

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HEMOPHILIE

**Centre de Référence Hémophilie et autres déficits
constitutionnels en protéines de la coagulation**

2019

Version n° 3

Sommaire

1 - Introduction	8
2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins	8
3 - Diagnostic et évaluation initiale	9
3.a Objectifs	9
3.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination et organisation du CRH)	9
3.c Circonstances de découverte	9
3.c.i Symptomatologie hémorragique	9
3.c.ii Dépistage familial avec antécédents familiaux connus	10
3.c.iii Découverte fortuite	10
3.d Diagnostic	10
3.d.i Diagnostic biologique	10
3.d.i.1 Dépistage de l'hémophilie par la mesure du TCA	10
3.d.i.2 Diagnostic biologique de l'hémophilie	11
3.d.i.3 Diagnostic biologique de l'hémophilie A	11
3.d.i.3.1 Diagnostic différentiel de l'hémophilie A	12
3.d.i.4 Diagnostic biologique de l'hémophilie B	12
3.d.i.4.1 Diagnostic différentiel de l'Hémophilie B	12
3.d.ii Evaluation du type et de la sévérité de l'hémophilie	12
3.d.III Annonce du diagnostic et information du patient	13
3.e.i Diagnostic génétique	14
3.e.ii Enquête familiale et conseil génétique	15
4 - Prise en charge thérapeutique	15
4.a Objectifs	15
4.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	16
4.c Outils thérapeutiques	16
4.c.i Facteurs anti-hémophiliques	16
4.c.i.1 FVIII	16
4.c.i.2 FIX	20
4.c.ii Agents by-passant et emicizumab	23
4.c.iii Traitements non spécifiques, traitements annexes	26
4.c.iii.1 Acide tranexamique	26
4.c.iii.2 Desmopressine	27
4.c.iii.3 Hémostatiques d'appoint	28
4.c.iii.4 Antalgiques	29
4.c.iv Dispositif médical nécessaire à l'administration des médicaments	29
4.c.v Kinésithérapie	30
4.c.v.1 Kinésithérapie préventive	31
4.c.v.2 Kinésithérapie curative	31
4.c.v.2.a Prise en charge des hémarthroses	31
4.c.v.2.b Prise en charge des hématomes	32
4.d Complications des traitements	33

4.d.i Apparition d'inhibiteurs	33
4.d.ii Allergie	34
4.d.iii Syndrome néphrotique	35
4.d.iv Complications infectieuses	35
4.d.iv.1 Infection par le VIH	35
4.d.iv.2 Infection par le VHC	35
4.d.v Manifestations thrombotiques	36
4.d.vi Microangiopathie thrombotique	36
4.e Modalités et suivi des traitements spécifiques	36
4.e.i Traitement à la demande	36
4.e.i.1 Hémophile sévère sans inhibiteur	36
4.e.i.2 Hémophile modéré à mineur sans inhibiteur	39
4.e.i.3 Hémophile avec inhibiteur	39
4.e.ii Prophylaxie	40
4.e.ii.1 Hémophile sévère sans inhibiteur	40
4.e.ii.1.a Modalités de mise en place et de réalisation en pédiatrie	40
4.e.ii.1.b Modalités de mise en place et de réalisation chez l'adulte	42
4.e.ii.1.c Modalités de surveillance	42
4.e.ii.2 Hémophile modéré à mineur sans inhibiteur	42
4.e.ii.3 Hémophile avec inhibiteur	43
4.e.iii Tolérance immune	44
4.f Suivi biologique des traitements	47
4.f.ii Dépistage et titrage d'un inhibiteur	47
4.f.iii Etudes pharmacocinétiques	47
4.f.iv Surveillance biologique d'un patient hémophile traité	48
4.f.iv.1 Hémophile A substitué	48
4.f.iv.2 Hémophile B substitué	48
4.f.iv.3 Hémophile avec inhibiteurs	49
5 - Suivi clinique	49
5.a Objectifs	49
5.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	49
5.c Rythme des visites	50
5.d Contenu des visites	50
5.d.i En pédiatrie	51
5.d.i.1 Suivi clinique	51
5.d.i.2 Suivi biologique	51
5.d.i.3 Education thérapeutique	51
5.d.ii Chez l'adulte	52
5.d.ii.1 Suivi clinique	52
5.d.ii.2 Suivi biologique	52
5.d.ii.3 Education thérapeutique	52
5.e Accidents hémorragiques	52
5.e.i Introduction	52
5.e.ii Hémarthroses	53
5.e.iii Hématomes	55
5.e.iii.1 Hématomes superficiels	55
5.e.iii.2 Hématomes profonds	55
5.e.iii.2.a Hématomes musculaires	55
5.e.iii.2.b Hématomes abdominaux	57
5.e.iii.2.c Pseudotumeur	58
5.e.iii Héorragies muqueuses	58
5.e.iii.1 Épistaxis	58
5.e.iii.1 Cavité buccale	59
5.e.iii.3 Hémorragie digestive	60

5.e.iii.4 Hématurie	61
5.e.iii.5 Hémorragies du Système Nerveux Central	61
5.e.iii.6 Autres localisations	62
5.f Chirurgie et acte invasif	64
5.f.i Généralités et évaluation des risques	64
5.f.ii Coordination de la prise en charge multidisciplinaire péri-opératoire	65
5.f.iii Classifications des gestes invasifs en fonction de leur risque hémorragique	65
5.f.iv Anesthésie périmédullaire : possible ou non ?	66
5.f.v Chirurgie chez l'hémophile sans inhibiteur	67
5.f.v.1 Taux cibles de FVIII/IX	67
5.f.v.2 Traitements permettant de corriger les taux de FVIII/IX	67
5.f.v.3 Evaluation et surveillance péri et post-opératoires	69
5.f.v.4 Traitements pro-hémostatiques associés	70
5.f.vi Chirurgie chez l'hémophile avec inhibiteur	71
5.f.vi.1 Titre de l'inhibiteur est ≥ 5 UB	71
5.f.vi.2 Titre de l'inhibiteur est < 5 UB	73
5.f.vi.3 Patient sous emicizumab	73
5.f.vii Chirurgie et risque de thrombose veineuse	74
6 - Situations cliniques particulières	75
6.a Population pédiatrique	75
6.a.i Circonstances diagnostiques	75
6.a.ii Annonce du diagnostic	76
6.a.iii Problèmes d'accès veineux	76
6.a.iv Acquisition de la marche et début de la prophylaxie	77
6.a.v La vaccination	77
6.a.vi Entrée à l'école et mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI)	77
6.a.vii Spécificité de l'éducation thérapeutique en pédiatrie	78
6.b Population gériatrique	78
6.b.i La maladie cardio-vasculaire	79
6.b.i.1 Epidémiologie et facteurs de risque	79
6.b.i.2 Prise en charge thérapeutique	80
6.b.i.2.1 Cas des syndromes coronariens aigus	80
6.b.i.2.2 Cas de l'angor stable	81
6.b.i.2.3 Cas du pontage coronarien	81
6.b.i.2.4 Cas de la fibrillation atriale	81
6.b.ii Maladie rénale	82
6.b.iii Autres comorbidités	83
6.b.iv Intérêt de la prophylaxie et risque iatrogène	83
6.b.v Autres risques	85
6.b.vi Inhibiteurs dans la population gériatrique	86
6.c Femmes Conductrices	87
6.c.i Diagnostic de statut de conductrice	87
6.c.ii Conductrices d'hémophilie et manifestations hémorragiques	87
6.c.ii.1 Diagnostic génétique du statut de conductrice et/ou du risque hémorragique ?	87
6.c.ii.2 Taux abaissé de FVIII ou FIX chez certaines conductrices d'hémophilie	88
6.c.ii.3 Proportion de conductrices d'hémophilie avec des taux bas de FVIII ou FIX	88
6.c.ii.4 Femmes et hémophilie : une terminologie discutée	89
6.c.ii.5 Corrélation entre taux de FVIII/FIX et scores cliniques hémorragiques chez les conductrices d'hémophilie	89
6.c.ii.6 Types d'épisodes hémorragiques	90
6.c.ii.7 Saignements menstruels abondants	90
6.c.ii.8 Traitement et prévention des saignements chez les conductrices d'hémophilie	91
6.c.ii.9 Conductrices d'hémophilie et risque thrombotique	91
6.c.ii.10 Qualité de vie des conductrices d'hémophilie	91
6.c.iii Prise en charge obstétricale	92
6.c.iii.1 Le conseil génétique	92

6.c.iii.2 Evolution des taux de FVIII/IX durant la grossesse	93
6.c.iii.3 Prise en charge pluridisciplinaire	93
6.c.iii.3.1 Prise en charge de la mère	93
6.c.iii.3.3 Le post-partum	96
7.a Rôle de l'association de patients	96
7.b Education thérapeutique	97
7.c Période de transition enfant/adulte	99
7.d Les activités physiques et sportives	100
7.d.i Activités physiques	100
7.d.ii Activités sportives	100
7.e Insertion scolaire	101
7.f Perspectives	103
Annexe 1 : Recherche documentaire et sélection des articles	106
Annexe 2 : Coordonnées du Centre de Référence (CRH), des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC), des Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CT-MHC)	107
Annexe 3 : Liste des participants	109
Annexe 4 : Score hémorragique ISTH BATH	112
Annexe 5 : Score HJHS	113
Annexe 6 : Recommandations MHEMO d'utilisation emicizumab	114
Références Bibliographiques	115

Liste des abréviations

AFH	Association française des hémophiles
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants oraux directs
ARS	Agence Régionale de Santé
AT	Acide tranexamique
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CRC-MHC	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CRH	Centre de Référence Hémophilie
CT-MHC	Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
DDAVP	Desmopressine
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
EMA	European Medicine Agency
ETP	Education Thérapeutique du Patient
ETV	Événement thrombotique veineux
FA	Fibrillation atriale
FAH	Facteurs anti-hémophiliques
FVIII	Facteur VIII
FIX	Facteur IX
FSMR	Filière de Santé Maladies Rares
HA	Hémophile A
HAS	Haute Autorité de Santé
HB	Hémophile B
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HEC	Hémorragie extracrânienne
HIC	Hémorragie intracrânienne
HNF	Héparine non fractionnée
ISTH	International Society of Thrombosis and Haemostasis
ITI	Induction à la tolérance immune
MAT	Micro-angiopathie thrombotique
MHEMO	Filière de santé Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
PAI	Projet d'accueil individualisé
PK	Pharmacocinétique
PLD	Prophylaxie de longue durée
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PPR	Patient-parent ressource
PTH	Prothèse totale de hanche
RCP	Résumés des caractéristiques produits
RTU	Recommandations temporaires d'utilisation
TEG	Thrombo-élastographie
TGT	Test de génération de thrombine

VHC	Virus de l'Hépatite C
VVC	Voie veineuse centrale
VVP	Voie veineuse périphérique
VWF	Facteur von Willebrand

1 - Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en FVIII (facteur anti-hémophilique A) pour l'hémophilie A ou en FIX (facteur anti-hémophilique B) pour l'hémophilie B. La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X, c'est-à-dire que, classiquement, les hommes sont atteints de la maladie et les femmes en sont conductrices. Ces dernières peuvent parfois présenter une symptomatologie hémorragique et sont alors parfois qualifiées d'« hémophile* » lorsque le taux de FVIII/IX est déficitaire. La prévalence de la maladie est globalement de 1/5 000 naissances de garçons pour l'hémophilie A et 1/30 000 naissances de garçons pour l'hémophilie B, répartis de façon similaire dans le monde. La gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit. Les épisodes hémorragiques sont préférentiellement articulaires et musculaires. L'histoire naturelle de la maladie est la répétition des saignements avec, pour les formes sévères, le risque d'une arthropathie chronique (arthropathie hémophilique) en cas de saignements répétés sur une même articulation. En 2019, le traitement repose encore essentiellement sur l'utilisation de FVIII ou FIX soit en curatif à la demande, soit en prophylaxie par administrations régulières de ces médicaments. Ces traitements peuvent être responsables de l'apparition d'un inhibiteur anti-FVIII ou anti-FIX, complication majeure.

Si le suivi doit être assuré par une structure du Centre de Référence de l'Hémophilie (CRH, CRC-MCH, CTH), tout médecin peut être amené à prendre en charge un patient atteint d'une hémophilie. En accord avec le patient ou ses proches, un protocole de suivi est mis en place dans le cadre d'un parcours de soins individualisé.

2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'hémophilie (ALD 11 : hémophilie et affections de l'hémostase graves). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare, sur l'ensemble du territoire. Il existe des spécificités liées à chaque âge et chaque sexe aussi bien pour les aspects diagnostiques que thérapeutiques.

Le PNDS permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les médicaments, produits de santé ou prestations nécessaires à ces patients mais non habituellement remboursés. Il peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins, conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charges possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'hémophilie. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées. Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr)

* NB : L'expression « patient hémophile » a été utilisée dans ce document pour simplifier sa lecture, à la place de « personne vivant avec l'hémophilie ». En effet, un malade ne se résume jamais à sa maladie.

3 - Diagnostic et évaluation initiale

3.a Objectifs

- Etablir et confirmer le diagnostic de l'hémophilie,
- Débuter la prise en charge thérapeutique,
- Envisager l'enquête familiale,
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie,
- Inciter à la participation au dispositif de suivi épidémiologique FranceCoag,
- Débuter l'éducation thérapeutique.

3.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination et organisation du CRH)

En 2018, dans le cadre du Plan National Maladies Rares, un Centre de Référence pour l'Hémophilie (CRH) a été labellisé. Il est associé au Centre de Référence de la Maladie de Willebrand (CRMW) et au Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP), au sein de la Filière de Santé Maladies Rares (FSMR) Maladies Hémorragiques constitutionnelles (MHEMO). Il comporte 1 site coordonnateur (Lyon), 2 sites constitutifs (Bicêtre et Nantes) et 27 Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC). Les Centres de Traitement de l'Hémophilie sont également associés au réseau de soins national. La liste des Centres spécialisés dans la prise en charge au long cours de ces patients est accessible sur le site de la filière MHEMO (<https://mhemofr.fr>).

Le diagnostic et la prise en charge initiale sont effectués dans les CRH, CRC-MCH, CTH dans le cadre d'une hospitalisation ou d'une consultation. Ces patients nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire associant :

- Un médecin du CRH, CRC-MCH, CTH (pédiatre, interniste, hématologue),
- D'autres professionnels du CRH, CRC-MCH, CTH par exemple pharmacien, biologiste, infirmier(e) coordinatrice, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire,
- Des professionnels libéraux : médecin traitant, infirmière libérale, kinésithérapeute s'il y a lieu.

3.c Circonstances de découverte

Le diagnostic d'hémophilie est fait plus précocement qu'autrefois dans les pays développés. Il n'est cependant pas toujours fait dès la connaissance d'une histoire familiale d'hémophilie ou dès les premiers accidents hémorragiques ¹. Celui-ci est fait d'autant plus précocement que l'hémophilie est plus sévère ou qu'il existe une histoire familiale d'hémophilie ²⁻⁵.

3.c.i Symptomatologie hémorragique

Une symptomatologie hémorragique est la raison principale du diagnostic d'hémophilie, qu'il s'agisse d'une forme familiale ou d'une forme sporadique ^{2,3,6}.

Trois difficultés sont à relever :

- Évaluer quand une symptomatologie hémorragique est à considérer comme pathologique afin de prescrire un bilan d'hémostase. L'évaluation du type des saignements, de leur répétition, de leur importance et de leur sévérité est indispensable, ainsi que la recherche d'antécédents hémorragiques familiaux ⁷. On peut utiliser les scores hémorragiques qui peuvent être une aide dans l'évocation du diagnostic, bien qu'ils soient moins fiables chez l'enfant que chez l'adulte en raison de leur conception cumulative des manifestations hémorragiques ^{8,9}. Les scores hémorragiques les plus utilisés sont :

- le score de l'ISTH-BAT (cf. annexe 4) qui comporte un item supplémentaire permettant d'évaluer des symptômes plus spécifiques de la pédiatrie, tels la survenue d'un céphalématome en période néonatale, les hémorragies au cordon ombilical, les circoncisions hémorragiques, mais aussi les hématomes lors de ponctions veineuses¹⁰.
- Nous ne donnerons ici que les normales du score ISTH-BAT, puisque c'est le seul à être validé dans l'hémophilie⁹, chez les patients de moins de 18 ans¹¹, mais aussi chez les conductrices d'hémophilie^{12,13} :
 - Homme : ≤ 3
 - Femme : ≤ 5
 - Enfant de moins de 18 ans : ≤ 2 .
- Penser à l'hémophilie en cas de symptomatologie hémorragique malgré l'absence d'une histoire familiale, qu'il s'agisse d'un homme ou d'une femme : l'hémophilie est actuellement sporadique dans la majorité des cas pour l'hémophilie A sévère²⁻⁴.
- Faire le diagnostic d'un saignement lorsque celui-ci n'est pas visible (par exemple douleur articulaire, impotence fonctionnelle d'un membre) font le plus souvent évoquer d'autres diagnostics que celui d'un saignement.

La symptomatologie hémorragique révélatrice de l'hémophile est riche, variée et décrite dans de nombreuses publications, classiquement il s'agit d'hémarthroses et d'hématomes musculaires ; elle peut apparaître dès la naissance, surtout dans les formes sévères. Les manifestations hémorragiques sont les mêmes quels que soient le type et la sévérité de l'hémophilie (sévère, modérée ou mineure). En revanche, la fréquence et les conditions de survenue des saignements varient en fonction de l'importance du déficit^{1,4,5,7,14-20}. Elles seront détaillées dans le chapitre « Accidents hémorragiques » (page 52).

3.c.ii Dépistage familial avec antécédents familiaux connus

C'est la deuxième raison par ordre de fréquence du diagnostic d'hémophilie^{2,3}. Le diagnostic est fait d'autant plus tôt que la mère sait qu'elle est conductrice ou qu'elle a déjà un enfant atteint d'hémophilie², d'où l'importance de faire systématiquement et précocement le diagnostic génotypique des femmes conductrices d'hémophilie ou susceptibles de l'être du fait des antécédents familiaux et de rechercher des apparentés masculins. Ce chapitre sera détaillé en 6.c.i (page 87).

3.c.iii Découverte fortuite

Un bilan d'hémostase perturbé réalisé fortuitement permet parfois le diagnostic d'hémophilie, il est le mode de diagnostic le moins fréquent^{2,3}. Il s'agit le plus souvent d'un bilan d'hémostase, qui selon les recommandations formalisées d'experts de la SFAR concernant les examens préopératoires systématiques, doit être réalisé chez les enfants n'ayant pas acquis la marche^{1,21}. Le diagnostic doit être évoqué devant un allongement isolé du temps de céphaline avec activateur (TCA). Le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP) et la concentration de fibrinogène sont normaux.

3.d Diagnostic

3.d.i Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique d'hémophilie repose sur le dosage de l'activité fonctionnelle du FVIII ou du FIX, un déficit (taux inférieur à 40 % soit 0,4 UI/ml de FVIII ou FIX) définit l'hémophilie A ou B.

3.d.i.1 Dépistage de l'hémophilie par la mesure du TCA

Un déficit en FVIII ou FIX peut être dépisté par un allongement isolé du TCA. Le profil typique compatible avec le diagnostic d'hémophilie est un allongement du TCA alors que le taux de prothrombine est normal.

Le seuil habituellement retenu pour définir un TCA normal est un rapport TCA malade/témoin $< 1,2$. L'allongement du TCA peut également être observé dans de nombreuses autres situations cliniques ou thérapeutiques (traitement anticoagulant, présence d'anticoagulant circulant). Par ailleurs, la sensibilité du TCA au dépistage de l'hémophilie est très variable selon la méthode utilisée ainsi un résultat de TCA normal n'exclut pas le diagnostic²². Il est donc recommandé de doser les taux de facteurs VIII, IX même en l'absence d'allongement du TCA, si le contexte clinique le justifie. Compte tenu de la multiplicité des situations au cours desquelles le TCA est allongé, il appartient également au biologiste de définir une stratégie d'exploration permettant de poser le diagnostic d'hémophilie de la façon la plus efficace possible.

3.d.i.2 Diagnostic biologique de l'hémophilie

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la mise en évidence d'un déficit en FVIII ou IX inférieur à 40 %. La démarche diagnostique est superposable s'agissant du diagnostic d'hémophilie A ou B. Il existe, néanmoins, des différences majeures liées à la biologie du FVIII très différente de celle du FIX. Ainsi, la concentration du FVIII est augmentée à la naissance par rapport à l'adulte et étroitement dépendante de la concentration en facteur Willebrand. De plus, le FVIII se comporte comme une protéine de l'inflammation et s'élève physiologiquement dans les contextes d'inflammation et pendant la grossesse. Le FIX est une protéine de synthèse hépatique nécessitant des modifications post-traductionnelles dépendant de la vitamine K. La concentration en FIX est donc physiologiquement basse chez le nouveau-né. Si un diagnostic précoce de l'hémophilie est souhaité, le FVIII peut être dosé sur le sang du cordon à la naissance. Un FVIII normal n'exclut pas le diagnostic d'hémophilie A mineure. Le dosage du FIX est également réalisable dans ces conditions mais difficilement interprétable surtout en cas de recherche d'une hémophilie mineure (cf. particularités pédiatriques).

3.d.i.3 Diagnostic biologique de l'hémophilie A

Le diagnostic d'une hémophilie A repose sur la mise en évidence d'un déficit isolé en FVIII. Le dosage du FVIII peut être réalisé selon deux méthodes biologiques : une méthode dite « chronométrique » et une méthode dite « amidolytique » ou « chromogénique ». Ces deux méthodes sont très différentes et complémentaires. Actuellement, en France, la méthode chronométrique est la plus répandue dans les LBM. Le dosage chronométrique du FVIII repose sur la mesure d'un TCA. Ce test est effectué sur le plasma du malade dilué mélangé à un plasma déficient en FVIII. Il présente des performances variables, selon les réactifs utilisés. Outre les caractéristiques de l'activateur utilisé pour le TCA, la nature des phospholipides et plasma déficient en FVIII sont des paramètres déterminant dans les performances de l'analyse. Le dosage chromogénique du FVIII est fondé sur la mesure de l'activité enzymatique d'un facteur de la coagulation sur un substrat chromogène.

Les deux méthodes, chronométriques et chromogéniques, sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances notamment dans les formes modérées et mineures d'hémophilie A (30 % des cas)². La discordance la plus fréquemment observée est un taux de FVIII, au moins 2 fois supérieur par méthode chronométrique que par méthode chromogénique. Plus rarement (30 % des cas discordants), une discordance inverse peut être observée. L'activité du FVIII déterminée par méthode chromogénique semble la mieux corrélée aux phénotypes hémorragiques des patients, hémophiles modérés ou mineurs. Au moment du diagnostic de l'hémophilie A, il est donc intéressant de disposer de ces deux méthodes de dosage du FVIII.

Le dosage immunologique du FVIII est également réalisable mais peu fait en pratique courante. La méthode a été classiquement décrite pour différencier les déficits quantitatifs (*Cross Reacting Material negative* ou CRM-) des déficits qualitatifs (*Cross Reacting Material positive* ou CRM+). Actuellement, peu de laboratoires d'analyse réalisent ce dosage.

Quelle que soit la méthode de dosage, les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, notamment un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent masquer un déficit en FVIII. D'autres circonstances peuvent entraîner des variations et les tests doivent donc être répétés en cas de forte suspicion clinique.

3.d.i.3.1 Diagnostic différentiel de l'hémophilie A

Il est important de distinguer l'hémophilie A constitutionnelle :

- **De l'hémophilie A acquise** : le contexte est différent puisque ce diagnostic est réalisé chez un patient le plus souvent adulte et âgé présentant brutalement une symptomatologie hémorragique en général marqué, survenant chez un sujet indemne de toute pathologie hémorragique antérieure. Le déficit en FVIII est systématiquement associé à la présence d'un anticorps spécifique dirigé contre le FVIII (autoanticorps anti-FVIII).
- **De la maladie de Willebrand** : l'anomalie est liée au facteur Willebrand. Le diagnostic est évoqué devant un déficit fonctionnel du VWF (VWF:RCo = activité cofacteur de la ristocétine ou autres méthodes de mesure de l'activité du VWF). Le taux antigénique (VWF:Ag) permet de distinguer les déficits quantitatifs des déficits qualitatifs. Une attention particulière doit être portée sur le type 2N caractérisée par un défaut de liaison facteur Willebrand au FVIII aboutissant à un déficit isolé en FVIII (d'où un rapport FVIII/VWF:Ag < 0,7). Le profil biologique d'une maladie de Willebrand de type 2N est très proche de celui d'une hémophilie A mineure, d'où la nécessité de mesurer systématiquement l'affinité du Facteur Willebrand pour le FVIII pour le Willebrand (VWF:FVIII B) afin de distinguer ces 2 pathologies en cas de suspicion chez un patient sans antécédent familial connu d'hémophilie.
- **Du déficit combiné en Facteur V et FVIII** : d'origine moléculaire différente (anomalie sur les protéines de transport des deux facteurs), cette pathologie est définie par un double déficit mineur en FVIII et FV. Le TCA et le TQ sont généralement allongés mais de façon inconstante.

3.d.i.4 Diagnostic biologique de l'hémophilie B

En l'absence d'antécédent familial bien établi, le diagnostic d'hémophilie B est porté devant un allongement du TCA et un déficit isolé en FIX. Le dosage chromométrique du FIX repose sur la mesure du TCA d'un mélange du plasma du malade dilué et d'un plasma déficient en FIX. Cette méthode est actuellement automatisée dans les LBM. Il existe une méthode chromogénique de dosage du FIX. Comme pour le FVIII, les deux méthodes chromométrique et chromogénique sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances²³. Néanmoins, le développement des méthodes chromogéniques pour le dosage du FIX est à la fois plus récent et leur utilisation plus restreinte que pour le FVIII. Nous disposons donc de peu de données concernant l'analyse de ces discordances et par conséquent, sur l'intérêt de coupler les 2 méthodes au moment du diagnostic. Le dosage immunologique du FIX est possible.

3.d.i.4.1 Diagnostic différentiel de l'Hémophilie B

Il est important de distinguer l'hémophilie B constitutionnelle :

- Des déficits acquis combinés liés à une carence en vitamine K ou à une insuffisance hépatique,
- D'une hémophilie B acquise, très exceptionnelle compte tenu d'une structure et d'une biologie très différente de celle du FVIII et d'une immunogénicité très faible, en comparaison à celle du FVIII.

3.d.ii Evaluation du type et de la sévérité de l'hémophilie

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

- Pour la forme sévère, par un déficit en FVIII/FIX inférieur à 1 %,
- Pour la forme modérée par un déficit en FVIII/FIX compris entre 1 et 5 %,
- Pour la forme mineure par un déficit en FVIII/FIX compris entre 6 et 40 %.

Cette classification est nécessaire et suffisante pour proposer une prise en charge adaptée au patient et lui établir la carte d'hémophile. Il est recommandé de compléter le diagnostic phénotypique par une analyse génétique moléculaire quel que soit le degré de sévérité de l'hémophilie, afin d'optimiser la prise en charge à long terme (conseil génétique, diagnostic des femmes conductrices d'hémophilie, évaluation du risque de développement d'un inhibiteur).

Les manifestations hémorragiques sont d'autant plus importantes que le taux de facteur basal est faible, avec, dans les formes sévères, des hématomes et des hémarthroses spontanés qui sont caractéristiques de cette maladie. Le taux de facteur est un bon indicateur de la gravité de la maladie. Néanmoins, dans les formes mineures, il peut être utile d'établir un score hémorragique pour évaluer l'importance des événements hémorragiques passés, même s'il n'a pas de valeur prédictive certaine ²⁴.

Le score hémorragique le plus utilisé est celui de l'ISTH-BAT (cf. annexe Y) qui comporte un item supplémentaire permettant d'évaluer des symptômes plus spécifiques de la pédiatrie, tels la survenue d'un céphalématome en période néonatale, les hémorragies au cordon ombilical, les circoncisions hémorragiques, mais aussi les hématomes lors de ponctions veineuses ¹⁰.

Ils ont été initialement conçus pour des patients adultes atteints de maladie de Willebrand, mais ont été ensuite validés pour des patients de moins de 18 ans ¹¹, puis pour des conductrices d'hémophilie ^{12,13} et pour des patients atteints d'hémophilie ⁹.

Les valeurs normales sont les suivantes :

- ISTH-BAT ¹¹ :
 - o homme : ≤ 3
 - o femme : ≤ 5
 - o enfant de moins de 18 ans : ≤ 2

3.d.III Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic sera réalisée par un médecin spécialiste de l'hémophilie et si possible par celui qui prendra en charge le suivi du patient. Elle se fera au cours d'une ou plusieurs consultations, afin d'apporter progressivement et de répéter l'ensemble des informations relatives à la compréhension de la maladie et à sa prise en charge ²⁵⁻²⁷. Elle associe idéalement au médecin spécialiste un ou plusieurs des membres de l'équipe multidisciplinaire (infirmier(ère) coordinateur(rice), psychologue, assistante sociale...) ²⁸ et doit, dans le cas d'un enfant, réunir si possible les deux parents dès l'entretien initial ^{3,28}.

