présence de calcium et des phospholipides de la membrane plaquettaire. Ce complexe, encore appelé "prothrombinase" active la prothrombine en thrombine. [28]

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante, c'est elle qui va coaguler le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids de fibrinogène. En outre, la thrombine catalyse sa propre formation puisque c'est elle qui active les facteurs VIII, V et XI, ce qui amplifie le phénomène. Elle active également le FXIII, qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot. [33]

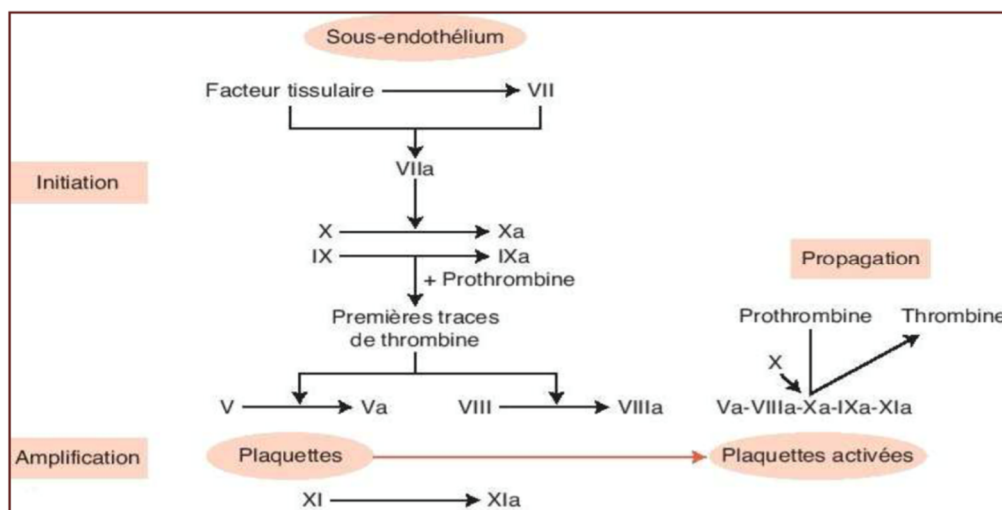
### 2.3.3. Phase de propagation

Les premières traces de thrombine formées amplifient les réactions :

- Activation des cofacteurs (FV et FVIII) et formation des complexes : ténase (FVIIIa, FIXa, phospholipides et  $\text{Ca}^{2+}$ ) et prothrombinase (FVa et FXa).
- Recrutement et activation de nouvelles plaquettes.
- Activation du FXI : voie alterne de production de thrombine.

L'action de la thrombine sur le fibrinogène libère des monomères de fibrine qui se polymérisent spontanément. Ce premier polymère de fibrine va être stabilisé par un dernier facteur, le FXIII, qui va créer des liaisons covalentes solides entre ces monomères de fibrine. On a alors formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges : le thrombus rouge définitif est ainsi formé (figure 2).

L'activation du FXIII est accélérée par la thrombine ainsi que par la fibrine. [34]

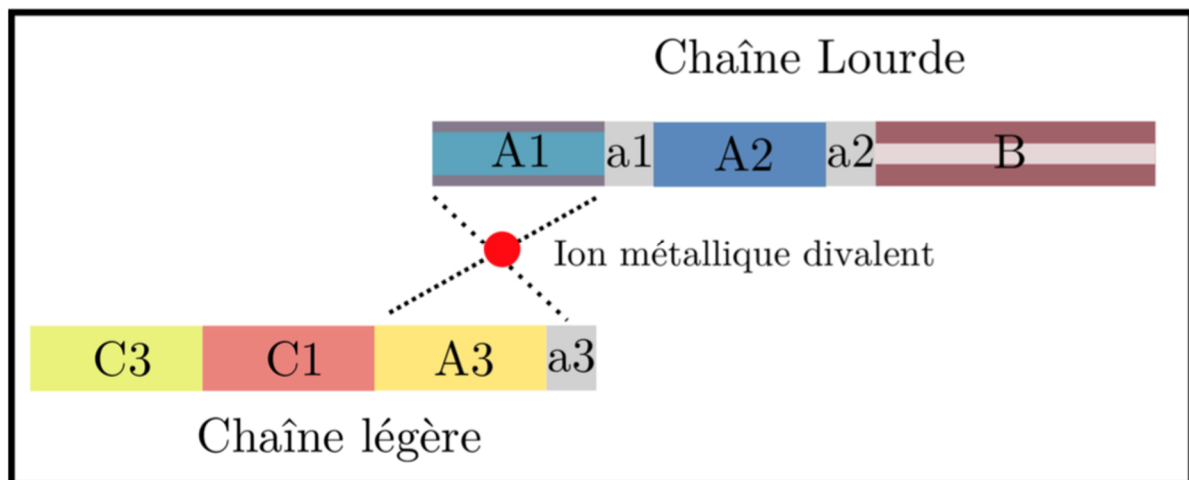


**Figure 2.** Processus de la coagulation in vivo [36]

### 3. STRUCTURE DES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES :

#### 3.1. Facteur VIII :

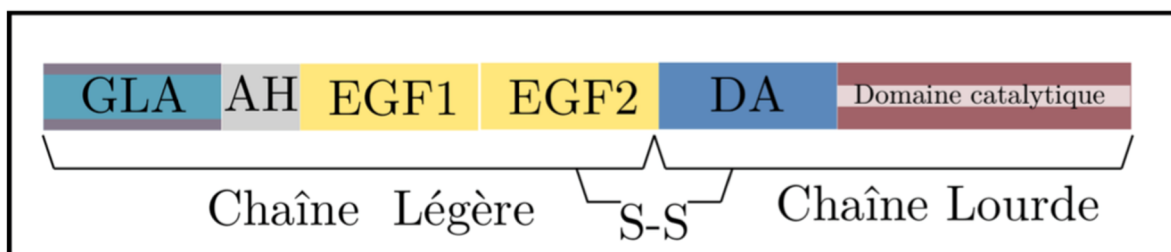
Le FVIII est une protéine de 2332 acides aminés, codée par un gène situé sur le chromosome X. Le FVIII est un hétérodimère composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, reliées entre elles par un ion divalent et organisées en domaines. La chaîne lourde est composée des domaines A1, A2 et d'un domaine de longueur variable : le domaine B. Ce domaine B est clivé lors de l'activation du FVIII et n'intervient pas dans les fonctions pro coagulantes du FVIII. La chaîne légère est composée des domaines A3, C1 et C2. Lors de son activation par la thrombine, le FVIII est transformé en un hétérotrimère A1-A2-A3C1C2 [37-38]. Il intervient en tant que cofacteur du FIXa dans le complexe ténase.



**Figure 3.** Structure du FVIII

### 3.2 Facteur IX :

Le FIX est une sérine protéase de 415 acides aminés également codée par un gène situé sur le chromosome X. Le FIX est organisé en plusieurs domaines. À l'extrémité N-terminale se trouve le domaine GLA comportant de nombreux résidus d'acide glutamique, permettant la liaison aux phospholipides électro-négatifs par l'intermédiaire d'un ion calcium. Ce domaine est commun à tous les facteurs vitamine K dépendant car il nécessite une gamma carboxylation vitamine K dépendante pour être fonctionnel. Le FIX possède également 2 domaines de type EGF like : EGF1 et EGF2. Vers l'extrémité C-terminale, se trouve le domaine d'activation puis le domaine catalytique [39,40]. Lors de son activation en FIXa, le domaine d'activation est clivé, individualisant ainsi une chaîne lourde et une chaîne légère reliées par un pont disulfure. Le FIXa est une sérine protéase permettant l'activation du FX en FXa au niveau du domaine catalytique. Cette réaction est augmentée d'un facteur 50 en présence de FVIIIa.



**Figure 4.** Structure du FIX



*MANIFESTATIONS  
CLINIQUES DE  
L'HEMOPHILIE*



## **1. FORMES CLINIQUES :**

Le tableau clinique est identique dans les deux types d'hémophilie A ou B. La fréquence des manifestations hémorragiques et leur intensité dépendent de la sévérité du déficit biologique. Les hémorragies sont habituellement provoquées et surviennent par poussées avec des périodes d'accalmie. On distingue 3 formes cliniques selon le pourcentage du facteur antihémophilique en question : [41-42]

### **1.1. La forme majeure définie par un taux de facteur < 1% (50%) :**

Les premières manifestations hémorragiques apparaissent le plus souvent spontanément ou à la suite de traumatismes minimes.

#### Hémorragies caractéristiques:

- Les hémarthroses (70-80%) : atteignent les articulations soumises à des pressions importantes : genoux (45%), coudes (30%), chevilles (15%), ou autres (poignets, épaules, petites articulations des doigts et des pieds). Elles réalisent un tableau d'arthrite aiguë avec articulation chaude, gonflée, douloureuse et impotence fonctionnelle. Elles apparaissent habituellement vers l'âge de la marche.

La première hémarthrose prédispose l'articulation à de nouveaux épisodes habituellement en un site unique. La répétition des hémorragies dans une articulation cible aboutit au stade d'arthropathie chronique responsable d'enraidissement, de déformation et d'impotence fonctionnelle.

Les hématomes (10 à 20 %) peuvent être superficiels et s'accompagnent d'ecchymoses, ils se résorbent spontanément plus ou moins vite. Plus dangereux sont les hématomes profonds, en particulier:

- les hématomes comprimant un tronc nerveux (médian et cubital à la loge antérieure de l'avant-bras, sciatique à la fesse ou au creux poplité).
- les hématomes entraînant une rétraction tendineuse, syndrome de VOLKMANN (consécutif à un hématome de la loge de l'avant-bras) ou équien (après un hématome du mollet).
- les hématomes du plancher de la bouche (risque d'asphyxie).
- les hématomes rétro-orbitaires (risque de cécité)
- les hématomes difficiles à diagnostiquer du fait de leur topographie (psoas, espace rétro-péritonéal).
- Les hématuries, spontanées et récidivantes sont moins fréquentes mais peuvent poser des problèmes de traitement et se compliquer de coliques néphrétiques et d'insuffisance rénale obstructive.
- Les hémorragies viscérales sont moins fréquentes.
  - les formes digestives doivent faire rechercher une lésion préexistante.
  - les localisations intracrâniennes post-traumatiques doivent être diagnostiquées et traitées en urgence, elles peuvent laisser des séquelles dont une épilepsie.

## **1.2. La forme modérée définie par un taux de facteur entre 1 et 5 % (30%) :**

Les accidents spontanés sont moins fréquents, les manifestations hémorragiques sont souvent post traumatiques ou à l'occasion d'une chirurgie. La gravité et la localisation des hémorragies sont identiques à celles de la forme sévère.



### **1.3. La forme mineure définie par un taux de facteur > 5 % (20%) :**

Le tableau clinique peut se résumer aux hémorragies postopératoires ou suivant un traumatisme important. Le diagnostic de la maladie peut donc être fait à l'âge adulte, voire dans le cadre d'un bilan systématique préopératoire.

Cette forme est parfois confondue avec une maladie de Willebrand type 1.

## **2. L'ARTHROPATHIE HEMOPHILIQUE:**

L'arthropathie hémophilique constitue la première cause de morbidité chez les patients hémophiles sévères [43]. Elle résulte de la répétition d'un certain nombre d'hémarthroses touchant une articulation dite « cible » [44]. Elle est caractérisée par une hypertrophie synoviale, des dépôts synoviaux d'hémosidérine, une destruction cartilagineuse et une modification de l'os adjacent. Les articulations atteintes sont de type synovial. Les chevilles, genoux et coudes sont les cibles les plus fréquentes [45], suivies en fréquence par les hanches et les épaules. Les autres articulations (poignets, mains, pieds) sont plus rarement affectées.

Les hémarthroses aiguës constituent la complication la plus fréquente de l'hémophilie. Survenant après un traumatisme mineur ou passé inaperçu, le syndrome algique peut être modéré. [46] Le retentissement fonctionnel va de la simple boiterie à l'impotence totale.

L'articulation est douloureuse, tuméfiée, liquidienne, avec augmentation de la chaleur et rougeur locale lorsqu'elle est accessible à la palpation. Sa mobilisation est réduite avec une attitude antalgique fréquente en flessum pour le genou, la hanche ou le coude. L'hémarthrose initiale survient au cours des premières années de la vie, fréquemment vers 2-3 ans, coïncidant avec

l'apprentissage de la marche [49]. Il est habituel que ces épisodes se répètent vers 8-12 ans. Le site dépend des charges endurées ou de la stabilité de celle-ci. Les articulations les plus touchées sont : le genou, le coude, la cheville, la hanche, puis l'épaule. Une première hémarthrose prédispose l'articulation à de nouveaux épisodes habituellement en un site unique. Sous l'effet du repos forcé, en l'absence de traitement substitutif, l'évolution se fait vers la régression progressive des signes en une dizaine de jours. L'articulation récupère sa mobilité initiale en un mois, parfois la guérison est incomplète. Lors d'un traitement précoce adapté, la récupération est facilitée, rapide et totale. La répétition des hémorragies dans une articulation-cible aboutit au stade d'arthropathie chronique [44-47-48].

L'arthropathie chronique apparaît après un nombre d'hémarthroses toujours supérieur à 2, variable d'un patient à l'autre, dépendant de la précocité du traitement de chaque épisode. Après une période d'épisodes aigus, l'effusion liquidienne se résorbe incomplètement et la douleur s'amointrit, laissant place à un enraidissement et une déformation ostéoarticulaire irréversibles. L'ankylose articulaire est habituellement réservée aux articulations talocrurale et fémoropatellaire.

La classification radiologique d'Arnold [50] en cinq stades est la plus souvent utilisée dans l'arthropathie hémophilique.



*TRAITEMENT DE  
L'HEMOPHILIE*



Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de l'hémophilie. Les mesures thérapeutiques reposent avant tout sur la prévention et le traitement des accidents hémorragiques en administrant un traitement à visée hémostatique. Il consiste en premier lieu en l'administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII ou de facteur IX. D'autres traitements comme les anti-fibrinolytiques (acide tranexamique) peuvent être utilisés de façon adjuvante ou parfois seuls.

Lorsque l'hémophilie est compliquée d'inhibiteurs anti-facteur VIII ou anti-facteur IX, le recours à des agents thérapeutiques court-circuitants (complexes prothrombiniques, facteur VII recombinant activé) est requis pour rétablir la coagulation.

## **1. OBJECTIFS DU TRAITEMENT :**

Grâce au développement de produits anti-hémophiliques plus sûrs (recombinants et plasmatiques), le traitement – jadis axé sur la prise en charge des épisodes hémorragiques aigus – en est venu à reposer davantage sur la prévention de tels épisodes et la prise en charge des complications de la maladie. Dans l'hémophilie sévère, la prophylaxie est devenue la norme, et on l'amorce idéalement à un très jeune âge – typiquement entre 1 et 3 ans –, avant l'apparition d'hémarthroses sévères. À l'heure actuelle, les patients atteints d'hémophilie A reçoivent du **FVIII** 3 fois par semaine et les patients atteints d'hémophilie B, du **FIX** 2 fois par semaine, l'objectif étant le maintien d'un taux circulant de **FVIII** ou de **FIX** supérieur à 1 % de la normale (1 UI/dL), ce qui suffit à protéger le patient contre la plupart des épisodes hémorragiques spontanés.

Il existe deux grands principes de traitement chez les personnes avec hémophilie sévère [51-52].

### **1.1. Traitement à la demande :**

Le principe de cette prise en charge repose sur l'administration rapide de produits de substitution en cas d'hémorragie, dès les premiers symptômes.

L'inconvénient principal de ce type de prise en charge est qu'il ne permet pas de prévenir les complications hémorragiques et les conséquences de celles-ci (arthrose secondaire aux saignements intra articulaires répétés par exemple).

La plupart des personnes porteuses d'hémophilie sévère apprennent à se perfuser elles-mêmes, les concentrés de facteurs de coagulation devant se faire en injection intraveineuse lente. L'apprentissage des auto perfusions se fait déjà chez les enfants (dès l'âge de 8-10 ans). Le traitement à domicile comporte de grands avantages par rapport au traitement en milieu hospitalier, notamment : un traitement plus rapide, dès le début des symptômes, une meilleure acceptabilité du traitement pour les jeunes enfants, et une responsabilisation des patients.

### **1.2. Traitement prophylactique :**

Le principe de ce traitement repose sur l'administration préventive de facteur chez les personnes avec hémophilie sévère. La demi-vie des facteurs perfusés est toutefois courte, nécessitant des perfusions répétées (toutes les 72 heures ou 2 fois par semaine en cas d'hémophilie B sévère). L'objectif étant le maintien d'un taux circulant de FVIII ou de FIX supérieur à 1 % de la normale (1 UI/dL), ce qui suffit à protéger le patient contre la plupart des épisodes hémorragiques spontanés, notamment intra articulaires, de façon à retarder et si possible éviter l'évolution vers une arthropathie invalidante, ce qui a été démontré par différentes études [53-54].

Malgré des progrès quant à l'innocuité du traitement et de la prise en charge des hémorragies, ces produits ont plusieurs défauts, notamment une courte demi-vie, le développement fréquent d'inhibiteurs qui neutralisent l'effet des facteurs de substitution, et la nécessité d'abord veineux répétés. La production de facteurs de coagulation dotés d'une demi-vie plus longue, rendue possible par l'évolution de la technologie de l'ADN recombinant, permet d'améliorer le traitement de substitution. Les modifications chimiques (pégylation et polysialylation) et la fusion de protéines comptent parmi les stratégies ciblées issues du génie biomédical. Des essais cliniques ont déjà révélé qu'un certain nombre de nouveaux produits permettaient d'allier innocuité, demi-vie prolongée et élimination différée ; les plus avancés sont en attente d'une homologation dans plusieurs pays.

## **2. PRODUITS ANTI-HEMOPHILIQUES SUBSTITUTIFS :**

Le traitement substitutif fait appel à deux types de concentrés de facteurs : les facteurs d'origine plasmatique purifiés à partir du plasma de donneurs sains, et les facteurs d'origine recombinante produits par génie génétique. Ces traitements s'administrent exclusivement par voie intraveineuse et sont extrêmement onéreux.

### **2.1. Les dérivés plasmatiques**

Proviennent de plasmas humains, donc de donneurs de sang (volontaires ou rétribués). Les plasmas sont fractionnés pour donner différents produits (concentrés de facteurs de coagulation, immunoglobulines, albumine, etc..). Ces produits subissent différentes formes d'inactivation virale et aucun cas de transmission des virus VIH et VHC par ces produits n'a été rapporté en Europe depuis le milieu des années 90. Toutefois, il est connu que certains virus peuvent résister à l'inactivation virale (comme le parvovirus B19). En outre, il persiste une crainte à l'émergence d'autres virus ou d'autres particules (prions par exemple) qui pourraient dans l'avenir contaminer le sang.

### **2.2. Les produits recombinants**

Sont fabriqués par des lignées cellulaires (cellules de rein ou d'ovaire de hamster) obtenues par génie génétique par le biais de la technologie de recombinaison de l'ADN. Ces cellules sont génétiquement modifiées pour produire de grandes quantités de facteur VIII ou IX. Certains de ces produits ne contiennent plus aucune trace de protéine humaine [54-55].

Le tableau ci-joint regroupe des exemples de facteurs anti-hémophiliques VIII et IX plasmatiques et recombinants selon la lignée cellulaire dont ils sont issus, la technique d'inactivation virale et leur disponibilité au Maroc.

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

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

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

**Tableau 2** . Exemple des facteurs antihémophiliques [56].



## **2.3. Les caractéristiques des FAH**

Deux paramètres pharmacocinétiques interviennent dans les modalités de traitement par des facteurs anti hémophiliques : la demi-vie et le taux de récupération.

- La demi-vie est environ de 10 à 12 heures pour les FVIII classiques et de 16 à 20 heures pour les FIX. Cette demi- vie conditionne le délai entre 2 injections de facteur. Les injections de facteur VIII se font toutes les 8 heures et celles de FIX toutes les 12 heures.
- Le taux de récupération correspond au taux de FAH remis en circulation après injection. Il est exprimé par la dose administrée, divisée par le volume plasmatique du patient.

Il existe des différences significatives entre les paramètres pharmacocinétiques selon la méthode de dosage employée. La pharmacocinétique des facteurs plasmatiques et recombinants n'est pas totalement identique. Ces variations n'ont toutefois pas de conséquences pratiques clinique.

Des modifications sont aussi observées selon le contexte clinique (situation post-chirurgicale, intensité de l'accident hémorragique, survenue d'un inhibiteur) qui doivent être prises en compte afin d'adapter au mieux les doses et le schéma thérapeutique. [57-58]

## **2.4. Facteurs à demi-vie prolongée**

### **2.4.1. Facteur VIII**

Les traitements substitutifs prophylactiques au long cours chez les hémophiles sévères imposent de renouveler les injections intraveineuses une à

trois fois par semaine. Cette fréquence d'administration est directement liée aux demi-vies du facteur VIII (12 heures) et du facteur IX (20 heures). Différentes stratégies visent à allonger la demi-vie du facteur VIII et du facteur IX. La plupart de ces approches consistent à conjuguer les facteurs VIII ou IX à des molécules de haut poids moléculaire comme le polyéthylène glycol (PEG).

Une première approche a consisté à développer un facteur VIII sous une forme liposomale pégylée, où une molécule de facteur VIII recombinante était liée de façon non covalente à la surface d'un liposome pégylé. Les concepteurs pensaient que le PEG fixé au liposome augmenterait la demi-vie du facteur VIII et que les liposomes pourraient apporter le facteur VIII à la surface pro-coagulante des plaquettes. Mais ni la demi-vie ni l'efficacité n'ont été augmentées et cette voie de développement a été abandonnée [59].

Une deuxième approche a consisté à pégyliser directement le facteur VIII de façon dirigée. Les méthodes de pégylation aléatoire (non dirigée) de protéines peuvent altérer leur fonction par encombrement stérique en gênant les interactions avec leurs ligands naturels. La « pégylation dirigée » consiste à introduire des cystéines dans la séquence du facteur VIII au niveau de zone n'interagissant pas avec les ligands physiologiques (facteur Willebrand, facteur IX, facteur X, thrombine) : ces cystéines, réduites, sont ensuite pégylées. Cette méthode augmente la probabilité de ne pas altérer les propriétés naturelles du facteur VIII. Elle a été utilisée pour lier de façon covalente le PEG à un facteur VIII dépourvu du domaine B (rBDD-FVIII). Cette approche laissait espérer que la demi-vie allait être augmentée de façon importante. Or, il s'avère que les tests réalisés en modèle murin n'ont montré qu'une augmentation de deux fois de la demi-vie. Cela s'explique par le fait que l'élimination du facteur VIII est

hautelement dépendante de la clairance du facteur Willebrand auquel il est lié dans le milieu plasmatique. Dans un modèle d'hémorragie murine, le facteur VIII pégylé a cependant montré une efficacité prolongée par rapport au facteur VIII non pégylé [60].

Une troisième approche pour augmenter la demi-vie du facteur VIII consiste à fusionner le facteur VIII avec le fragment Fc des immunoglobulines humaines IgG. Cette protéine hybride a été produite de façon recombinante. Le fragment Fc des IgG1 se fixe aux récepteurs FcRn qui protègent les protéines d'une dégradation catalytique. La fusion Fc n'affecte pas l'activité du facteur VIII qui est comparable à celle du facteur VIII lors de tests de section de queue réalisés chez des souris. La demi-vie en modèle murin est doublée. La protéine FVIII-Fc a également été bien tolérée lors d'essais en modèle canin [61].

#### **2.4.2. Facteur IX**

Un facteur IX recombinant glycopégylé à demi-vie longue est en cours de développement. Les essais cliniques de pharmacocinétique ont montré une demi-vie multipliée par 5 (93 heures en moyenne contre 19 heures pour le facteur IX recombinant non pégylé et 18h pour le facteur IX d'origine plasmatique) [62]. Un essai de phase 3 est actuellement en cours.

De même que pour le facteur VIII, la stratégie de fusion du fragment effecteur Fc des immunoglobulines IgG1 [63] a été utilisée avec le facteur IX. La demi-vie de la protéine chimérique FIX-Fc a été accrue de 3 à 4 fois dans différents modèles animaux (souris, rats, chiens et singes). La liaison de la protéine de fusion FIX-Fc au récepteur FcRn des immunoglobulines la protège du catabolisme et permet de conserver l'activité du facteur IX de façon durable.

### **2.4.3. Exemples de nouveaux facteurs à demi vie prolongée :**

#### **2.4.3.1. Elocta : [64]**

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

- Il est indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A.
- Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie. Il doit être injecté par voie intraveineuse pendant plusieurs minutes. Le débit d'administration devra être déterminé en fonction du niveau de confort du patient et ne devra pas dépasser 10 mL/min au maximum.
- La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'épisode hémorragique, ainsi que de l'état clinique du patient.
- Le nombre d'unités de facteur VIII Fc recombinant administrées est exprimé en Unités Internationales (UI), conformément au standard actuel de l'OMS pour les produits contenant du facteur VIII. L'activité coagulante du facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International du facteur VIII plasmatique). Une UI d'activité du facteur VIII Fc recombinant correspond à la quantité de facteur VIII contenue dans un mL de plasma humain normal.

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

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

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

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

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

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

**Tableau 3.** Tableau pour établir la posologie d'ELOCTA lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies [65]

Pour la prophylaxie à long terme, la dose recommandée est de 50 UI/kg tous les 7 jours. La dose peut être ajustée dans un intervalle de 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient. Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles entre les injections ou d'administrer des doses plus élevées. En effet, chez les enfants âgés de moins de 12 ans, une administration plus fréquente ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte.

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

- **Effets secondaires :**

- Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles, notamment une urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. En cas de survenue de symptômes d'hypersensibilité, il faut conseiller aux patients d'interrompre immédiatement l'administration du médicament et de contacter leur médecin ou d'obtenir immédiatement des soins médicaux d'urgence.

### - Inhibiteurs

La formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre des sites du facteur VIII impliqués dans l'activité pro coagulante, qui sont mesurées en unités Bethesda (UB) par mL de plasma par le test modifié. Le risque d'apparition d'inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé pendant les 20 premiers jours d'exposition. Rarement, des inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition.

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

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



- Évènements cardiovasculaires

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

- Complications liées au cathéter

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

**2.4.3.2. Alprolix : [66]**

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

- Il est indiqué pour la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence ; et pour le traitement et la prévention des saignements.
- Le traitement par ALPROLIX doit être instauré sous la surveillance d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le traitement de l'hémophilie B.

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

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

Bien que l'on puisse utiliser les lignes directrices ci-après pour calculer la dose à administrer, il est recommandé d'effectuer des analyses de laboratoire de routine, en recourant notamment à des méthodes de dosage de l'activité du facteur IX.

Méthode de calcul de la dose initiale :

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

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

|                                   |                            |                                                 |                                                                      |                                       |                                                     |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Dose (UI) =</b>                | <b>poids corporel (kg)</b> | <b>x</b>                                        | <b>Augmentation de facteur IX désirée (UI/dL ou % de la normale)</b> | <b>x</b>                              | <b>Inverse de la récupération (UI/kg par UI/dL)</b> |
| OU                                |                            |                                                 |                                                                      |                                       |                                                     |
| <b>UI/dL (ou % de la normale)</b> | <b>=</b>                   | <b>[Dose totale (UI) / poids corporel (kg)]</b> | <b>x</b>                                                             | <b>Récupération (UI/dL par UI/kg)</b> |                                                     |

- Posologie pour la prophylaxie de routine :

La posologie initiale recommandée est de :

50 UI/kg une fois par semaine OU

100 UI/kg tous les 10 à 14 jours.

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

- Posologie pour le traitement et la prévention des saignements :

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

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

**Tableau 4.** Tableau pour établir la posologie d'ALPROLIX lors d'épisodes hémorragiques et de chirurgies [67]

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

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

- **Effets secondaires :**

- Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité graves :

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

- Complications thromboemboliques :

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

- Système immunitaire

Anticorps neutralisants (inhibiteurs) :

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

Les porteurs d'inhibiteurs du facteur IX pourraient courir un risque accru d'anaphylaxie lors de l'administration ultérieure de facteur IX. Les patients qui manifestent des réactions allergiques doivent faire l'objet d'analyses permettant de détecter la présence d'inhibiteurs.