Au cours de ces consultations seront abordés les points suivants :

- Le type et la sévérité de l'hémophilie,
- Les manifestations hémorragiques, leurs implications dans la vie quotidienne, les complications possibles au long cours,
- Les types de traitement : facteurs de la coagulation recombinants ou d'origine plasmatique, desmopressine et traitements adjuvants (antifibrinolytiques, etc),
- Les modalités de traitement : traitement à la demande, traitement prophylactique,
- La principale complication du traitement par FVIII ou IX : survenue d'un inhibiteur anti-FVIII ou IX avec ses modalités de prise en charge,
- Les précautions et contre-indications pour éviter d'aggraver les risques de saignement : utilisation des AINS, de l'aspirine et de ses dérivés, modalités de compression après prélèvements veineux, injections intra-musculaires (cf. particularité liée à la vaccination traitée dans la partie pédiatrique, page 76),
- Le mode de transmission (mode récessif lié à l'X) : un arbre généalogique sera établi pour permettre le diagnostic des autres hémophiles potentiels et des femmes conductrices dans la famille,
- Les évolutions thérapeutiques attendues à court et moyen terme,

- Les coordonnées du service à joindre en cas d'urgence.

Cette annonce sera l'occasion d'une prise de décision partagée avec le patient ou ses parents notamment sur le choix du traitement à utiliser. Ces informations sont complexes et seront bien sûr reprises dans le cadre de la prise en charge ultérieure.

Ces premières consultations seront également l'occasion de proposer un programme d'éducation thérapeutique dont le patient et ses parents pour les enfants, pourront bénéficier. La présentation de l'Association française des hémophiles (AFH) est faite à cette occasion et le recours à la participation ou à la rencontre d'un patient ressource ou d'un parent ressource peut être proposée²⁹. Dans certains cas, il pourra être proposé un accompagnement spécifique à destination des parents de jeunes enfants diagnostiqués³⁰.

Un certain nombre de documents indispensables à la bonne prise en charge des patients hémophiles seront rédigés tels que :

- Une carte d'hémophile, Carte de Soins et d'Urgence du Ministère de la Santé et des Solidarités, comportant des informations sur la maladie, les traitements à utiliser, ainsi que les coordonnées du service à joindre en cas d'urgence,
- Un carnet de suivi ou carnet d'hémophile dans lequel devront être tracées toutes les injections de facteurs de la coagulation et la raison de leur administration,
- La première demande d'exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD 11
- Un Projet d'Accueil Individualisé pour la crèche, ou l'école si la famille le souhaite.

Des documents résumant l'ensemble des informations apportées lors de l'annonce de l'hémophilie pourront être remis au patient et sa famille, ainsi que les coordonnées de sites internet fiables d'information médicale. Lors de ces consultations, les coordonnées de l'assistante sociale peuvent être remises, afin que le patient ou ses parents puissent être informés et aidés dans leurs démarches administratives et informés des aides existantes possibles en lien avec cette pathologie (MDPH, AJPP etc...). Enfin, un compte rendu sera rédigé à l'intention du médecin traitant, du centre hospitalier de proximité, du patient ou de ses parents.

3.e.i Diagnostic génétique

L'analyse génétique est recommandée chez tous les patients hémophiles A ou B quel que soit le degré de sévérité et doit être réalisée dès que possible³¹⁻³³. Cette analyse impose une information et un recueil de consentement avant tout prélèvement. Le génotypage confirme le diagnostic, et peut, parmi d'autres facteurs de risques, présenter un intérêt pronostique sur le risque d'apparition d'inhibiteurs, l'efficacité de l'induction de tolérance immune et sur la réponse au traitement par la desmopressine. Mais surtout, le génotypage est indispensable pour la détection des conductrices d'hémophilie, le diagnostic prénatal, le diagnostic pré-implantatoire et dans un futur proche le diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel.

La stratégie diagnostique est établie dans le cadre du réseau des laboratoires de génétique, Génostase, et validée au sein de l'association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire ANPGM³⁴. Elle dépend du type et de la sévérité de l'hémophilie et est régulièrement mise à jour en fonction de l'évolution technologique et de l'avancée des connaissances. En cas de négativité de l'analyse génétique standard, des analyses complémentaires (recherche de grands réarrangements, analyses fonctionnelles,...) pourront être réalisées par un laboratoire dit « spécialisé ». Malgré les progrès, dans certains cas aucune anomalie génétique n'est identifiée : chez moins de 20 % des hémophiles A mineurs, 10 à 15 % des hémophiles A modérées et moins de 2 % des hémophiles A sévères et hémophiles B, tous degrés de sévérité confondus. Une étude indirecte par l'étude de marqueurs polymorphes liés aux gènes d'intérêt peut parfois apporter une réponse à la détermination du statut de conductrice mais impose d'étudier plusieurs membres de la famille expliquant des délais de réponse assez longs dont doivent être informés les patients et leur famille.

3.e.ii Enquête familiale et conseil génétique

L'enquête familiale est indispensable pour l'identification des femmes à risque d'être conductrice et seule l'étude génétique permet la détermination du statut de conductrice. Elle nécessite au préalable l'identification de l'anomalie génétique délétère chez un hémophile de la famille ou une conductrice obligatoire. Elle permet de proposer aux femmes conductrices, dans les formes les plus sévères, dans l'éventualité d'une grossesse d'un fœtus de sexe masculin et selon leur souhait, de bénéficier d'un diagnostic prénatal. Cette enquête doit donc être réalisée dès que possible. Un test génétique ne doit pas être proposé aux apparentées mineures asymptomatiques d'un patient (loi du 13/03/2008 article R1131-5 du CSP) sauf si elles débutent une activité sexuelle précoce ou si son résultat peut aider un autre membre de la famille dans la démarche diagnostique.

Toute prescription d'étude génétique découlant du diagnostic chez un patient (mère, sœurs, tante maternelle ou cousine maternelle), doit être effectuée dans le cadre d'une consultation de conseil génétique, en partenariat avec un CRH, CRC-MHC, CTH. Le conseil génétique doit être suivi d'un compte-rendu écrit adressé aux parents du patient mineur ou au patient adulte et, s'il y a lieu, au médecin adressant les parents ou le patient.

Le conseil génétique doit inclure :

- La délivrance d'informations sur le mode de transmission, le risque pour les parents d'un patient d'avoir un autre garçon atteint, et le risque pour les sœurs du patient d'avoir des enfants atteints.
- La possibilité d'avoir recours au diagnostic prénatal ou au diagnostic pré-implantatoire,
- Le risque pour le couple ou futur couple d'un patient d'avoir un garçon atteint.

La remise du résultat génétique au patient ou ses parents s'accompagne de la recommandation de l'obligation qui leur est faite d'informer les membres de leur famille du risque de transmission d'une anomalie génétique responsable d'hémophilie et de la possibilité grâce à un test génétique de préciser ce risque (Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités). En particulier, si une personne « ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner ». Lorsqu'une anomalie génétique identifiée chez un patient est de signification clinique inconnue ou incertaine, les difficultés d'interprétation du résultat génétique doivent être exposées au patient ou aux parents du patient.

4 - Prise en charge thérapeutique

4.a Objectifs

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont fondés sur une amélioration constante de la qualité de vie de la personne :

- Identifier les situations à risques hémorragiques et traiter précocement les saignements, en particulier les hémarthroses,
- Discuter des modalités thérapeutiques adaptées au type et à la sévérité de l'hémophilie,
- Prévenir, dépister et traiter précocement l'arthropathie hémophilique,
- Prévenir, dépister et traiter la douleur,
- Prévenir, dépister et traiter les complications du traitement,
- Organiser la prise en charge des gestes invasifs,
- Proposer un accompagnement éducatif au patient et/ou aux parents,
- Proposer un accompagnement psychologique.

4.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les soins doivent être organisés dans un réseau qui doit comprendre :

- L'équipe médicale et paramédicale du CRH, CRC-MHC, CTH définie précédemment,
- des professionnels libéraux et/ou de proximité : médecin généraliste ou médecin traitant, pédiatre ;
- des médecins spécialistes : ORL, gastro-entérologue, rhumatologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, gynéco-obstétricien, cardiologue, urologue, médecin de la douleur^{35,36}, ...
- des patients et parents ressources dans le cadre de mise en place de session d'ETP,
- des kinésithérapeutes
- des médecins scolaires
- des IDE libérales
- des organismes prestataires de soins à domicile.

4.c Outils thérapeutiques

Introduction

Parmi les outils thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de l'hémophilie, on distingue, les Facteurs Anti-Hémophiliques (FAH), FVIII, FIX employés à visée substitutive de la protéine déficiente, et les médicaments contournant ou mimant l'action de la protéine déficiente, on parle alors d'agents « by-passant » et d'emicizumab. Sont également utilisés des traitements hémostatiques dits non spécifiques tels que l'acide tranexamique, la desmopressine. Sont traités dans ce chapitre, les médicaments disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France ou d'un avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) au moment de la rédaction du PNDS. Les données étant très évolutives dans le temps, il sera nécessaire de se reporter aux avis actualisés de la Commission de Transparence de la HAS et aux Résumés des Caractéristiques Produits (RCP). Enfin, la kinésithérapie fait également partie de l'arsenal thérapeutique de ces pathologies hémorragiques constitutionnelles.

4.c.i Facteurs anti-hémophiliques

4.c.i.1 FVIII

Les FVIII utilisés dans le cadre d'une thérapeutique substitutive sont soit d'origine plasmatique, (FAH plasmatique) soit produit par biotechnologique (FAH recombinant). Les principales caractéristiques de ces médicaments sont présentées dans les tableaux n° 1 et n° 2.

FVIII plasmatiques :

Deux spécialités de FVIII disposent d'une AMM en France.

Spécialité (DCI)	Etapes spécifiques de sécurisation	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
FACTANE® (FVIII humain)	Traitement	2,5	250	Poudre	EPTI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	LFB Biomédicaments
	Solvant Détergent	5	500			
	Nanofiltration	5	1 000			
	15-35 nm	10	2 000			
OCTANATE® (FVIII humain)	Traitement	5	250	Poudre	EPTI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	Octapharma
	Solvant Détergent	10	500			
	Chauffage à sec	10	1 000			

Tableau n° 1 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatique

FVIII Recombinants :

Parmi les FVIII recombinants, on distingue ceux dit à demi vie « classique » et ceux à demi vie « allongée ».

- FVIII Recombinants à demi-vie « classique » :

Les différentes spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinants se distinguent en fonction du type de lignée cellulaire de production (CHO/BHK/HEK), et des caractéristiques de la protéine (FVIII pleine longueur, simple chaîne, tronquée ou délétée du domaine B).

Spécialité (DCI)	Caractéristiques	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
ADVATE® (Octocog alfa)	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	Traitement Solvant Détergent	2	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Baxject II)	Takeda
				500			
				1 000			
				1 500			
			5	2 000			
				3 000			
AFSTYLA® (Lonoctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII simple chaîne	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	CSL Behring
				500			
				1 000			
			5	1 500			
				2 000			
				3 000			
KOVALTRY® (Octocog alfa)	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	Filtration 20 nm	2,5	250	Poudre	EPPI Seringue pré-remplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Bayer Healthcare
				500			
				1 000			
			5	2 000			
				3 000			
NOVOEIGHT® (Turoctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII Tronqué/ délété	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	4	250	Poudre	EPPI Seringue pré-remplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Novo Nordisk
				500			
				1 000			
				1 500			
				2 000			
			3 000				
NUWIQ® (Simoctocog alfa)	Cellule HEK 293 rFVIII Tronqué/ délété	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	2,5	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	Octa pharma
				500			
				1 000			
				2 000			
				2 500			
				3 000			
				4 000			
REFACTO AF® (Moroctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII Tronqué/ délété	Traitement Solvant Détergent Filtration 35 nm	4	250	Poudre	NaCl Solvant en seringue pré-remplie (FuseNGo)	Pfizer
				500			
				1 000			
				2 000			
				3 000			

Tableau n° 2 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie classique

- FVIII Recombinants à demi-vie « allongée » :

La lourdeur du traitement substitutif par FAH est liée aux recours aux injections intraveineuses itératives du médicament. Une des voies d'amélioration de ces thérapeutiques est de proposer un allongement de la demi-vie permettant d'espacer les injections. Il existe différentes technologies³⁷ telles que la fusion à un fragment Fc d'immunoglobuline, pégylation par liaison à un Poly Ethylène Glycol (PEG). Les caractéristiques sont présentées dans le tableau n° 3.

Spécialité (DCI)	Caractéristiques	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flacon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
ADYNOVI®* (Rurioctocog alfa pégol)	Cellule CHO rFVIII pleine longueur PEG 20 kDa	Traitement Solvant Détergent	2	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution	Takeda
				500			
				750			
				1 000			
				1 500			
5	2 000						
JIVI®* (Damactocog alfa pégol)	Cellule BHK rFVIII délété du domaine B PEG ramifié 60 kDa	Traitement Solvant Détergent Nano filtration (20 nm)	2,5	250	Poudre	Eau PPI Seringue pré remplie de solvant	Bayer
				500			
				1 000			
				2 000			
				3 000			
ELOCTA® (Efmoctocog alfa)	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragment Fc d'Ig	Traitement Solvant Détergent Filtration 15 nm	3	250	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille	Sobi
				500			
				750			
				1 000			
				1 500			
				2 000			
				3 000			

* : pas de disponibilité actuelle en France

Tableau n° 3 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie allongée

Les paramètres pharmacocinétiques tels que la demi-vie ont été évalués lors des études cliniques dans différentes populations de patients, de différentes catégories d'âge et chez des patients prétraités ou « *previously treated patient* » (PTP). En effet, ces données peuvent varier en fonction de l'âge (un métabolisme plus important est noté dans la population pédiatrique) et selon la méthode de dosage employée.

Typologie de population testée	Demi-vie (h) PTP 0 à 6 ans	Demi-vie (h) PTP 6 à < 12 ans	Demi-vie (h) PTP ≥ 12 ans	Ratio allongement de la 1/2 vie
ADYNOVI®* (Rurioctocog alfa pégol) ³⁸	11,8 ± 2,43 Dosage chronométrique 13,0 ± 8,74 Dosage chromogénique	12,1 ± 2,03 Dosage chronométrique 12,4 ± 6,07 Dosage chromogénique	14,3 ± 3,8 (avant prophylaxie) 16,0 ± 4,9 (après 6 mois de prophylaxie) Dosage chronométrique	1,4 à 1,5 Comparaison 1/2 vie ADYNOVI versus ADVATE
JIVI®* (Damoctocog alfa pégol) ³⁹	15,0 ± 4,14 Dosage chromogénique	16,0 ± 3,48 Dosage chromogénique	17,6 ± 4,26 Dosage chromogénique 17,4 Dosage chronométrique	1,3 Comparaison 1/2 vie JIVI versus KOGENATE BAYER
ELOCTA® (Efmoroctocog alfa) ⁴⁰	12,3 (11,0–13,7) Dosage chronométrique 14,3 (12,6–16,2) Dosage chromogénique	13,5 (11,4–15,8) Dosage chronométrique 15,9 (13,8–18,2) Dosage chromogénique	19,0 (17,0–21,1) Dosage chronométrique 20,9 (18,2–23,9) Dosage chromogénique	1,5 Comparaison 1/2 vie ELOCTA versus ADVATE

* : pas de disponibilité actuelle en France

Tableau n ° 4 : Présentation comparative des demi-vies des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi-vie « allongée » en fonction de la population testée

Indications des spécialités de FVIII :

Les indications de toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII sont comparables. Ce libellé générique comprend dans les faits, les situations cliniques suivantes :

- Le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile sans inhibiteur,
- Le traitement de l'accident hémorragique ou de la prévention du saignement lors de la chirurgie chez l'hémophile A avec un taux d'inhibiteur inférieur à 5 Unités Bethesda (UB/mL),
- Les prophylaxies à court, moyen et long terme,
- Le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de FVIII bas ne répondant pas à la desmopressine (MINIRIN®) ou pour lesquelles la desmopressine est contre-indiquée.

Les indications octroyées par les AMM des FVIII concernent le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) dans tous les groupes d'âge à l'exception des FVIII pégylés pour lesquels l'indication n'est octroyée que chez les enfants de plus de douze ans dans les pays où ils sont disponibles.

Enfin, l'induction d'un état de tolérance immune en cas d'apparition d'un inhibiteur est spécifiée uniquement dans l'indication de FACTANE®. Cette indication est hors AMM/hors Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) pour toutes les autres spécialités pharmaceutiques de facteurs VIII actuellement commercialisées en France.

A noter que seules quelques spécialités pharmaceutiques disposent de données cliniques chez les patients hémophiles sévères naïfs dits « PUPs » (*Previously Untreated Patients*).

Pour HAEMATE P®, une ATU nominative est octroyée par l'ANSM dans le cadre de l'initiation d'une tolérance immune à l'issue de plusieurs tentatives infructueuses de conduite de tolérance immune avec des spécialités pharmaceutiques de facteurs VIII disponibles en France⁴¹.

Schéma posologique des spécialités de FVIII :

Le schéma posologique est superposable quelle que soit la spécialité de FVIII, avec des spécificités qui peuvent varier pour les FVIII à demi vie allongée. En pratique l'injection d'1 UI/kg de FVIII entraîne une augmentation moyenne d'environ 2 % du taux de FVIII circulant (on parle de taux de récupération qui est égal en théorie à 2 %/UI/kg pour le FVIII).

Le calcul des doses à injecter s'effectue à l'aide la formule (Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FVIII (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n* ; *n = taux de récupération observé voire calculé à l'issue d'une épreuve de pharmacocinétique chez le patient).

La posologie est calculée en fonction du risque de la gravité de l'accident hémorragique ou du risque hémorragique de l'acte chirurgical. Ce risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre et la durée du traitement substitutif.

En prophylaxie, les schémas posologiques selon les recommandations françaises sont décrits dans le chapitre « Prophylaxie » (page 40).

Modalités d'administration des spécialités de FVIII :

L'administration de toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII s'effectue par voie intraveineuse ce qui nécessite un apprentissage des patients et/ou des aidants notamment les parents. Cet apprentissage s'effectue dans les CR, CRC-MCH, CTH par des IDE coordinatrices ou à l'occasion d'ateliers éducatifs incluant des patients et parents ressources. Les IDE coordinatrices valident les compétences des patients pour la réalisation de cet acte délégué. En cas de non recours à l'auto-injection, les injections sont faites à domicile par un(e) IDE libéral(e).

4.c.i.2 FIX

Les FIX utilisés dans le cadre d'une thérapeutique substitutive peuvent être soit d'origine plasmatisque (FIX plasmatisque), soit d'origine biotechnologique (FIX recombinant). Leurs principales caractéristiques sont présentées dans les tableaux n° 5 et n° 6.

FIX Plasmatisques :

Trois spécialités pharmaceutiques de FIX disposent d'une AMM en France.

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

Tableau n° 5 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX plasmatisque

FIX Recombinant :

Parmi les FIX recombinants, on distingue ceux dits à demi vie « classique » et ceux à demi vie allongée. Tous sont issus de lignées cellulaires de production CHO.

- FIX recombinants à demi-vie « classique » :

Les principales caractéristiques sont présentées dans le tableau n° 6.

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

Tableau n° 6 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie « classique »

- FIX recombinants à demi-vie allongée :

La lourdeur du traitement substitutif en FAH est liée à la nécessité du recours aux injections intraveineuses itératives du médicament. Une des voies d'amélioration de ces thérapeutiques est de proposer un allongement de la demi-vie permettant d'espacer au cours du temps les injections. Différentes technologies ont été proposées telles que la fusion à un fragment Fc d'immunoglobuline, à l'albumine, ou par pégylation (liaison au Poly Ethylène Glycol dit PEG). Les principales caractéristiques sont présentées dans le tableau n° 7.

Spécialité (DCI)	Caractéristique	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
ALPROLIX® (eftrénonacog alfa)	rFIX pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig Cellule CHO	Nanofiltration 15 nm	5	250	Poudre	EPI Dispositif de reconstruction sans aiguille	Sobi
				500			
				1 000			
				2 000			
				3 000			
REFIXIA®* (nonacog bêta pégol)	rFIX pleine longueur PEG (40 kDa) Cellule CHO	Chromatographie d'échange d'anion Ultra et diafiltration	4	500	Poudre	Solvant (Eau PPI/ Histidine) Seringue préremplie et adaptateur	Novonordisk
				1 000			
				2 000			
IDELVION®* (albutrepenonacog alfa)	rFIX pleine longueur Fusion albumine Cellule CHO	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	2,5	250	Poudre	EPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Mix2Vial™)	CSL Behring
				500			
			5	1 000			
				2 000			

* : pas de disponibilité actuelle en France

Tableau n° 7 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie allongée

Indications des spécialités de FIX :

Les indications de toutes les spécialités pharmaceutiques de FIX incluent le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez des patients atteints d'hémophilie B dans tous les groupes d'âge à l'exception du FIX pégylé pour lesquels l'indication n'est octroyée que chez les enfants de plus de douze ans dans les pays où il est utilisé. L'AMM comprend le traitement à la demande et la prévention chirurgicale chez l'hémophile sans inhibiteur, le traitement de l'accident hémorragique ou de la chirurgie chez l'hémophile B avec inhibiteur dont le titre est inférieur à 5 UB (Unités Bethesda), la prophylaxie à court, moyen et long terme ainsi que le traitement des conductrices d'hémophilie à taux de FIX bas.

Seules quelques spécialités pharmaceutiques disposent de données cliniques chez les patients naïfs dits « PUPs » (*Previously Untreated Patients*).

Schéma posologique des spécialités de FIX :

Le schéma posologique est superposable quelle que soit la spécialité de FIX, avec des spécificités qui peuvent varier pour les FIX à demi vie allongée. En pratique l'injection d'1 UI/kg de FIX entraîne une augmentation moyenne d'environ 0,8 à 1 % du taux de FIX circulant (on parle de taux de récupération qui est égal en théorie à 1 %/UI/kg pour le FIX). Il est à noter que le taux de récupération varie entre les FIX d'origine plasmatisque (égal en théorie à 1 %/UI/kg) et celui des FIX d'origine recombinante (égal en théorie à 0,7 %/UI/kg) selon les RCP des spécialités pharmaceutiques concernées.

Le calcul des doses à injecter s'effectue à l'aide de la formule suivante (Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FIX (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n* ; *n = taux de récupération observé voire calculé à l'issue d'une évaluation pharmacocinétique préalable).

La posologie est calculée en fonction du niveau du risque de l'accident hémorragique ou de l'acte chirurgical. Le risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre et la durée du traitement substitutif.

En prophylaxie, les schémas posologiques selon les recommandations françaises sont décrits dans le chapitre « Prophylaxie » (page 40).

Pour les FIX à demi-vie allongée, les essais cliniques ont permis de valider les schémas posologiques selon les RCP des spécialités pharmaceutiques, présentés dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Prophylaxie à long terme
ALPROLIX® (eftrenonacog alfa)	50 UI/kg 1 fois/semaine en ajustant la dose en fonction de la réponse du patient ou 100 UI/kg 1 fois tous les 10 jours en ajustant l'intervalle en fonction de la réponse du patient. Chez certains patients, lorsque les saignements sont bien contrôlés, un allongement de traitement à 14 jours ou plus peut être possible Enfant < 12 ans : dose initiale recommandée de 50-60 UI/kg tous les 7 jours.
REFIXIA® (nonacog bêta pégol)	40 UI/kg 1 fois/semaine en ajustant la dose en fonction de la réponse du patient
IDELVION* (albutrepenonacog alfa)	Doses usuelles : 35 à 50 UI/kg 1 fois/semaine. Certains patients contrôlés par 1 dose/semaine, peuvent être traités avec un maximum de 75 UI/kg sur un intervalle de 10 à 14 jours. Enfant < 12 ans : 35 à 50 UI/kg 1 fois/semaine

* : pas de disponibilité actuelle en France

Tableau n° 8 : Schémas posologiques selon les caractéristiques produit (RCP)

Modalités d'administration des spécialités de FIX :

L'administration de toutes les spécialités pharmaceutiques de FIX s'effectue par voie intraveineuse ce qui nécessite un apprentissage des patients et/ou des aidants (parents). Cet apprentissage s'effectue dans les

CR, CRC-MCH, CTH par des IDE coordinatrices ou à l'occasion des ateliers éducatifs incluant des patients et parents ressources. Les IDE coordinatrices valident les compétences des patients pour la réalisation de cet acte délégué. En cas de non recours à l'auto-injection, les injections peuvent se faire à domicile par un(e) IDE libéral(e). Du fait du risque d'allergie liée au FIX, il est recommandé d'effectuer les premières injections en milieu hospitalier.

4.c.ii Agents by-passant et emicizumab

La présence d'un inhibiteur chez un patient hémophile complique la prise en charge ne permettant plus la possibilité d'un traitement substitutif par FVIII/FIX. En effet, au-delà de 5 UB/ml, il est souvent nécessaire de recourir à d'autres stratégies thérapeutiques qui court-circuitent l'effet de l'inhibiteur, tels que les « agents by-passant ».

Agents « by-passant » :

Les « agents by-passant » induisent la formation d'une activité coagulante court-circuitant l'action des FVIII et FIX. Les deux médicaments concernés sont :

- Le Complexe Prothrombique Activé ou CCPa (FEIBA®) d'origine plasmatique,
- eptacog alfa (rFVIIa) (NovoSeven®) ou facteur VII activé d'origine recombinante.

Emicizumab :

L'emicizumab (HEMLIBRA®) est un anticorps monoclonal humanisé bi-spécifique qui mime la fonction du FVIII en se liant au FIXa et au facteur X, restaurant ainsi sa fonction nécessaire à une hémostase efficace chez les patients atteints d'hémophiles A. L'emicizumab n'a pas de relation structurelle ni d'homologie de séquence avec le FVIII ce qui lui permet de ne pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le FVIII. Cette nouvelle alternative thérapeutique présente aussi la caractéristique d'être administrée par voie sous cutanée de manière prophylactique une fois par semaine. L'instauration du traitement s'effectue par l'utilisation d'une dose de charge (3 mg/kg/semaine) pendant les quatre premières semaines relayée une dose hebdomadaire d'entretien (1.5 mg/kg/semaine). Sa demi-vie d'élimination est de 30 jours. La disparition complète des effets liés au médicament ne peut donc être obtenue en théorie qu'après 150 jours.

Les caractéristiques techniques des spécialités pharmaceutiques sont présentées dans le tableau n° 9.

Spécialité (DCI)	Origine	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flaçon (UI/mg)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Voie d'administration	Laboratoire
FEIBA® Complexe prothombique activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIIC°)	Plasmatique	Pasteurisation Nanofiltration 35 nm	20	500	Poudre	EPPI système de transfert sans aiguille Baxject I HI FLOW	IV	Shire Takeda
				1 000				
NovoSeven® eptacog alpha (FVII activé)	Recombinant Cellule CHO	Traitement SD	1	1 mg	Poudre	EPPI adaptateur sans aiguille	IV	Novonordisk
			2	2 mg				
			5	5 mg				
			8	8 mg				
HEMLIBRA® emicizumab	Anticorps monoclonal Humanisé bi-spécifique Cellule CHO	NR	1	30 mg	Solution prête à l'emploi	Kit avec seringue et aiguilles	SC	Roche
			0,4	60 mg				
			0,7	105 mg				
			1	150 mg				

Tableau n° 9 : Principales caractéristiques de médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur

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

Les indications sont détaillées dans le tableau n° 10.

Spécialité (DCI)	Indication de l'AMM
FEIBA® Complexe prothrombique activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIIC°)	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en FVIII chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur contre le FVIII. - En cas d'échec de traitement par le facteur VIIa dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en FIX chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur contre le FIX. - En prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le FVIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le FIX, après échec par le facteur VIIa.
NovoSeven® Eptacog alpha (FVII activé)	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement et prévention des accidents hémorragiques survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour : <ul style="list-style-type: none"> • Patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteur dirigé contre le FVIII ou le FIX de titre > 5 UB. • Patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnesticque à l'administration de FVIII ou de FIX est prévisible. • RTU pour le traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteur hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique
HEMLIBRA® emicizumab	<ul style="list-style-type: none"> - En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti FVIII. Peut être utilisé dans toutes les tranches d'âges. Absence de données pour les patients < 1 an.

Tableau n° 10 : Principales indications des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur

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

Spécialité (DCI)	Posologies	Voie
FEIBA® complexe prothrombique activé (FII, FVII, FX, et trace de FVIIC°)	<p>Traitement des épisodes hémorragiques : 50 à 100 U/kg 2 à 3 fois par jour Max 100 U/kg/injection Max 200 U/kg/24 H</p> <p>Prévention des épisodes hémorragiques : 50 à 100 U/kg de poids corporel 3 fois par semaine (à adapter en fonction du phénotype hémorragique et de la réponse individuelle du patient) Max 100 U/kg/injection</p>	IV
NovoSeven® eptacog alpha (FVII activé)	<p>90 µg/kg en bolus IV à répéter toutes les 2-3 heures jusqu'à hémostase puis espacer les doses. Episodes hémorragiques mineurs à modérés : possibilité d'injection unique 270 µg/kg. *RTU prophylaxie : dose initiale 90 µg/kg/j. en cas d'inefficacité augmentation de la dose par palier. Max 270 µg/kg /J</p>	IV
HEMLIBRA® Emicizumab	<p>Dose de charge : 3 mg/kg en SC une fois par semaine pendant les 4 premières semaines. Dose d'entretien : 1,5 mg/kg une fois par semaine</p>	SC

Tableau n° 11 : Schéma posologique des médicaments utilisés chez les patients avec inhibiteur

Précautions d'emploi :

- FEIBA®

Des événements thromboemboliques de type coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral peuvent survenir en particulier chez les patients recevant des doses élevées de FEIBA®. Le CCPa est contre-indiqué en cas de signes biologiques et/ou cliniques de CIVD, de signes biologiques, histologiques et/ou cliniques d'insuffisance hépatique (risque majoré en raison de la clairance diminuée des facteurs activés) et de risque thrombotique, notamment cardiovasculaires.