- Appareil rénal

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



# *CHIRURGIE ET STRATEGIES OPERATOIRES*



La décision d'opérer un hémophile n'est jamais facile à prendre en raison des risques hémorragiques.

La chirurgie peut être programmée ou rentrer dans le cadre d'une chirurgie d'urgence. Dans les deux cas, il est primordial de bien préparer le malade. La chirurgie peut être faite pour une complication hémophilique : hémorragique ou séquellaire (arthropathie par exemple : prothèse totale de genou ou de hanche), ou pour une pathologie non liée à l'hémophilie : par exemple une appendicite, tumeur, hernie...

L'intervention chirurgicale des hémophiles nécessitera davantage d'organisation et d'interaction avec l'équipe soignante que les autres patients. Un hémophile nécessitant une intervention chirurgicale est mieux pris en charge au sein d'un centre de traitement intégré de l'hémophilie, ou en concertation avec celui-ci. [68,69]

Un support approprié du laboratoire est requis afin d'assurer la surveillance fiable des taux des facteurs de coagulation et le dépistage des inhibiteurs.

Il faut veiller à disposer de quantités suffisantes de concentrés de facteurs de coagulation pour le bon déroulement de l'intervention chirurgicale et pour garantir une bonne couverture après l'intervention pour la durée nécessaire au rétablissement ou à la rééducation.

Il est à noter que les patients atteints d'hémophilie A légère, ainsi que les patients bénéficiant pour la première fois d'un remplacement intensif des facteurs, présentent un risque particulier de développement des inhibiteurs et doivent faire l'objet d'un examen approfondi pendant quatre à douze semaines après l'intervention chirurgicale. [70]

## **1. CONSULTATION PREOPERATOIRE**

### **PLURIDISCIPLINAIRE :**

A pour but une connaissance détaillée du cas, elle nécessite plusieurs points :

- Dosage F VIII ou F IX + recherche des anticorps anti F VIII/IX [71-72]
- NFS / Bilan biologique / groupage ABO-Rhésus / RAI
- Contact avec l'équipe du Centre de Traitement de l'Hémophilie
- Rédaction « protocole thérapeutique » adapté au patient et au type de chirurgie.

## **2. PRINCIPES DE SUBSTITUTION :**

### **2.1. Rappel en pratique :**

- Hémophile A : nombre UI nécessaires = augmentation souhaitée de F.VIII (%) x poids (kg) x 0.5
- Hémophile B : nombre UI à administrer = augmentation souhaitée de F.IX (%) x poids (kg) x 1

En pratique :

- 1UI/kg de F VIII = augmentation de 2%
- 1UI/kg de FIX = augmentation de 1 %

### **2.2. Avant et pendant l'opération : [73]**

Le dosage et la durée de couverture des concentrés de facteurs de coagulation dépendent du type d'intervention effectuée (tableaux 6 et 7 ci-dessous).



Nous prenons comme exemple la chirurgie orthopédique qui comporte un risque majeur de saignement. Il est nécessaire qu'une heure avant l'intervention les F VIII ou IX soient supérieurs à 80% pour ce type de chirurgie, en plus d'un TCA normal.

La substitution peut se faire par injections répétées ou perfusion continue de FAH (perfusion continue > perfusion discontinue).

### **2.3. Après l'opération : [73]**

Nous prenons toujours comme exemple le cas d'une chirurgie majeure ou orthopédique :

- **Hémophile A :**

Maintien du taux de F VIII circulant  $\geq 80\%$  pendant 7 jours puis maintien d'un taux de F VIII circulant  $\geq 40\%$  jusqu'à cicatrisation complète (pouvant aller jusqu'à 21 jours en post-opératoire).

- **Hémophile B :**

Maintien du taux de F IX circulant entre 60 et 100% jusqu'à disparition du risque hémorragique.

Il est donc impératif de répéter les dosages de facteurs anti-hémophiliques dans le sang durant toute la période péri-opératoire.

Un traitement prophylactique quotidien est nécessaire pendant toute la rééducation de l'ordre de 20 UI/kg/j.

Il est primordial de savoir juger de la qualité de l'hémostase lors des procédures chirurgicales. L'efficacité de l'hémostase pour les procédures

chirurgicales peut être appréciée conformément aux critères définis par le Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, comme le montre le tableau 5.

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Excellent</b>      | <p>Perte de sang pendant et après l'opération similaire (dans 10 %) à un patient non hémophile</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aucune dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents bypassants n'est requise ET</li> <li>▪ Besoin de transfusions du dérivé sanguin similaire à un patient non hémophile</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bonne</b>          | <p>Perte de sang pendant et après l'opération légèrement plus élevée par rapport aux prévisions d'un patient non hémophile (entre 10 à 25 % des cas prévus), mais l'importance clinique de cette différence est laissée à l'appréciation du chirurgien ou de l'anesthésiste concerné.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aucune dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents bypassants n'est requise ET</li> <li>▪ Besoin de transfusions du dérivé sanguin similaire à un patient non hémophile</li> </ul>  |
| <b>Satisfaisant</b>   | <p>Perte de sang pendant et après l'opération plus accrue (25 à 50 %) par rapport aux prévisions d'un patient non hémophile et un traitement supplémentaire est requis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents bypassants est requise OU</li> <li>▪ Composant sanguin accru (deux fois plus) du besoin de transfusion prévue.</li> </ul>                                                                                                                         |
| <b>Médiocre/aucun</b> | <p>Perte de sang importante pendant et après l'opération qui s'accroît considérablement (&gt;50 %) par rapport aux prévisions d'un patient non hémophile, requiert l'intervention et ne s'explique pas par un problème chirurgical/médical autre que l'hémophilie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypotension non prévue ou transfert non prévu vers les soins intensifs à cause de l'hémorragie OU</li> <li>▪ Composant de sang considérablement accru (deux fois plus) du besoin de transfusion prévue</li> </ul> |

Remarques :

- À l'exception des estimations de perte de sang au cours de l'opération, les données des taux d'hémoglobine avant et après l'opération et le nombre d'unités de concentrés de globules rouges transfusés peuvent également être utilisés, s'ils sont pertinents, afin d'évaluer la perte sanguine due à l'intervention chirurgicale.
- L'hémostase chirurgicale doit être évaluée par le chirurgien ou l'anesthésiste concerné et les registres doivent être remplis dans les 72 heures suivant l'intervention.
- Les procédures chirurgicales peuvent être classées comme majeures et mineures. Une procédure chirurgicale majeure se caractérise par le besoin d'un soutien hémostatique pour les périodes supérieures à cinq jours consécutifs.

**Tableau 5.** Définition de la pertinence de l'hémostase pour les procédures chirurgicales. [74]

| TYPE D'HÉMORRAGIE                                                                                         | HÉMOPHILIE A                  |                                                                                                | HÉMOPHILIE B                  |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                           | TAUX SOUHAITÉ (UI/DL)         | DURÉE (EN JOURS)                                                                               | TAUX SOUHAITÉ (UI/DL)         | DURÉE (EN JOURS)                                                                               |
| <b>Articulation</b>                                                                                       | 40 à 60                       | 1 à 2, voire plus longtemps si la réponse est inadéquate                                       | 40 à 60                       | 1 à 2, voire plus longtemps si la réponse est inadéquate                                       |
| <b>Muscle superficiel/ sans atteinte neurovasculaire (sauf le muscle psoas-iliaque)</b>                   | 40 à 60                       | 2 à 3, voire plus longtemps si la réponse est inadéquate                                       | 40 à 60                       | 2 à 3, voire plus longtemps si la réponse est inadéquate                                       |
| <b>Muscle psoas-iliaque et muscle profond avec atteinte neurovasculaire ou perte de sang considérable</b> |                               |                                                                                                |                               |                                                                                                |
| ▪ Initial                                                                                                 | 80 à 100                      | 1 à 2                                                                                          | 60 à 80                       | 1 à 2                                                                                          |
| ▪ Maintien                                                                                                | 30 à 60                       | 3 à 5, parfois plus longtemps en guise de prophylaxie secondaire au cours de la physiothérapie | 30 à 60                       | 3 à 5, parfois plus longtemps en guise de prophylaxie secondaire au cours de la physiothérapie |
| <b>SNC/tête</b>                                                                                           |                               |                                                                                                |                               |                                                                                                |
| ▪ Initiale                                                                                                | 80 à 100                      | 1 à 7                                                                                          | 60 à 80                       | 1 à 7                                                                                          |
| ▪ Maintien                                                                                                | 50                            | 8 à 21                                                                                         | 30                            | 8 à 21                                                                                         |
| <b>Gorge et cou</b>                                                                                       |                               |                                                                                                |                               |                                                                                                |
| ▪ Initiale                                                                                                | 80 à 100                      | 1 à 7                                                                                          | 60 à 80                       | 1 à 7                                                                                          |
| ▪ Maintien                                                                                                | 50                            | 8 à 14                                                                                         | 30                            | 8 à 14                                                                                         |
| <b>Tube digestif (gastro-intestinal)</b>                                                                  |                               |                                                                                                |                               |                                                                                                |
| ▪ Initiale                                                                                                | 80 à 100                      | 7 à 14                                                                                         | 60 à 80                       | 7 à 14                                                                                         |
| ▪ Maintien                                                                                                | 50                            |                                                                                                | 30                            |                                                                                                |
| <b>Rénale</b>                                                                                             | 50                            | 3 à 5                                                                                          | 40                            | 3 à 5                                                                                          |
| <b>Plaie profonde</b>                                                                                     | 50                            | 5 à 7                                                                                          | 40                            | 5 à 7                                                                                          |
| <b>Intervention chirurgicale (majeure)</b>                                                                |                               |                                                                                                |                               |                                                                                                |
| ▪ Préopératoire                                                                                           | 80 à 100                      |                                                                                                | 60 à 80                       |                                                                                                |
| ▪ Postopératoire                                                                                          | 60 à 80<br>40 à 60<br>30 à 50 | 1 à 3<br>4 à 6<br>7 à 14                                                                       | 40 à 60<br>30 à 50<br>20 à 40 | 1 à 3<br>4 à 6<br>7 à 14                                                                       |
| <b>Intervention chirurgicale (mineure)</b>                                                                |                               |                                                                                                |                               |                                                                                                |
| ▪ Préopératoire                                                                                           | 50 à 80                       |                                                                                                | 50 à 80                       |                                                                                                |
| ▪ Postopératoire                                                                                          | 30 à 80                       | 1 à 5, en fonction du type de procédure                                                        | 30 à 80                       | 1 à 5, en fonction du type de procédure                                                        |

**Tableau 6.** Taux maximal du facteur plasmatique suggéré et durée d'administration (sans restriction de ressources). [73]

| TYPE D'HÉMORRAGIE                                                                                         | HÉMOFILIE A                   |                                                                                     | HÉMOFILIE B                   |                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                           | TAUX SOUHAITÉ (UI/DL)         | DURÉE (EN JOURS)                                                                    | TAUX SOUHAITÉ (UI/DL)         | DURÉE (EN JOURS)                                                                |
| <b>Articulation</b>                                                                                       | 10 à 20                       | 1 à 2, voire plus longtemps, si la réponse est inadéquate                           | 10 à 20                       | 1 à 2, voire plus longtemps, si la réponse est inadéquate                       |
| <b>Muscle superficiel/ sans atteinte neurovasculaire (sauf le muscle psoas-iliaque)</b>                   | 10 à 20                       | 2 à 3, parfois plus longtemps si la réponse est inadéquate                          | 10 à 20                       | 2 à 3, parfois plus longtemps si la réponse est inadéquate                      |
| <b>Muscle psoas-iliaque et muscle profond avec atteinte neurovasculaire ou perte de sang considérable</b> |                               |                                                                                     |                               |                                                                                 |
| ▪ Initial                                                                                                 | 20 à 40                       |                                                                                     | 15 à 30                       |                                                                                 |
| ▪ Maintien                                                                                                | 10 à 20                       | 3 à 5, parfois plus longtemps en guise de prophylaxie au cours de la physiothérapie | 10 à 20                       | 5, parfois plus longtemps en guise de prophylaxie au cours de la physiothérapie |
| <b>SNC/tête</b>                                                                                           |                               |                                                                                     |                               |                                                                                 |
| ▪ Initiale                                                                                                | 50 à 80                       | 1 à 3                                                                               | 50 à 80                       | 1 à 3                                                                           |
| ▪ Maintien                                                                                                | 30 à 50<br>20 à 40            | 4 à 7<br>8 à 14                                                                     | 30 à 50<br>20 à 40            | 4 à 7<br>8 à 14                                                                 |
| <b>Gorge et cou</b>                                                                                       |                               |                                                                                     |                               |                                                                                 |
| ▪ Initiale                                                                                                | 30 à 50                       | 1 à 3                                                                               | 30 à 50                       | 1 à 3                                                                           |
| ▪ Maintien                                                                                                | 10 à 20                       | 4 à 7                                                                               | 10 à 20                       | 4 à 7                                                                           |
| <b>Tube digestif (gastro-intestinal)</b>                                                                  |                               |                                                                                     |                               |                                                                                 |
| ▪ Initiale                                                                                                | 30 à 50                       | 1 à 3                                                                               | 30 à 50                       | 1 à 3                                                                           |
| ▪ Maintien                                                                                                | 10 à 20                       | 4 à 7                                                                               | 10 à 20                       | 4 à 7                                                                           |
| <b>Rénale</b>                                                                                             | 20 à 40                       | 3 à 5                                                                               | 15 à 30                       | 3 à 5                                                                           |
| <b>Plaie profonde</b>                                                                                     | 20 à 40                       | 5 à 7                                                                               | 15 à 30                       | 5 à 7                                                                           |
| <b>Intervention chirurgicale (majeure)</b>                                                                |                               |                                                                                     |                               |                                                                                 |
| ▪ Préopératoire                                                                                           | 60 à 80                       |                                                                                     | 50 à 70                       |                                                                                 |
| ▪ Postopératoire                                                                                          | 30 à 40<br>20 à 30<br>10 à 20 | 1 à 3<br>4 à 6<br>7 à 14                                                            | 30 à 40<br>20 à 30<br>10 à 20 | 1 à 3<br>4 à 6<br>7 à 14                                                        |
| <b>Intervention chirurgicale (mineure)</b>                                                                |                               |                                                                                     |                               |                                                                                 |
| ▪ Préopératoire                                                                                           | 40 à 80                       |                                                                                     | 40 à 80                       |                                                                                 |
| ▪ Postopératoire                                                                                          | 20 à 50                       | 1 à 5, en fonction du type de procédure                                             | 20 à 50                       | 1 à 5, en fonction du type de procédure                                         |

**Tableau 7.** Taux maximal de facteur plasmatique suggéré et durée d'administration (avec de considérables restrictions de ressources. [73])



*Deuxième partie*  
*notre étude*





# *MATERIEL ET METHODES*



Nous rapportons dans ce travail le résultat d'une étude prospective et observationnelle menée au Centre de Traitement de l'Hémophilie (CTH) à l'hôpital d'enfants du CHU de Rabat-Salé sur 5 cas hémophiles suivis au sein de la formation, avec ses deux types A et B et ses différents degrés de sévérité, ayant eu une chirurgie sous couverture par des facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée et ce pendant une période s'étalant de Mai 2016 à Février 2017.

Le but de notre travail est de :

- Valider l'efficacité des facteurs à demi-vie prolongée en chirurgie
- Montrer l'impact de la cinétique dans la détermination des posologies pré et post-opératoires.
- Réduction de la dose totale
- Réduction de la durée d'hospitalisation



# *RESULTATS*





L'ensemble des résultats des 5 cas est regroupé dans un tableau récapitulatif (voir tableau 8).

Nous allons aborder dans ce qui suit en détail les différents cas étudiés, et les protocoles thérapeutiques suivis dans chaque type de chirurgie.

## CAS N° 1

Nous rapportons le cas de l'enfant M. E. H., âgé de 10 ans, premier d'une fratrie de 4 enfants (un garçon et deux filles bien portants), originaire de Chefchaouen et ayant pour antécédent familial une notion de consanguinité de premier degré. Son poids est de 30 Kg.

Il est suivi pour hémophilie A modérée (2%) depuis l'âge d'un an et demi découverte suite à une hémarthrose du genou droit.

Il a déjà présenté plusieurs épisodes d'hémarthrose des deux genoux dont deux traitées chirurgicalement : genou droit, à l'âge d'un an et demi et genou gauche, à l'âge de 8 ans compliqués d'une arthropathie hémophilique Grade IV d'Arnold.

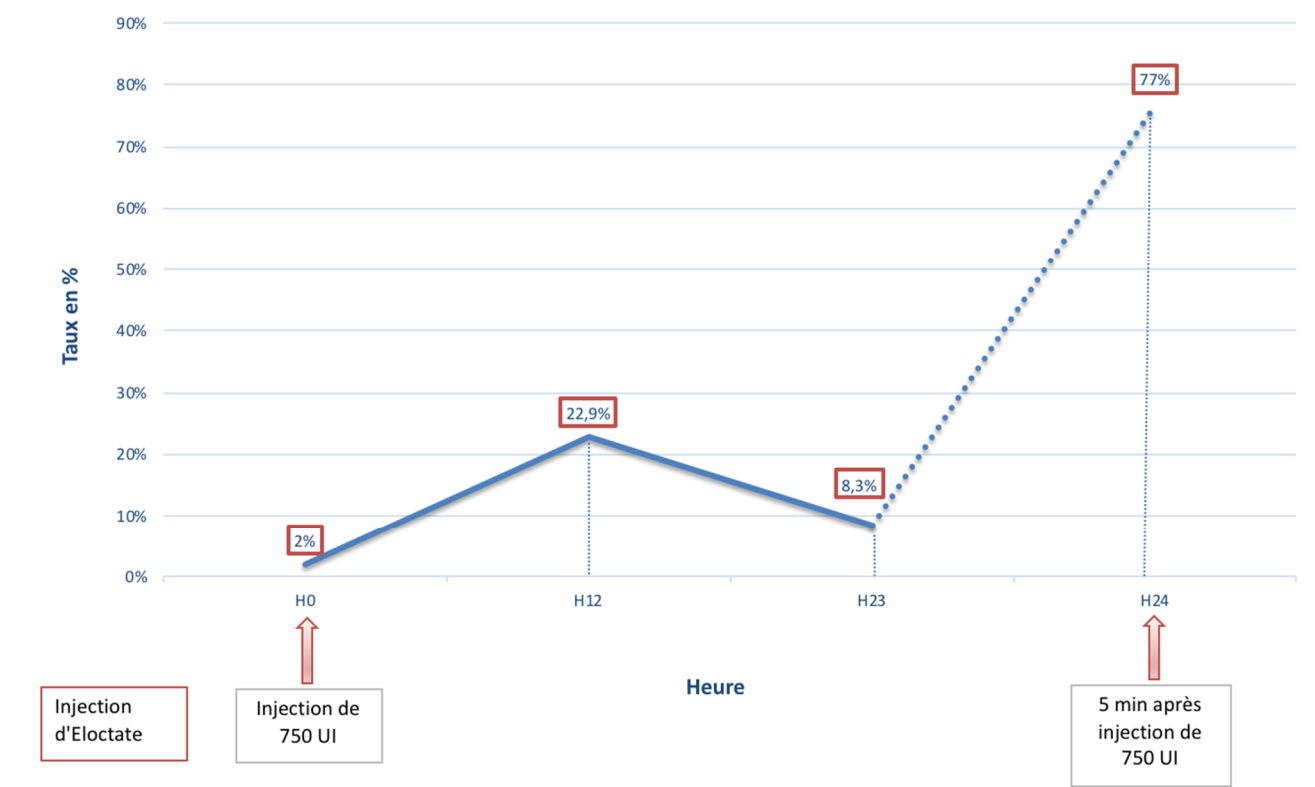
Il a été hospitalisé le 10/05/2016 pour circoncision.

Avant le geste chirurgical, il a eu une injection de facteur VIII à demi-vie prolongée : Eloctate à la dose de 25UI/kg soit 750 UI.

Une cinétique de facteur VIII a été réalisée à H12 du geste ( avec un taux égal à 22,9%) puis à H23 (8,3%) puis à H24 du geste, 5 minutes après la seconde injection ( 77%).

Il n'y a pas eu d'incidents ou de saignement notable en peropératoire ( $\leq$  1cc).

A H9 du geste un saignement a été noté, arrêté spontanément à H15.



**Figure 5.** Cinétique de l'activité du facteur VIII

Les injections d'Eloctate ont été poursuivies à la dose de 25UI/Kg/jr soit 750 UI durant l'hospitalisation pendant 07 jours puis 05 jours à l'hôpital du jour, avec une bonne évolution. Soit un nombre total de 13 injections de Facteur VIII.



**Photo 1.** Au 7<sup>ème</sup> jour après le geste opératoire, bonne évolution avec apparition d'une croute autour de la cicatrice.

**⇒ Au total : Injection d'ELOCTATE 9000UI soit 300UI/Kg, et durée d'hospitalisation de 6 jours (du 10/05/16 au 16/05/16).**

Le but de ce premier cas était de démontrer l'efficacité des injections de facteurs à demi-vie prolongée au rythme d'une injection par jour.

L'hospitalisation a été de 6 jours afin de réaliser la cinétique de facteur et de permettre la surveillance rapprochée du malade, dans le cadre de notre étude.

## CAS N° 2

Nous rapportons le cas de l'enfant K. A., âgé de 04 ans, 3<sup>ème</sup> d'une fratrie de 3 enfants (1<sup>er</sup> frère suivi pour hémophilie B et 2<sup>ème</sup> frère bien portant), originaire de Taza et ayant pour antécédents familiaux : un oncle maternel suivi pour hémophilie, pas de notion de consanguinité des parents.

Il est suivi pour hémophilie B modérée (2,4%) depuis l'âge de 9 mois, avec comme antécédents personnels :

- Hospitalisation pour blessure traumatique du palais avec saignement prolongé pendant 2jours il y a 12ans
- Hémarthrose du pouce droit il y a 2ans
- Hémarthrose du genou droit il y a 2mois
- Hématome du muscle droit antérieur gauche il y a une semaine
- Recherche d'inhibiteur négative
- Poids : 15Kg

Il a été hospitalisé pour cure chirurgicale d'une hernie inguino-scrotale avec circoncision programmée le 18/05/2016.



**Photo 2.** Patient présentant une hernie inguino-scrotale,  
et programmé pour cure + circoncision

Avant le geste chirurgical il a eu une injection de facteur IX à demi-vie prolongée : Alprolix à la dose de 66UI/kg soit 1000 UI.

Il n'y a pas eu d'incident peropératoire.



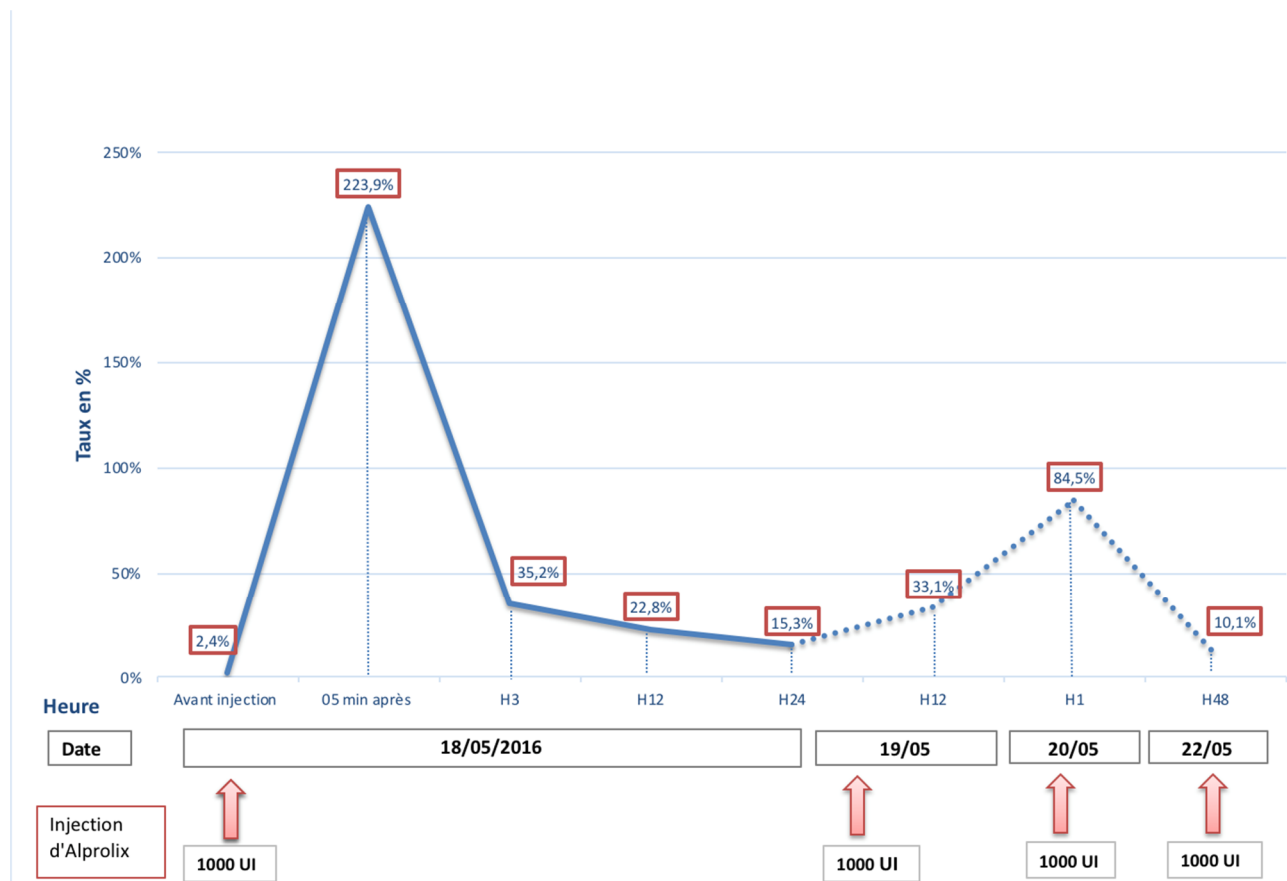
**Photo 3.** Hémostase excellente en peropératoire

L'évolution a été marquée par l'apparition d'un œdème scrotal très important à H20 du postopératoire. L'échographie testiculaire (19/05/16) a objectivé un hématome intrascrotal.



**Photo 4.** Hématome intrascrotal

Le protocole post opératoire s'est basé sur la poursuite des injections d'Alprolix à la dose de 1000UI toutes les 24heures pendant 3 jours puis toutes les 48 heures pendant 10 jours (5 doses). Soit un nombre total de 9 injections de facteur IX.



**Figure 6.** Monitoring du facteur IX

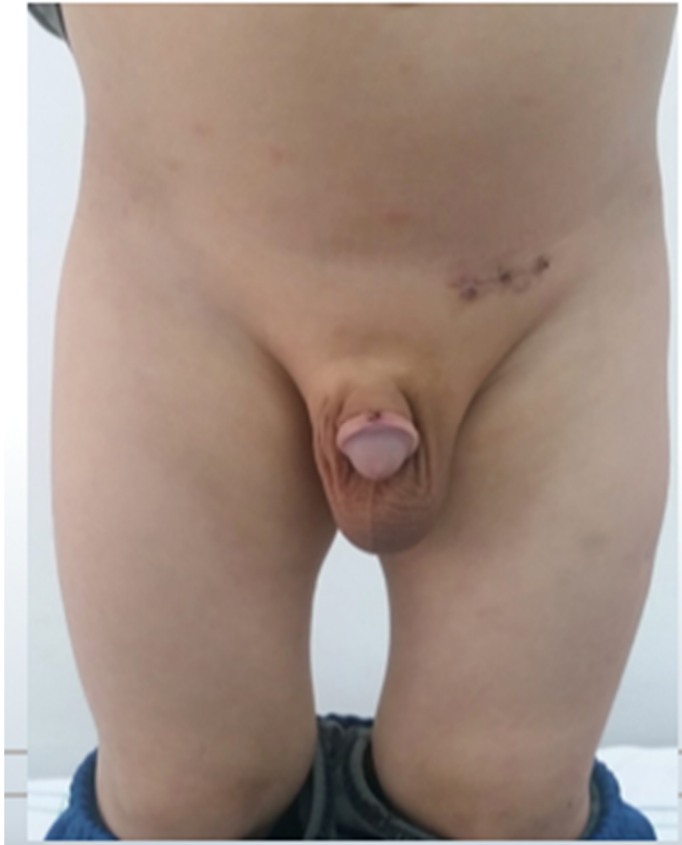
Le taux de récupération de facteur après 5 minutes est très augmenté, à 223,9 % (pour une dose de 66UI/Kg).