- NovoSeven®

Dans les conditions pathologiques où le facteur tissulaire peut être libéré de façon plus importante que la normale, il peut y avoir un risque potentiel de développement d'un événement thrombotique ou d'induction d'une CIVD. En raison du risque de complications thromboemboliques, il faudra être prudent lors de l'administration de NovoSeven® chez les nouveaux nés, chez les patients avec antécédent de maladie coronaire, maladie hépatique, en situation post opératoire, ou présentant un risque thromboembolique ou de CIVD. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux protéines de hamster ou bovines⁴².

- HEMLIBRA®

Des précautions doivent être respectées notamment en cas de traitement antérieur par des « agents by-passant » qui doivent être interrompus la veille de l'instauration du traitement par emicizumab. Des cas de micro-angiopathie thrombotique (MAT) et des événements thrombotiques graves ont été rapportés dans une étude clinique menée chez des patients recevant une prophylaxie par emicizumab pour une dose cumulée moyenne > 100 U/kg/24 h de CCPa.

Des recommandations françaises ont été rédigées en 2019 pour la prise en charge de patient hémophile A avec inhibiteur sous emicizumab (cf annexe 6). Globalement, si des symptômes cliniques, des résultats biologiques et/ou des résultats d'imagerie évoquant une MAT ou une thromboembolie surviennent, les traitements par CCPa et emicizumab doivent être immédiatement arrêtés et une prise en charge appropriée doit être initiée. Dans le cas où aucune autre option ou alternative n'est disponible, la dose initiale de CCPa ne doit pas dépasser 50 U/kg et une surveillance biologique (fonction rénale et numération plaquettaire) est recommandée ainsi qu'une évaluation du risque de thrombose. Si le saignement n'est pas contrôlé par cette dose initiale, les doses suivantes de CCPa seront administrées sous surveillance médicale et biologique rapprochée. De manière générale, la dose de CCPa ne doit jamais dépasser 100 U/kg sur les premières 24 heures de traitement. Au cours des études cliniques, aucun cas de MAT ni d'événement thrombotique n'a été observé avec la seule utilisation d'Eptacog alfa chez les patients recevant une prophylaxie par emicizumab. Etant donné la demi-vie de l'emicizumab, ces recommandations posologiques des agents by-passant doivent continuer à être respectées pendant au moins six mois après l'arrêt de la prophylaxie par Hemlibra⁴³.

4.c.iii Traitements non spécifiques, traitements annexes

4.c.iii.1 Acide tranexamique

L'acide tranexamique inhibe l'activité fibrinolytique de la plasmine. Cela permet de renforcer la stabilité du caillot ce qui peut avoir un intérêt pour prévenir ou traiter les manifestations hémorragiques localisées aux tissus riches en activité fibrinolytique c'est-à-dire principalement les muqueuses : sphères ORL et buccale (épistaxis, adénoïdectomie, amygdalectomie, chirurgie buccodentaire), gynécologique (ménorragies, chirurgie).

Les caractéristiques ainsi que les schémas posologiques sont présentés dans le tableau n° 12.

Ce médicament est habituellement bien toléré mais on peut rarement observer des troubles digestifs. Une augmentation du risque thrombotique longtemps suspectée dans les premières études n'a pas été confirmée par les larges séries et les méta-analyses plus récentes, notamment dans les populations à risque (pontage coronaire et chirurgie prothétique du membre inférieur). Il n'y a pas de contre-indication absolue en dehors des antécédents de convulsions, à prendre en compte lors de l'utilisation de fortes doses par

exemple en chirurgie cardiaque. Des précautions sont à prendre en cas d'hématurie, en raison du risque obstructif des voies excrétrices, risque connu avec tous les traitements hémostatiques (Schultz,1995) (Tengborn, 2015). La déclaration de cas consécutifs d'insuffisance rénale aiguë chez des patientes présentant une pré-éclampsie (Jonard, 2014) a conduit l'ANSM en janvier 2018 à une mise en garde sur l'utilisation de l'acide tranexamique à des doses supérieures à 2 grammes chez des patientes traitées pour une hémorragie du post-partum en raison d'un risque potentiellement accru d'atteinte rénale aiguë, notamment de type nécrose corticale (www.ansm.fr) .

4.c.iii.2 Desmopressine

La desmopressine ou dDAVP est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique qui libère le FVIII et VWF stocké dans les cellules endothéliales. Après administration, le taux de FVIII et de VWF s'élève de 2 à 5 fois en 30 à 60 minutes et retourne à son taux de base en 6 à 9 heures. Ce médicament est indiqué chez les patients porteurs d'une hémophilie A mineure (FVIII > 5 %) ou chez les conductrices d'hémophilie A présentant un risque hémorragique. Son effet pharmacologique peut s'épuiser lorsque les administrations sont répétées sur une courte période, on parle de tachyphylaxie. La réponse à la desmopressine est reproductible pour un même individu, mais varie d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille et peut être de courte durée. C'est la raison pour laquelle, Il est indispensable de réaliser un test thérapeutique à la desmopressine avant la première utilisation clinique. En pratique, ce test est réalisé après la connaissance du diagnostic, en milieu hospitalier, dans un centre disposant d'un laboratoire d'hémostase pouvant effectuer les dosages nécessaires, sous l'égide du médecin des CR, CRC-MCH, CTH.

Les caractéristiques ainsi que les schémas posologiques sont présentés dans le tableau n° 12.

Pour la forme intranasale, elle peut être utilisée à domicile par le patient mais le traitement doit être pris en charge et surveillé par un médecin expérimenté. Son utilisation nécessite de bien évaluer les capacités de compréhension du patient, notamment le respect de la restriction hydrique. La surveillance de la natrémie est indiquée en cas d'administrations répétées (risque d'hyponatrémie et de convulsions).

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

Tableau n° 12 : principales caractéristiques des traitements hémostatiques annexes

4.c.iii.3 Hémostatiques d'appoint

En cas d'épistaxis, les tampons imbibés d'alginate de calcium (type Coalgan® ou Algosteril®) ou la pommade HEC® sont conseillés en première intention. Dans les cas plus difficiles l'utilisation de mèches de cellulose oxydée (type Surgicel® fibrillaire) est possible exclusivement en milieu hospitalier puisque non disponible en pharmacie d'officine. Les plaies superficielles sont traitées par application de compresses imbibées d'alginate de calcium (Algosteril®). Les ecchymoses peuvent être atténuées par application de pommade type Hemoclar® ou contenant de l'arnica. Le froid ou cryothérapie doit être employé dans ce contexte.

4.c.iii.4 Antalgiques

La douleur doit être systématiquement évaluée, prise en compte et traitée avec les antalgiques de palier adapté à son intensité. Cependant, le choix des médicaments nécessite de façon systématique la vérification de l'absence d'interférence avec l'hémostase et d'interactions avec les autres médicaments. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) hors Coxib doit être évitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique ⁴⁴. La prise concomitante d'un protecteur gastrique peut être discutée ³⁵. En particulier, l'utilisation des antalgiques contenant de la codéine doit être discutée avec le patient pour éviter tout risque de toxicité ou de dépendance et prévenir d'éventuels risques hépatiques.

L'avis d'un professionnel de santé doit être systématiquement requis, ces derniers devant sensibiliser les patients aux risques de l'automédication ^{45,46}.

4.c.iv Dispositif médical nécessaire à l'administration des médicaments

La plupart des spécialités pharmaceutiques de FAH comporte dans leur emballage les dispositifs médicaux nécessaires pour réaliser la reconstitution (flacon de solvant, kit de reconstitution) et l'injection (seringue, microperfuseur, tampon de solution antiseptique) par un(e) IDE libéral(e) ou par le patient lui-même ou un aidant.

Dans certaines situations comme en pédiatrie par exemple, il est nécessaire de se procurer des dispositifs médicaux plus adaptés. On distingue alors deux situations en fonction des modalités d'injection du médicament soit sur une voie veineuse périphérique (VVP), soit une voie veineuse centrale (VVC) de type chambre implantable ; cathéter central. Une liste non exhaustive de ces dispositifs et autre matériel est présentée dans le tableau n° 13.

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

Tableau n° 13 : Principaux dispositifs médicaux, médicaments et matériels nécessaires à la réalisation de la ponction veineuse VVP ou VVC

4.c.v Kinésithérapie

La rééducation s'applique à toute la population des patients atteints d'hémophilie. En fonction de l'état du patient, le rôle principal du kinésithérapeute, en plus de l'amélioration du contrôle moteur global, est de maintenir ou d'améliorer la mobilité et de gérer les déformations existantes ⁴⁷⁻⁵⁶. Il peut exercer au sein de l'équipe pluridisciplinaire du CRC-MHC ou en libéral. Les kinésithérapeutes de ville sont en général peu informés sur cette maladie rare et parfois réticents à intervenir. Il est indispensable d'informer et de former ces praticiens et de leur proposer une collaboration étroite avec l'équipe spécialisée du CRH, CRC-MHC, CTH.

Les objectifs du kinésithérapeute sont :

- Aider le patient à rester actif et à maintenir un poids de forme permettant de diminuer les pressions articulaires ⁵⁷,
- Détecter les premiers signes de lésion articulaire, dans le but de prévenir d'autres dysfonctionnements musculo-squelettiques,
- Veiller à ce que les patients choisissent des formes d'activité physique et de sport adapté. Pour être efficace, la rééducation doit être adaptée au cas par cas en fonction de l'état clinique, radiologique et des risques de récurrences hémorragiques
- Préserver le fonctionnel en maintenant l'amplitude des mouvements,

- Maintenir l'articulation saine, en évitant les déformations,
- Récupérer des amplitudes articulaires suite à un accident hémorragique,
- Réduire la douleur,
- Augmenter la force musculaire pour minimiser les saignements,
- Améliorer l'équilibre et la proprioception qui aident à éviter les chutes,

4.c.v.1 Kinésithérapie préventive

Un bilan périodique doit détecter une atteinte de l'état articulaire, un désordre musculaire et d'évaluer la qualité de vie des patients.

Chez l'enfant :

Le score HJHS (Hemophilia Joint Health Score) permet d'évaluer la fonction articulaire de l'enfant. Il porte sur 3 articulations : coudes, genoux, chevilles. Il est effectué à partir de 4 ans, à distance d'un accident hémorragique (supérieur à 2 semaines). C'est le score de référence pour les études et publications. Il comporte 7 items que l'on va coter pour chaque articulation (cf. annexe 5). Un score numérique total est attribué, dont l'évolution dans le temps est examinée afin de déterminer si l'articulation présente une altération.

Pour les jeunes enfants, la façon la plus juste d'évaluer le réel impact des hémarthroses sur leur motricité est de les observer dans leurs activités spontanées. En effet, malgré une amplitude articulaire normale et un muscle avec une force normale, le mouvement peut être incorrect et à l'origine, à plus ou moins long terme, d'hémarthroses sur des articulations trop ou mal sollicitées.

Un examen psychomoteur peut être associé au bilan kinésithérapique. Il peut mettre en évidence des troubles non liés à des limitations articulaires ou musculaires, telles que des anomalies de la coordination ou de la symbolique gestuelle fréquemment rencontrées chez ces enfants.

De même, les troubles statiques mineurs observés lors des bilans doivent être pris en charge précocement par le kinésithérapeute (pieds plats, genou valgum, pieds valgus...) avec une kinésithérapie adaptée car ils peuvent être responsables de récurrence d'hémarthrose.

Un bilan podologique pourra être prescrit afin de confectionner des semelles (dans un but de correction ou dans un but antalgique).

Chez l'adulte :

Le bilan kinésithérapique comporte un examen articulaire, un examen musculo-squelettique complet, la mensuration des masses musculaires (cuisse, mollet, bras), l'étude de la statique (rachis, bassin, pied) et un bilan fonctionnel approfondi avec l'analyse de la marche et des principales fonctions motrices.

Différents bilans de qualité de vie chez l'adulte sont proposés :

- FISH : Fonctional Independence Score in Haemophilia.
- HAL : Liste d'activité hémophilie (vise à évaluer la facilité avec laquelle les patients peuvent faire les activités proposées).

4.c.v.2 Kinésithérapie curative

4.c.v.2.a Prise en charge des hémarthroses

Les accidents hémorragiques chez les patients hémophiles concernent principalement le système musculo-squelettique. Les symptômes comprennent de la douleur, une diminution de l'amplitude articulaire et une impotence fonctionnelle. Il est essentiel de bien gérer les épisodes hémorragiques aigus. En parallèle du traitement substitutif, on associera le protocole RICE (repos, glace, compression et élévation).

Glace :

L'application de glace a plusieurs objectifs :

- Soulager la douleur aiguë liée à l'hémarthrose en diminuant la vitesse de conduction des fibres nerveuses et ainsi entraîner un effet analgésique temporaire,
- Réduire l'œdème en diminuant les réponses pro-inflammatoires.

L'application de glace ne doit pas dépasser 15 à 20 minutes.

Repos :

Immobilisation de l'articulation en position de fonction, non douloureuse. En fonction de l'intensité de l'hémarthrose, l'immobilisation sera plus ou moins longue tout en veillant à conserver un équilibre entre le repos, la mobilisation précoce et la remise en charge.

Soit immobilisation dans une attelle avec une articulation non mise en charge. La mise au repos de l'articulation permet d'éviter une récurrence précoce, l'augmentation de phénomènes inflammatoires et l'installation de rétractions capsulo-ligamentaires. L'immobilisation ne doit pas être trop longue et une mobilisation prudente et douce sera effectuée au début de la prise en charge.

Compression :

L'objectif est d'obtenir une tamponnade plus rapidement, de ralentir le saignement des capillaires vasculaires lésés, de limiter la distensibilité de la capsule articulaire et de réduire le gonflement de l'articulation. Appliquée correctement elle ne comporte que peu de risques. Elle ne devra jamais être appliquée s'il y a un risque de syndrome des loges. Il faudra vérifier régulièrement que le bandage ne soit pas trop serré notamment chez les plus jeunes enfants.

Élévation :

L'élévation est la plus simple des quatre composantes et elle présente un risque minimal. Pour être efficace, l'articulation hémorragique est positionnée au-dessus du niveau du cœur du patient. Le but est de réduire la pression hydrostatique dans les capillaires au niveau de la zone atteinte en utilisant les propriétés de gravité pour aider au retour de fluide.

Rééducation :

Après évaluation s'il existe un déséquilibre la rééducation a pour but :

- La récupération des amplitudes articulaires (travail analytique manuel, contracter-relâcher, étirements, thérapie manuelle),
- La récupération de la force musculaire (contractions statiques et dynamiques en augmentant progressivement la résistance, travail de l'équilibre et de la proprioception, balnéothérapie),
- La récupération d'une fonction normale (travail proprioceptif, reprise de l'activité physique).

Il est préférable de faire la séance de kinésithérapie le jour de l'injection lorsque cela est possible.

4.c.v.2.b Prise en charge des hématomes

En règle générale, les saignements musculaires sont plus difficiles à traiter que les saignements intra-articulaires. Avant de prendre des mesures physiothérapeutiques, une évaluation complète doit être effectuée pour déterminer si la physiothérapie est réellement indiquée.

Dans la phase initiale, la rééducation vise à diminuer la douleur et l'hématome. Le régime RICE est recommandé, mais avec des restrictions. Pendant les 48 à 72 premières heures suivant la blessure, plusieurs heures de repos sont recommandées sous la forme d'une immobilisation ou de non appui visant principalement à prévenir une aggravation de l'hématome. La compression n'est pas recommandée lors d'un saignement musculaire car il peut augmenter la pression intramusculaire et comprimer les nerfs. Dans la phase aiguë, toutes les thérapies qui entravent le processus hémostatique, comme les massages et les sources de chaleur sont formellement contre-indiqués.

Rééducation :

La perte de force musculaire pouvant augmenter le risque de saignement musculaire lors d'activités physiques, un programme spécifique de renforcement musculaire est préconisé. On commencera par un travail de renforcement isométrique, suivi d'exercices concentriques.

Lorsque l'amplitude articulaire est normale, des exercices de résistance peuvent être mis en place pour augmenter la force musculaire. Les exercices proprioceptifs sont recommandés pour retrouver l'équilibre et prévenir les saignements. Le seuil de la douleur ne doit pas être dépassé. L'hydrothérapie est également recommandée pour les patients atteints d'arthropathies articulaires multiples pour lesquels les étirements fonctionnels et le renforcement musculaire au sol s'avèrent difficiles. Une évaluation de la fonction globale du muscle et de la posture à distance du saignement musculaire est nécessaire pour prévenir les stratégies de compensation adoptées en réponse au développement de l'hématome.

Kinésithérapie après chirurgie :

Après une intervention (synoviorthèse, synovectomie, prothèse...) la kinésithérapie est très importante. La rééducation pré-opératoire est nécessaire afin de renforcer l'état musculaire et permet de donner des conseils aux patients. La rééducation post-opératoire doit être effectuée le plus rapidement possible sous couvert de FAH.

Les contractions isométriques des muscles et les exercices en chaîne cinétique ouverte à faible intensité doivent être initiés à un stade précoce. Dès que possible, on procèdera à la mise en charge, en ne dépassant pas le seuil de la douleur. La récupération fonctionnelle après intervention orthopédique est primordiale.

Kinésithérapie et Echographie :

Il existe une indication pour l'utilisation de l'échographie pour évaluer les articulations et les muscles en kinésithérapie. Elle permet d'identifier objectivement la présence de sang dans les articulations, de mesurer la taille de l'épanchement, et de confirmer la disparition complète de liquide dans l'articulation. L'échographie est un outil d'évaluation en complément du score HJHS pour le kinésithérapeute, permettant d'obtenir une évaluation plus objective de l'état articulaire.

4.d Complications des traitements

4.d.i Apparition d'inhibiteurs

Facteur VIII :

Chez les hémophiles A, il existe un risque d'apparition d'anticorps anti-FVIII neutralisants appelés inhibiteurs du FVIII. Ces inhibiteurs sont habituellement les immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du FVIII et titrés en Unités Bethesda (UB) (cf. suivi biologique des traitements). Chez l'hémophile A sévère, leur apparition dont le risque est le plus élevé lors des 50 premiers jours de substitution par du FVIII, reste aujourd'hui une complication majeure. Elle est estimée à environ 30 % chez les patients HA sévères (FVIII < 1 %) non préalablement traités^{16,58}. La répercussion clinique dépend du titre et de la réponse anamnesticque de l'inhibiteur. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur (≥ 5 UB), le traitement par FVIII est inefficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître chez les patients atteints d'une HA modérée ou mineure⁵⁹, parfois au-delà de 50 JCPA.

Les facteurs de risque de survenue d'un inhibiteur sont :

- Des facteurs de risque génétiques comme le type de la mutation (risque plus élevé en cas de mutations « nulle » ou de grandes délétions), l'ethnie, la présence d'antécédents familiaux d'inhibiteur,
- Des facteurs de risque modifiables comme un traitement substitutif intensif, une première substitution à l'occasion d'une chirurgie, le type du FVIII utilisé etc...^{60,61}.

L'immunogénicité des différents FVIII utilisés (FVIII plasmatique versus FVIII recombinant, différents FVIII recombinant comparés entre eux) reste actuellement controversée. Plusieurs études issues de bases de données nationales et internationales suggèrent une incidence plus élevée d'apparition d'un inhibiteur chez les patients traités par un FVIII recombinant de 2^{ème} génération (produit par une lignée cellulaire CHO) comparé aux différents autres FVIII recombinants et aux FVIII plasmatiques^{16,62,63}. Une étude randomisée et les données issues de FranceCoag suggèrent l'apparition d'un inhibiteur moins élevé chez les patients HA sévères traités par un FVIII plasmatique comparé aux FVIII recombinant^{64,65}. Au vu de ces résultats l'ANSM recommande de ne pas utiliser de FVIII produit sur des lignées cellulaires de type BHK comme traitement de première intention chez les patients HA sévères non préalablement traités⁶⁶.

La présence d'un inhibiteur de titre élevé (> 5UB) rend le traitement par du FVIII inefficace ; les patients atteints présentent plus de risque de saignements graves et leur qualité de vie est réduite comparés aux patients sans inhibiteur. Pour ces raisons, tous les patients traités par un FVIII doivent faire objet d'une surveillance soigneuse par un suivi clinique et biologique pour détecter l'apparition d'un inhibiteur (Cf page 49).

Facteur IX^{62,67-72} :

La survenue d'un inhibiteur chez les patients porteurs d'une hémophilie B (HB) reste la complication la plus sévère redoutée actuellement. Le risque de survenue est évalué entre 1,5 et 3 % chez tous les patients porteurs d'une HB. Il est de 9 à 23 % chez les patients présentant un déficit sévère. La majorité des inhibiteurs (80 %) développés contre le FIX sont dits forts répondeurs (titre > 5UB). Les mutations à haut risque de développement d'un inhibiteur HB rapportées sont les grandes délétions, les mutations non-sens et les décalages du cadre de lecture (Frameshift). Des mécanismes expliquant la fréquence moindre des inhibiteurs dans l'hémophilie B (par rapport à l'hémophilie A) sont avancés :

- Moindre immunogénicité de la protéine FIX,
- Proportion plus importante de patients HB sévères présentant un taux de FIX antigène détectable, non fonctionnel,
- Forte prévalence des mutations faux-sens (47 % HB versus 16 % HA),

La survenue d'un inhibiteur chez le patient hémophile B se caractérise par l'association fréquente à une réaction de type allergique ou anaphylactique et à la survenue d'un syndrome néphrotique lors d'une induction de tolérance immune (ITI).

emicizumab :

La possibilité de survenue d'un anticorps anti-emicizumab (souvent appelé « ADA » pour « Anti-Drug Antibody ») a été rapportée⁷³.

4.d.ii Allergie

Facteur VIII :

De rares réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec tous les différents FVIII utilisés. Les FVIII peuvent contenir des traces de protéines de souris ou de hamster ainsi que des protéines humaines autres que du FVIII. Les patients doivent donc être informés des signes des réactions d'hypersensibilité telles que les éruptions urticariennes, l'oppression thoracique, les nausées, l'hypotension et l'anaphylaxie. En cas d'apparition des symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre l'administration du traitement immédiatement. En cas de nécessité, le traitement médical standard relatif aux réactions allergiques doit être mise en œuvre. Un autre FVIII peut donc être proposé au patient sous surveillance clinique.

Facteur IX :

La survenue d'une réaction allergique ou anaphylactique est souvent contemporaine du développement de l'inhibiteur. Elle peut la précéder ou la suivre. Ainsi, la présence d'un inhibiteur doit être systématiquement recherchée particulièrement chez les patients présentant des réactions allergiques. Le mécanisme n'est pas clairement connu, cependant sont évoquées diverses hypothèses (activation complexe du système

immunitaire par activation cellulaire et mécanisme IgE médié, passage extracellulaire du FIX, concentrations élevées de FIX exogène lors des traitements substitutifs, développement d'immuns complexes). Il n'est pas mis en évidence de risque accru de réaction anaphylactique en fonction de l'origine du traitement substitutif (recombinant ou plasmatisque).

En raison du risque d'allergie lors de l'administration de FIX, les premières injections, doivent être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de traitement approprié et immédiat en cas de réaction allergique.

4.d.iii Syndrome néphrotique

Dans l'hémophilie B, un syndrome néphrotique peut se développer lors de la mise en place d'une induction de tolérance immune. Cette réaction est fréquemment retrouvée chez des patients ayant présenté une réaction anaphylactique. Il ne répond généralement pas à un traitement par corticoïdes et entraîne un arrêt de l'induction de la tolérance immune. Le syndrome néphrotique peut survenir plusieurs mois après le début de l'induction de tolérance immune, quelle que soit l'origine du traitement substitutif (plasmatisque ou recombinant). L'arrêt du traitement par FIX est généralement associé à une disparition de la symptomatologie.

4.d.iv Complications infectieuses

Lors de l'utilisation des FVIII ou FIX préparés à partir du plasma humain, le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu. Ce risque est cependant limité par de stricts contrôles lors de la sélection des dons et la réalisation de tests de dépistage sur chaque don de sang (VIH, VHC, VHB). En outre, une recherche du matériel génomique des différents virus sur les pools de plasma est effectuée et le traitement inclut des étapes d'élimination et d'inactivation virale. Cependant, l'efficacité de l'élimination ou de l'inactivation virale reste limitée pour certains virus non enveloppés tel que le Parvovirus B19. Une vaccination contre le virus de l'hépatite A et B est recommandée pour les patients recevant régulièrement des FAH. La traçabilité sanitaire est obligatoire pour les médicaments d'origine plasmatisque et fortement recommandée pour ceux d'origine recombinante (nom et numéro de lot du médicament).

Il est à noter qu'aucune contamination virale liée à l'utilisation des FAH n'a été rapportée depuis l'introduction des techniques d'inactivation virale.

4.d.iv.1 Infection par le VIH

Après le drame du sang contaminé et selon le Réseau FranceCoag, près de 7 % des hémophiles toute sévérité confondue étaient, en 2011, porteurs du VIH par contamination antérieure. Le taux d'infection par le VIH augmente avec la sévérité de l'hémophilie. L'efficacité des nouvelles thérapeutiques antirétrovirales fait qu'aujourd'hui les patients porteurs du VIH ont une espérance de vie quasi normale. Un suivi par un médecin spécialiste en infectiologie est indispensable car un bilan de synthèse annuel permet de réévaluer le traitement antiviral.

En référence : CNS : Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts 2018 ⁷⁴.

4.d.iv.2 Infection par le VHC

Selon FranceCoag en 2011, près de 28 % des patients hémophiles étaient séropositifs pour le virus de l'hépatite C (VHC). Un grand nombre d'entre eux ont développé des infections chroniques. Il est important d'orienter ces patients vers un hépatologue notamment pour qu'il puisse bénéficier d'un traitement. En effet, depuis fin 2016, le traitement spécifique du VHC est disponible pour tous les patients qui le souhaitent, sans restriction quel que soit le stade fibrose. Une évaluation de la fibrose reste nécessaire afin de diagnostiquer les fibroses sévères et les cirrhoses qui devront bénéficier d'un suivi à long terme après la guérison ⁷⁵⁻⁷⁷.

4.d.v Manifestations thrombotiques

Facteur VIII et IX :

Il existe un risque théorique des patients hémophiles de présenter un évènement thromboembolique lors d'une substitution par FVIII ou FIX. Cette complication doit être prise en compte lors d'une substitution, surtout chez les patients âgés ou présentant d'autres facteurs de risque. Lors d'une substitution prolongée par FVIII ou FIX une surveillance biologique (dosage de FVIII ou FIX résiduel) et une adaptation de la posologie est conseillée afin d'éviter les surdosages et ainsi limiter ce risque.

Agents by-passant (rFVIIa, CCPa)

Malgré l'effet prothrombotique connu des agents by-passant et l'absence d'une possibilité de monitoring biologique, des études montrent que l'incidence des évènements thromboemboliques des patients hémophiles avec un inhibiteur traités par rFVIIa ou CCPa reste faible ⁷⁸.

4.d.vi Microangiopathie thrombotique

Des recommandations relatives à l'utilisation concomitante d'emicizumab et d'agents « by-passant » ont été émises en raison du fait d'un risque accru de survenue d'accident thromboembolique ou de MAT, lorsqu'une dose cumulée moyenne de FEIBA > 100 U/kg/24 heures a été administrée pendant 24 heures ou plus. Des précautions doivent être prises lors du traitement des patients qui sont à haut risque de MAT (par exemple, patients ayant des antécédents médicaux ou des antécédents familiaux de MAT), ou ceux qui reçoivent des médicaments concomitants connus pour être un facteur de risque de développement d'une MAT (par exemple ciclosporine, quinine, tacrolimus).

Au cours des études cliniques, aucun cas de MAT ni d'évènements thrombotiques n'a été observé avec la seule utilisation du facteur VII humain recombinant activé (rFVIIa) chez les patients recevant une prophylaxie par emicizumab.

La dose d'agent « by-passant » nécessaire doit par conséquent être inférieure à celle utilisée en l'absence de prophylaxie par emicizumab. La posologie et la durée du traitement par agents « by-passant » dépendront de la localisation et de la sévérité du saignement et de l'état clinique du patient. L'utilisation de CCPa doit être évitée, sauf si aucune autre option ou alternative thérapeutique n'est disponible. Une surveillance du ou des saignements est nécessaire avant toute nouvelle administration de CCPa.

4.e Modalités et suivi des traitements spécifiques

4.e.i Traitement à la demande

Le traitement à la demande consiste à traiter un épisode hémorragique déclaré en administrant le facteur déficitaire (FVIII ou FIX). Il permet de stopper le saignement sans agir directement sur la résorption de l'hématome ou de l'hémarthrose déjà constitué ⁷⁹. Le principe est de traiter le plus tôt possible après le traumatisme ou l'apparition des premiers symptômes évocateurs d'un saignement. La mise à disposition des traitements à domicile, la formation à l'auto-traitement et les stages d'ETP ont pour objectif de permettre une prise en charge rapide et donc optimale ⁸⁰⁻⁸³.