Le taux résiduel à H48 de l'injection est de 10%.

Le taux de facteur à H12 est de 30%.

L'échographie de contrôle (23/05/16) a montré une réduction du volume de l'hématome. Il n'y a pas eu d'autre saignement ultérieurement.





**Photo 5.** Très bonne évolution avec cicatrices propres

**⇒ Au total : injection d'Alprolix 8000 UI soit 500UI/Kg, et durée d'hospitalisation de 7 jours (du 18/05/2016 au 25/05/2016).**

### CAS N° 3

Nous rapportons le cas de l'adolescent B. H., âgé de 17 ans et suivi depuis son enfance pour hémophilie B sévère (0,4%), et recherche d'inhibiteur négative. Son poids est de 65 Kg.

Il présente un handicaps moteur depuis l'âge de 10 ans, avec arthropathie du genou droit et du genou gauche, un valgus et équinisme des deux pieds droit et gauche, et une rétraction tendineuse importante.



**Photo 6.** Photo montrant l'arthropathie invalidante du patient, avec valgus des pieds et rétraction tendineuse



**Photo 7.** Radiographies des membres inférieurs montrant une flexion des articulations des genoux, ainsi qu'un valgus des deux pieds

Il a été programmé pour une chirurgie le 10/06/2016, qui a été faite sous anesthésie générale, sous garrot, et sous couverture de facteur FIX à libération prolongée, comprenant :

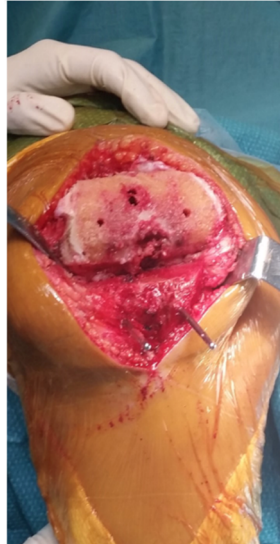
- Une prothèse totale du genou droit,
- Une ténotomie du tendon d'Achille droit,
- Une ténotomie du tendon fléchisseur de la jambe droite,
- Et une ténotomie du tendon d'Achille gauche pour préparer une prothèse totale du genou gauche.

Le protocole d'injections de facteur IX selon les recommandations internationales a été comme suit :

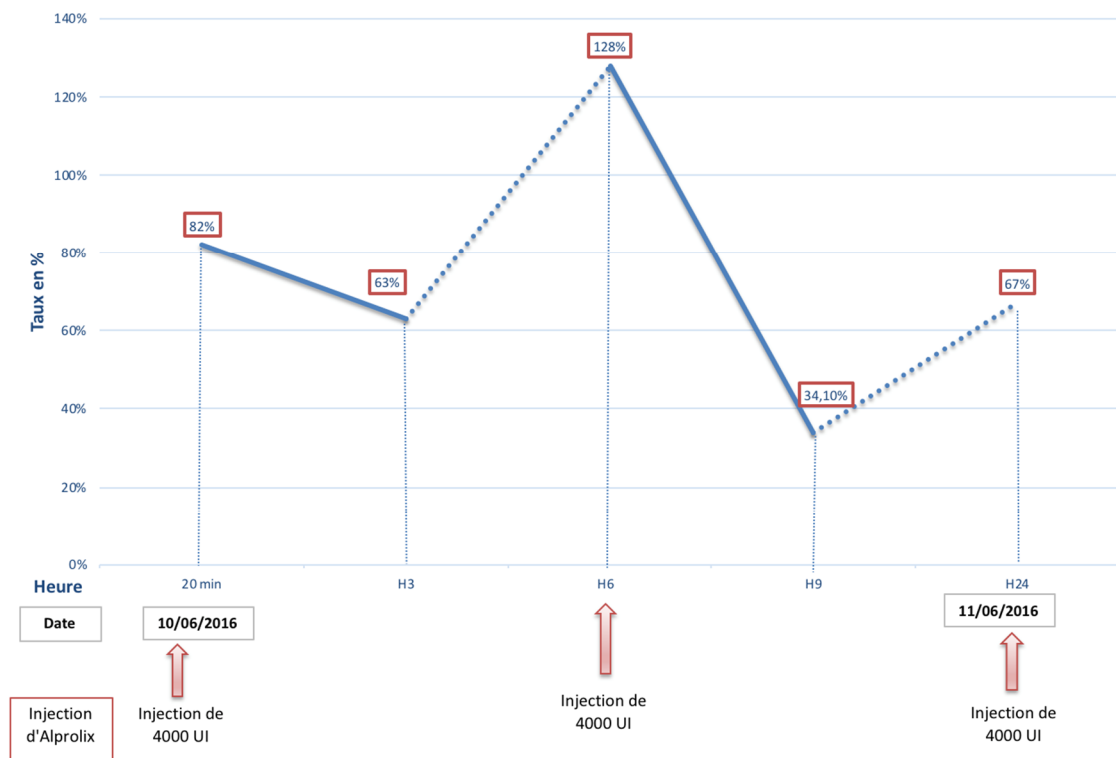
- En préopératoire : injection de 60 UI/Kg soit 4000 UI
- En per et post-opératoire :

3 doses de 4000 UI à H6 - H24 - H48

Puis 1 jour sur 2 pendant 1 mois, du fait de la kinésithérapie.



**Photo 8.** Hémostase très satisfaisante en peropératoire



**Figure 7.** Monitoring du facteur IX

Les suites post-opératoires ont été marquées par quelques épisodes de saignement suite aux séances de kinésithérapie qui a été débutée à J4.

La kinésithérapie a été d'abord passive pendant 10 jours puis active avec des séances d'électrostimulation et de massages.



**Photo 9.** Bonne évolution post-opératoire avec une bonne cicatrisation des plaies



**Photo 10.** Evolution après 10 mois du geste chirurgical, le patient arrive à se déplacer en s'aidant de béquilles

**⇒ Au total : injection d'Alprolix 60 000 UI soit 900 UI/Kg, et durée d'hospitalisation de 5 jours.**

## CAS N° 4

Nous rapportons le cas d'un adulte jeune I. E., âgé de 26 ans, suivi pour hémophilie A sévère (0,3%), et recherche d'inhibiteurs négative. Son poids est de 60 Kg.

Il présente une arthropathie des deux genoux droit et gauche et est sous prophylaxie tertiaire à la dose de 30 UI/Kg une fois par semaine de facteur VIII depuis deux ans.



**Photos 11-12.** Le patient présentant une arthropathie des deux genoux avec impotence fonctionnelle importante due aux rétractions tendineuses



**Photo 13.** Radiographies des genoux montrant une flexion irréductible

Il a été programmé pour prothèse totale des deux genoux le 28/02/2017, sous anesthésie générale et sous garrot.

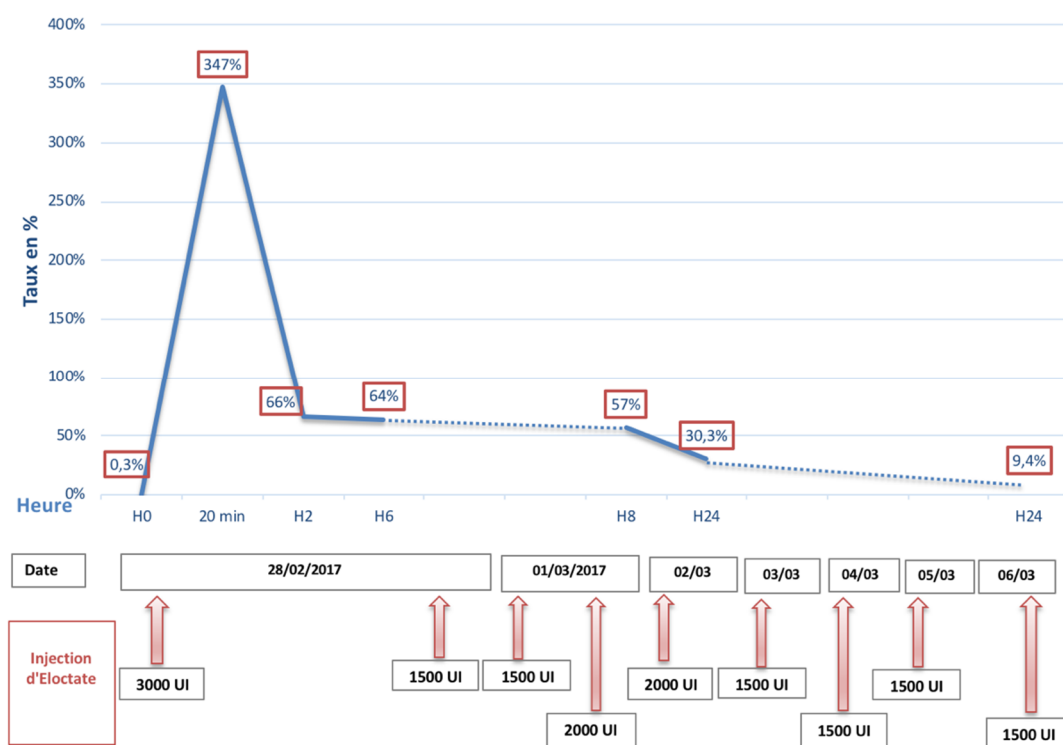
Le protocole d'injection de facteur VIII a été comme suit :

- En préopératoire 3000 UI soit 50 UI/Kg
- Puis FVIII 25 UI/ Kg à H8 - H16
- FVIII 30 UI/Kg H24 - H48
- FVIII 20 UI/Kg /j à partir de H72
- Depuis le 6 Mars soit J7 post-opératoire : 1500 UI 1j/ 2 soit 25 UI/Kg pendant 1 mois.





**Photo 14.** Hémostase jugée excellente après levée de garrot



**Figure 8.** Monitoring du facteur VIII



La mobilisation était précoce, dès J3 du post-opératoire par des séances de kinésithérapie d'abord passive puis active faite par le personnel hospitalier, et par le frère du patient lui-même hémophile, durant les week-end.

Les suites opératoires étaient simples.



**Photos 15-16.** Photos montrant le personnel hospitalier réalisant les séances de kinésithérapie au malade, ainsi que le frère du malade

⇒ **Au total, injection d'Eloctate : 36 900 UI soit 615 UI/Kg, et durée d'hospitalisation de 5 jours.**

## CAS N° 5

Nous rapportons le cas de l'adulte R.I., âgé de 16 ans, suivi pour hémophilie A sévère (0,6 %), et recherche d'inhibiteurs négative. Son poids est de 60 Kg.

Il a été programmé pour circoncision le 02/02/2017.

Il a bénéficié d'une injection de Facteur VIII à libération prolongé : Eloctate en préopératoire à la dose de 37 UI/Kg soit 2250 UI (3 x 750 UI).

Le protocole post-opératoire a reposé sur les injections de Facteur VIII à la dose de 2250 UI toutes les 48 heures pendant 6 jours soit 3 injections.

Les suites opératoires étaient simples, pas de saignement important en peropératoire ou en postopératoire.



**Photo 17.** A J3 du post-opératoire, cicatrice propre et pas de saignement notable

**⇒ Au total : injection d'Eloctate 9000 UI soit 150 UI/Kg, et durée d'hospitalisation d'un jour.**

| SUJET | TYPE D'HEMOPHILIE | TYPE DE CHIRURGIE                                                                                                         | AGE (en années) et POIDS (en Kg) | DOSE PRE-OPERATOIRE (en UI/Kg) | NOMBRE TOTAL D'INJECTIONS | DOSE TOTALE DE FACTEUR INJECTE (en UI/Kg) (et en UI totale) | QUALITE DE L'HEMOSTASE | DUREE D'HOSPITALISATION (en jours) |
|-------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| 1     | A modérée (2%)    | Circuncision                                                                                                              | 10 (30Kg)                        | 25                             | 13                        | 300<br><b>9000</b>                                          | Bonne                  | 6                                  |
| 2     | B modérée (2,4%)  | Circuncision + cure d'hernie inguino-scrotale                                                                             | 04 (15Kg)                        | 66                             | 9                         | 500<br><b>8000</b>                                          | Bonne                  | 7                                  |
| 3     | B sévère (0,4%)   | PTG droit et ténotomie du tendon d'Achille droit, du tendon fléchisseur de la jambe droite, et du tendon d'Achille gauche | 17 (65Kg)                        | 60                             | 19                        | 900<br><b>60 000</b>                                        | Très satisfaisante     | 5                                  |
| 4     | A sévère (0,3%)   | PTG bilatérale                                                                                                            | 26 (60Kg)                        | 50                             | 25                        | 615<br><b>36 900</b>                                        | Excellente             | 5                                  |
| 5     | A sévère (0,6%)   | Circuncision                                                                                                              | 16 (60Kg)                        | 37                             | 4                         | 150<br><b>9000</b>                                          | Excellente             | 1                                  |

**Tableau 8.** Tableau récapitulatif des cas de notre étude.



# *DISCUSSION*



La chirurgie chez l'hémophile a toujours été un acte délicat et redoutable pour le chirurgien et le clinicien. Mais depuis l'évolution des facteurs anti hémophiliques, le patient hémophile peut être considéré comme un patient normal tant que les taux de facteurs sont dans les fourchettes recommandées.

Notre étude a pour but de montrer à travers des cas cliniques colligés dans le centre de traitement de l'hémophilie de Rabat, le bénéfice de l'utilisation des nouveaux facteurs à demi-vie prolongée, en comparant nos résultats à d'autres études faites dans d'autres centres et avec des traitements similaires ou différents de ceux proposés au sein de notre formation.

Les 5 patients de notre étude sont âgés respectivement de 10 ans, 4 ans, 17 ans, 26 ans et 16 ans.