4.e.i.1 Hémophile sévère sans inhibiteur

Les doses suivantes varient selon le site de l'hémorragie (voir chapitre 5.e). Un taux minimal de FVIII ou IX circulant est le plus souvent requis ⁸⁴ cf. tableaux n° 14 et n° 15.

La première dose de FVIII à injecter en fonction de la situation clinique est détaillée dans le tableau suivant :

Niveau du risque hémorragique/ type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de FVIII à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours) pour les médicaments à demi vie standard
Risque hémorragique mineur : hémarthrose, saignement musculaire ou buccal	30-50	A titre indicatif : 15 à 20 UI/kg* Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome	50-80	A titre indicatif : 25 à 40 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-110	A titre indicatif : 50 à 70 UI/kg** Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 8, 12 puis 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du FVIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)

Tableau n° 14 : Niveau du taux plasmatique de FVIII et durée d'administration suggérés pour chaque médicament à demi vie standard (en l'absence de contrainte d'accès aux médicaments) selon Srivastava et al⁸⁴

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

Tableau n° 15 : Niveau du taux plasmatique de FVIII/FIX et durée d'administration préconisé selon diverses situations

4.e.i.2 Hémophile modéré à mineur sans inhibiteur

Pour l'hémophile A mineur bon répondeur à la desmopressine, celle-ci est toujours à privilégier lorsqu'elle n'est pas contre-indiquée ⁸⁵⁻⁸⁸.

1- Saignements mineurs/ chirurgie mineure DDAVP : 0,3 µg/kg IV éventuellement répétés toutes les 8 à 12 h Acide tranexamique : 20 mg/kg 3 fois par jour per os ou 10 mg/kg IV 3 fois par jour seul ou en association au DDAVP.
2- Saignements majeurs/ chirurgie majeure Facteur VIII : doses à injecter pour obtenir un taux de F VIII de 80 à 100 % pendant 1 à 7 jours et maintenir un taux à 50 % du 7 ^{ème} au 14 ^{ème} jour.
3- Inhibiteurs : Traitement ou prévention du saignement : DDAVP (0,3 µg/kg IV), by-passant : FEIBA® (50 U/kg IV toutes les 8 à 12 h), rFVIIa® (90 µg/kg IV toutes les 2 à 3 h) Eradication de l'inhibiteur par tolérance immune.

Tableau n° 16 : Modalités de traitement chez les patients hémophiles mineurs (FVIII > 5%) selon Franchini et al ⁸⁹

Pour les hémophiles A modérés, ou mineurs non répondeurs à la desmopressine et les hémophiles B modérés ou mineurs, le traitement consistera en injections de FAH en adaptant la posologie de FVIII ou IX à injecter, en fonction du taux de base du patient et du taux souhaité en fonction de la situation clinique hémorragique. Les hémophiles A ou B modérés/mineurs ont un risque de développement d'inhibiteurs qui n'est pas nul. Il convient donc de prendre un avis spécialisé en hémostase avant toute substitution de FVIII ou IX, sauf urgence vitale. L'acide tranexamique (Exacyl®) peut être utilisé en complément en cas de saignement muqueux.

4.e.i.3 Hémophile avec inhibiteur

L'apparition d'un inhibiteur spécifique vis-à-vis du traitement anti-hémophilique rend le traitement conventionnel inefficace et augmente la morbi-mortalité ⁹⁰. Un inhibiteur est suspecté devant l'absence de réponse ou la diminution de l'efficacité clinique vis-à-vis du traitement adapté par facteur de coagulation, auparavant efficace. Dans ce cas, la récupération et la demi-vie du facteur de coagulation administré diminuent considérablement. Chez l'hémophile sévère avec un inhibiteur, les saignements, les douleurs et les hospitalisations sont plus fréquentes. Dans l'hémophilie modérée/mineure, l'inhibiteur peut neutraliser le facteur de coagulation exogène (administré) et endogène (synthétisé naturellement), ce qui peut donner au patient une symptomatologie d'hémophilie sévère tant que persiste l'inhibiteur ⁹¹.

La stratégie de prise en charge des manifestations hémorragiques de l'hémophile avec inhibiteur doit être effectuée au sein de centres spécialisés. Le choix d'un médicament dépend du titre d'inhibiteur, de la réponse anamnesticque, des données de la réponse clinique au médicament, du site et de la nature du saignement, des stratégies envisagées notamment d'éradiquer l'inhibiteur ou non. Chez environ 30 % des patients atteints d'hémophilie A et présentant un inhibiteur anti FVIII, une réponse immunitaire anamnesticque peut survenir, mais elle reste minime, en cas de traitement par des concentrés de complexe prothrombinique activé (CCPa) et selon leur teneur en FVIII. Chez les patients atteints d'hémophilie B et présentant un inhibiteur anti FIX, une réponse immunitaire anamnesticque peut survenir en cas de traitement par concentrés de complexe prothrombinique activé ou non, contenant du FIX.

Une individualisation du traitement reste la meilleure approche thérapeutique ⁹²⁻⁹⁴ :

- Le choix du traitement entre la substitution conventionnelle par FVIII/FIX ou l'utilisation d'un agent by-passant doit prendre en compte le titre de l'inhibiteur, son évolution et les expériences de traitement des épisodes hémorragiques préalables.

- Dans le cas d'un inhibiteur de faible titre (ou faible répondeur), le traitement par FVIII ou FIX prescrit au moment de l'apparition de l'inhibiteur, peut être maintenu, mais à une posologie plus forte, et ce, pour à la fois neutraliser l'inhibiteur et permettre une activité coagulante pour arrêter un saignement. La même approche thérapeutique peut être appliquée en situation d'urgence, chez les patients ayant développé initialement un inhibiteur de fort titre (ou fort répondeur) et qui dans le temps est devenu faible, jusqu'à la relance de l'inhibiteur.
- Dans le cas d'un inhibiteur de fort titre (ou patient fort répondeur), le traitement devient inefficace^{93,94}. L'utilisation de médicament « by-passant » est alors indispensable.
- Pour les patients hémophiles avec inhibiteurs sous traitement par emicizumab, devant de rares cas de micro-angiopathies thrombotiques, il est recommandé en cas de saignement d'utiliser du NovoSeven® ou de ne pas utiliser de fortes doses de FEIBA®. Les modalités de prise en charge sont détaillées dans l'annexe 6.

4.e.ii Prophylaxie

4.e.ii.1 Hémophile sévère sans inhibiteur

La prophylaxie est un régime de substitution qui comporte des injections intraveineuses de FVIII dans l'hémophilie A ou de FIX dans l'hémophilie B, systématiquement répétées à intervalle régulier sur une longue durée. La prophylaxie est recommandée précocement chez tous les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère, sans inhibiteur actif et/ou de titre élevé. La prophylaxie vise la prévention des hémarthroses spontanées et de l'arthropathie hémophilique et des saignements graves.

4.e.ii.1.a Modalités de mise en place et de réalisation en pédiatrie

Chez les patients hémophiles sévères, en l'absence de prophylaxie, la fréquence de survenue des saignements est de 2 à 5 par mois. Bien que le traitement prophylactique ait permis de réduire considérablement cette fréquence, il persiste un taux médian de saignements annualisés chez les enfants atteints d'hémophilie A sous prophylaxie de 2,1 à 4 (versus 12 à 15,6 sans prophylaxie), en particulier le taux médian annualisé d'hémarthroses est de 1 à 1,1 (versus 5,5 à 14,2 sans prophylaxie). Chez les adultes, le taux annualisé médian de saignements sous prophylaxie dans une étude est de 2,2 (versus 15 sans prophylaxie), avec en particulier dans deux études un taux de 1,2 à 4,1 pour les hémarthroses (versus 1,5 à 14,3 sans prophylaxie)⁹⁵. Sous prophylaxie, jusqu'à un tiers des formes sévères ou modérées peut ne rapporter aucun saignement pendant une année de suivi⁹⁶.

L'ensemble de la communauté internationale s'entend aujourd'hui pour dire que la prophylaxie doit être instaurée précocement afin d'atteindre ses objectifs^{48,97-100}. La prophylaxie est dite primaire si elle débute avant l'âge de 3 ans et avant la 2^{ème} hémarthrose, elle est dite secondaire dans toutes les autres situations¹⁰¹. Elle doit être mise en place dans un objectif de longue durée (au moins jusqu'à la fin de la phase de croissance de l'adolescent). En France, depuis les recommandations de la CoMETH¹⁰², le choix a été fait de privilégier une prophylaxie progressivement intensifiée selon le modèle canadien^{102,103}. Ce schéma progressivement intensifié vise une meilleure acceptabilité initiale pour l'enfant et sa famille et il ambitionne aussi de contribuer à l'adhésion thérapeutique sur le long terme. Il limite aussi les problématiques d'accès veineux. La prophylaxie doit être expliquée et annoncée comme un projet de soin selon ces modalités au plus tôt après le diagnostic afin de favoriser son acceptation et sa mise en place.

La prophylaxie de longue durée (PLD) dite primaire consiste à débiter au plus tard à la 2^{ème} hémarthrose (qu'elle soit spontanée ou post-traumatique) ou avant l'âge de 3 ans le traitement préventif intraveineux par facteur anti-hémophilique chez les hémophiles sévères ou les hémophiles modérés répondant à ces critères. La mise en place d'une prophylaxie secondaire (après plus de 2 hémarthroses ou au-delà de 3 ans) ou tertiaire (après apparition d'une arthropathie)¹⁰⁴ concerne tous les enfants hémophiles sévères n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie primaire.

Parmi ces indications de PLD dite secondaire, certaines d'ordre médical s'avèrent indiscutables du fait d'un pronostic articulaire déjà engagé, alors que d'autres sont plus en rapport avec le contexte social :

- Les enfants de moins de 3 ans ayant présenté plus de 3 hémarthroses,
- Tous les enfants de plus de 3 ans ayant eu une ou plusieurs hémarthroses et non traités en PLD,
- Les enfants de plus de 3 ans n'ayant pas encore eu d'hémarthrose mais ayant un contexte familial ou social défavorable pour la prévention et la prise en charge précoce des accidents hémorragiques.

Cette PLD tardive a les mêmes objectifs immédiats et à long terme que la prophylaxie primaire. Aucune circonstance clinique ne contre-indique la prophylaxie secondaire sous-réserve d'une adhésion de la part de la famille et d'un capital veineux périphérique accessible. En effet, la prophylaxie, en dehors des indications médicales citées précédemment, ne doit pas systématiquement nécessiter la mise en place d'un dispositif d'accès veineux central. Ce dernier sera à discuter au cas par cas selon la situation clinique et l'environnement de l'enfant ¹⁰².

Le traitement est débuté à raison d'une injection hebdomadaire de FVIII (50 UI/kg) ou de FIX (70 UI/kg). L'évaluation et l'adaptation du traitement sont réalisées à un rythme au moins trimestriel à l'occasion des consultations médicales systématiques, avec consignes d'anticipation des visites en cas d'hémarthrose(s) survenant dans l'intervalle.

Si l'objectif clinique immédiat n'est pas atteint (survenue d'une hémarthrose), le traitement est augmenté au palier suivant et ainsi de suite ¹⁰².

Aujourd'hui il est également conseillé de vérifier les valeurs résiduelles de FVIII ou de FIX afin de s'assurer que le schéma posologique permet d'obtenir un FVIII ou un FIX supérieur à 1 %. Des objectifs de taux résiduels plus élevés peuvent à l'heure actuelle être visés avec l'utilisation des médicaments à demi-vie allongée ¹⁰⁵.

Les doses utilisées dans les différents paliers dépendent du type d'hémophilie A ou B et sont résumées dans le *tableau n° 17*, pour les médicaments à demi-vie standard. Ces doses et ces paliers devront être adaptés avec l'utilisation de plus en plus fréquente de molécules à demi-vie prolongée.

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

Tableau n° 17 : Schéma thérapeutique de la PLD précoce et progressivement intensifiée selon Meunier et al¹⁰²

A noter que, dans certaines situations cliniques (en cas d'accident hémorragique grave, comme par exemple en cas d'HIC), la prophylaxie est débutée, au moins les premiers mois après l'accident, directement au 3ème palier. Une fois que la période à risque de récurrence hémorragique est passée, les conditions de désescalade des posologies est similaire aux autres patients.

La mise en place de ce traitement précoce doit être accompagnée par un centre spécialisé dans le cadre de la filière MHEMO (CRH ou CRC-MHC ou CTH) pour :

- Améliorer l'acceptation de la famille et de l'enfant,
- Evaluer l'accès veineux par les IDE du centre spécialisé ; les injections pourront être réalisées au centre spécialisé (CRC-MHC) ou à domicile avec des IDE libérales préalablement formées,
- faciliter l'accès à l'auto-traitement de la famille et/ou à une formation d'ETP.

4.e.ii.1.b Modalités de mise en place et de réalisation chez l'adulte

Il n'existe aucune recommandation à l'heure actuelle. La mise en place de la prophylaxie est souvent secondaire à un saignement ou à l'apparition d'une articulation cible, en raison d'une dégradation de la qualité de vie (douleur, saignement), après une intervention chirurgicale de type orthopédique ou après une hémorragie grave de type hémorragie intra-cérébrale ou hématome rétropéritonéal⁸⁰. Des données récentes montrent un réel intérêt des prophylaxies secondaires / tertiaires chez l'adulte en terme de qualité de vie, une réduction significative et un ralentissement des dégradations articulaires^{104,106}. D'autres études suggèrent qu'une prophylaxie même à faibles doses apporte une amélioration de la qualité de vie des patients. Cette option thérapeutique est donc, chez l'adulte, à discuter avec le médecin du centre spécialisé au regard de son état articulaire, sa qualité de vie, son état veineux, ses comorbidités et son mode de vie. Ce régime devra être réévalué régulièrement en consultation (au moins 1 ou 2 fois par an)^{104,107,108}.

Cette prophylaxie chez l'adulte devient indispensable en cas d'épisode d'hémorragie intracrânienne (qu'elle soit spontanée, traumatique ou provoquée). Il en est de même du fait d'une population vieillissante, de la mise en place de prophylaxie en parallèle de traitement de type anti-agrégant voire anticoagulant chez des patients présentant des pathologies cardiovasculaires (athérome, infarctus, fibrillation atriale). Dans ces situations le rapprochement avec les CRC-MHC qui suit le patient est indispensable (voir chapitre 6-b page 78).

4.e.ii.1.c Modalités de surveillance

Lorsqu'une prophylaxie est débutée chez un enfant, la surveillance est essentiellement clinique et biologique. Les premières années, le rythme minimum de suivi proposé chez l'enfant est d'une consultation tous les 3 mois. Ce rythme de consultations est recommandé par la plupart des sociétés savantes ou recommandations internationales. Le contenu de ces consultations de suivi est détaillé page 49».

4.e.ii.2 Hémophile modéré à mineur sans inhibiteur

La prophylaxie chez un hémophile modéré ou mineur n'est pas le traitement de première intention. En effet, dans les formes modérées et mineures d'hémophilie, sauf exception, les saignements sont rarement spontanés et sont essentiellement provoqués (en cas de chirurgie, geste invasif ou traumatisme). Cependant, certains patients avec forme modérée à taux proche du seuil d'hémophilie sévère peuvent présenter des hémarthroses plus ou moins spontanées et avoir un phénotype hémorragique d'hémophile sévère (ceci peut être également le cas pour un hémophile à taux de facteur plus élevé, voire pour une forme mineure mais ce cas de figure est encore plus rare). Certaines études ont pu montrer une incidence plus élevée d'arthropathie hémophilique chez les patients atteints d'hémophilie mineure comparée à une population contrôle. Une prophylaxie par facteurs anti-hémophiliques, parfois pour une durée déterminée, pourra donc être proposée pour certains patients présentant une symptomatologie hémorragique importante ou une (des) articulation(s) cible(s).

En raison du vieillissement de la population hémophile, le nombre de troubles du rythme cardiaque et le nombre d'événements thrombotiques artériels et/ou veineux est en augmentation. En effet, les patients hémophiles ne semblent pas protégés vis-à-vis de certaines pathologies cardiovasculaires et des traitements antiplaquettaires ou anticoagulants peuvent être nécessaires pour prévenir ou traiter ces complications thrombotiques. En cas de nécessité d'un traitement au long cours par traitement anticoagulant ou antiplaquettaire, une prophylaxie peut être mise en place chez des hémophiles mineurs ou modérés pour prévenir des événements hémorragiques majeurs. L'instauration d'une prophylaxie chez ces patients dépend, entre autres, du taux de FVIII ou IX de base, du phénotype hémorragique, de l'indication du traitement anticoagulant et plus généralement du ratio bénéfice/risque. A ce jour, aucun seuil de FVIII ou FIX résiduel n'est déterminé précisément, ce qui nécessite une indication et une évaluation de la prophylaxie au cas par cas.

4.e.ii.3 Hémophile avec inhibiteur

Chez les hémophiles sévères avec anticorps inhibiteurs, les objectifs d'une prophylaxie sont théoriquement les mêmes que pour les patients hémophiles sans inhibiteurs. En effet, l'indication de la prophylaxie mérite d'être discutée chez ces patients car il a été suggéré que leur phénotype hémorragique pourrait être plus élevé, les dégâts articulaires sont plus importants¹⁰⁹ et la qualité de vie plus altérée que dans la population hémophile sans inhibiteur^{110,111}. Enfin, une étude américaine a récemment retrouvé un risque accru de décès lié au saignement par rapport aux patients sans inhibiteur⁵⁸.

Pendant longtemps, chez ces patients, les agents by-passant (FEIBA® et NovoSeven®) ont été la seule possibilité pour envisager un traitement prophylactique. Leur demi-vie courte et leur coût élevé en ont limité l'utilisation mais des études ont démontré leur capacité à réduire la symptomatologie hémorragique et à améliorer la qualité de vie des patients.

Concernant la prophylaxie par FEIBA®, deux études prospectives, l'une randomisée en cross-over¹¹² et l'autre en 2 bras longitudinaux de 12 mois après randomisation¹¹³ ont démontré que l'administration de FEIBA® 3 fois par semaine à une dose voisine de 80 U/kg permettait de réduire l'incidence des saignements de plus de 60%, certains patients ne déclarant même plus aucun épisode de saignement sur la période de prophylaxie. Enfin, les résultats d'une méta-analyse ont montré une réduction de 64 % des saignements chez 33 patients, indépendamment du type de saignement¹¹⁴. Ce traitement a permis de diminuer le taux annuel de saignements articulaires a diminué de 74 % en moyenne avec des doses prophylactiques moyennes de 78,5 U/Kg administrées 3 à 4 fois par semaine. La réduction du taux de saignement s'est accompagnée d'une amélioration de la qualité de vie. Si ce traitement prophylactique par FEIBA n'a pu empêcher la progression de la détérioration articulaire chez les patients atteints d'arthropathie avant le début du traitement, il semblait cependant être utile pour prévenir les lésions articulaires dans les articulations saines auparavant.

Concernant la prophylaxie par NovoSeven®, une étude prospective randomisée, comparant l'injection de 90 ou de 270 µg/kg/jour a montré une réduction des saignements d'environ 50% dans les 2 bras de l'étude¹¹⁵. Dans une étude multicentrique, randomisée, utilisant du rFVIIa, 22 patients ayant un phénotype hémorragique sévère (fréquence des saignements avant la mise sous prophylaxie d'environ 5 saignements par mois) ont été traités par rFVIIa 90 ou 270 µg/kg/jour pendant 3 mois. Au cours des trois mois de prophylaxie, la fréquence des saignements a diminué à 3,0 (-43%) saignements par mois dans le groupe de 90 µg/kg et à 2,2 (-61%) saignements par mois dans le groupe de 270 µg/kg. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux schémas posologiques. La qualité de vie s'est améliorée, mais pas de façon statistiquement significative.

Enfin, l'étude PRO-PACT, étude observationnelle rétrospective portant sur 86 patients a montré une réduction des saignements de 46 % chez les patients qui avaient au moins un épisode de saignement avant le début de la prophylaxie et de 52 % chez ceux qui avaient au moins un par mois dans les six mois précédant l'étude¹¹⁶. Aucun effet indésirable n'a été signalé.

Ainsi, à partir de 2010 environ, même si les résultats étaient moins bons que chez les patients sans inhibiteur sous prophylaxie par FVIII/FIX, la prophylaxie par agents by-passants chez les patients avec inhibiteurs s'est développée, notamment chez les personnes présentant des saignements fréquents et/ou graves, c'est à dire ayant l'expression hémorragique la plus sévère^{117,118}.

La prévention des accidents hémorragiques chez les patients avec inhibiteur a été transformée par la mise sur le marché en 2018 de l'emicizumab (HEMLIBRA®). En effet, les études ouvertes, multicentriques et randomisées (HAVEN 1 et HAVEN 2), chez des adultes, des adolescents et des enfants atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs ont montré une remarquable efficacité de cette molécule dans la prévention des saignements. Une réduction de 87 % et de 79 % a été respectivement démontrée par rapport au traitement à la demande et aux traitements prophylactiques par agents by-passants chez les personnes adultes. De façon peut-être encore plus significative, en pédiatrie, l'emicizumab a permis une réduction considérable du nombre de saignement et une amélioration de la qualité de vie^{119,120}.

Néanmoins, des évènements indésirables à type de thrombose vasculaire et de micro-angiopathie thrombotique lors d'association avec le FEIBA® du fait de sa composition moléculaire, ont conduit à proposer des mesures de minimisation des risques en ajustant les doses injectées des agents by-passants.

Ces résultats cliniques indiquent que l'emicizumab permet de répondre aux besoins actuels de prophylaxie qui n'étaient jusqu'à lors que partiellement résolus avec les agents by-passants chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs. En 2019, il constitue probablement le traitement de première intention dans cette indication.

4.e.iii Tolérance immune

Objectifs :

Le but des traitements d'induction de tolérance immune (ITI) est de restaurer la tolérance au FVIII ou FIX. La survenue d'un inhibiteur est souvent à l'origine d'un nombre accru de saignements, plus complexes à traiter, nécessitant parfois un traitement hospitalier en raison de l'administration pluriquotidienne d'agents by-passant. Le contrôle insuffisant des hémarthroses est à l'origine du développement plus rapide et fréquent d'arthropathies hémophiliques^{109,111}. En comparaison des patients sans inhibiteur, il est aussi décrit une qualité de vie diminuée^{121,122}, une mortalité par saignement accrue⁵⁸ ainsi qu'un coût de la prise en charge augmenté¹²³⁻¹²⁵. L'ITI est un traitement lourd, prolongé, contraignant et coûteux mais il est souhaitable d'essayer d'éradiquer l'inhibiteur afin de restaurer la possibilité de traitement par FVIII ou FIX. Ceci permet un meilleur contrôle des saignements et de leur prévention, y compris en chirurgie, en rendant de nouveau possible l'accès à une prophylaxie conventionnelle par FVIII ou FIX¹²⁶. Pour l'hémophilie A, les modalités et les indications de l'ITI sont amenées à évoluer dans le contexte de l'accès aux nouvelles thérapeutiques^{127,128}.

Principes :

Afin d'éradiquer l'inhibiteur, le traitement d'induction de tolérance immune fait appel à l'administration régulière et répétée de FVIII ou FIX par voie intraveineuse. Le mécanisme d'action par lequel un rétablissement de la tolérance peut être obtenu est mal défini mais fait probablement intervenir à la fois une apoptose antigène-spécifique des cellules B mémoires, une anergie antigène-spécifique des cellules T effectrices, le développement de cellules T régulatrices ou le développement d'un réseau d'anticorps anti-idiotypiques^{129,130}.

Modalités de mise en place et de réalisation :

Il existe différentes modalités d'ITI avec de grandes variations dans la dose de FVIII ou FIX. Pour l'hémophilie A, un schéma d'ITI faibles doses dit protocole van Creveld utilise des injections de 25 à 50 UI/kg/48h (protocole). A noter que les titres d'inhibiteur médians historiques dans l'étude rapportée étaient assez faibles (15,6 UB, extrêmes 1-177) et le titre médian avant ITI était de 2,3 UB (extrêmes 0,3-9,7)¹³¹. Les faibles doses sont recommandées pour les patients faibles répondeurs (titres < 5 BU). En effet les données récentes de la cohorte PedNet ont montré que de fortes doses sont à risque de favoriser la transformation en fort répondeur de façon plus fréquente¹³².

Les doses fortes peuvent varier de 100 à 200 UI/kg ou plus, une à 2 fois par jour, comme dans protocole de Bonn qui associe une prophylaxie par CPPa 50 IU/kg toutes les 12h¹³³.

Le protocole Malmo associe un traitement immunosuppresseur à l'ITI (en particulier utilisé pour les patients atteints d'hémophilie B) mais est peu utilisé aujourd'hui, sauf en cas d'échec d'une première ITI. L'ajout du rituximab est parfois utilisé comme adjuvant en cas d'efficacité insuffisante ou d'échec de l'ITI ce qui a pu permettre une amélioration pour une partie des patients¹³⁴. La durée est le plus souvent prolongée, pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années¹³⁵⁻¹³⁷. La répétition fréquente des injections nécessite souvent de poser un dispositif intraveineux de longue durée, notamment chez l'enfant en raison des difficultés d'accès veineux.

Quand initier une ITI ?

Une ITI est en général réalisée chez l'enfant dans les suites de la découverte de l'inhibiteur. Cependant il est possible de conduire une ITI chez un sujet plus âgé, adolescent ou adulte qui n'aurait pas pu bénéficier de ce traitement auparavant.

L'ITI est initiée soit immédiatement après la découverte de l'inhibiteur soit après une période d'attente durant la période de décroissance du titre d'inhibiteur. Il avait été décrit lors des premiers registres rétrospectifs nationaux et internationaux (espagnol, allemand, International ITI Registry, North American ITI Registry, étude PROFIT)¹³⁸⁻¹⁴⁰ un effet bénéfique à démarrer une ITI avec un titre d'inhibiteur faible (< 10UB) pour favoriser le succès de l'ITI, mais ce critère n'est pas retrouvé dans l'analyse multivariée de l'étude randomisée prospective internationale I-ITI¹⁴¹. Dans cette étude, le seul critère prédictif de succès était le titre d'inhibiteur au pic < 250 UB après début d'ITI¹⁴¹.

D'autres facteurs de mauvais pronostic d'ITI avaient été suggérés mais ne font pas l'objet de consensus (un titre élevé d'inhibiteur maximal historique > 200 UB)^{135,139-141}, l'origine ethnique¹⁴², le génotype F8¹⁴⁰, l'âge > 8ans au début de l'ITI^{135,139,141}, le délai entre le diagnostic d'inhibiteur et le début de l'ITI^{135,139}, l'interruption de l'ITI > 2 semaines¹³⁷, le type de médicament¹⁴³, rôle délétère des saignements ou des infections notamment de voies centrales).

Si une période intermédiaire d'attente est envisagée il est important de ne pas traiter les épisodes hémorragiques avec des CPPa mais de privilégier le rFVIIa afin de ne pas relancer l'inhibiteur au préalable de l'initiation de l'ITI¹⁴⁴.

La question de l'initiation d'une ITI est désormais encore plus complexe depuis la disponibilité d'emicizumab pour les patients HA sévères avec inhibiteurs. Il n'y a pas de recommandation à ce jour. L'emicizumab seul pourrait prévenir une majorité de saignements sans la lourdeur de l'ITI mais le traitement des saignements ou la couverture des chirurgies seraient plus complexe en l'absence de rétablissement de tolérance au FVIII, avec un risque d'effet secondaire possiblement accru en cas de traitement ajouté par agents by-passant.

La tolérance et les bénéfices à long terme de l'association potentielle emicizumab et ITI n'est pas évaluée à ce jour et soulève de nombreuses questions, notamment pour les patients déjà en cours d'ITI, que celle-ci indique ou non des signes favorables d'évolution. Il n'y a pas de données publiées à ce jour. Le coût du traitement en serait augmenté. Il est possible qu'une ITI moins contraignante avec des injections de FVIII espacées et/ou faibles doses sur une période prolongée soit une stratégie intéressante en parallèle de la prévention des saignements par emicizumab. Toutefois les modalités de maintien fiable de la tolérance sur le long terme une fois éradiqué l'inhibiteur ne sont pas définies.

En cas d'échec l'ITI est interrompue et les options de recours sont soit l'emicizumab en prophylaxie des saignements offrant peu de contraintes et une bonne efficacité, soit les agents by-passant à la demande ou en prophylaxie (voir chapitre 4.d.i.3 et 4.d.ii.3). Le délai pour atteindre le succès ou définir l'échec n'est pas tranché mais il est évoqué qu'un titre ne baissant plus de 20% sur 6 mois ou un échec patent peut amener à discuter l'interruption de l'ITI au bout de 33 mois¹⁴⁴. D'autres attitudes allongent ce délai sur 5 ans¹⁴⁵. Certains patients ont des critères de bénéfice clinique malgré l'absence des critères biologiques de succès et la décision devra bien peser les enjeux au cas par cas.

Les critères de succès d'ITI pour l'hémophilie A sont¹⁴¹:

- Un titrage d'inhibiteur < 0,6 UB à deux examens successifs
- Un taux de récupération normal du FVIII injecté (>1,3%/U/kg)
- Une demi-vie > 6 h (critère utilisé pour l'étude I-ITI) ou >7 h (selon les critères des SCC de l'ISTH). A noter qu'il n'y a pas de recommandations sur la demi-vie considérée comme satisfaisante en cas d'usage de FVIII à demi-vie allongée.