Dans la série de Thès et al [75] : l'âge des 5 patients ayant bénéficié d'une arthroplastie bilatérale des deux genoux était compris entre 23 et 39 ans (moyenne de 33,5). Ceux ayant bénéficié d'une arthroplastie différée des deux genoux (12) étaient âgés de 27 à 54 ans (moyenne de 37,2).

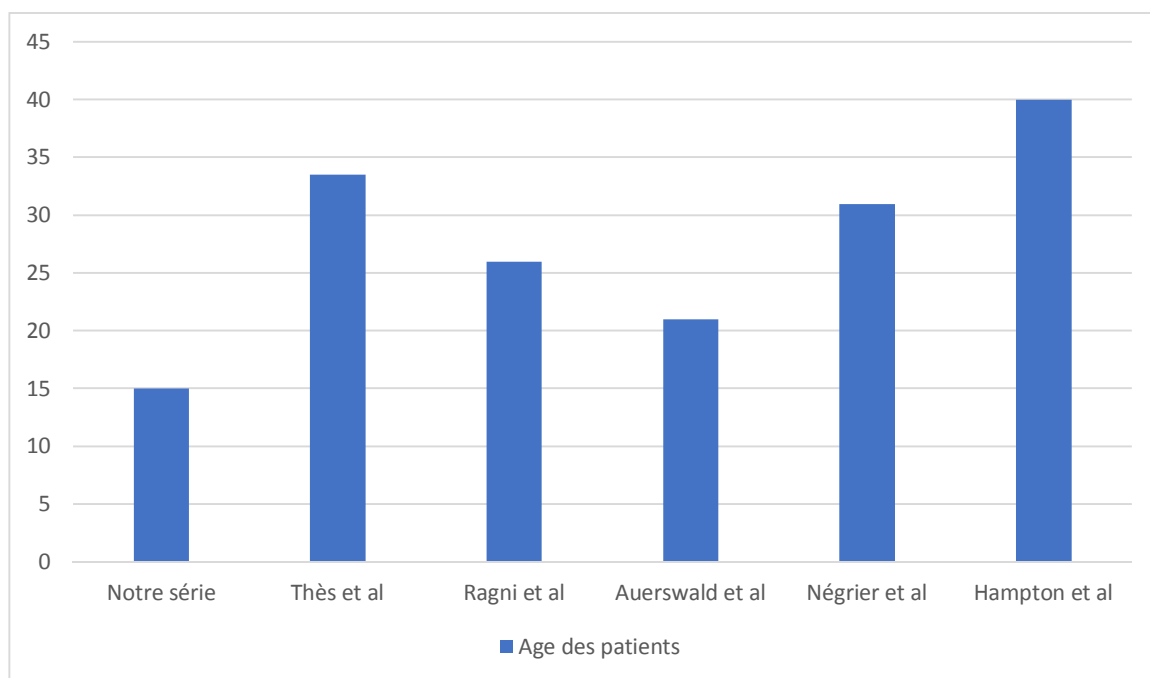
Dans la série de Ragni et al [76] : l'âge des patients inclus était compris entre 3 ans et 69 ans (moyenne de 26 ans).

Dans la série de Auerswald et al [77] : l'âge des patients inclus entre 8 ans et 34 ans (moyenne de 21 ans).

Dans la série de Négrier et al [78] : l'âge des patients inclus était de 5 ans à 57 ans (moyenne de 31 ans).

Dans la série de Hampton et al [79] : les patients étaient âgés de 15 ans à 66 ans (moyenne de 40 ans).

Le diagramme suivant montre les moyennes d'âge des patients inclus dans notre série et dans les séries des différents auteurs cités.



**Figure 9** . Diagramme montrant la moyenne d'âge des patients inclus dans les études

L'âge jeune des patients de notre étude est lié en premier lieu à la circoncision qui se fait dans notre société de façon systématique et à un âge très jeune.

En second lieu, ceci peut s'expliquer par l'arthropathie hémophilique qui s'installe précocement vu l'absence de traitement prophylactique des malades, ce qui nécessite une chirurgie orthopédique à un âge précoce.

Sur les 5 cas de notre travail, 2 patients sont porteurs d'une hémophilie A sévère, 1 patient porteur d'une hémophilie A modérée, 1 patient porteur d'une hémophilie B modérée, et 1 patient une hémophilie B sévère.

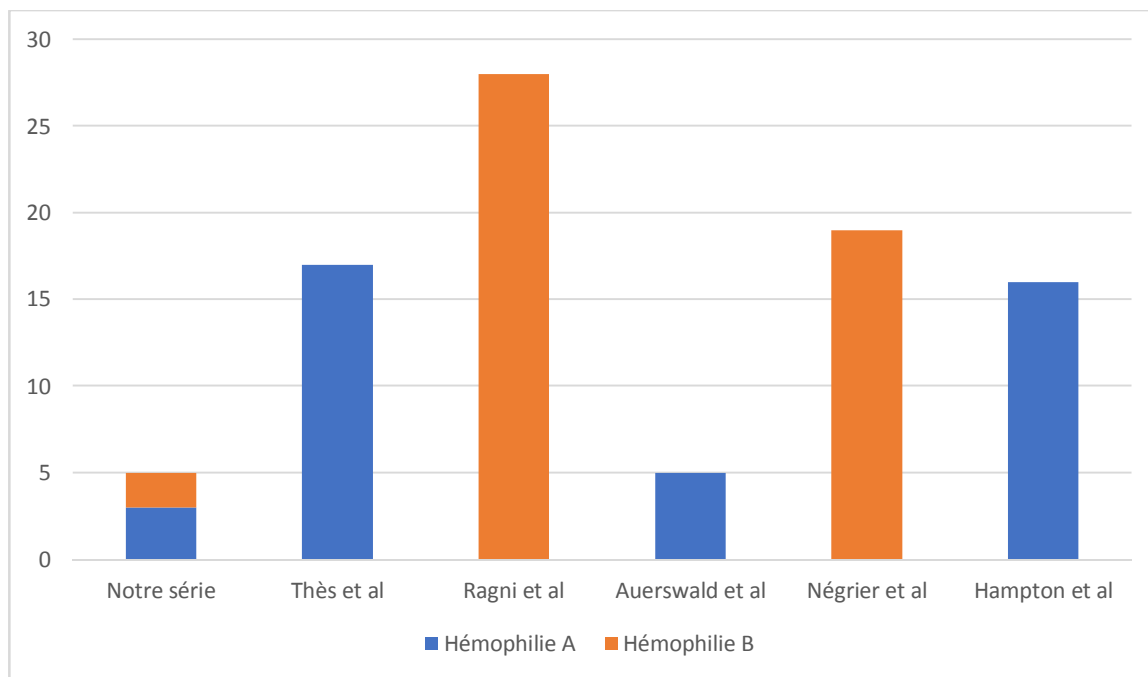
Dans la série de Thès et al, tous les patients inclus (17) avaient une hémophilie A sévère, et certains étaient porteurs d'inhibiteurs. [75]

Dans la série de Ragni et al, 28 patients ont été inclus dont : 17 porteurs d'une hémophilie B sévère, 6 porteurs d'une hémophilie B modérée, 3 porteurs d'une hémophilie B légère, et 2 femmes conductrices d'hémophilie B (avec un taux de Facteur IX à 0,28 U/ml). [76]

Dans la série de Auerswald, 5 patients ont été inclus, tous porteurs d'une hémophilie A sévère. [77]

Dans la série de Négrier et al, 19 patients ont été inclus, tous porteurs d'une hémophilie B modérée à sévère (taux de Facteur IX <2%). [78]

Dans la série de Hampton et al, 16 patients ont été inclus, tous porteurs d'une hémophilie A sévère. [79]

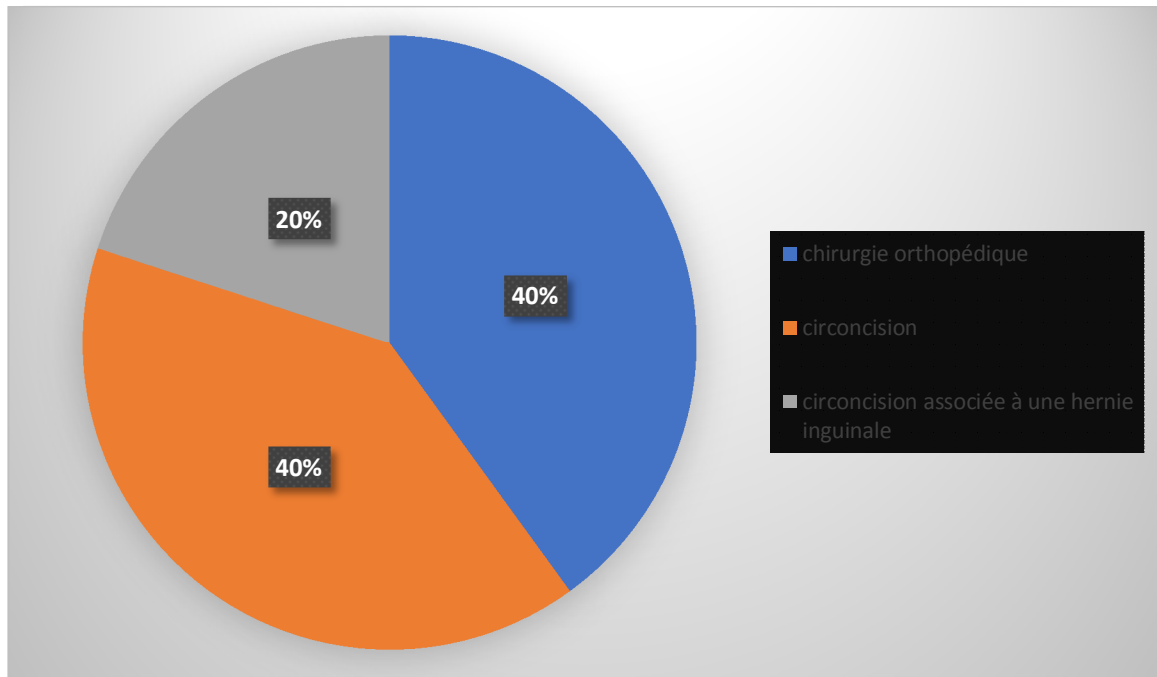


**Figure 10.** Diagramme montrant les types d'hémophilie dans chaque étude

Dans notre étude, 2 chirurgies étaient d'ordre orthopédique (une prothèse totale du genou, et prothèse bilatérale des deux genoux), les autres chirurgies étaient 3 circoncisions, dont une associée à une cure d'hernie inguino-scrotale.

Les chirurgies orthopédiques occupent une place importante dans la prise en charge de ces malades afin de remédier aux complications articulaires de la maladie hémophilique. Les autres chirurgies non orthopédiques sont très variables et dépendent de chaque cas.





**Figure 11** . Répartition des types de chirurgie dans notre série de cas

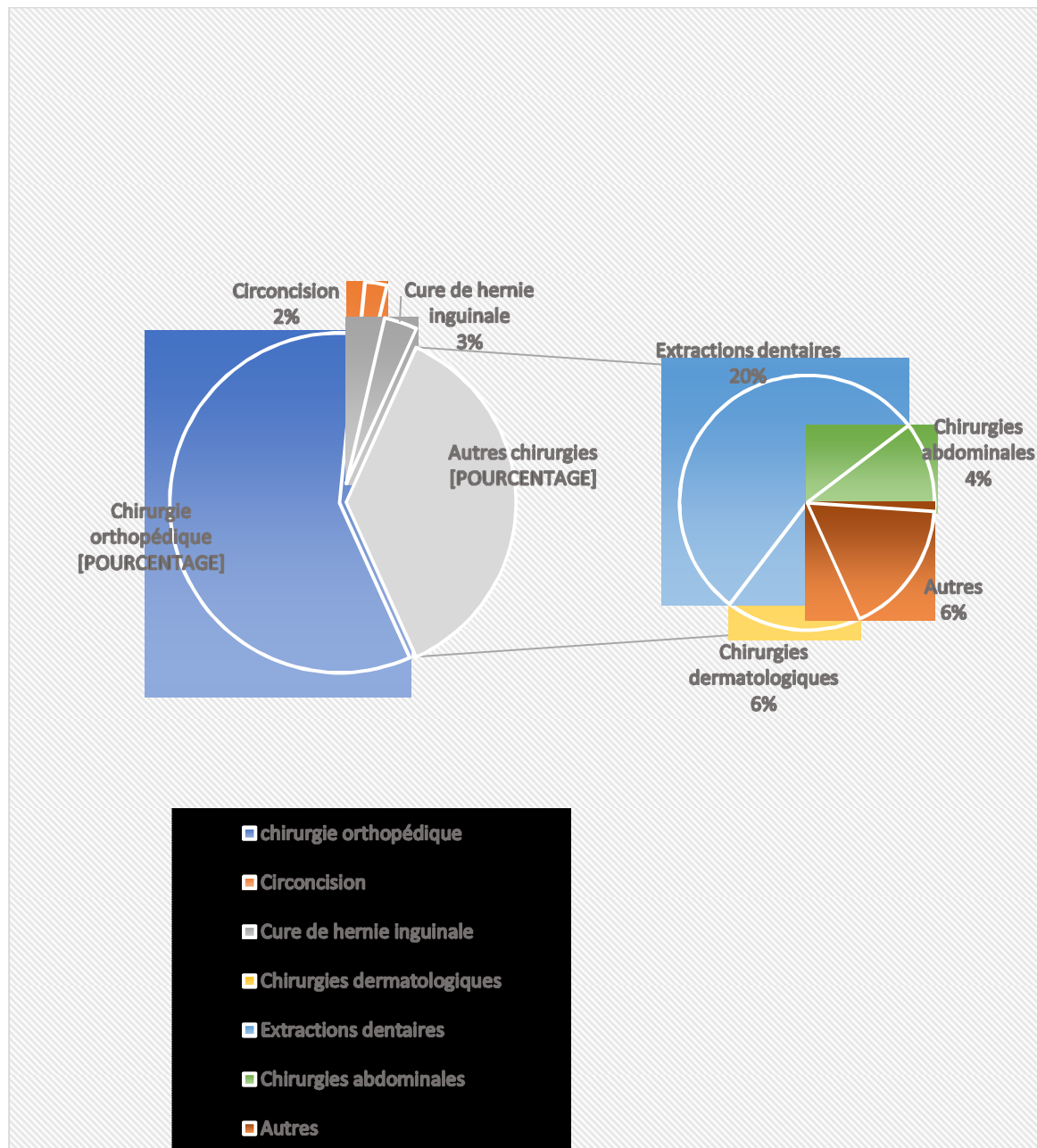
Dans la série de Thès et al, tous les patients ont subi une arthroplastie des genoux, le premier groupe ayant eu une arthroplastie bilatérale simultanée et le deuxième groupe deux arthroplasties différées. La kinésithérapie a été démarrée dès le premier jour du post opératoire, et les drains ont été enlevés à J5 du post opératoire. [75]

Dans la série de Ragni et al, 36 chirurgies ont été réalisées : 23 majeures comprenant : 11 de type orthopédique, 6 de chirurgie générale : 3 cures de hernie inguinale, une transplantation du foie, une splénectomie, un débridement musculaire et cutané, et 6 chirurgies dentaires. En plus de 13 chirurgies mineures incluant 7 extractions dentaires, 3 biopsies cutanées, 2 ongles incarnés et une vasectomie. [76]

Dans la série d'Auerswald, 5 chirurgies ont été réalisées : une ménisectomie, une extraction des 4 dents de sagesse, une fixation interne d'une fracture du coude, et 2 amygdalectomies et adénectomie. [77]

Dans la série de Négrier et al, 9 chirurgies orthopédiques ont été réalisées (8 prothèses totales de genoux, et une prothèse de cheville), ainsi que 12 chirurgies non orthopédiques : une double mastectomie, une résection endoscopique de la muqueuse gastro-intestinale, une excision d'un nævus pigmentaire, une ligature des hémorroïdes avec rectopexie, une rhinoplastie, 5 chirurgies dentaires, 2 circoncisions. [78]

Dans la série de Hampton et al, 17 chirurgies orthopédiques ont été réalisées incluant des synovectomies, des arthroplasties (dont remplacement de genoux, et un remplacement total de hanche), et des arthrodèses de cheville. Une chirurgie abdominale a été réalisée : laparotomie avec excision d'une pseudotumeur du psoas. [79]



**Figure 12.** Répartition des types de chirurgie dans les séries de la littérature

Dans notre étude, tous les patients ont été traités par facteur à demi-vie prolongée.

Les patients ayant une hémophilie A ont eu une injection préopératoire de facteur VIII à demi-vie prolongée (Eloctate) à la dose moyenne de 37 UI/Kg. Une dose totale moyenne de 9 000 UI a été injectée pour les circoncisions, et une dose plus importante (36 900 UI) a été nécessaire pour la chirurgie orthopédique.

Les patients ayant une hémophilie B ont eu une injection préopératoire de facteur IX à demi-vie prolongée (Alprolix) à la dose moyenne de 63 UI/Kg. Une dose totale de 8 000 UI a été injectée pour la circoncision, et une dose totale de 60 000 a été nécessaire pour la chirurgie orthopédique.

Les doses totales sont moindres que les autres séries où des facteurs anti hémophiliques standards ont été utilisés.

La durée de traitement a varié de 7 jours à 37 jours, soit une moyenne de 22 jours.

L'hémostase a été jugée bonne à excellente. Il y a eu une seule complication hémorragique, non sévère : un hématome scrotal, qui a régressé spontanément après 4 jours. Pas d'autres complications ont été notées, et le traitement était très bien toléré. Aucune transfusion sanguine n'a été nécessaire dans notre série de cas.

Dans la série de Thès et al, un total de 91,500 UI de facteur VIII (Advate) a été administré par patient du groupe ayant bénéficié d'une arthroplastie bilatérale simultanée. La durée d'hospitalisation pour ce même groupe a été de 24 jours (entre 21 et 26 jours). Il n'y a pas eu de complication infectieuse ou hémorragique majeure, et deux patients sur 5 ont nécessité une transfusion sanguine durant leur hospitalisation. [75]

Dans la série de Ragni et al, une dose moyenne totale de 385,800 UI de facteur IX recombinant (Benefix) a été administrée par patient, avec une injection préopératoire variant de 25 UI/Kg à 155 UI/Kg, suivie soit d'une perfusion continue de facteurs, soit d'injections discontinues. Une transfusion sanguine a été nécessaire dans 3 cas : 2 chirurgies orthopédiques et la transplantation hépatique. La période d'hospitalisation n'a pas été mentionnée dans cette étude. [76]

Dans la série d'Auerswald et al, la dose totale moyenne n'a pas été rapportée. Une injection de facteur VIII plasmatique (Beriate) a été faite en préopératoire de 30 UI/Kg à 50 UI/Kg, suivie d'une perfusion continue à la dose de 3 – 4 UI/Kg/h, des ajustements de doses ont été effectués en fonction des dosages de l'activité du facteur VIII. Aucune complication hémorragique ou infectieuse n'a été rapportée. [77]

Dans la série de Négrier et al, les opérations orthopédiques ont été précédées par une injection d'une dose de facteur IX recombinant à demi-vie prolongée (Alprolix) entre 46 et 128 UI/Kg, ce qui fait une moyenne de 87,2 UI/Kg. Sur 7 chirurgies des 9 chirurgies orthopédiques, l'injection post-opératoire a été administrée après 24h du geste opératoire. Le nombre moyen d'injections de facteur IX dans les 14 jours du post-opératoire a été de 7,4 (entre 6-12). La dose totale moyenne de facteurs injectés par patient sur 14 jours a été de 375,3 UI/Kg (entre 295.5–506.7UI/Kg). La majorité des patients avaient bénéficié d'un dosage de facteur tous les 2 jours pour maintenir le taux de facteur dans les normes recommandées. Pour les chirurgies mineures, le nombre d'injections administrées en post-opératoire était de 3 (entre 2 et 4), les patients sont revenus à leur schéma de prophylaxie dans les 14 jours suivant l'intervention. Les autres données sur les modalités de remplacement par facteur IX au cours des interventions mineures n'ont pas été rapportées. [78]

L'hémostase était jugée bonne à excellente pour toutes ces chirurgies. 2 patients sur les 8 qui ont subi une chirurgie orthopédique ont nécessité une transfusion de culots globulaires durant leur hospitalisation. La durée d'hospitalisation n'a pas été mentionnée.

Dans la série de Hampton et al, le FAH utilisé était le N8-GP (turoctocog alfa pegol) : facteur VIII glycopegylé ayant une demi-vie prolongée de 19h. Une dose préopératoire a été administrée à la dose moyenne de 57,5 UI/Kg (entre 49,1 et 86,2 UI/Kg). Un seul patient a nécessité une injection en per opératoire à la dose de 20,7 UI/Kg. 12 chirurgies ont nécessité une injection de FAH en postopératoire le jour de la chirurgie, à la dose moyenne de 32 UI/Kg. Entre 1-6 jours du post opératoire une dose moyenne de 35,5 UI/Kg a été administrée, et entre 7-14 jours une dose moyenne de 19,3 UI/Kg. La dose totale moyenne de facteur injecté était de 908 UI/Kg par patient. Des dosages de l'activité du FAH ont été faits afin d'ajuster les doses selon les recommandations de la WFH. Nombre moyen d'injections : 14,7.

L'hémostase a été jugée bonne à excellente pour 17 chirurgies, alors qu'elle a été jugée modérée pour une chirurgie : un remplacement total de hanche, chez un patient HVC et HIV positif, ayant une cirrhose hépatique en plus de plusieurs comorbidités. Il avait un taux de plaquettes <60000 le jour de l'opération. [79]

| Étude                  | TYPE D'HEMOPHILIE         | TYPE DE CHIRURGIE                    | DOSE PRE-OPERATOIRE ( en UI/Kg) | DOSE TOTALE DE FACTEUR INJECTE (en UI/Kg ou en UI totale) | FACTEUR ANTI HEMOPHILIQUE UTILISE |
|------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <u>Thès et al</u>      | A sévère                  | Arthroplastie des genoux             | -                               | 91 500 UI                                                 | Advate                            |
| <u>Auerswald et al</u> | A sévère                  | Divers                               | 30 à 50                         | -                                                         | Beriate                           |
| <u>Hampton et al</u>   | A sévère                  | Orthopédiques + chirurgie abdominale | 57,5                            | 908 UI/Kg                                                 | N8-GP (FAH à DVP)                 |
| <u>Ragni et al</u>     | B légère, modérée, sévère | Divers                               | 25 à 155                        | 385 800 UI                                                | Benefix                           |
| <u>Négrier et al</u>   | B modérée à sévère        | Divers                               | 87                              | 375,3 UI/Kg                                               | Alprolix                          |

**Tableau 9.** Tableau récapitulatif comparant les résultats des différentes études citées



# *CONCLUSION*





L'hémophilie est une maladie incurable, qui touche les sujets de sexe masculin, et dont le traitement reste substitutif. Ce dernier repose sur les injections de concentrés de facteurs anti-hémophiliques, permettant ainsi la réalisation de procédures chirurgicales.

Les résultats de notre étude nous ont permis de confirmer l'efficacité, la commodité et l'innocuité des nouveaux FAH à demi-vie prolongée. Ces derniers permettent de réduire le nombre d'injections, d'espacer le nombre de doses et de réduire la durée d'hospitalisation par rapport aux FAH standards.

De plus, les doses utilisées dans notre série de cas sont inférieures à celles des recommandations internationales, ce qui prouve que les protocoles thérapeutiques restent une prescription personnalisée à chaque patient.

Ce travail souligne donc le besoin d'études à plus large échelle afin de mieux définir les niveaux hémostatiques minimaux de thérapie de remplacement et la durée optimale du traitement.



*RESUMES*



# RESUME

## **Titre :**

Les facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée : place en chirurgie. A propos de 5 cas.

## **Auteur :**

Mlle. Soumaya HAMICH

## **Mots-clés :**

Hémophilie, Chirurgie, Facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée.

Grâce à l'avènement des facteurs anti-hémophiliques, la chirurgie est devenue possible chez les patients hémophiles. Ces FAH sont en continuelle évolution, les derniers conçus et ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont les FAH à demi-vie prolongée.

## **Objectifs :**

Démontrer et documenter l'efficacité des facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée en chirurgie.

## **Matériel et méthodes :**

Nous rapportons dans ce travail le résultat d'une étude prospective menée au Centre de Traitement de l'Hémophilie de Rabat sur 5 cas hémophiles suivis au sein de la formation, ayant eu une chirurgie sous couverture de facteurs anti-hémophiliques à demi-vie prolongée pendant une période s'étalant de Mai 2016 à Février 2017.

## **Résultats :**

Sur les 5 patients de l'étude, 3 avaient une hémophilie A et 2 une hémophilie B. Leur âge était compris de 04 à 26 ans. 2 parmi eux ont eu une chirurgie orthopédique, et les 3 autres une circoncision, dont une associée à une cure d'une hernie inguino-scrotale.

Pour les patients hémophiles A, la dose préopératoire moyenne de FAH à DVP était de 37 UI/Kg.

La dose totale de facteur a varié de 9000 UI (pour les circoncisions) à 36900 UI pour la prothèse de hanche.

Pour les patients hémophiles B, la dose préopératoire moyenne était de 63 UI/Kg. La dose totale de facteur a varié de 8000 UI (circoncision) à 60000 UI.

La qualité de l'hémostase a été jugée bonne à excellente, et la durée d'hospitalisation a été de 1 à 7 jours.

## **Conclusion :**

Les FAH à DVP étaient très bien tolérés et ont montré une excellente efficacité dans la gestion péri-opératoire des patients hémophile

# SUMMARY

**Title:**

The antihemophilic factors with extended half-life: its place in surgery. About 5 cases.

**Author:**

Miss Soumaya HAMICH

**Keywords :**

Hemophilia, surgery, antihemophilic factors with extended half-life.

Thanks to the advent of antihemophilic factors, surgery has become possible in patients with hemophilia. These AHF are in continuous evolution, the latest designed and having obtained the authorisation of the placing on the market are the AHF with extended half-life.

**Goals:**

To demonstrate and document the effectiveness of antihemophilic factors with extended half-life in surgery.

**Materials and Methods:**

We report in this work the result of a prospective study conducted at The Center of the Care and Treatment of Hemophilia in Rabat. It focused on 5 cases of patients with hemophilia we followed up with during the training. They had a surgery regulated by antihemophilic factors with extended half-life during a period spanning from May 2016 to February 2017.

**Results:**

Of the five patients of the study, three had hemophilia A and 2 hemophilia B; aged between 04 to 26 years old. Two among them have had an orthopedic surgery, whereas the other three had circumcisions, including one associated with a cure of an inguinoscrotal hernia.

For patients with hemophilia A, the preoperative dose average of AFH to EHL was 37 IU/kg. The total dose of factor has varied from 9000 IU (for the circumcisions) to 36900 IU for the hip prosthesis.

For patients with hemophilia B, the preoperative dose average was 63 IU/kg. The total dose of factor has varied from 8000 IU (circumcision) to 60000 IU.

The quality of the haemostasis was considered good to excellent, and the duration of hospitalization was 1 to 7 days.

**Conclusion:**

The AHF with extended half-life were very well tolerated and showed an excellent efficiency in the perioperative management for hemophilia patients.

## الملخص

**العنوان:** مكانة العوامل المضادة للناعور ذات العُمُر النّصفيّ المديد في الجراحة: بصدد خمس حالات.

**المؤلفة:** سمية حميش.

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

أصبحت الجراحة ممكنة للمرضى المصابين بالناعور بفضل مجيء العوامل المضادة للناعور التي تتطور بشكل مستمر، حيث رخص للتسويق لآخر تصميم ألا وهو مضادات الناعور ذات العمر النصفى المديد.

**الأهداف:**

توضيح وتوثيق فعالية مضادات الناعور ذات العمر النصفى المديد في الجراحة.

**الوسائل والمنهجيات:**

نقدم في هذا العمل نتائج دراسة استباقية أنجزت بمصلحة علاج الناعور بالرباط على خمس حالات من المرضى المصابين بالناعور يتم تتبعهم بالمصلحة، وخضعوا لجراحة تحت العوامل المضادة للناعور ذات العمر النصفى المديد، خلال مدة امتدت من مايو 2016 إلى فبراير 2017.