Ces critères sont rarement atteints tous en même temps. Classiquement le titrage d'inhibiteur va se négativer, puis quelques semaines ou mois plus tard le taux de récupération se normalisera et enfin la demi-vie du FVIII injecté sera le dernier critère à se corriger. Il peut se passer plusieurs mois entre la correction d'un premier critère et l'ensemble des critères de succès atteints.

D'autres critères ont été suggérés comme de bons indicateurs de l'évolution favorable comme un taux de FVIII:C détectable à 24h d'une injection de FVIII ou le retour à des doses conventionnelles de prophylaxie

avec maintien des critères de succès. Dans FranceCoag la dose arbitrairement définie de 60 UI /kg/48h est utilisés pour définir la fin de la période d'ITI et le passage à un traitement prophylactique.

Les taux de succès vont de 57 à 91%, avec un temps pour atteindre le succès de 1 à 24 mois ¹⁴⁴.

L'I-ITI a comparé des patients à bons pronostic de succès randomisé entre un bras faible dose (50 UI/kg x 3 par semaine, et un bras forte dose 200 UI/kg/j. Le taux de succès n'était pas différent (69,7% des patients, 41,4% dans le bras faible dose versus 38,5% dans le bras forte dose ($p=0.909$) mais le temps pour atteindre le succès était plus court dans le bras forte dose (6,9 mois versus 13,6 mois, $p=0,001$). Il s'est avéré que le bras faible dose s'accompagnait d'un nombre accru de saignements ¹⁴¹.

Le traitement des épisodes hémorragiques ou la couverture d'une chirurgie sous ITI peut faire appel soit aux agents by-passant soit des injections additionnelles du médicament FVIII utilisé pour l'ITI, dans le cas de taux hémostatiques atteints au pic après l'injection, notamment dans les phases où le succès de l'ITI est en bonne voie ¹⁴⁶.

Le choix du type de FVIII est débattu. Des ITI ont été menées avec succès avec des médicaments d'origine plasmatisque ou recombinante ¹⁴⁷. Cependant des traitements de secours par des FAH d'origine plasmatisques dans le cas d'échec d'ITI sous médicaments recombinants ont été utilisés avec succès ^{143,147}. Certains auteurs considèrent que le recours d'emblée à des FVIII d'origine plasmatisque riches en VWF serait adaptée aux patients présentant des facteurs de mauvais pronostic de réponse ^{148,149}.

Pour l'hémophilie B, le risque d'effets indésirables est plus important que dans l'hémophilie A. Des réactions hypersensibilité allergique et anaphylactiques lors des injections de FIX peuvent nécessiter un traitement propre (antihistaminiques, corticoïdes, adrénaline), beta mimétiques). Des désensibilisations à doses très progressives ont été utilisées et ont parfois permis de poursuivre l'administration de FIX. Certaines ITI se compliquent dans l'évolution par un syndrome néphrotique pouvant compromettre la poursuite de l'ITI et dans certains cas en nécessiter l'interruption. Les réactions allergiques sont plus fréquentes en cas de délétion large du gène ⁶⁹. Le taux de succès sont plus faibles (30%) que dans l'hémophilie A. Les critères de bons pronostics ne sont pas connus. Les critères de succès sont moins bien définis notamment concernant la demi-vie du FIX injecté. L'utilisation d'immunosuppresseur a été rapportée être bénéfique mais peu de données permettent de trancher sur les indications nécessitant de les utiliser d'emblée dans l'HB ⁶⁹.

Pour l'hémophilie A mineure/modérée, quelques cas d'ITI ont été réalisés. Une cohorte historique au Royaume Uni avait montré sur 8 patients, 2 succès, 4 réponses partielles 2 échecs) ¹⁵⁰ mais l'étude INSIGHT retrouve des taux plus satisfaisants avec 20 succès pour 23 patients ¹⁵¹. L'intérêt à recourir à une ITI dans cette indication est discutée car le traitement est long, très demandeur, pour un résultat incertain. L'évaluation du besoin futur de nouvelles injections de FVIII de façon plus ou moins régulières peut orienter vers l'utilité d'une ITI, d'autres patients restant traités par du rFVIIa afin de ne pas relancer l'inhibiteur.

Modalité surveillance

Le suivi d'une ITI doit faire contrôler les paramètres d'efficacité de façon étroite. Après initiation de l'ITI, un contrôle de l'inhibiteur toutes les 2 à 4 semaines permettra de documenter le titre au pic. Lorsque celui-ci est atteint une surveillance mensuelle puis tous les 2 mois environ est instaurée.

Lorsque le titre d'inhibiteur a suffisamment diminué, un contrôle du taux de récupération est évalué. En cas de pic de FVIII ou de FIX suffisamment élevé après injection il faudra discuter l'arrêt d'une prophylaxie par agents by-passant si elle était instaurée en parallèle de l'ITI afin de ne pas risquer un évènement thrombotique.

Une fois la tolérance rétablie, les injections régulières de FVIII sont progressivement diminuées pour retrouver des doses conventionnelles similaires à celles d'un régime de prophylaxie.

La surveillance régulière du titrage de l'inhibiteur, du taux de récupération et des taux de FVIII ou FIX résiduels avant injection donnant une indication sur le maintien d'une demi-vie satisfaisante du FVIII/FIX

injecté est poursuivie. Elle permettra de mettre en évidence une éventuelle récurrence d'inhibiteurs et d'adapter les doses de FVIII. Le taux de récurrence (défini par un titre d'inhibiteur > 0,6 UB et/ou baisse du taux de récupération) est de 11-13%^{136,141}. A 5 ans il a été rapporté un taux de récurrence de 38%. Pour l'hémophilie A, l'utilisation d'immunosuppresseurs durant l'ITI et un taux de récupération < 1,7%/U/kg de FVIII injecté augmentent le risque de récurrence¹⁵².

4.f Suivi biologique des traitements

4.f.ii Dépistage et titrage d'un inhibiteur

Plusieurs méthodes de détection et de titrage des anti-FVIII ou anti-FIX ont été décrites dans la littérature. Les méthodes immunoenzymatiques ne doivent pas être utilisées dans la mesure où elles détectent à la fois des anticorps neutralisants et non neutralisants. Seule la recherche d'un inhibiteur par un test fonctionnel mettant en évidence l'effet neutralisant de l'anticorps vis-à-vis de l'activité procoagulante du FVIII ou du FIX présent dans un plasma témoin tamponné est recommandée. Le principe dérive de la méthode Bethesda/Nijmegen. L'activité neutralisante est mesurée en Unités Bethesda (UB/ml) où 1 UB correspond à la quantité d'anticorps capable de neutraliser 50 % d'activité du FVIII ou FIX présent dans 1 ml de plasma témoin. Une activité résiduelle inférieure à 25 % témoigne d'un titre d'inhibiteur supérieur à 2 UB/ml et une activité résiduelle supérieure à 75 % confirme l'absence d'inhibiteur (< 0,4 UB/ml). Le seuil de positivité de cette méthode est à 0,6 UB/ml ce qui correspond à une activité résiduelle de 66 %. Une zone de doute existe entre 0,4 et 0,6 UB/ml et la recherche d'inhibiteur devra être contrôlée sur un nouveau prélèvement. Le plasma du malade utilisé pour la recherche ou le titrage ne doit pas contenir le facteur VIII ou IX contre lequel l'inhibiteur recherché est dirigé. Si le taux du facteur concerné est supérieur à 5 %, le plasma du malade doit être chauffé préalablement à 58° C pendant 30 minutes pour la recherche d'un anti-FVIII ou 90 minutes pour celle d'un anti-FIX. Lors d'une recherche d'inhibiteur, le plasma du malade est mélangé à volume égal avec un plasma témoin tamponné (contenant 100 % du facteur déficient chez le malade). L'inhibition du facteur apporté par le plasma témoin dans le mélange est appréciée par la mesure du taux résiduel de facteur après incubation à 37° C pendant 2 h (pour l'anti-FVIII) ou 30 mn (pour l'anti-FIX). Lors du titrage d'un inhibiteur, le taux résiduel est déterminé après dilution du plasma du malade en tampon imidazole. Les dilutions réalisées sont déterminées afin d'obtenir une activité résiduelle proche de 50 %. Le dosage de l'activité du FVIII ou du FIX est classiquement réalisé par une méthode chromométrique en un temps mais peut également être effectué par une méthode chromogénique. Cette dernière méthode est recommandée lorsqu'un titre faible est mesuré lors du diagnostic de l'inhibiteur¹⁵³.

Pour un patient sous emicizumab, cette technique peut être utilisée mais sous réserve d'utiliser exclusivement une technique chromogénique avec des réactifs d'origine bovine¹⁵⁴.

4.f.iii Etudes pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'un FVIII ou FIX varie d'un patient à l'autre et peut aider à choisir un traitement substitutif.

Les deux paramètres les plus couramment étudiés sont le taux de récupération (R) et la demi-vie (T1/2). Classiquement le taux de récupération est de 2 % pour 1 UI/kg de FVIII perfusé et de 0.7 à 1 % pour 1 UI/kg de FIX perfusé.

Le taux de récupération est donc calculé en tenant compte du taux de facteur avant injection (T0) et de celui mesuré 30 minutes après (T30min), selon la formule présentée ci-dessous :

$$R = T\ 30\ \text{min}\ (\%) - T_0\ (\%) / \text{dose administrée (UI/kg)}$$

La demi-vie d'élimination aide à définir le rythme optimal d'administration du médicament. Sa détermination nécessite la réalisation de nombreux prélèvements sur plus de 24 heures, ce qui est peu réalisé en pratique. Des modèles bayésiens de pharmacocinétique adaptés et validés sont proposés pour

certain médicament et selon un schéma de prélèvement allégé. Lors des études pharmacocinétiques, les dosages du FVIII ou du FIX doivent être réalisés selon une méthode adaptée. Concernant le FVIII, les dosages par méthode chromogénique sont préconisés dans la mesure où cette méthode est utilisée par les industriels pour le titrage du FVIII dans les flacons. Les flacons de FIX (d'origine plasmatique ou recombinante) sont à ce jour titrés par méthode chronométrique mais les taux de FIX peuvent varier selon le réactif de TCA utilisé. La mesure du FIX devra donc être réalisée selon les recommandations de la littérature ou du fournisseur^{155,156}.

4.f.iv Surveillance biologique d'un patient hémophile traité

La surveillance biologique du traitement de substitution d'un HA ou HB est réalisée par la mesure de l'activité plasmatique du FVIII ou du FIX. La variabilité des méthodes de dosage, particulièrement lorsque les patients hémophiles A ou B sont substitués avec des produits recombinants, est connue depuis plusieurs années. Cette variabilité se révèle encore plus importante avec certains nouveaux médicaments à durée de vie prolongée et les conséquences en termes de surveillance biologique des patients substitués sont majeures¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Lors de la mesure du taux de FVIII ou FIX chez un patient substitué, le laboratoire devra s'assurer que la méthode qu'il utilise est recommandée ou acceptable pour doser le FAH reçu par le patient^{155,156}.

4.f.iv.1 Hémophile A substitué

L'analyse fournie par les organismes d'évaluation externe de la qualité (IEQAS, UK NEQAS, ECAT) ainsi que plusieurs publications montrent que la majorité des laboratoires de biologie médicale utilisent actuellement la méthode chronométrique lors du suivi des hémophilies A^{160,161}. Cette méthode présente pourtant une variabilité inter-laboratoire importante en raison d'une hétérogénéité des réactifs, des automates disponibles mais également en raison des possibles interférences (anticoagulants lupiques, héparine)¹⁶²⁻¹⁶⁴. Malgré cette variabilité, les dosages réalisés par ces 2 méthodes, sont généralement comparables lorsqu'il s'agit de mesures du FVIII endogène ou du FVIII d'origine plasmatique administré aux patients¹⁶⁵. A l'inverse, des discordances importantes entre ces deux méthodes ont été mises en évidence lorsqu'il s'agit de déterminer la concentration plasmatique du FVIII chez des patients traités par des molécules de FVIII recombinant^{163,164}. Cette variabilité du dosage chronométrique peut entraîner une sous-estimation de 20 à 50 % de la concentration en FVIII par rapport à la méthode chromogénique, alors que cette dernière donne des résultats beaucoup plus homogènes et plus près des valeurs attendues. Pour cette raison, la Pharmacopée Européenne et l'EMA (« European Medicine Agency ») préconise l'utilisation de la méthode chromogénique pour la détermination de la concentration plasmatique du FVIII étant donné le nombre croissant de produits de remplacement structurellement modifiés maintenant disponibles pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A¹⁶⁶. A défaut, il semble cependant acceptable qu'un laboratoire utilise le dosage chronométrique lorsque celui-ci a vérifié qu'il n'existait pas de différence entre les deux méthodes ou en utilisant un calibrant spécifique du FVIII recombinant à doser lorsque celui-ci est disponible.

4.f.iv.2 Hémophile B substitué

L'analyse fournie par les organismes d'évaluation externe de la qualité (IEQAS, UK NEQAS, ECAT) ainsi que plusieurs publications montrent que la majorité des laboratoires de biologie médicale utilisent également la méthode chronométrique pour le suivi de l'hémophilie B. La commercialisation récente des molécules de FIX à demi-vie prolongée fait apparaître une hétérogénéité importante des résultats selon les réactifs utilisés (activateurs, phospholipides) pour la technique chronométrique¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. La méthode chromogénique donne également des résultats hétérogènes en fonction des kits utilisés et des FIX de demi-vie allongée : résultats acceptables pour les molécules rFIX fusion fragment Fc (avec un des kits) et pégylés, dosages non recommandés pour le FIX fusion albumine^{169,170}. Un réactif validé par la littérature devra donc être utilisé le suivi de ces patients.

4.f.iv.3 Hémophile avec inhibiteurs

Une des complications majeures du traitement par facteur de coagulation est l'apparition d'inhibiteurs dirigés contre le facteur administré, rendant ainsi inefficace la thérapie substitutive. L'administration d'agents « by-passant » est alors la seule alternative pour le contrôle des hémorragies chez ces patients. Deux types d'agents by-passant peuvent-être utilisés : le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) ou le concentré du complexe prothrombinique activé (aPCC). L'emicizumab, anticorps bispécifique reconnaissant le FIXa et le FX, offre également une nouvelle approche thérapeutique chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs.

Concernant les agents by-passant, aucun test classique (TP, TCA, dosages de facteurs) n'est utile pour contrôler leur efficacité hémostatique mais certains travaux ont montré l'utilité d'autres tests globaux pour choisir le traitement assurant la meilleure réponse thérapeutique pour un patient donné. A ce jour, plusieurs études montrent l'intérêt du test de génération de thrombine (TGT) et de la thromboélastographie (TEG) pour la surveillance biologique d'un traitement par agent by-passant (CCPa ou rFVIIa). Ces études réalisées principalement *in vitro* montrent la sensibilité du TGT aux traitements hémostatiques. Elles suggèrent un intérêt de leur utilisation pour une adaptation posologique de l'agent by-passant afin d'éviter *in vivo* toutes complications hémorragiques ou thrombo-emboliques⁴⁸.

Concernant l'emicizumab, la surveillance biologique lors d'un traitement prophylactique n'est pas nécessaire puisque la concentration efficace semble être atteinte chez tous les patients dès les premières semaines de traitement et se situe de façon stable aux alentours de 50 µg/ml. A ce jour, aucun suivi biologique ne paraît nécessaire mais des dosages de la concentration plasmatique d'emicizumab sont en cours d'évaluation et pourrai s'avérer utile pour détecter des anticorps anti-emicizumab (ADA). Les tests classiques de coagulation ne permettent pas une surveillance biologique adaptée. Les patients traités par emicizumab, présentent un raccourcissement important du TCA dès la première injection alors que les concentrations circulantes d'emicizumab n'ont pas atteint le plateau. De plus, le dosage de l'activité du FVIII par méthode chromométrique n'est pas possible chez ces patients puisque des taux très élevés de FVIII:C sont mesurés en l'absence de FVIII en circulation. Il en est de même avec les méthodes chromogéniques utilisant des réactifs recombinants humains qui mesurent une activité dite « co-facteur » qui ne semble pas corrélée au statut hémostatique du patient. Lorsqu'un kit chromogénique utilisant des réactifs bovins est utilisé aucune activité du FVIII n'est détectée chez un patient hémophile A sévère traité par emicizumab. Seuls ces réactifs utilisant des réactifs d'origine non humaine doivent être utilisés en cas de dépistage ou titrage d'un inhibiteur anti-VIII chez ces patients. L'utilisation d'un test de génération de thrombine ou de la thromboélastométrie peuvent également être des alternatives pour la surveillance biologique des patients hémophiles A traités par emicizumab chez lequel un agent by-passant doit être administré^{171,172}.

5 - Suivi clinique

5.a Objectifs

- Prévenir et détecter précocement une complication,
- Surveiller l'efficacité et la tolérance au traitement,
- Promouvoir l'adhésion thérapeutique
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et/ou de la famille.

5.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Comme lors de l'évaluation initiale et de la prise en charge thérapeutique interviennent :

- L'équipe multidisciplinaire du CRH, CRC-MHC, CTH : médecin, IDE, pharmacien, biologiste, médecin de médecine physique, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire
- Les professionnels libéraux : médecin traitant, pédiatre, kinésithérapeute, et infirmière(e) libéral(e) si il y a lieu,

- des médecins spécialistes,
- Des kinésithérapeutes,
- Des patients et parents ressources lors de stage d'ETP
- Des médecins scolaires,
- Des organismes prestataires de soins à domicile services

L'ensemble de ces intervenants doit fonctionner en réseau.

5.c Rythme des visites

Dans le cas d'une hémophilie sévère :

Chez l'enfant, le suivi doit être au minimum assuré par une consultation systématique trimestrielle au CRH, CRC-MHC, CTH pendant les 2 premières années pour l'initiation de l'éducation thérapeutique avec reconnaissance des signes hémorragiques, la mise en place de la prophylaxie, la surveillance étroite de l'apparition d'un inhibiteur. Au-delà, le suivi doit évidemment être adapté au patient, à son phénotype hémorragique, à son mode de vie, mais une consultation systématique est habituellement souhaitable au moins tous les 3 à 12 mois pour évaluation de l'efficacité et de l'adhésion au traitement.

Chez l'adulte, une consultation annuelle est souhaitable pour une actualisation des informations médicales (comorbidités, traitement concomitants) et actualisation des documents concernant le patient (carte, carnet, dossier médical...).

Dans les formes modérées ou mineures de la maladie, une consultation spécialisée au centre CRH devrait être envisagée au minimum tous les 3 ans hormis problèmes intercurrents de type hémorragique : atteintes articulaires, saignements ORL, digestifs, urologiques, gynécologiques récidivants, ou intervention chirurgicale programmée, grossesse pour les conductrices d'hémophilie...

5.d Contenu des visites

Dans tous les cas, ces visites régulières permettent d'évaluer le syndrome hémorragique clinique spontané (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses, hématomes, méno-métrorragies...) et son retentissement sur la qualité de vie du patient. C'est également l'occasion d'actualiser les informations physiques (poids, taille, tension artérielle) qui pourraient modifier les modalités du traitement. La carte d'Hémophilie et le carnet de suivi thérapeutique doivent être également actualisés. Certaines complications cliniques doivent être systématiquement recherchées : apparition ou aggravation d'une arthropathie hémophilique, anémie par carence martiale, apparition d'inhibiteur.

Si la consultation est motivée par des nouvelles manifestations hémorragiques ou une chirurgie programmée, il est recommandé de refaire un bilan complet d'hémostase en particulier pour dépister l'apparition d'inhibiteur.

Sur le plan thérapeutique, lorsque la desmopressine peut être envisagée (dans les formes non sévères d'hémophilie A), il faut s'assurer que les résultats du test soient facilement disponibles si besoin et qu'il n'y ait pas de contre-indication à son utilisation. Il est important d'apprécier l'efficacité clinique et la bonne utilisation des médicaments en cas de mise à disposition d'un traitement à domicile. De même pour la desmopressine sous forme de spray intranasal (OCTIM Spray®) dont les règles d'utilisation doivent être contrôlées régulièrement (indications, précautions d'emploi...). Dans les formes sévères, si prophylaxie, il faudra également évaluer l'efficacité du traitement préventif et discuter des modalités. Il est nécessaire de poursuivre régulièrement l'information du patient de l'évolution des traitements disponibles dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée et de discuter avec lui des choix thérapeutiques. Cela permet également de rappeler les « petits » moyens thérapeutiques (froid, compression, arnica...). C'est aussi l'occasion d'insister sur l'importance d'une bonne hygiène bucco-dentaire (https://afh.asso.fr/wp-content/uploads/2018/09/3 - AFH - Brochure_dentiste.pdf).

Dans le cadre des méno-métrorragies, le suivi permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement hormonal et/ou par acide tranexamique et/ou par desmopressine à la demande. Cette spécificité de prise en charge sera détaillée dans le chapitre « Conductrices », page 87».

Le praticien doit prendre connaissance de l'apparition d'une comorbidité qui pourrait modifier les risques hémorragiques et le phénotype biologique : hépatopathie, cancer, hypertension artérielle, artériopathie....

C'est également l'occasion de vérifier la qualité du réseau multidisciplinaire et de la coordination de l'équipe : médecin traitant - gynécologue - ORL - cardiologue - stomatologue...

Le suivi régulier permet également d'actualiser les informations sur la famille du patient (importance de l'enquête familiale. Le suivi épidémiologique des patients doit également être systématiquement envisagé grâce aux registres institutionnels (par exemple : FranceCoag, BAMARA...). Enfin, il est important de ne pas négliger l'importance de proposer un suivi psychologique pour les patients atteints de pathologies chroniques et leur proche.

5.d.i En pédiatrie

5.d.i.1 Suivi clinique

Lors des consultations, l'efficacité (nombre, localisation et type de saignements, caractère spontané ou provoqué), la tolérance du traitement, la croissance staturo-pondérale de l'enfant et l'adhésion thérapeutique sont évaluées aux fins d'adaptation de la prescription. L'examen attentif du carnet d'hémophile permet d'évaluer le nombre et le type de saignements et l'apparition d'une éventuelle articulation cible. L'examen de ce carnet permet d'évaluer l'adhésion au traitement prophylactique. Lors des consultations, les parents sont également informés sur la reconnaissance d'un saignement, la conduite à tenir en cas de saignement.

Si l'état veineux a nécessité la mise en place d'un accès veineux central, la surveillance du dispositif est également systématique afin de dépister d'éventuelles complications (infection, hématome, thrombose, obstruction ou extravasation).

La surveillance de l'état articulaire se fait essentiellement par l'examen clinique. La recherche de douleurs chroniques, de signes d'arthropathie hémophilique débutante ou installée (hypertrophie synoviale, déformation) est systématique. L'existence de scores (*HJHS* par exemple détaillé dans le chapitre « Kinésithérapie préventive » page 31) permet une standardisation de l'évaluation clinique de l'atteinte articulaire. Des examens d'imagerie (échographie, radiographie standard, IRM) peuvent être envisagés selon l'évolution clinique.

5.d.i.2 Suivi biologique

La surveillance biologique est basée sur la mesure du taux de FVIII ou IX (interprété selon le jour et l'heure de la dernière injection de facteur anti-hémophilique) et la recherche d'anticorps anti-FVIII ou IX (inhibiteurs). Chez l'enfant, les recommandations internationales proposent un dépistage des inhibiteurs au moins tous les 5 JCPA pendant les 20 premiers JCPA, tous les 10 JCPA de 21 à 50 JCPA et au moins 2 fois par an jusqu'à 150 JCPA. La recherche systématique d'un inhibiteur est également recommandée au décours d'un traitement intensif (HIC, chirurgie).

5.d.i.3 Education thérapeutique

Les consultations régulières doivent toujours être l'occasion de poursuivre et d'actualiser l'éducation thérapeutique du patient, en proposant des séances éducationnelles individuelles et en groupe avec le soutien de patients et parents ressources. Pour les parents ou les patients formés à l'auto-traitement, l'IDE

du centre spécialisé (CRH, CRC-MHC ou CTH) organisera au moins 1 fois par an une évaluation du geste technique et reverra avec le patient la préparation, les mesures d'asepsie et de réalisation de ce geste (cf. chapitre 7.b).

5.d.ii Chez l'adulte

5.d.ii.1 Suivi clinique

Lorsque la prophylaxie est initiée chez un adulte, la surveillance minimum proposée est d'une consultation tous les 4 mois la première année. Elle pourra être ensuite modulée selon l'évolution avec un rythme de consultation de 1 à 3 fois par an. Lors des consultations, l'efficacité (nombre et type de saignements), la tolérance du traitement (notamment l'état veineux) et l'adhésion thérapeutique sont évaluées. Le rythme et la dose des injections pourront également être modulés en fonction de l'efficacité et des activités physiques (ou de la sédentarité) du patient et l'expression de ses besoins. Une adaptation des doses et du rythme des injections prophylactiques pourra être proposée selon l'âge, l'activité physique, l'efficacité clinique et l'interprétation des taux de facteurs VIII ou IX mesurés (évaluation de la demi-vie du facteur anti-hémophilique, du taux résiduel).

La surveillance de l'état articulaire se fait essentiellement par l'examen clinique. La recherche de douleurs chroniques et l'évaluation de l'arthropathie hémophilique débutante ou installée sont systématiques. L'existence de scores. Des examens d'imagerie (échographie, radiographie standard, IRM) peuvent être envisagés selon l'évolution clinique ¹⁷³.

Les comorbidités doivent être documentées pour la coordination de leur prise en charge (cf. chapitre 6.b).

5.d.ii.2 Suivi biologique

La surveillance biologique est fondée sur la mesure du taux de FVIII ou IX (interprété selon le jour et l'heure de la dernière injection) et la recherche d'anticorps anti-FVIII ou IX (inhibiteur) par la méthode Nijmegen (ou Bethesda). Chez l'adulte qui est à plus de 150 JCPA, une recherche d'inhibiteur doit être réalisée en cas de suspicion d'une diminution de l'efficacité du traitement. La recherche systématique d'un inhibiteur est également recommandée au décours d'un traitement intensif (HIC, chirurgie).

5.d.ii.3 Education thérapeutique

Pour les patients formés à l'auto-traitement, l'IDE du centre spécialisé (CRH, CRC-MHC ou CTH) organisera au moins 1 fois par an une évaluation de ce geste technique réalisé par délégation et reverra avec le patient la préparation, les mesures d'asepsie et de réalisation de ce geste. Les consultations régulières doivent toujours être l'occasion de poursuivre et d'actualiser l'éducation thérapeutique du patient, en proposant des séances éducationnelles individuelles et en groupe avec le soutien de patients et parents ressources. (cf. chapitre 7.b).

5.e Accidents hémorragiques

5.e.i Introduction

Les manifestations hémorragiques caractéristiques de l'hémophilie sont les hémarthroses (70 à 80 %) et les hématomes (10 à 20 %), mais les patients hémophiles (PH) peuvent également avoir des saignements cutanéomuqueux, digestifs (5 à 10 %) et intracrâniens (< 5 %). La gravité de ces manifestations dépend de leur localisation, du risque vital encouru et du risque de complications fonctionnelles secondaires.

Les manifestations hémorragiques sont identiques, qu'il s'agisse d'une hémophilie A ou B ¹⁷⁴. Le risque hémorragique et notamment de survenue de manifestations spontanées, est inversement corrélé au taux de facteur en circulation. Jusqu'à présent, l'existence d'un inhibiteur, qui n'influence pas la fréquence des

saignements, représente un facteur péjoratif dans la prise en charge des épisodes hémorragiques. Les premières manifestations hémorragiques surviennent principalement lorsque l'enfant commence à se mobiliser.

Chez les enfants porteurs d'hémophilie sévère dont le déficit a été identifié avant l'âge de 2 ans, 81 % d'entre eux ont eu au moins un épisode hémorragique, 56 % un hématome superficiel, 41 % un saignement ORL (cavité orale/épistaxis), 37 % un traumatisme crânien, 28 % une hémarthrose, 22 % un hématome musculaire, 21 % un saignement après ponction veineuse, 20 % un saignement après circoncision, 8 % une hémorragie intracérébrale associée à des séquelles dans 75 % des cas, 5 % une hémorragie gastro-intestinale, 2 % un saignement ombilical et 1 % un saignement urogénital ¹⁷⁵.

Chez les adultes, outre les hémarthroses et les hématomes, certaines manifestations sont plus fréquemment observées que chez les enfants, comme les hémorragies gastro-intestinales (25 %) et les hématuries (21 %). Un deuxième pic de fréquence des hémorragies intracérébrales est décrit après 50 ans ¹⁷⁶. Chez certains sujets âgés, les épisodes hémorragiques peuvent être favorisés par des traitements anti-agrégants ou anticoagulants en rapport avec une comorbidité cardiovasculaire ¹⁷⁷. Rappelons que, malgré la prophylaxie, la fréquence annuelle des saignements reste significative chez le patient hémophile sévère :

- Chez l'enfant sous prophylaxie : 2 à 4 (versus 12 à 16 sans prophylaxie)
- Chez l'adulte sous prophylaxie : 2 (versus 15 sans prophylaxie).

(Résultats détaillés dans le chapitre « Prophylaxie », page 40).

La fréquence des saignements nécessitant une correction du déficit varie :

- Entre une fois par mois et une fois par an chez les patients porteurs d'hémophilie modérée, principalement après des traumatismes minimes. Un quart de ces patients développent une arthropathie comparable à celle décrite dans les formes sévères, en général avec un nombre d'articulations touchées moindre ¹⁷⁴.
- Entre une fois par an et une fois tous les 10 ans pour les patients porteurs d'hémophilie mineure, principalement après une chirurgie ou un traumatisme sévère ¹⁷⁸.

Un tiers des femmes conductrices peut avoir un taux de facteur VIII ou IX < 40 % et rapporter des manifestations hémorragiques comparables aux hommes au même taux, auxquels se surajoute un risque de ménorragies et d'hémorragies du postpartum ⁷. Cette problématique sera exposée dans le chapitre 6 page 87.

La prise en charge des manifestations hémorragiques doit être précoce et le traitement substitutif rapidement administré, si possible avant toute exploration radiologique ou endoscopique. La durée du traitement dépend de chaque épisode et de l'évolution clinique. La surveillance biologique (NFS, taux de facteur déficitaire et recherche d'inhibiteur) est à adapter en fonction de chaque situation clinique.

5.e.ii Hémarthroses

L'hémarthrose est un épanchement intra-articulaire constitué de liquide synovial avec une quantité plus ou moins importante de sang. Ces saignements intra-articulaires sont fréquemment observés et les premières surviennent généralement avant l'âge de deux ans chez les enfants atteints d'hémophilie sévère, le plus souvent lors de l'apprentissage de la marche, parfois plus tôt, parfois plus tard. Elles surviennent de manière spontanée chez les hémophilies sévères et vont se répéter jusque l'âge adulte. Les hémarthroses sont moins fréquentes et elles surviennent le plus souvent après un traumatisme, parfois minime, en cas d'hémophilie modérée ou mineure. Elles touchent de préférence les grosses articulations, peu protégées par les masses musculaires (genoux, chevilles, coudes), plus rarement les épaules, poignets, hanches, doigts.

L'hémarthrose aiguë se caractérise par une douleur brutale, une tuméfaction articulaire, une augmentation de la chaleur locale, une limitation de la mobilité et une attitude antalgique en flexion. Des signes bien plus

précoces ont cependant été décrits, ils s'appuient sur la capacité de nombreux patients atteints d'hémophilie de détecter des signes précoces d'hémarthrose¹⁷⁹. Des prodromes (picotements) avec une limitation minimale de l'amplitude fonctionnelle sont souvent rapportés par les patients. Sous l'effet de traitements spécifiques, l'amélioration des signes est le plus souvent rapide mais l'hémarthrose peut facilement récidiver in situ. On signalera la possibilité d'hémarthroses infra cliniques, non reconnues et par conséquent non traitées, susceptibles d'évoluer vers l'arthropathie hémophilique. L'hémarthrose peut survenir dans une articulation dite cible, qui est une articulation qui saigne plus souvent (≥ 3 saignements spontanés sur une période de 6 mois consécutifs). Une articulation cible ne revient pas à la normale entre les saignements et est exposée à un risque plus grand d'évolution vers une arthropathie chronique précoce.

En cas de saignements répétés, la membrane synoviale s'enflamme et s'hypertrophie. L'articulation reste gonflée sans être franchement douloureuse, avec une relative conservation de la fonction articulaire. La néo-vascularisation de la synovie favorise la répétition des hémarthroses et la persistance d'un épanchement, c'est le stade de la synovite chronique qui associe raideur articulaire et amyotrophie avec parfois une déformation angulaire qui vont aboutir à une véritable arthropathie hémophilique chronique. L'arthropathie hémophilique est caractérisée par une érosion de l'os sous-chondral et des remaniements importants des extrémités osseuses. Plus de deux ou trois saignements dans une même articulation peuvent entraîner une altération irréversible. Un handicap fonctionnel peut alors apparaître.

Toute la stratégie thérapeutique de l'hémophilie élaborée depuis ces 20 dernières années consiste à prévenir l'apparition d'une arthropathie hémophilique par la mise en place d'un traitement rapide voire d'une prophylaxie (cf. page 40). Le traitement correctif/substitutif d'une hémarthrose aiguë doit être très précoce et au plus tard dès l'apparition des prodromes, de façon à obtenir une hémostase normale (cf. page 36). En l'absence de traumatisme majeur, la réalisation de radiographies n'est pas indiquée. La réalisation d'une échographie doit être discutée, mais ne doit pas retarder le traitement. Elle peut confirmer un épanchement et sa disparition secondaire après traitement.

L'articulation doit être mise en décharge et surélevée si possible. Une compression par un bandage peut être réalisée si supportée. La mise en décharge est particulièrement importante pour l'hémarthrose de hanche qui expose rapidement au risque de nécrose de la tête fémorale. Une immobilisation à visée antalgique peut être réalisée à l'aide d'une attelle. Dans ce cas elle doit être de courte durée pour éviter l'amyotrophie secondaire. De la glace peut être appliquée autour de l'articulation pendant 10 à 15 mn toutes les 2 à 4 h. La glace ne doit pas être appliquée directement sur la peau.

En l'absence de résolution, une deuxième injection (éventuellement à une posologie plus faible) sera réalisée 12 à 24 h après selon le médicament utilisé. La poursuite des injections dépendra de l'évolution des signes cliniques.

En cas de persistance des symptômes au-delà de 3 jours, une nouvelle évaluation clinique est nécessaire afin d'éliminer notamment la présence d'un inhibiteur, un épanchement d'une autre étiologie (septique, mécanique, cristaux...) ou une fracture passée inaperçue. Dès que la douleur et l'épanchement régressent, le patient doit mobiliser son articulation passivement puis activement, afin de diminuer le risque d'altération secondaire de la mobilité (notamment du flessum) et le risque d'amyotrophie, seul ou avec l'aide d'un rééducateur en fonction de l'altération fonctionnelle. Les exercices doivent être poursuivis jusqu'à résolution complète. La douleur peut nécessiter la prise d'antalgiques comme le paracétamol en attendant l'effet du traitement correctif/substitutif. Les AINS ne doivent pas être utilisés en première intention.

Une ponction articulaire à visée antalgique peut être réalisée en cas :

- d'épanchement très abondant et douloureux,
- de suspicion d'arthrite septique,
- d'absence d'évolution satisfaisante et plus particulièrement lors d'hémarthrose de hanche afin de réduire le risque de nécrose de la tête fémorale.

Les ponctions articulaires doivent être effectuées sous couvert d'un traitement à visée hémostatique (cf. page 53) avec les conditions habituelles d'asepsie.

En cas d'hémarthroses sur une articulation cible avec hypertrophie synoviale seront discutées une synoviorthèse isotopique ou une synovectomie par arthroscopie ou chirurgicale^{31,180-183}.

5.e.iii Hématomes

Les hématomes représentent la deuxième manifestation hémorragique en termes de fréquence chez les patients hémophiles. Les hématomes musculaires surviennent chez 10 à 20 % des patients⁸⁴. Ils apparaissent dès l'âge de 6-8 mois chez près de la moitié des enfants atteints d'hémophilie sévère¹⁷⁴. Ils peuvent être objectivés à distance (4 à 5 jours) d'un traumatisme. Les hématomes peuvent être superficiels ou profonds. Leur gravité dépend de leur localisation et parfois de leur capacité d'expansion, du fait des conséquences en termes de risque de compression et de perte sanguine, respectivement.

5.e.iii.1 Hématomes superficiels

Localisés aux espaces cellulaires sous-cutanés, ils apparaissent très tôt et peuvent survenir après un simple contact appuyé, comme après avoir été porté à bout de bras sous les aisselles. Leur apparition peut conduire à une suspicion de maltraitance. Souvent en « œuf de pigeon », ils peuvent être douloureux. Ils nécessitent rarement un traitement correctif/substitutif. Une simple compression et/ou application de glace pendant une dizaine de minutes est le plus souvent suffisante³¹.

5.e.iii.2 Hématomes profonds

5.e.iii.2.a Hématomes musculaires

Les hématomes musculaires peuvent survenir dans n'importe quel muscle, après un traumatisme de mécanisme variable (contusion par choc direct, claquage par étirement...), y compris après un traumatisme minime dans les formes sévères et modérées. Lorsque le traumatisme n'est pas identifiable, ils peuvent être qualifiés de spontanés, notamment chez l'hémophile sévère et surviennent principalement au niveau des muscles fléchisseurs des mollets, des avant-bras, des psoas et aussi des muscles glutéaux. Ils se manifestent par une douleur, un œdème, une raideur, une chaleur du muscle, voire une altération de la mobilité, une boiterie, une position antalgique et peuvent être responsables à plus ou moins long terme :

- D'une déglobulisation lorsque le saignement a lieu dans un vaste muscle (quadriceps, psoas...), car l'arrêt du saignement par compression mécanique par les aponévroses/fascias peut s'avérer longtemps inefficace,
- D'une compression vasculaire et/ou nerveuse, notamment lors d'un syndrome de loges, qui se manifeste par des douleurs aiguës et des paresthésies, voire une peau violacée, un déficit sensitivo-moteur secondaire (plexus brachial en cas d'hématome du creux axillaire, nerf médian et cubital à de la face antérieure de l'avant-bras (syndrome de Volkmann), nerf sciatique au niveau de la fesse ou du creux poplité, nerf crural au pli de l'aîne...); une fasciotomie n'est discutée qu'en cas de signes majeurs de compression, après échec de quelques heures du traitement médical,
- D'une rétraction musculaire avec limitation de la mobilité des articulations sus et sous-jacentes.

L'hématome du psoas est une complication hémorragique majeure, relativement fréquente ; il doit être suspecté devant des douleurs en fosse iliaque, au niveau de l'aîne ou de la région lombaire, un psoïtis, une cruralgie. Il peut s'accompagner d'une sensibilité à la palpation abdominale, de paresthésies ou d'un engourdissement dans le territoire du nerf crural. Il peut être distingué d'une hémarthrose de hanche par l'examen clinique qui montre une mobilisation et notamment une rotation indolore de la hanche, alors que la mobilisation déclenche une douleur musculaire intense en hyper-extension et en rotation externe de cuisse. En cas de compression, le réflexe rotulien est aboli et le quadriceps est faible. A droite, il peut mimer une crise d'appendicite. Il s'accompagne d'un risque vital en cas de déglobulisation. Une hospitalisation peut être requise avec un repos strict en position allongé, *sans béquillage*. Une récupération de l'extension complète de hanche est recommandée avant de reprendre une activité complète.

Certains hématomes du segment cervico-céphalique doivent être considérés comme de véritables urgences du fait d'un risque vital ou sensoriel :

- Hématomes du plancher buccal, de la langue, de la région péri ou rétro-pharyngée qui peuvent être responsables de troubles de la déglutition et/ou d'obstruction asphyxiante des voies aériennes supérieures. Ces hématomes peuvent survenir au décours d'un traumatisme, notamment au décours d'une intubation ou d'une chirurgie buccale, d'une infection ORL ;
- Hématomes péri ou rétro-orbitaires qui peuvent entraîner une cécité, en contexte traumatique ou infectieux.

Le traitement substitutif pour un hématome doit être précoce, dès la reconnaissance des signes cliniques, avant toute imagerie. L'intensité et la durée de ce traitement dépendent de la gravité de l'épisode (cf. page 36), de la durée d'évolution et éventuellement du temps de rééducation.

En fonction du site et de l'importance des signes cliniques, une imagerie adaptée (échographie, scanner ou IRM) permet de confirmer le diagnostic et d'évaluer la taille de l'hématome ¹⁸⁴. En fonction de la localisation, un avis ORL ou ophtalmologique est nécessaire.

Une NFS sera pratiquée en fonction de la localisation du saignement et du risque de déglobulisation. La transfusion érythrocytaire, en complément du traitement correctif/substitutif, dépend du taux d'hémoglobine et de la tolérance clinique de chaque patient.

En cas de signes de compression, un traitement par corticoïdes (prednisone ou prednisolone 1 mg/kg/j) peut être associé au traitement substitutif pendant 48 à 72 heures, sous couvert d'un traitement par protecteur gastrique (inhibiteur de la pompe à protons, anti H2).

Les mesures habituelles sont appliquées (**RICE**) :

- **R** repos,
- **I** glace 15 à 20 mn toutes les 6 heures,
- **C** contention (*avec précaution pour les enfants*),
- **E** élévation du membre.

Les critères de résistance au traitement qui doivent conduire à une réévaluation sont l'augmentation ou la persistance d'un gonflement ou d'une tension à 24 h de l'institution du traitement, la persistance ou l'aggravation d'une douleur, la nécessité d'antalgiques ou l'absence de réponse aux antalgiques, l'évolution défavorable du taux d'hémoglobine. En cas d'altération de la mobilité, avec attitude vicieuse, le port d'une attelle évolutive peut être indiqué. Le traitement antalgique repose sur le paracétamol et les opioïdes. L'utilisation des AINS est contre-indiquée. L'utilisation des anti-cox2 n'est pas recommandée ⁵⁰.

Une embolisation peut être requise en l'absence d'évolution satisfaisante malgré le traitement, après objectivation d'un saignement actif.

La prescription d'antifibrinolytiques n'est pas recommandée, mais peut être utile en cas d'hématome de la sphère oro-pharyngée. Ce traitement peut être également utile chez un patient avec inhibiteur traité par NovoSeven®. L'acide tranexamique est contre-indiqué en cas d'utilisation du FEIBA® et en situation d'hématurie haute.

Une kinésithérapie progressive sera effectuée dès que la douleur aura régressé, pour faciliter la résorption de l'hématome, prévenir la fibrose musculaire, l'atrophie musculaire et l'ankylose articulaire.

Une répétition des examens d'imagerie pourra être réalisée à distance pour juger de l'évolution, notamment en cas d'hématome du psoas. La résolution d'un hématome est variable, calquée sur celle de la population générale, d'en moyenne 30 jours (SD 28 jours) ⁵⁰. La durée moyenne de traitement d'un hématome du psoas varie de 7,8 +/- 1,6 j à 18,8 +/- 11,9 j. Le suivi échographique permet de constater sa disparition dans les 3 mois qui suivent son apparition. Le risque de récurrence varie de 3 % à 16,6 % ⁵⁰. En l'absence ou en cas de traitement insuffisant, outre le risque de récurrence hémorragique, il peut se développer secondairement une surinfection, une ossification, une pseudotumeur, une perte fonctionnelle avec limitation des mobilités sur le long terme.

5.e.iii.2.b Hématomes abdominaux

Toute douleur abdominale doit faire suspecter un hématome. Tout traumatisme abdominal peut s'accompagner d'un hématome des muscles de la paroi abdominale, mais également des viscères (paroi intestinale, rate, foie, pancréas, rein) et/ou d'une hémorragie intrapéritonéale ou dans l'espace rétropéritonéal.

Hématomes intramuraux :

Tout syndrome occlusif nécessite une imagerie afin d'éliminer un hématome pariétal des anses intestinales qui pourrait faire évoquer un diagnostic de pathologie tumorale. Trente-trois cas ont été rapportés entre 1964 et 2015, dans 30 % des cas chez des patients hémophiles avec inhibiteur. Ils se manifestent par des douleurs abdominales, avec nausées ou vomissements. Ils peuvent s'accompagner de rectorragies, de méléna, d'un iléus intestinal, d'une masse abdominale palpable. Ils se développent préférentiellement au niveau des anses grêles, plus rarement de l'estomac, de l'œsophage, du duodénum ou du colon. Un cas rapporté d'hématome mésentérique. Ils peuvent être responsables d'un syndrome obstructif, se rompre dans la lumière intestinale ou dans le péritoine et entraîner une déglobulisation. Certains hématomes peuvent exceptionnellement se compliquer d'une invagination des anses jéjunales ou coliques, d'une entéropathie exsudative.

Le diagnostic est principalement réalisé grâce au scanner.

Un traitement substitutif doit être mis en place au plus tôt même en l'absence de certitude diagnostique car il fait office de traitement d'épreuve et peut permettre d'éviter une chirurgie en l'absence de complications (ischémie, perforation, péritonite, hémorragie intra-abdominale ou occlusion persistante)^{185,186}.

Hématome du foie :

L'hématome du foie est une manifestation rare. L'association douleurs de l'hypochondre droit, nausées, vomissements et fièvre doit faire réaliser une exploration radiologique (échographie, scanner ou IRM). Des hématomes du parenchyme hépatique ont été rapportés en période néonatale et chez des jeunes enfants. Ils peuvent être associés à un angiome. Des hématomes sous-capsulaires, quelquefois associés aux précédents ont été décrits après ponction-biopsie hépatique. Un traitement correctif/substitutif a permis dans les cas rapportés une bonne évolution, sans nécessité de geste chirurgical associé. Une hémobilie, caractérisée par l'association d'un ictère, de douleurs abdominales et d'hématémèse ou de méléna, est un événement très rare. Elle peut survenir après un geste percutané (ponction-biopsie hépatique transpariétale ou transjugulaire, radiofréquence, drainage biliaire), une chirurgie (cholécystectomie), révéler une pathologie tumorale (cholangiocarcinome..), être secondaire à une malformation artérioveineuse, être post-traumatique. Il existe de rares cas sans étiologie identifiée chez l'hémophile. Le diagnostic repose sur la réalisation, comme dans la population générale, d'une endoscopie haute, d'une échographie abdominale, d'un angioscanner. La prise en charge repose sur l'administration rapide d'un traitement correctif/substitutif (cf. page 36) associée au traitement habituel (nutrition parentérale, repos, artério-embolisation, désobstruction des voies biliaires par CPRE ou drainage par voie percutanée). La chirurgie sera proposée en l'absence d'évolution favorable ou en fonction de l'étiologie¹⁸⁷.

Rupture splénique spontanée :

Il existe de rares cas rapportés de rupture splénique (4 cas chez l'enfant), principalement chez le nouveau-né, probablement favorisée par l'accouchement, avec l'élévation de la pression intra-thoracique qui pousse la partie inférieure de la rate vers la cavité abdominale, l'exposant à un traumatisme direct dans la filière périnéale. Après la formation d'un hématome sous-capsulaire, la rate peut se rompre dans les heures ou les jours qui suivent. Dans la population générale, elle, est favorisée par un accouchement traumatique, une macrosomie, une dystocie des épaules, une prématurité, un travail prolongé ou une présentation par le siège. Elle est caractérisée par l'association d'une anémie, d'une distension abdominale et des signes de choc.

Chez l'adulte, elle n'a jamais été rapportée dans la littérature (un seul cas rapporté après une endoscopie digestive dans le cadre d'une hémophilie acquise).

Le traitement substitutif (cf. page 36) doit être précoce et peut être prolongé selon l'évolution par une splénectomie¹⁸⁷⁻¹⁹⁰.

Hématomes des surrénales :

De très rares cas ont été rapportés en période néonatale et chez des patients avec inhibiteur¹⁸⁷.

5.e.iii.2.c Pseudotumeur

Encore appelée kyste hémophilique, les pseudotumeurs peuvent survenir chez 1 à 2 % des patients hémophiles sévères et jusqu'à 10 % des patients avec inhibiteur et il existe quelques cas rapportés dans les formes modérées ou mineures¹⁹¹. Ces pseudotumeurs sont caractérisées par une douleur chronique, une masse kystique (hématome encapsulé) qui se développe au fur-et-à-mesure des épisodes hémorragiques dans le système musculo-squelettique extra articulaire et/ou dans les tissus mous. L'origine des saignements peut être au niveau des tissus mous, du sous-périoste ou intra-osseux. Fréquemment post-traumatiques (57 à 75 % des cas), elles peuvent entraîner des fractures osseuses, des compressions neurovasculaires et des saignements incontrôlés. Elles sont divisées en pseudotumeurs proximales qui touchent les os longs (fémur) et le pelvis plus particulièrement chez les adultes et pseudotumeurs distales qui se développent plus facilement chez les enfants au niveau des plaques de croissance épiphysaires, des os immatures des mains et des pieds. L'âge au diagnostic est d'autant plus jeune que le pays a des ressources thérapeutiques insuffisantes (23,4 ans versus 47 ans)¹⁹².

Le traitement substitutif est d'autant plus efficace que la pseudotumeur est distale, superficielle, d'apparition datant de moins de 6 mois. Il est le plus souvent insuffisant et peut nécessiter des traitements complémentaires (chirurgie, embolisation artérielle, radiothérapie, drainage percutané, colle de fibrine, greffe osseuse, remplissage par des cristaux d'hydroxyapatite) en cas de pseudotumeurs proximales, de plus de 6 mois d'évolution, de localisation profonde¹⁹³. Caviglia et al proposent d'effectuer une chirurgie en l'absence d'une réduction de 50 % d'une pseudotumeur sous traitement substitutif pendant 6 semaines ou de 75 % au-delà de 12 semaines ou de persistance au-delà de 18 semaines¹⁹⁴.

La prise en charge est complexe, elle doit être individualisée et nécessite une coopération multidisciplinaire : hématologue, radiologue, chirurgien viscéral, chirurgien orthopédique, anesthésiste... En cas de chirurgie, le risque d'infection rapporté varie entre 13 % et 50 %. Le risque de récurrence estimé entre 0 à plus de 15 % est favorisé par une chirurgie incomplète ou un hématome postopératoire et survient principalement entre 8 à 13 ans après une chirurgie. Les autres complications sont une absence de consolidation d'un foyer de fracture dans 8,7 %, un retard de cicatrisation^{191,195}.

5.e.iii Hémorragies muqueuses

5.e.iii.1 Épistaxis

Dans la population générale, les épistaxis sont inhabituelles avant l'âge de 2 ans, un épisode est au moins rapporté chez 30 % des enfants de 2 à 5 ans, 56 % de 6 à 10 ans, 64 % de 11 à 15 ans. La fréquence diminue après la puberté et augmente après 50 ans. Elles peuvent être spontanées ou secondaires (traumatisme, allergie, infection, HTA...), antérieures dans 80 % des cas (saignement du plexus de Kiesselbach) ou postérieures dans les cas restants (saignement de l'artère sphéno-palatine) avec un risque d'obstruction des voies aériennes et de déglobulisation. Elles peuvent être unies ou bilatérales. Leur gravité est liée à l'importance de l'épisode aigu associée au risque de déglobulisation, au risque d'obstruction des voies aériennes, mais aussi à une répétition dans le temps qui peut conduire à une anémie chronique par carence martiale¹⁹⁶.

Une épistaxis peut céder après un mouchage doux pour éliminer les caillots, suivi d'une compression bidigitale pendant 10 mn, tête penchée en avant. L'application intra-nasale d'acide tranexamique à l'aide d'une compresse imbibée, de pommade HEC ou d'une mèche hémostatique d'alginate de calcium peut être utile. La liberté des voies aériennes postérieures doit être vérifiée. Le sang ne doit pas être dégluti.

En l'absence d'efficacité des mesures précédentes, selon la structure d'accueil, les moyens à disposition, une cautérisation ou un méchage antérieur et/ou postérieur pourront être nécessaires. Des éponges hémostatiques résorbables sont à privilégier pour éviter le risque de nouveau saignement lors de leur ablation.

En l'absence d'efficacité des premières mesures ou en cas d'un saignement grave ou récurrent, un traitement correctif/substitutif doit être effectué. Un traitement par acide tranexamique per os peut être réalisé dans les jours qui suivent bien que peu de données valident cette attitude dans la littérature¹⁹⁷. Le spray intra-nasal de desmopressine (Octim[®]) est à éviter en raison d'une absorption qui peut être altérée en raison du saignement. La nécessité d'une prophylaxie courte sera évaluée.

L'absence de réponse au traitement ou la répétition des épisodes doit conduire à une prise en charge ORL spécifique, avec recherche d'une autre étiologie associée (allergie chez l'enfant, HTA chez l'adulte, néoplasie...). La prise en charge ORL sera poursuivie en fonction des recommandations en vigueur selon l'âge (cautérisation, ballon, embolisation, ligature artère sphéno-palatine...).

Une prévention des épistaxis comporte une bonne humidification de l'air ambiant, l'instillation de spray salin, l'application intra-nasale de gel de vaseline ou autre topique cicatrisant. Un traitement des pathologies associées est nécessaire : traitement anti-histaminique en période à risque, traitement anti-hypertensif...^{31,198-200}

5.e.iii.1 Cavité buccale

Les saignements au niveau de la cavité buccale, qui représentent à peu près 9 % des épisodes hémorragiques, peuvent survenir tout au long de la vie des patients hémophiles et avoir différentes localisations, principalement rapportés au niveau du frein de la langue ou des gencives, ils peuvent également survenir au niveau de la langue, de la muqueuse buccale, du palais, de la pulpe dentaire, des lèvres²⁰¹. Ils sont favorisés par une mauvaise hygiène dentaire, mais sont le plus souvent post-traumatiques (chute de dent de lait, extraction dentaire, coup ...).

Les saignements oraux mineurs, comme les saignements des gencives ou de la pulpe dentaire, peuvent être contrôlés la plupart du temps par des moyens d'hémostase locale, alors que les événements majeurs nécessitent un traitement substitutif.

Il existe de rares cas décrits d'hémarthrose des articulations temporo-mandibulaires qui peuvent conduire à une véritable arthropathie chronique, avec limitation des mobilités, qui en plus d'un traitement substitutif bien conduit, peut nécessiter une prise en charge stomatologique avec des séances de rééducation, voire une chirurgie²⁰².

Les mesures d'hémostase locale comportent :

- Une compression avec une gaze pendant au moins 15 mn, la gaze peut être imbibée d'hémostatiques locaux comme l'Exacyl[®],
- La nécessité et le rapport bénéfice/risque d'une suture doivent être évalués,
- Un traitement par acide tranexamique, en bains de bouche et/ou en prise orale peut suffire à interrompre un saignement gingival et doit être poursuivi jusqu'à cicatrisation,
- La prise en charge de la douleur privilégie l'utilisation de Paracétamol,
- Il faut éviter que le patient ne déglutisse son sang,
- La prescription d'antibiotiques peut être préconisée en cas de mauvais état buccodentaire,
- Le brossage des dents sera repris après la résolution de l'épisode hémorragique,

- Il faut respecter les règles hygiéno-diététiques le temps de la cicatrisation : repas froid ou tiède, pas de nourriture croustillante...
- Une bonne hygiène dentaire est recommandée, avec un suivi régulier chez le dentiste, afin de minimiser le risque hémorragique. Une inflammation des gencives nécessite une prise en charge odontologique.

Les soins dentaires habituels (caries, détartrage, traitement canalaire, couronne, orthodontie) peuvent être réalisés au cabinet des dentistes, le plus souvent sans traitement substitutif, mais cette attitude est à évaluer au cas par cas en fonction du risque hémorragique de chaque soin, de la sévérité du déficit et des antécédents du patient ^{31,203,204}.

5.e.iii.3 Hémorragie digestive

L'hémorragie digestive chez l'hémophile est une complication grave qui peut être associée à un risque vital. L'hémorragie digestive haute (au-dessus de l'angle de Treitz) est décrite chez 17 à 25 % des patients hémophiles dans des études anciennes avec une mortalité de 4 %. Plus récemment, chez les adultes, l'incidence des hémorragies digestive haute a été estimée à 1,3 % par an. Cinq à dix fois plus fréquente chez les patients hémophiles en comparaison à une population non hémophile sans traitement par AINS. Elle est plus rare chez l'enfant. Elle peut se révéler par des douleurs épigastriques ou abdominales, un méléna, une hématurie, voir des rectorragies dans les hémorragies hautes abondantes, un saignement occulte dans les selles, une anémie par carence martiale. Elle peut être favorisée par un âge > 46 ans, la prise d'AINS traditionnels, une décompensation hépatique, une infection par *Helicobacter Pylori*.

Chez l'adulte, la première cause est l'ulcère gastrique ou duodénal (34 % des cas), plus ou moins associé à une infection à *Helicobacter Pylori*. La prévalence de l'infection par *Helicobacter Pylori* est identique à celle de la population générale, mais 70 % des patients hémophiles avec hémorragie digestive sont infectés. Elle peut être également secondaire à une gastrite ou une œsophagite (16 %), la rupture de varices œsophagiennes (13 %), un syndrome de Mallory Weiss (25 %), des angiodysplasies, une malformation artérioveineuse, une néoplasie, des polypes. Il existe de rares cas sans étiologie identifiée (9 %) ²⁰⁵.

Chez l'enfant, elle est également le plus souvent secondaire à une réelle pathologie (ulcère gastrique, gastrite ...) avec mise en évidence d'une infection par *Helicobacter Pylori* chez 50 à 66 % des patients de 2 à 17 ans ^{206,207}. Les hémorragies digestives basses, quatre fois moins fréquentes que les hémorragies digestives hautes, peuvent également être favorisées par la prise d'AINS et être secondaires à différentes atteintes (polypes, rupture d'hématome intramural, angiodysplasies, diverticule de Meckel, néoplasie, diverticulite, colite à CMV, invagination, hémorroïdes...) ^{208,209}.

Le traitement correctif/substitutif doit être précoce, avant toute exploration. L'hospitalisation doit être décidée s'il existe un saignement actif, en fonction de l'évaluation des paramètres cliniques habituels (pouls, tension artérielle, tolérance clinique), de l'existence de signes de choc, des paramètres biologiques et notamment du taux d'hémoglobine. Un traitement par protecteur gastrique (IPP ou anti-H2) peut être débuté en attendant les explorations dans le cadre d'une hémorragie digestive haute.

L'exploration digestive (fibroscopie, coloscopie, vidéocapsule, angioscanner, artériographie) doit être rapidement réalisée à la recherche d'une cause, en fonction de l'orientation diagnostique. La nécessité d'un traitement correctif/substitutif devra être anticipée avant la réalisation d'endoscopies digestives

Un traitement par acide tranexamique peut être effectué concomitamment et jusqu'à cicatrisation en l'absence de contre-indication ³¹.