**النتائج:**

من بين 5 مرضى في هذه الدراسة، كان هناك 3 أشخاص مصابين بالناعور (أ) و شخصين مصابين بالناعور (ب). تراوحت أعمارهم بين 4 سنوات و 26 سنة. خضع مريضين لجراحة تقويم العظام، بينما خضع الثلاثة الآخرين للختان، كان واحد منهم مرتبطا بعلاج فتق أُرْبِيّ صَفْنِيّ.

أعطيت جرعة سابقة للجراحة من 37 وحدة عالمية للكيلوغرام من العوامل المضادة للناعور ذات العمر النصفى المديد بالنسبة للمرضى المصابين بالناعور (أ)، حيث تراوحت الجرعة الكلية من 9000 وحدة عالمية بالنسبة للختان، إلى 36900 وحدة عالمية بالنسبة لبدلة الورك. وأعطيت جرعة سابقة للجراحة من 63 وحدة عالمية للكيلوغرام بالنسبة للمرضى المصابين بالناعور (ب)، بحيث تراوحت الجرعة الكلية بين 8000 إلى 60000 وحدة عالمية بالنسبة للختان.

صنفت جودة الإرقاء من جيدة إلى ممتازة، وتراوحت مدة الاستشفاء من يوم إلى سبعة أيام.

**الخلاصة:**

كانت مضادات الناعور ذات العمر النصفى جيدة التحمل، وأبانت عن فعالية ممتازة في تدبير الفترة المحيطة بجراحة مرضى الناعور.



# *BIBLIOGRAPHIE*



- [1] **Azfar-e-Alam Siddiqi, Shahul H. Ebrahim, Soucie J., Parker S., Atrash H.** Burden of disease resulting from hemophilia in the US. American Journal of Preventive Medicine. 2010, 38(4S); S482-8.
- [2] **Bolton-Maggs, P.H.** Haemophilia--paucity of evidence, ways forward? Blood Coagulation Fibrinolysis. 2003, 14 Suppl 1: S7-9.
- [3] **Guérois C.** L'hémophilie aujourd'hui. Kinesithérapie Rev. 2009. 88: 32-6.
- [4] **DiMichele D, Neufeld EJ.** Hemophilia. A new approach to an old disease. Hematology Oncology Clinics of North America. 1998. 12 :1315–44.
- [5] **Konkle BA, Josephson NC, Nakaya Fletcher SM, Thompson AR.** Hemophilia B. In: **Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, Stephens K**, editors. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2011.
- [6] **Cheryl Brower**, Arthur Thompson, Hemophilia B, GeneReviews, 8 avril 2008.
- [7] **Landoulsi, Blois Marie Christine.** Recombinaison entre le site fragile Xq27 et le gène du facteur IX. Recombinaison entre le site fragile Xq27 et le gène du facteur IX. American Journal of Human Genetics. 1985. 28 : 201-5.
- [8] **Alexandra Doncarli, Virginie Demiguel, et al.** Premier état des lieux de suivi de la population hémophile en France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 10 oct 2006. 39 : 291-4.

- [9] **Ludalam CA, Passi KJ.** A framework for genetic service provision for Haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2005. **11:145-63.**
- [10] **Pierce GF, Lillicrap Di Pipe,** Vandendriessche. La thérapie génique, les facteurs de coagulation et de bio ingénierie: nouvelles technologies pour le traitement de l'hémophilie. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007,5:901-6.
- [11] **Kessler CM, Goldman L.** Hemorrhagic disorders : coagulation factor deficiencies. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia. Elsevier. 2007. chap 180.
- [12] **Frédéric Bauduer.** Histoire de l'hémophilie et de ses traitements, préfacée par Meyer-Michel Samama. Bayer Schering Pharma. 2003. 1-40
- [13] **Ingram GI.** The history of haemophilia. *Journal of Clinical Pathology*. 1976. 29: 469-79.
- [14] **History of blood transfusion.** <http://www.news-medical.net/health/History-of-Blood-Transfusion.aspx>. Accessed June 2012
- [15] **Stockholm Plant.** <http://www.octapharma.com/en/about-octapharma/safety-quality/plants/Stockholm-plant.html>. Accessed June 2012.
- [16] **Edsall, J. T.** Edwin Joseph Cohn: Biographical Memoir. National Academy of Sciences. Washington D.C. 1961. 48-84.



- [17] **Oldenburg J.** Haemophilia care then, now and in the future. Hemophilia. 2009. 15: 2-7.
- [18] Hemophilia – a timeline. [www.wfh.org](http://www.wfh.org). 2003. Accessed June 2012.
- [19] **Casper CK.** Surgical operation in hemophilia B. Use of factor IX concentrate. Calif Med. 1970. 113:4-8.
- [20] 50 years in hematology. Research that revolutionized patient care. American society of hematology. 2008. <http://www.Hematology.org/Publications/50-Years-in-Hematology/4323.aspx>. Accessed June 2012.
- [21] **Kurachi K.** Isolation and characterization of cDNA coding for human factor IX. Proceedings of the National Academy of Sciences. USA. 1982. 79:6461-4.
- [22] **History of hemophilia.** [www.Hemophilia-Information.com](http://www.Hemophilia-Information.com). Accessed June 2012.
- [23] Development of treatments. [www.Hemophilia.co.uk](http://www.Hemophilia.co.uk). Accessed June 2012.
- [24] **Manco-Johnson MJ.** Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007. 357: 535-44.
- [25] **Biogen Idec and Swedich orphan** Biovitrium announce decision to advance long-lasting hemophilia A therapy into registrational trial. Biogen idec Press Release. July 9, 2010.

- [26] **High KA.** Gene therapy for haemophilia: a long and winding road. J Thromb Haemost. 2011. 9(Suppl 1): 2-11.
- [27] **Elalamy I., Depasse F., Gerotziafas G., Samama M.M.** Physiologie de l'hémostase Hémorragies et Thromboses, du diagnostic au traitement. Paris. Masson. 2009 ; 3-13.
- [28] **Elalamy I., Samama M.M.** Physiologie de l'hémostase. EMC – Angéiologie. 19- 0100. 2001. 1-6.
- [29] **Furie B., Furie C.** In vivo thrombus formation . J Thromb Haemost. 2007. 5 (suppl1): 12-17.
- [30] **Furie B.** Pathogenesis of thrombosis. Hematology. American society of Hematology. Educational Program book. 2009. 8-255.
- [31] **Horellou M.H., Flaujac C., Conard J., Samama M.M.** Hémostase : Physiologie et principaux tests d'exploration. Traité de médecine vasculaire. Paris. Elsevier-Masson. 2010 ; 61-71.
- [32] **Richard B.** Physiologie de la coagulation. 2013.
- [33] **Schved J. F.** Physiologie de l'hémostase. Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes. MB7- H3-Hémostase. 2007. 1-6.
- [34] **Schved J.F.** L'hémostase. Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion (ADHT). 2013.
- [35] **Ditisheim S., Goossens N., Spahr L., Hadengue A.** Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. Rev Med Suisse. 2012. 8(352): 1652-6.
- [36] **Wikipédia,** l'encyclopédie libre. Coagulation sanguine. URL : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation\\_sanguine](http://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine)

- [37] **Shen, B. W., Spiegel, P. C., Chang, C.-H., Huh, J.-W., Lee, J.-S., Kim, J., Kim, Y.-H., and Stoddard, B. L.** The tertiary structure and domain organization of coagulation factor viii. *Blood*. 2008. 111(3): 1240–7.
- [38] **Ebberink, E. H., Bouwens, E. A., Bloem, E., Boon-Spijker, M., Van den Biggelaar, M., Voorberg, J., Meijer, A. B., and Mertens, K.** Factor viii/v c-domain swaps reveal discrete c-domain roles in factor viii function and intracellular trafficking. *Haematologica*. 2017. 102(4): 686–94.
- [39] **Anson, D., Choo, K., Rees, D., Giannelli, F., Gould, K., Huddleston, J., and Brownlee, G.** The gene structure of human anti-haemophilic factor ix. *The EMBO journal*. 1984. 3(5): 1053–60.
- [40] **Simioni, P.** Factor ix polypeptide mutant, its uses and a method for its production. 2016. US Patent 9,249,405.
- [41] **LEROY J. - POTRON G. - SAMAMA M. - GUILLIN M.C. - TOBELEM G.** *Hémostase et thrombose* - 4e Ed. 1994. La Simarre Ed. Joué-lès-Tours.
- [42] **JONES P.** *L'hémophilie et la vie*. 1992. Ed Frison Roche. Paris.
- [43] **Bossard D, Carrillon Y, Stieltjes N, et al.** Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2008. 14(Suppl. 4) : 11–9.
- [44] **Valentino LA.** Blood-induced joint disease : the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost*. 2010. 8(9) : 1895–902.

- [45] **Pergantou H, Matsinos G, Papadopoulos A, et al.** Comparative study of validity of clinical, X-ray and magnetic resonance imaging scores in evaluation and management of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2006. 12(3) : 241–7.
- [46] **Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al.** Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007. 357(6) : 535–44.
- [47] **Llinás A.** Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010. 16(Suppl 5):121.
- [48] **Rodriguez-Merchan EC.** Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010 Feb. 6(1): 37-42.
- [49] **Roosendaal G, Jansen NW, Schutgens R, et al.** Haemophilic arthropathy : the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia*. 2008. 14(Suppl. 6) : 4–10.
- [50] **Ng WH, Chu WC, Shing MK, et al.** Role of imaging in management of hemophilic patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005. 184(5) : 1619–23.
- [51] **Mingozzi F. Ka haute.** Therapeutic in vivo gene transfer for genetic disease using AAV: Progress and Challenges. *Nat rev Genet*. 2011. 12:341-55.
- [52] **Stonebraker JS, Bolton-Maggs.** Study of the variation in the reported hemophilia B, Prevention around the World. 2012. 18(3):e91-4.

- [53] **Manco johnson MJ, Abshire TC, Shapiro.** Prophylaxes versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with sever hemophilia. N Engl Med. 2007. 357:535-44.
- [54] **Boehlen.F, Noger.** Hemophilie. Med Suisse. 2008. 328-35.
- [55] **Van den Berg HM, Dunn A.** Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the hemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. 2006. 12 Suppl 3:159-68.
- [56] **J,F. Schved.** Traitements de l'hémophilie. EMC Elsevier Masson SAS. Paris. Hématologie. 2009. 13-021-B-20.
- [57] **Bohn RL, Colowick AB, Avorn J.** Probabilities, costs and outcomes: methodological issues in modelling haemophilia treatment. Haemophilia. 1999. **5** : 374-7.
- [58] **Carlsson M, Berntrop E, Björkman S, Lethagen S, Ljung R.** Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. Haemophilia. 1997. **3** : 96–101.
- [59] **Powell, J., et al.** Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. Thromb Haemost. 2012. **108**(5): p. 913-22.
- [60] **Mei, B., et al.** Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. Blood. 2010. **116**(2): p. 270-9.

- [61] **Dumont, J.A., et al.** Prolonged activity of a recombinant factor VIII-Fc fusion protein in hemophilia A mice and dogs. *Blood*. 2012. **119**(13): p. 3024-30.
- [62] **Collins, P .W ., et al.** Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J Thromb Haemost*. 10(11):2305-12
- [63] **Peters, R.T., et al.** Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*. **115**(10): p. 2057-64.
- [64] **ELOCTA**. Monographie de produit.
- [65] **ELOCTA**. Monographie de produit. p.5.
- [66] **ALPROLIX**. Monographie de produit.
- [67] **Roberts HR, Eberst ME.** Current management of hemophilia B. *Hematol/Oncol Clin North Am*. 1993. 7: 1269–80.
- [68] **Batorova A, Martinowitz U.** Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol*. 2000. 110(3):715-20.
- [69] **Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al.** European Haemophilia erapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009. 15(3):639-58.
- [70] **Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al.** In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2010. 8(10):2224-31.

- [71] **Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A.** Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin romb Hemost.* 2005. 31(5):538-43.
- [72] **Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al.** Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia.* 2009. 15(1):227-39.
- [73] **Rickard KA.** Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 1995. 1(S1):8–13
- [74] **V. S. BLANCHETTE, N. S. KEY, L. R. LJUNG, M. J. MANCO-JOHNSON, H. M. VAN DEN BERG and A. SRIVASTAVA, FOR THE SUBCOMMITTEE ON FACTOR VIII, FACTOR IX AND RARE COAGULATION DISORDERS.** Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014. 12: 1935–1939.
- [75] **Thès et al.** Simultaneous bilateral total knee arthroplasty in severe hemophilia: A retrospective cost-effectiveness analysis. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* volume 101. 2015. 147–150 .
- [76] **M. V. RAGNI et al.** Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia.* 2002. 8: 91–97.
- [77] **Auerswald G, et al,** Prospective study of continuous infusion with Beriate® P in patients with severe haemophilia A undergoing surgery – a subgroup analysis, *Thrombosis Research.* 2014. Volume 134 , S43 - S47

- [78] **Négrier, C., Abdul Karim, F., Lepatan, L. M., Lienhart, A., López-Fernández, M. F., Mahlangu, J., Pabinger, I., Li, Y., Wolko, D., Voigt, C., Jacobs, I. and Santagostino, E.** Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016. 22: e259–e266.
- [79] **Hampton, K., Chowdary, P., Dunkley, S., Ehrenforth, S., Jacobsen, L., Neff, A., Santagostino, E., Sathar, J., Takedani, H., Takemoto, C. M. and Négrier, C.** First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2017. 23: 689–696.



## *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 الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

**مكانة العوامل المضادة للناعور  
ذات العمر النصفى المديد فى الجراحة  
بصدد خمس حالات**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة: سمية حميش**

المزادة فى 10 نونبر 1991

طبية داخلية بالمركز الاستشفائى الجامعى ابن سينا بالرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه فى الطب**

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

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: رضوان أبوقال

مشرف

أستاذ فى الإنعاش الطبى

السيد: محمد الخرساني

أستاذ فى طب الأطفال

السيد: فؤاد الطيبى

أستاذ فى جراحة الأطفال

السيد: كمال الدغمي

أستاذ فى علم الدم السريرى

السيدة: أمينة كيلى

أستاذة فى طب الأطفال

أعضاء