Un traitement substitutif prophylactique secondaire peut être proposé.

Il est suggéré de réaliser préventivement une recherche d'infection par *Helicobacter Pylori* et de la traiter afin de diminuer l'incidence des hémorragies digestives hautes (6 % patients-années avant éradication versus 1,7 % après éradication chez 35 patients suédois atteints de maladies hémorragiques de plus de 15

ans)²¹⁰. Une surveillance et une prise en charge de l'hypertension portale et notamment des varices œsophagiennes doivent être effectuée chez les patients à risque (cirrhose sur VHC, VHB) selon les recommandations en vigueur. Le traitement substitutif doit être suffisamment long pour couvrir la chute d'escarre après une ligature ou une sclérothérapie des varices. Dans le cadre de la prévention, avant toute épisode d'hémorragie digestive, l'utilisation d'anti-cox2 est à privilégier en cas de nécessité d'un traitement anti-inflammatoire, à associer à un traitement par protecteur gastrique (IPP, anti-H2). Après une hémorragie digestive, l'utilisation d'AINS est déconseillée⁴⁴.

5.e.iii.4 Hématurie

L'hématurie dans la population générale est rapportée chez 0,19 % à 16,1 % des adultes jeunes et jusqu'à 21 % chez l'homme après 50 ans. L'origine du saignement peut se trouver sur tout l'arbre urinaire. Elle peut être bénigne et secondaire à une cause transitoire (exercice physique intense, activité sexuelle), associée à une infection, une lithiase, un adénome de prostate mais peut aussi révéler un cancer (vessie, prostate, rein)²¹¹. L'hématurie est fréquemment rapportée chez les patients hémophiles : 34 à 66 % des patients de plus de 12 ans selon les séries, plus particulièrement dans les formes sévères. Elle est souvent spontanée et récidivante. Elle peut être associée à des douleurs mimant une crise de colique néphrétique lors de la migration des caillots dans les voies urinaires. Sa responsabilité dans la survenue d'une insuffisance rénale ultérieure n'est pas clairement établie²¹². L'hématurie est rarement responsable d'une déglobulisation. Le traitement de première intention associe un repos au lit pendant 48 heures et une bonne hydratation (3 L/m² de surface corporelle).

Une consultation en urologie est recommandée en cas d'évolution défavorable de l'hématurie ou d'hématurie récidivante afin d'éliminer une cause associée (lithiase, polypose, néoplasie, rupture de vessie...).

Un traitement substitutif à petites doses peut être nécessaire en cas de déglobulisation, de douleurs importantes, en l'absence d'évolution favorable avec présence de caillots et d'une obstruction urinaire. La desmopressine est à éviter en cas d'hydratation intense. L'utilisation d'acide tranexamique est déconseillée en raison du risque de caillotage exposant à des complications obstructives des voies urinaires³¹. En cas de nécessité d'une chirurgie d'hémostase, le traitement substitutif doit être adapté²¹³.

5.e.iii.5 Hémorragies du Système Nerveux Central

Hémorragies intracrâniennes :

Ces saignements font partie des plus graves manifestations de la maladie par mise en jeu du pronostic vital. L'amélioration des soins, notamment l'accès rapide aux traitements substitutifs, a transformé le pronostic, mais les études épidémiologiques montraient encore une mortalité voisine de 20% et un risque élevé de séquelles plus ou moins sévères (épilepsie, déficit neurologique ou intellectuel) au début des années 2000^{176,214-217}.

Les différentes séries rapportent une incidence des HIC assez homogène de 0,0003 à 0,0008 patient-années. La fréquence de 3 à 10% de survenue dans la population hémophile est 10 à 20 fois supérieure à la fréquence attendue dans la population générale et on rapporte un risque de récurrence voisin de 10%^{176,215,218}. La mise en place de plus en plus systématique et précoce de la prophylaxie modifie probablement l'évolution naturelle en réduisant cette fréquence comme le suggèrent les résultats d'une étude récente du groupe PedNet⁴⁸.

Une HIC peut survenir à tout âge, notamment après traumatisme, mais la fréquence la plus élevée est rapportée aux extrémités de la vie du fait de facteurs de risques particuliers chez le très jeune enfant (traumatisme obstétrical du nouveau-né, chutes du nourrisson) et chez le sujet âgé (hypertension artérielle). C'est toutefois en période néonatale que le risque est le plus élevé, voisin de 4% et même jusqu'à 10% selon les séries soit 40 à 80 fois le risque rapporté chez le nouveau-né sain²¹⁹⁻²²². La prévention du risque néonatal fait l'objet d'un paragraphe spécifique dans ce document (Chapitre 6.a).

Chez un patient hémophile, qu'il existe ou non une notion de traumatisme crânien, l'apparition d'une symptomatologie neurologique plus ou moins brutale doit être considérée comme une possible hémorragie du SNC jusqu'à preuve du contraire. Les signes d'appels sont variés : céphalées persistantes accompagnées ou non de vomissements, déficit neurologique sensitivo-moteur ou sensoriel, difficultés d'élocution, anomalie de la conscience ou du comportement, convulsions, troubles sphinctériens... Devant un tel tableau l'urgence est au traitement substitutif visant une correction complète du déficit en facteur de coagulation suivi d'une imagerie cérébrale. L'indication d'avis neurochirurgical est large, il s'impose en cas d'HIC avérée. La conduite initiale doit être identique en cas de traumatisme crânien sans signe neurologique immédiat.

En cas d'hémophilie A atténuée, le traitement par desmopressine doit être récusé chez le patient bon répondeur devant une symptomatologie suspecte d'HIC et a fortiori en cas d'hémorragie avérée du SNC, pour ne pas risquer d'aggraver un éventuel œdème cérébral par rétention hydrique.

Devant une HIC avérée, quelle que soit la localisation et l'étendue documentée par l'imagerie, qu'il existe une indication neurochirurgicale ou non, le traitement substitutif doit être non seulement systématique, mais aussi intensif et prolongé. L'objectif initial de correction (supérieur à 80%) complète du taux de facteur anti-hémophilique (FVIII ou FIX) doit être maintenu pendant une semaine au minimum. L'objectif peut ensuite être légèrement réduit pour un taux résiduel de FAH supérieur à 50% pendant les 2 semaines suivantes, soit 3 semaines de substitution assez intensive avant d'envisager le relai par une substitution prophylactique.

Selon le contexte (âge, traumatisme, comorbidités), en l'absence de documentation de saignement par une imagerie précoce, l'hypothèse d'un hématome sous-dural subaigu ou d'un hématome en deux temps ne doit pas être négligée. Au moindre doute, la surveillance neurologique s'impose en milieu hospitalier jusqu'à réalisation d'un 2ème scanner 48 heures après le premier sous couvert de la poursuite d'un traitement substitutif préventif.

Hématomes épiduraux intrarachidiens :

Les hématomes épiduraux intrarachidiens sont rares mais graves en raison de leur localisation qui peut conduire à un déficit neurologique. Leur incidence est estimée à 0,001 % chez les patients hémophiles, alors que les hémorragies intracérébrales surviennent chez 7,5 % des patients. Ils sont principalement décrits chez les enfants, mais il existe de rares cas rapportés chez l'adulte. Ils sont présumés secondaires à la rupture des veines épidurales, peut être favorisée par une élévation de la pression abdominale ou thoracique. Ils sont caractérisés par des douleurs aiguës importantes au niveau du site de l'hémorragie, irradiant vers les extrémités et associées à l'apparition progressive d'un déficit neurologique. Ils surviennent principalement dans la région cervico-thoracique et peuvent être révélés par un torticolis. Le diagnostic est réalisé par l'IRM.

Qu'ils soient post-traumatiques ou spontanés, le traitement correctif/substitutif doit être le plus précoce possible (cf. chapitre 4). Même s'il a été rapporté comme suffisant dans certains cas, la nécessité d'une chirurgie de décompression du canal médullaire doit être évaluée en urgence en raison du risque de séquelles neurologiques dans 50 % des cas, potentiellement favorisées par le délai entre le diagnostic et la chirurgie^{187,223-226}.

5.e.iii.6 Autres localisations

Hémospemie :

L'hémospemie, définie par la présence de sang dans le sperme, a été rapportée chez un seul patient hémophile dans la littérature, mais paraît être une manifestation hémorragique qui ne semble pas si rare, surtout chez l'hémophile sévère²²⁷. Les étiologies peuvent être classées en dix catégories : inflammatoire, infectieuse, lithiasique, cystique, obstructive, tumorale, vasculaire, traumatique, iatrogénique et systémique. L'origine anatomique du saignement peut provenir de la prostate, de la vessie, des cordons spermatiques, des vésicules séminales ou de l'épididyme²²⁸. Il est important d'éliminer rapidement certaines causes traumatiques qui pourraient nécessiter un traitement correctif/substitutif rapide. Comme

dans la population générale, un premier bilan simple peut permettre d'orienter le diagnostic étiologique avant d'adresser les patients en consultation d'urologie : ECBU, prélèvements urétraux, spermoculture avec recherche de chlamydia, mycoplasme, herpes, mycobactéries, dosage du PSA... La consultation en urologie est d'autant plus recommandée que l'hémospérmié est récidivante, que l'examen clinique est anormal, qu'elle est associée à une hématurie, que le PSA est élevé et que le patient a plus de 40 ans. En l'absence de pathologie associée, le repos et l'abstinence sexuelle peuvent être préconisés. Un traitement correctif/substitutif est à discuter au cas par cas.

Hyphéma :

Saignement dans la chambre antérieure de l'œil, ce n'est pas une manifestation fréquente chez les patients hémophiles. Il peut être spontané ou plus fréquemment post-traumatique et survient préférentiellement chez les enfants. Il existe un risque de récurrence du saignement dans les 3 à 5 jours qui suivent le traumatisme (6 à 38 %), ce d'autant qu'il existe un déficit en facteur de la coagulation, une acuité visuelle initiale basse et une pression intraoculaire élevée. Un traitement correctif/substitutif doit être rapidement réalisé et poursuivi en fonction de l'évolution. Un avis ophtalmologique est nécessaire le plus rapidement possible, pour évaluer le traitement ophtalmologique : corticoïdes par voie topique ou générale, antifibrinolytiques, anesthésiques et antiglaucomateux en cas d'hypertension oculaire. La nécessité d'un drainage de la chambre antérieure de l'œil doit être évaluée en fonction de la pression intraoculaire^{31,229}.

Hémoptysie :

Une hémoptysie spontanée est un événement rare chez le patient hémophile (dix cas dans la littérature), majoritairement associée à une autre étiologie (infection, néoplasie, maladie auto-immune...). Outre le traitement correctif/substitutif, une consultation en pneumologie est nécessaire afin de rechercher une maladie sous-jacente associée²³⁰.

Plaies :

Les plaies superficielles doivent être lavées et désinfectées. Une compression doit être réalisée, suivie selon l'importance de la plaie de la pose de sutures cutanées adhésives type Stéri-strip® ou d'un pansement compressif. En cas de plaies profondes, un traitement correctif/substitutif doit être réalisé, surtout si une suture s'avère nécessaire. La durée de ce traitement dépendra du risque hémorragique secondaire. L'ablation des points de suture pourra nécessiter un traitement correctif/substitutif en fonction de la sévérité du déficit³¹.

Les ménorragies et les hémorragies du postpartum seront traitées dans le chapitre 6.

Fractures :

Peu fréquentes chez les PH, l'incidence globale rapportée est de 1,9 % sur une période de 28 ans de suivi (1986 à 2013) chez des patients hémophiles Argentins, avec un âge moyen de survenue de 32 ans (2-66). Plus fréquentes (2,3 % à 2,6 %) et majoritairement au niveau des membres inférieurs entre 1986 à 2001, moins fréquentes (1,6 % à 1,2 %) après introduction de la prophylaxie et majoritairement au niveau des membres supérieurs de 2002 à 2013, avec un âge moyen de survenue diminuant de 35 ans (15-55) à 26 ans (2-66). La faible fréquence des fractures a été imputée à une diminution de la déambulation et à une moindre activité physique. Mais elles peuvent être également favorisées par l'arthropathie hémophilique responsable d'une limitation des mobilités articulaires, de chutes et de l'ostéoporose chez les adultes. D'un autre côté, la pratique de sport chez les enfants sous prophylaxie peut également participer à la survenue de fractures post-traumatiques^{101,231}.

Le traitement substitutif doit être précoce après une fracture, selon les recommandations (cf. chapitre 4.e). La durée du traitement correctif/substitutif dépend d'un éventuel hématome associé, du délai de stabilisation de la fracture et du taux de base des patients.

Une chirurgie doit être réalisée en cas de nécessité sous couvert d'un traitement substitutif adéquat. Selon les possibilités, il ne faut pas utiliser de plâtre circonférentiel mais préférer un plâtre bivalvé (ou une attelle). Une immobilisation prolongée, qui pourrait limiter la mobilité des articulations sus et sous-jacente

est à éviter. Une kinésithérapie doit être débutée dès que possible lorsque la fracture est stabilisée pour restaurer la mobilité articulaire, l'élasticité musculaire et la fonction.

Un traitement anticoagulant préventif doit être discuté au cas par cas en fonction de la sévérité du déficit et du traitement correctif/substitutif en cours lors de l'immobilisation plâtrée. Si HBPM à doses prophylactiques, maintenir un taux de FVIII/FIX entre 60 % et 100 % (2C) ²³².

Saignements post-chirurgicaux :

L'incidence rapportée des saignements post-circoncision varie de 0,1 à 35 % selon les pays et la pratique de cette chirurgie. Les hémophiles mineurs sont particulièrement exposés aux saignements post-chirurgicaux en l'absence d'identification du déficit en pré-opératoire ⁷.

Le traitement substitutif est donc dépendant de l'acte chirurgical et du taux de base du facteur déficitaire (cf. chapitre 4.e).

Dans une forme d'hémophilie familiale, il est recommandé de proscrire une circoncision tant que le diagnostic n'est pas posé. Cette chirurgie doit être retardée tant que le risque d'inhibiteur n'est pas exclu..

5.f Chirurgie et acte invasif

5.f.i Généralités et évaluation des risques

La prise en charge hématologique des différents gestes invasifs dont les chirurgies est réalisée en fonction de leur risque hémorragique. Ce risque dépend de la nature même du geste invasif, de la sévérité de l'hémophilie et des co-morbidités associées :

- 1) Les gestes invasifs** sont habituellement classés en 2 groupes en fonction de leur risque hémorragique majeur ou mineur défini par leur intensité et/ou les conséquences de leur localisation (ex. : neurochirurgie). Cependant, les définitions précises peuvent varier en fonction des équipes et des publications. La classification des actes invasifs et chirurgicaux proposée par Nice Guidelines ²³³ permettant d'estimer le risque hémorragique propre aux différentes chirurgies est un outil pratique et important mais insuffisant car elle ne prend pas en compte le risque surajouté par l'hémophilie.
- 2) Le risque hémorragique est directement corrélé à la sévérité de l'hémophilie.** La posologie des traitements anti-hémophiliques péri-opératoires devra être adaptée à ce degré de sévérité pour atteindre les taux de facteurs VIII/IX cibles thérapeutiques indiqués ci-dessous. La classification de l'hémophilie en fonction de la sévérité est présentée dans ce document (cf. chapitre 3.d.ii.). Enfin, la présence d'un allo-anticorps anti-FVIII/IX (inhibiteur) aggrave le risque hémorragique. La proposition issue de la revue systématique récente de Solimeno et al. peut être prise comme référence puisqu'elle est la seule étude à ce jour ayant proposé une analyse des classifications publiées dans l'hémophilie ²³⁴.
- 3) Certaines co-morbidités associées**, liées ou non avec l'hémophilie, peuvent aggraver le phénotype hémorragique et doivent donc être systématiquement recherchées. Ces comorbidités peuvent être d'origine somatique telle que les pathologies hépatiques et rénales, ou médicamenteuses telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ensemble des anti-thrombotiques et les antidépresseurs notamment ceux de la classe des inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

Un bilan clinique et biologique en centre spécialisé est souhaitable au cours des 2 mois précédant toutes les interventions, quelle que soit la sévérité de l'hémophilie et obligatoire avant les chirurgies à risque hémorragique majeur. Ce bilan biologique doit comprendre au minimum une numération sanguine, les tests standard de coagulation TP et TCA, le dosage du FVIII/IX déficitaire et recherche d'inhibiteur anti-FVIII/IX avec titrage si nécessaire. Ce bilan pourra être complété en fonction du contexte clinique et médicamenteux. Pour les chirurgies à risque majeur, il est souhaitable de connaître la récupération

habituellement obtenue avec le FVIII ou FIX qui sera utilisé pour la chirurgie. Ce test permettra de calculer les doses nécessaires pour atteindre les seuils hémostatiques minimaux requis (tableaux n° 14 et n° 15). Cependant, si cette donnée est manquante, on pourra le remplacer par le dosage de FVIII/FIX fait 30 minutes après l'injection pré-opératoire du médicament. En cas d'inhibiteur, s'il est prévu d'administrer un agent by-passant, un interrogatoire pré-opératoire rigoureux est nécessaire afin de définir précisément son efficacité clinique. Il est possible ici de s'aider d'une évaluation in vitro préalable de l'efficacité biologique de ces traitements par test de génération de thrombine ²³⁵. Enfin, en cas d'hémophilie A mineure, l'efficacité de la desmopressine devra avoir été testée auparavant (chapitre 4.c).

5.f.ii Coordination de la prise en charge multidisciplinaire péri-opératoire

La chirurgie chez le patient hémophile est multidisciplinaire. Elle impose une coordination assurée par le CRH, CRC-MHC, CTH référent entre les différentes équipes médicales et infirmières (chirurgie, anesthésie-réanimation, rééducation fonctionnelle), la pharmacie et le laboratoire d'hémostase. Ces différents professionnels doivent régler les points suivants : la nature et le risque de la chirurgie, ses pré-requis habituels d'hémostase, les taux minimaux péri-opératoires de FVIII/IX à atteindre, le niveau de faisabilité de ses dosages dans le laboratoire associé au service de chirurgie, le type et la durée du traitement par FAH, la nature et la fréquence des contrôles biologiques péri-opératoires, l'association possible à d'autres médicaments pro-hémostatiques tels que l'acide tranexamique, les médicaments contre-indiqués et l'association à une tromboprophylaxie. La chirurgie doit donc être précédée d'une phase préparatoire multidisciplinaire coordonnée par le CRH, CRC-MHC, CTH référent qui vérifie que tous les points indiqués ci-dessus ont été abordés et évalués. Il s'assure également que toutes les informations nécessaires sur la chirurgie ont été transmises au patient (description de la procédure, de ses risques, de ses évolutions attendues et des modalités de la rééducation post-opératoire) ²³⁶. Le CRH, CRC-MHC, CTH référent prépare le protocole de prise en charge hématologique qui doit être transmis et expliqué aux différents intervenants du service d'hospitalisation. Il doit également être adressé à la pharmacie afin de s'assurer de la quantité nécessaire de FAH en stock. Ce dernier doit être suffisant pour couvrir les complications hémorragiques potentielles. Au cours de cette phase préparatoire, le CRH, CRC-MHC, CTH référent doit également préparer la période hématologique post-opératoire extra-hospitalière avec en particulier l'évaluation de la qualité des accès veineux et du mode de réalisation des injections de FVIII/FIX en auto-traitement ou par infirmier(e)s libéraux(ales) qui sont alors formé(e)s par le CTH à la manipulation des FAH et aux précautions anti-hémorragiques). Le compte-rendu de cette consultation décrira la conduite hématologique péri-opératoire à tenir incluant le protocole et les rappels des précautions et contre-indications médicamenteuses en lien avec l'hémophilie. Il doit être adressé à tous les référents médicaux dont le médecin traitant et le patient lui-même. Enfin, la carte et le carnet d'hémophilie doivent être actualisés.

Un nouveau bilan hématologique doit être programmé 1 à 3 mois après l'intervention chez les patients traités par FVIII ou FIX. Il a pour objectif de dresser un état des lieux sur un plan hémorragique et clinique précis (évaluation des saignements), biologique (recherche d'un inhibiteur et d'une anémie) et médicamenteux (en particulier les médicaments à risque hémorragique surajouté).

5.f.iii Classifications des gestes invasifs en fonction de leur risque hémorragique

Le premier élément à déterminer est le niveau de risque hémorragique de la chirurgie. Une classification des actes invasifs et chirurgicaux dans la population sans facteur de risque hémorragique est proposée par Nice Guidelines (2016) et distingue :

- Les chirurgies de risque hémorragique mineur : exérèse cutanée, drainage d'un abcès superficiel,
- Les chirurgies de risque hémorragique modéré : 1^{ère} cure de hernie inguinale, cure de varices, arthroscopie articulaire, amygdalectomie, adénoïdectomie ...,
- Les chirurgies de risque hémorragique majeur ou les chirurgies complexes : hystérectomie par voie haute, résection endo-urétérale de prostate, cure de hernie discale, thyroïdectomie, remplacement

prothétique articulaire, chirurgie intra-thoracique ou abdominale, neurochirurgie, chirurgie cervicale ou cardiovasculaire...

Cependant, le risque hémorragique des chirurgies doit aussi prendre en compte l'hémophilie. Après revue systématique de la littérature scientifique, Solimeno et al. proposent les critères suivants décrits dans le tableau n° 18²³⁴.

Niveau du risque hémorragique	Chirurgie générale	Chirurgie orthopédique	Autres
Majeur	- Procédures « ...-ectomie » - Procédures « ...-otomie » - Résection de pseudotumeurs hémophiliques	- Ostéotomie/arthrodèse - Remplacement articulaire/arthroplastie - Synovectomie (y compris arthroscopique) - Réduction de fracture - Amputation - Arthroscopie	- Extraction dentaire d'au moins 3 dents - Extraction de dent de sagesse - Polypectomies/mucosectomie et biopsies associées à une endoscopie digestive
Mineur	- Pose/retrait de voie veineuse centrale	- Synoviorthèses chimiques/isotopiques	- Extraction dentaire de moins de 3 dents et hors dents de sagesse - Cataracte (insertion ou résection) - Exérèse de lésion cutanée

* D'après Solimeno et al. 2017²³⁴

Tableau n° 18 : Classification du risque hémorragique des chirurgies chez les patients hémophilie*

5.f.iv Anesthésie périmédullaire : possible ou non ?

Selon la Société Française d'Anesthésie et de réanimation, « l'existence d'un trouble patent de l'hémostase est une contre-indication absolue » à la réalisation d'une anesthésie péri-médullaire²³⁷. Le retrait d'un cathéter est une période à risque identique à la ponction. Elle est donc théoriquement contre-indiquée chez les patients porteurs d'un déficit en FVIII ou FIX.

Un grand nombre de références bibliographiques et de lignes directrices ont été émises par l'« *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine* » pour les patients recevant un traitement antithrombotique. Toutefois, il n'existe aucune recommandation ou ligne directrice explicite pour les patients atteints de diathèses hémorragiques, en particulier dans l'hémophilie A et B où une décision individuelle doit être prise en fonction des risques et des avantages. Les données aujourd'hui publiées concernant les risques hémorragiques des techniques neuraxiales chez ces patients sont rares. Ces gestes sont donc souvent contre-indiqués chez les patients atteints d'hémophilie A ou B. Leur réalisation ne peut être acceptable que s'il existe des raisons sérieuses de s'opposer à l'anesthésie générale. Dans ce cas, la possibilité d'une rachianesthésie « en ponction unique » à l'anesthésie péridurale ou à la rachianesthésie continue doit être systématiquement discutée. La surveillance neurologique postopératoire doit être rigoureuse²³⁸. En cas d'anesthésie périmédullaire, la supplémentation en FVIII/FIX jusqu'à des niveaux normaux pendant l'intervention est essentielle.

La plupart des auteurs n'émettent pas de contre-indication absolue à la réalisation d'une péridurale chez un patient si son taux de FVIII ou IX supérieur à 50 % mais cet acte doit être fait par un anesthésiste expérimenté. En particulier, durant la grossesse, l'anesthésie péridurale est envisageable uniquement en cas de taux en fin de grossesse supérieurs à ce seuil de 50 %. Pour des valeurs inférieures à 50%, l'anesthésie péridurale est classiquement contre-indiquée, du fait du risque potentiel de survenue d'hématome péridural compressif chez la patiente²³⁹⁻²⁴².

Les anesthésies loco-régionales, rachianesthésies et péridurales sont contre-indiquées chez l'hémophile avec inhibiteur²⁴³.

5.f.v Chirurgie chez l'hémophile sans inhibiteur

5.f.v.1 Taux cibles de FVIII/IX

La WFH a précisé en 2013 les taux minimums recommandés de FVIII ou FIX. Ils sont indiqués dans les tableaux n° 19 et n° 20 ci-dessous.

- Au moment du geste invasif :

	Risque modéré	Risque majeur
Hémophilie A	50-80 %	80-100 %
Hémophilie B	50-80 %	60-80 %

* D'après Srivastava et al. 2013⁸⁴

Tableau n° 19 : Taux minimaux de FVIII/IX nécessaires au moment du geste invasif*

- En période post-opératoire :

	Risque modéré	Risque majeur
Hémophilie A	30 à 80 % pendant 1 à 5 jours en fonction du type de procédure	60 à 80 % pendant 1 à 3 jours 40 à 60 % pendant 4 à 6 jours 30 à 50 % pendant 7 à 14 jours
Hémophilie B	30 à 80 % pendant 1 à 5 jours en fonction du type de procédure	40 à 60 % pendant 1 à 3 jours 30 à 50 % pendant 4 à 6 jours 20 à 40 % pendant 7 à 14 jours

* D'après Srivastava et al. 2013⁸⁴

Tableau n° 20 : Taux minimaux de FVIII/IX nécessaires en période post-opératoire*

5.f.v.2 Traitements permettant de corriger les taux de FVIII/IX

La desmopressine :

La desmopressine (DDAVP) n'est indiquée que chez les patients avec hémophilie A modérée/mineure en l'absence de contre-indication et si la restriction hydrique qu'impose la DDAVP est compatible avec le geste chirurgical. Elle ne peut pas être employée chez l'enfant de moins de 2 ans. D'autre part, elle ne peut être utilisée que si le taux de FVIII au pic est déjà connu ou fortement prédit au-delà des seuils minimaux requis en fonction de la nature du geste invasif (cf chapitre 4.c.iii.2) et si le taux 4 heures après l'injection est suffisant. Enfin, la tachyphylaxie réduit son utilisation en période post-opératoire car elle peut empêcher d'atteindre les taux minimaux requis de FVIII résiduels (Tableau n° 20).

La desmopressine est administrée en ayant terminé l'injection de (ou la pulvérisation) 1h à 1 h 30 avant le geste invasif soit par voie intraveineuse (MINIRIN®) à la dose de 0,3 µg/kg dilués dans 50 ml de solution NaCl 0,9 en 15 à 30 minutes, soit en spray nasal (OCTIM®) à la posologie d'une pulvérisation (150 µg par dose) dans chaque narine pour les sujets de plus de 50 kg et dans une seule narine pour ceux de moins de 50 kg.. Pour les interventions à risque hémorragique significatif, nous recommandons de surveiller les taux de FVIII en période post opératoire. La tachyphylaxie habituelle de la desmopressine doit en effet être prise en compte (cf chapitre... sur la desmopressine). Une restriction hydrique ≤ 20 ml/kg chez l'enfant et ≤ 750 ml chez l'adulte le jour de l'administration de desmopressine doit être absolument respectée afin d'éviter les complications liées à l'hyponatrémie.

FVIII/IX :

Les caractéristiques des FAH et leurs doses recommandées pour atteindre les taux plasmatiques seuils de FVIII/IX sont décrites dans le chapitre 4.c.i de ce document. Les doses dépendent des paramètres pharmacocinétiques de chacun des médicaments indiqués dans les RCP. Cependant, ces caractéristiques pharmacocinétiques sont des valeurs moyennes et il est souhaitable (comme dit précédemment) de disposer avant l'intervention d'une étude pharmacocinétique spécifique du patient lui-même comprenant au moins une mesure de la récupération (dosages de FVIII/FIX juste avant injection et 30 minutes après). La connaissance de la récupération est indispensable au calcul de la dose initiale pré-opératoire :

**Niveau plasmatique souhaité - taux basal (en % ou UI.dl⁻¹) / récupération (en %/UI.kg⁻¹ ou UI.dl⁻¹/UI.kg⁻¹)
x poids du patient (kg)**

Pour les FVIII standards et de demi-vie allongée, la récupération moyenne est de 2 %/UI/kg. Celle des FIX standard et de demi-vie allongée, la récupération se situe entre 0,7-1 %/UI/kg. Une dose de 50 UI/kg augmentera ainsi le taux de FVIII de < 1 % en basal à 100 % au pic et le taux de FIX de < 1 % en basal à 50 % au pic.

Pour le traitement post-opératoire, 2 options sont possibles :

- Soit le traitement en injections discontinues est poursuivi : les doses suivantes sont globalement la moitié de la dose initiale. Outre la sévérité du risque hémorragique, les horaires des injections suivantes post-opératoires seront calculés en fonction de la demi-vie. Celle-ci est de 8-12 h pour les FVIII standards et 16-18 h pour les FVIII à demi vie allongée. Pour les injections de FIX post-opératoires, les horaires seront calculés en fonction de leur demi-vie de 22+/-5 h pour les FIX standards et 82+/-10 h pour les FIX à demi vie allongée.

- Par exemple : pour une chirurgie majeure, on proposera des injections de FVIII standards toutes les 8 h et toutes les 12 à 24 h avec les FVIII DVP,
- Pour les hémophiles B, on proposera, pour une chirurgie majeure, des injections toutes les 12 h pour les FIX standards et toutes les 24h pour le FIX-Fc.

- Soit une perfusion continue de FVIII/IX est instaurée : la première expérience pour les FVIII a été publiée en 1970²⁴⁴, puis pour les FIX²⁴⁵⁻²⁴⁷. On retient également des articles de synthèse : Batorova et al, Schulman et al²⁴⁸⁻²⁵⁰. Cette technique permet une meilleure stabilité du taux plasmatique de FVIII/IX et permet de diminuer les pertes sanguines, les transfusions de produits sanguins labiles et d'économiser environ 30 % de FAH par rapport aux injections discontinues²⁴⁹. Elle facilite aussi la surveillance des taux de FVIII/IX en post opératoire qui ne sont plus liés aux heures d'injection.

La stabilité des médicaments et leur stérilité au cours du temps doivent être connues au préalable.

La vitesse initiale de perfusion est théoriquement :

Vitesse = Taux plasmatique souhaité X Clairance du médicament

Cependant, la clairance est difficile à calculer et est donc rarement disponible. De plus, il s'agit d'une clairance de repos qui est mal adaptée aux premiers jours d'une chirurgie de risque hémorragique majeur avec des pertes sanguines et une consommation de FAH importante. Le médicament peut être mis soit au pousse seringue électrique soit dans une pompe portable type pompe à PCA. Certains auteurs ont proposé des abaques dans lesquelles la vitesse de perfusion est inversement proportionnelle à la récupération : vitesse de 3.5 à 5 UI/kg/h pour une chirurgie majeure chez un hémophile A et de 4 à 7 UI/kg/h pour une hémophile B^{54,245}. Les adaptations de doses se feront en augmentant ou en diminuant les débits de 0,5 à 1 UI/kg/h pour les FVIII et de 1 à 2 UI/kg/h pour les FIX en fonction du taux plasmatique de FVIII/IX observé. Le temps post-opératoire doit également être pris en compte car la clairance des FAH diminue au bout de 5 jours post-opératoires²⁵⁰.

La perfusion continue ne s'applique pas a priori aux FAH de demi-vie allongée même si un cas a été récemment rapporté. La consommation de FVIII était alors diminuée de 5 UI/kg/h pour un FVIII standard à 3 UI/kg/h avec le rFVIII-Fc chez le même patient ²⁵¹.

Chez les enfants de moins de 12 ans, les données pharmacocinétiques des FVIII/FIX étant différentes (récupération et demi-vie habituellement plus basses que chez l'adulte), les doses des FVIII/FIX doivent être adaptées à l'âge et au poids.

5.f.v.3 Evaluation et surveillance péri et post-opératoires

L'efficacité de l'hémostase péri-opératoire doit être évaluée très régulièrement et si possible quotidiennement. Des critères détaillés ont été proposés par l'ISTH et repris dans les recommandations de la WFH en 2013 qui classent l'efficacité hémostatique en 4 catégories : excellente, bonne, moyenne à médiocre, et mauvaise à nulle (Tableau n° 21).

Niveau d'efficacité	Définitions clinico-biologiques
Excellente	Pertes sanguines intra-opératoires et post-opératoires similaires (+/- 10 %) à celles attendues chez des patients sans hémophilie : <ul style="list-style-type: none"> • Pas de dose supplémentaire de FVIII/IX ou d'agents by-passant ET • Transfusions sanguines similaires à celles chez les patients sans hémophilie.
Bonne	Pertes sanguines intra-opératoires et post-opératoires augmentées (de 10 à 25 %) par rapport à celles attendues chez des patients sans hémophilie, mais la différence est jugée cliniquement non significative par le chirurgien et/ou l'anesthésiste : <ul style="list-style-type: none"> • Pas de doses supplémentaires de FVIII/IX ou d'agents by-passant ET • Transfusions sanguines similaires à celles chez les patients sans hémophilie.
Moyenne	Pertes sanguines intra-opératoires et post-opératoires augmentées (de 25 à 50 %) par rapport à celles attendues chez des patients sans hémophilie, avec nécessité de traitements supplémentaires : <ul style="list-style-type: none"> • Des doses supplémentaires de FVIII/IX ou d'agents by-passant OU • Des volumes de transfusions sanguines augmentées mais moins de 2 fois par rapport à ceux initialement attendus.
Faible ou nulle	Pertes sanguines intra-opératoires et post-opératoires augmentées (de plus de 50%) par rapport à celles attendues chez des patients sans hémophilie, avec nécessité de reprise chirurgicale, non expliquées par l'évolution chirurgicale et médicale autre que l'hémophilie : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension imprévue ou transfert non prévu vers une unité de soins intensifs en raison du saignement OU • Des volumes de transfusions sanguines augmentées plus de 2 fois par rapport à ceux initialement attendus.

* D'après Srivastava et al. en 2017 ⁸⁴

Tableau n° 21 : Définitions de l'efficacité hémostatique péri-opératoire suivant les recommandations de la WFH 2013*

La surveillance post-opératoire clinique et biologique est indispensable et doit reprendre ces différents éléments indiqués dans le tableau n° 21.

La surveillance clinique permet de vérifier l'état local et général, le niveau des pertes sanguines.

La surveillance biologique évalue régulièrement les niveaux de coagulation atteints par les traitements pro-hémostatiques et permet d'adapter en conséquence les doses en fonction des seuils hémostatiques minimaux requis décrits dans les tableaux n° 19 et n° 21.

On peut proposer un dosage de taux résiduels (juste avant une injection) de FVIII ou FIX quotidien au cours des jours post-opératoires immédiats et nécessaire pour les chirurgies à risque hémorragique majeur. Pour ces dernières, un dosage de FVIII/FIX 30 minutes après le bolus pré-opératoire est également souhaitable ainsi qu'un dosage post-opératoire environ 2 h après la fin de la chirurgie.

L'adaptation thérapeutique se fera avec retard en diminuant ou augmentant l'injection suivante.

Si le médicament est administré en perfusion continue, le prélèvement peut se faire indépendamment du temps à n'importe quel moment de la journée (de préférence le matin) et sera fait du côté opposé à la pompe.

Le dosage de l'hémoglobine quotidien est également indispensable.

A noter pour les patients hémophiles A mineurs, une correction du facteur VIII due au syndrome inflammatoire post opératoire dans les 48 à 72 h post opératoire. Le dosage du taux de FVIII permettra de voir si une substitution est encore nécessaire.

5.f.v.4 Traitements pro-hémostatiques associés

- Acide tranexamique :

L'acide tranexamique (AT) est indiqué pour le traitement curatif ou préventif des saignements localisés au niveau des surfaces muqueuses⁸⁴. Il est particulièrement efficace dans la prévention péri-opératoire des chirurgies buccales et des extractions dentaires comme l'a confirmé une revue systématique récente²⁵². Il peut également être administré par voie intraveineuse sur le même rythme ou en bains de bouche. Ce dernier mode d'administration réduit significativement les saignements chez les patients recevant un traitement anticoagulant.

Les autres indications chirurgicales de l'AT dans l'hémophilie rejoignent celles de la population générale²⁵³. Ainsi, l'AT est maintenant recommandé pour encadrer les arthroplasties de hanche et de genou, les chirurgies rachidiennes, cardiaques et thoraciques et la chirurgie pédiatrique crânio-faciale et de synostose. Les mêmes schémas posologiques, par voie systémique et/ou locale, doivent être utilisés chez les patients avec hémophilie. Pour les interventions du tractus gastro-intestinal supérieur (gestes invasifs et chirurgies) dans des populations non-hémophiles, l'AT a également été significativement associé à une meilleure efficacité sur le risque de saignement avec un risque relatif cumulé estimé à 0,66 dans une méta-analyse récente²⁵⁴. Dans ces situations, l'AT peut donc également être recommandé chez les patients avec hémophilie. Enfin, alors que l'AT est contre-indiqué en cas d'hématurie en raison du risque de caillottage intra-urétéral, il pourrait encadrer les prostatectomies chez les patients avec hémophilie ; en effet, il a été associé dans la population générale à une réduction significative des pertes sanguines et des besoins transfusionnels péri-opératoires, sans augmentation du risque de thrombose ou de caillottage²⁵⁵.

- Autres :

Les traitements locaux pro-hémostatiques sont indispensables quand la chirurgie permet leur réalisation. Ainsi pour les chirurgies dentaires et selon les recommandations 2015 pour les patients sous anti-thrombotiques de la société française de chirurgie orale²⁵⁶, il est nécessaire d'assurer une hémostase chirurgicale conventionnelle qui comprend une hémostase mécanique (pression + sutures) ± hémostatiques locaux résorbables (éponges collagène ou gélatine, gaze de cellulose) ± colle synthétique (colle de cyanoacrylate). Pour toutes les chirurgies, tout procédé mécanique permettant une hémostase locale sans altérer l'efficacité du geste chirurgical, est recommandé.

Le chirurgien doit être averti de l'existence de l'hémophilie chez le patient dès la phase préparatoire à l'intervention. Ceci lui permettra d'adapter ses gestes chirurgicaux en fonction du risque hémorragique annoncé. L'utilisation per-opératoire de garrot, de tourniquet et de drains, ou tout autre procédé

chirurgical ou anesthésique pouvant modifier le risque hémorragique, doit être discutée en phase pré-opératoire.

5.f.vi Chirurgie chez l'hémophile avec inhibiteur

Ces chirurgies doivent impérativement être pratiquées dans un Centre Hospitalo Universitaire (CHU) où toutes les ressources nécessaires sont présentes.

Au préalable, le choix du médicament à utiliser doit être fait en fonction de différentes composantes :

- L'interrogatoire qui permet de juger de l'efficacité du traitement habituel utilisé à domicile y compris sur des gestes invasifs comme des extractions dentaires ou des exérèses de lésions cutanées,
- L'historique de l'évolution de l'inhibiteur et en particulier le caractère fort ou faible répondeur du patient,
- Les antécédents chirurgicaux,
- Le bilan biologique comprenant :
 - Le titre de l'inhibiteur permettra de savoir si éventuellement l'usage du FVIII ou FIX pourrait être envisagé ou s'il faut envisager de s'orienter vers les agents de contournement,
 - Si la mesure du TGT est possible et comme certains l'ont proposé, une détermination *in vitro* du choix du médicament en réalisant des TGT avec des doses croissantes de médicaments de contournement. La même équipe proposait un test *ex vivo* pré opératoire avec l'injection du médicament retenu à la dose choisie et le contrôle du TGT dans l'heure suivant l'injection²³⁵.

- Les différents médicaments pro-coagulants efficaces :

Les différents médicaments pro-coagulants pouvant être utilisés pour encadrer les chirurgies chez les patients avec inhibiteur sont :

- Les FVIII et FIX déjà cités si l'inhibiteur peut être saturé avec un titre < 5 UB spontanément ou après procédure d'épuration extra-corporelle,
- Les agents by-passant : FEIBA® ou NovoSeven® (cf tableau n° 11),
- Une épuration extra-corporelle de l'inhibiteur par immuno-adsorption sur colonne de protéine A sépharose ou par plasmaphérèses. Cette méthode est associée à la perfusion de FVIII/IX.

- Les stratégies thérapeutiques pro-hémostatiques :

La stratégie thérapeutique pro-hémostatique péri-chirurgicale dépend du titre de l'inhibiteur au moment de la chirurgie.

5.f.vi.1 Titre de l'inhibiteur est ≥ 5 UB

Les agents by-passant sont indiqués. Différentes recommandations internationales ont été émises et sont décrites dans le tableau n° 5 ci-dessous :

	USA 2012*	Canada 2009 [§]	UK 2009 [€]	Espagne 2015 [£]
CCPa	50 à 100 U/kg toutes les 12 h sans dépasser 200 U/kg/j	50 à 75 U/kg puis toutes les 6 à 8 h sans dépasser 200 U/kg/j Puis espacement des doses à J3		Chirurgies mineures : 50 à 100 U/kg toutes les 8 à 12 h sans dépasser 200 U/kg/j pendant les 3 premiers jours puis espacement des doses Chirurgies orthopédiques : 75 à 100 U/kg puis 75 à 100 U/kg toutes les 8 à 12 h sans dépasser 200 U/kg/j
rFVIIa	Chirurgie mineures : 90 µg/kg toutes les 2 h pendant 48 h puis espacement des doses Chirurgie majeures : 90 µg/kg toutes les 2 h pendant 5 jours puis espacements des doses	90 µg/kg toutes les 2 h pendant 48 h	120-180 µg/kg puis 90 µg/kg toutes les 2 h pendant 48 h puis espacement progressif	Chirurgies mineures : 1 ^{er} bolus : 90 à 120 µg/kg puis 90 µg/kg toutes les 2 à 3 h pendant 24 h puis espacement des doses pendant 3 à 7 j Chirurgies orthopédiques : - chez l'adulte 1 ^{er} bolus : 120µg Puis 90 à 120 µg/kg toutes les 2h à J1 - chez l'enfant 120 à 270 µg/kg 120 à 270 µg/kg pour les 4 1 ^{ères} doses puis 120 à 150 µg/kg/2 h à J1 Puis espacement progressif des doses jusqu'à/6 h

* Escobar et al.²⁵⁷ ; [§] Teitel et al.²⁵⁸ ; [€] Giangrande et al.²⁴³ ; [£] Mingot-Castellano et al.²⁵⁹

Tableau n° 22 : Les recommandations internationales pour la posologie péri-opératoire des agents by-passant

Au regard de ces différentes recommandations internationales, nous proposons au titre du groupe français les posologies suivantes pour chacun des agents by-passant :

- **CCPa :**
 - Chirurgies mineures : une 1^{ère} dose à 80 U/kg puis 50 à 75 U/kg toutes les 12 h, sans dépasser 200 U/kg/j puis espacement des doses,
 - Chirurgies majeures : une 1^{ère} dose à 80 U/kg puis 50 à 100 U/kg toutes les 8 à 12 h sans dépasser 200 U/kg/J pendant au moins 3 jours (surveiller étroitement l'apparition d'une CIVD) puis espacement possible des doses en fonction du tableau clinique.
- **rFVIIa :**
 - Chirurgies mineures : un 1^{er} bolus de 90 à 270 µg/kg puis 90µg/kg/2 h pendant 12 à 24 h puis espacement des doses,
 - Chirurgies majeures : les deux premiers bolus à la dose de 120 à 270 µg/kg chacun puis 90 µg/kg/2 h pendant 48 à 72 h puis espacement progressif des doses.

Surveillance post opératoire :

Celle-ci reposera sur :

- Une surveillance clinique hémorragique et thrombotique,
- Une surveillance biologique avec numération sanguine quotidienne et surveillance de l'absence d'activation de la coagulation (avec l'APCC) avec un bilan de coagulation standard quotidien comportant un temps de Quick en seconde (ne doit pas être inférieur à 8 s), le dosage du fibrinogène. Le dosage du FV et la recherche de PDF peuvent être réalisés le cas échéant.

5.f.vi.2 Titre de l'inhibiteur est < 5 UB

L'administration des agents by-passant ou une saturation de l'inhibiteur peuvent être proposée. Les doses recommandées des agents by-passant sont identiques qu'en situation de titre ≥ 5 UB décrite dans le tableau n° 22. Pour le second choix thérapeutique, il existe plusieurs protocoles décrits permettant de saturer l'inhibiteur en fonction du titre. D'après les praticiens experts, ces protocoles sont habituellement efficaces pour restaurer un taux de FVIII/FIX même si aucun n'a été validé par des études comparatives. Pour le bolus initial pré-opératoire, nous proposons ici deux protocoles de saturation initiale de l'inhibiteur complétés par la même dose de FVIII/FIX à visée substitutive.

Calcul de la dose saturante :

- 1) **Titre en UB x Volume plasmatique en ml** [Poids x 0.85 x hématocrite (%)] + la dose coagulante cible
- 2) **ou titre en UB x 50 UI/kg + Dose coagulante cible**

NB : certains évaluent le risque plasmatique par la formule : 43 ml/kg.

La dose coagulante cible est : **en fonction du seuil hémostatique à atteindre** (cf. chapitre 4.e + tableaux n° 14 et n° 15).

Les administrations suivantes post-opératoires de FVIII/FIX dépendront également du seuil hémostatique post-opératoire à atteindre. Pour les chirurgies à risque majeur, nous recommandons l'administration de FVIII/FIX en perfusion intraveineuse continue. La surveillance de l'efficacité biologique est en effet plus simple que par voie discontinue avec des dosages répétées de FVIII ou FIX quel que soit le moment de la perfusion continue. Ceci permet une adaptation rapide des doses en cas de relance anamnestique. La dose y est également calculée en fonction du titre initial et du débit habituel pour normaliser les taux de FVIII/FIX.

L'administration d'AT parallèlement à l'utilisation d'agents by-passant n'est pas contre-indiquée mais doit être réalisée sous surveillance médicale en raison du possible risque thrombotique surajouté. Cette prudence importante est cependant théorique car aucun cas de thrombose veineuse ou artérielle n'a été rapporté à ce jour dans les différentes études publiées²⁶⁰. Il est d'autre part recommandé de maintenir une durée d'au moins 6 heures entre les prises d'AT et celles des agents by-passant. Une distance prudente de 12 heures avec les CCPa est même recommandée par de nombreux experts⁸⁴.

5.f.vi.3 Patient sous emicizumab

Pour toutes les chirurgies, même à risque mineur, le centre référent de l'hémophilie du patient doit impérativement être contacté pour adapter la conduite à tenir.

La filière MHEMO a publié des recommandations au niveau national sur l'utilisation de ces médicaments (annexe 6). Collins et al. ont également émis des recommandations où ils considèrent que toute chirurgie majeure non urgente doit être décalée dans le temps tant que des données complémentaires ne sont pas disponibles⁴³.

En cas de chirurgie, la prise en charge repose essentiellement sur les médicaments suivants :

- Acide tranexamique,
- rFVIIa (NovoSeven®)
- FVIII si inhibiteur < 5 UB
- CCPa (FEIBA®) uniquement en cas d'inefficacité du rFVIIa (NovoSeven®)

Les modalités de ces traitements sont détaillées dans l'annexe 6.

5.f.vii Chirurgie et risque de thrombose veineuse

Les évènements thrombotiques veineux (ETV) post-opératoires sont rares chez les patients présentant une hémophilie²³². Leur incidence a ainsi été mesurée à 0,5% chez ces patients sans thromboprophylaxie après une arthroplastie²⁶¹. Puisque dans la population générale, les taux de FVIII/FIX endogènes élevés ont été associés à un risque significativement augmenté d'ETV, il est nécessaire chez des patients avec hémophilie, d'éviter des doses excessives péri-opératoires de FVIII/FIX et de se conformer strictement aux doses indiquées au chapitre 5 ci-dessus. Concernant les schémas thérapeutiques discontinus, aucune donnée n'indique que les pics de FVIII ou FIX observés après injections favorisent la thrombose. Il paraît cependant préférable pour atteindre les taux de FVIII/FIX péri-opératoires cibles précoces, élevés en particulier en cas de chirurgie majeure (Tableaux 3 et 4), de privilégier le fractionnement des injections dans le temps avec des doses ne provoquant pas de pics de FVIII/FIX trop élevés.

Pour l'hémophilie A sévère, ce risque d'ETV inférieur à celui du reste de la population générale pourrait s'expliquer par des taux de FVIII post-opératoires juste normalisés, donc très inférieurs à ceux physiologiques des patients non hémophiles. Chez les hémophiles B les taux de FVIII augmentent beaucoup après chirurgie : la correction des taux de FIX pourrait ainsi rehausser le risque d'ETV comme dans le reste de la population. Cependant, il n'existe à ce jour aucune étude de niveau de preuve suffisant ayant pu démontrer les avantages ou les inconvénients de la thromboprophylaxie chez les hémophiles A ou B. Pour cette raison, chez les patients avec hémophilie A sévère, les 2 choix thérapeutiques peuvent être admis : thromboprophylaxie (pharmacologie ou mécanique) ou abstention. Par contre, chez les patients avec hémophilie B sévère, le taux de FVIII post-opératoire étant spontanément élevé, une thromboprophylaxie pharmacologique est recommandée. Cependant, dans tous les cas, le risque thrombotique doit être individuellement évalué. Ainsi, les facteurs de risque thrombotique suivants entraîneront l'indication d'une thromboprophylaxie pharmacologique : une histoire personnelle ou familiale (apparentés proches) d'ETV, une thrombophilie connue, un cancer actif et/ou une hémophilie mineure²³². Ce peut être une thromboprophylaxie mécanique suivant les modalités décrites dans les recommandations européennes 2018²⁶² ou pharmacologique. Il n'y a pas d'indication à réaliser à titre systématique un bilan de thrombophilie avant chirurgie. Inversement, un phénotype hémorragique important et/ou des antécédents d'hémorragie post-opératoire peuvent remettre en question la thromboprophylaxie pharmacologique. Dans ces situations, une thromboprophylaxie mécanique est préférable car sans risque hémorragique surajouté²⁶².

Si la thromboprophylaxie pharmacologique est indiquée chez des patients avec hémophilie et ayant une chirurgie à risque hémorragique majeure, elle devrait être restreinte aux premiers jours post-opératoires durant lesquels des perfusions de FAH à fortes doses sont réalisées pour normalisation des taux de FVIII/FIX²³². Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) sont recommandées en première intention. Les anticoagulants oraux directs (AOD) doivent pour l'instant être évités car les études ont systématiquement exclu les patients avec maladie hémorragique héréditaire. Les antivitamines K sont contre-indiquées. La chirurgie chez les patients avec allo-anticorps anti-FVIII/FIX (inhibiteur) pose le double problème de risque élevé hémorragique et thrombotique en relation avec les agents by-passant utilisés (CCPa et rFVIIa). L'association de ces 2 produits en période péri-opératoire entraîne un risque thrombotique très élevé et doit donc être évitée. Le relais de l'un par l'autre en cas d'inefficacité anti-hémorragique doit être réalisé avec prudence et doit tenir compte de leur demi-vie réciproque.

Nous recommandons donc pour la prise en charge du risque d'ETV péri-opératoire des patients présentant une hémophilie :

- La recherche systématique des facteurs de risque d'ETV doit être réalisée chez tous les patients lors du bilan multidisciplinaire qui précède la chirurgie,

- Une thromboprophylaxie péri-opératoire doit être systématiquement mise en place en cas de facteur de risque significatif d'ETV, quels que soient la sévérité et le type de l'hémophilie,
- En cas d'hémophilie A, l'absence de donnée précise ne permet pas d'indiquer ou de contre-indiquer la thromboprophylaxie habituelle,
- En cas d'hémophilie B, la thromboprophylaxie est recommandée conformément au type de chirurgie comme dans la population générale,
- La thromboprophylaxie pharmacologique doit reposer sur des injections d'HBPM aux doses habituelles utilisées dans la population générale,
- En cas d'antécédent de phénotype hémorragique particulièrement élevé, si une thromboprophylaxie est indiquée suivant les recommandations ci-dessus, il est préférable d'appliquer une thromboprophylaxie mécanique,
- En cas d'administration d'agents by-passant, une thromboprophylaxie est préférable pour les chirurgies à risque thrombotique significatif. Cependant, la thromboprophylaxie mécanique doit être privilégiée. D'autre part, les doses administrées des agents by-passant doivent absolument respecter les recommandations décrites dans le chapitre 4.c.ii.

6 - Situations cliniques particulières

6.a Population pédiatrique

6.a.i Circonstances diagnostiques

Tout nouveau-né ayant une histoire familiale d'hémophilie dont la mère est conductrice potentielle doit bénéficier d'un bilan d'hémostase dès que possible. Le taux de FVIII à la naissance est souvent supérieur celui de l'adulte, par contre le taux de FIX est physiologiquement plus bas en période néonatale compte tenu de l'immaturation hépatique et devra être contrôlé à partir de l'âge de 6 mois ^{220,263}.

Le plus souvent, notamment dans les formes sévères d'hémophilie A, la maladie est sporadique, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'antécédent familial connu. L'existence de ces formes sporadiques justifie que même en l'absence de signe clinique d'orientation en faveur d'une maladie hémorragique, le bilan préopératoire comporte un bilan d'hémostase systématique de dépistage au moins jusqu'à l'acquisition de la marche.

Dans plus de la moitié des cas, le diagnostic est porté devant une symptomatologie hémorragique qui peut s'avérer plus ou moins précoce au cours des premiers mois de vie dans les formes sévères et à un âge très variable dans les formes modérées et mineures. Le diagnostic peut survenir sur une symptomatologie hémorragique dès la période néonatale (21 % de diagnostic en période néonatale pour les formes sévères sans antécédent familial connu dans la cohorte française) ². Les saignements les plus fréquemment associés au diagnostic néonatal dans ce contexte sont ceux du segment céphalique (hématomes extracrâniens, hémorragies intracrâniennes) des hématomes de localisation diverse, notamment sur ponction veineuse ou d'autres saignements en lien avec de petits gestes invasifs (ponction du talon pour test de guthrie). Les saignements à la chute du cordon ombilical sont rares à l'opposé de ce qui est observé dans l'afibrinogénémie ou dans le déficit sévère en facteur XIII.

Au cours des mois suivants la symptomatologie est habituellement pauvre. Ce sont les traumatismes en lien avec les acquisitions psychomotrices du deuxième semestre de vie qui provoquent le plus souvent la répétition de saignements inhabituels mineurs (ecchymoses faciles, hématomes sous-cutanés...) et orientent vers le diagnostic de trouble de l'hémostase. Les symptômes plus spécifiques tels les hémarthroses ou les hématomes musculaires profonds apparaissent habituellement à l'âge de la marche dans l'hémophilie sévère. Un saignement anormal lors d'un traumatisme, d'une chirurgie, d'un geste invasif, d'une extraction dentaire doit également orienter vers un trouble de l'hémostase.

Certains saignements inauguraux, au premier rang desquels l'hémorragie intracérébrale (HIC), mettent en jeu le pronostic vital et requièrent un traitement immédiat. L'HIC survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans, chez des enfants ne recevant pas de prophylaxie et est associée à une morbi-mortalité significative.

L'HICe est un mode de révélation grave dont la fréquence est estimée à environ 4 % des hémophilies sévères. Un travail préventif d'information auprès des femmes conductrices potentielles suivi de procédures d'encadrement de la naissance est mis en place depuis plusieurs années (cf. chapitre précautions à la naissance)^{2,220,263}.

En cas de suspicion de maltraitance sur des symptômes d'ecchymoses nombreuses, ou d'hématomes sous-cutanés non expliqués, il est impératif de rechercher un trouble de l'hémostase dans le même temps qu'est réalisée l'évaluation psycho-sociale.

6.a.ii Annonce du diagnostic

Le diagnostic biologique est porté sur le résultat du bilan d'hémostase, confirmant le déficit isolé en FVIII ou IX. La sévérité de l'hémophilie est définie par le taux circulant de facteur et la symptomatologie hémorragique clinique est corrélée à ce taux, ainsi que l'âge au diagnostic : l'âge médian au diagnostic est de 5,8 mois en cas d'hémophilie sévère, 9 mois pour une hémophilie modérée et 28,6 mois pour une hémophilie mineure².

Une fois le diagnostic évoqué, l'enfant et sa famille doivent être adressés à un Centre de soins dans le cadre de la filière MHEMO (CRH, CRC-MH ou CTH) pour une prise en charge spécialisée par l'équipe multidisciplinaire qui définira le parcours de soins optimal avec les parents.

L'annonce diagnostique se fait donc le plus souvent dans l'enfance, en consultation spécialisée de pédiatrie, au sein du centre où sont rencontrés l'enfant et ses parents. Des explications sont données sur le risque hémorragique, les localisations potentielles d'hémorragie et les signes d'appel, en précisant l'urgence du traitement substitutif en cas d'accident. Il est essentiel dans la phase d'apprentissage de la reconnaissance des signes de favoriser le recours à l'avis médical spécialisé et de définir avec la famille le parcours de soins adapté à chaque situation en prenant en compte le contexte familial et social, l'éventuel éloignement géographique. Les premières consultations sont aussi dédiées à la remise d'informations très diverses qui concernent les médicaments disponibles, le mode d'administration intraveineux, la perspective d'une prophylaxie en cas d'hémophilie sévère et l'intérêt de la participation à un programme d'éducation thérapeutique, le risque d'inhibiteur, la scolarisation, la pratique du sport, la nature constitutionnelle et génétique de la pathologie. Un arbre généalogique est établi, les femmes conductrices potentielles sont identifiées et un dépistage familial est alors réalisé. Dès les premières consultations les familles sont informées sur leur possibilité de rapprochement avec l'association de patients (remise des contacts du Comité Régional et/ou du siège national de l'association).

Les consultations initiales peuvent être rapprochées afin de pouvoir répondre à l'ensemble des questions des parents. L'intervention des professionnels de l'équipe pluridisciplinaire (médecin, infirmière/puéricultrice, psychologue) est essentielle à ce stade pour permettre aux parents de bénéficier d'informations croisées et de pouvoir formuler leurs questions le plus librement possible. Ensuite, les consultations de suivi sont au moins trimestrielles.

6.a.iii Problèmes d'accès veineux

La prise en charge thérapeutique des enfants en prophylaxie ou en cours de tolérance immune nécessite un abord veineux, pluri-hebdomadaire voire quotidien. La problématique chez le jeune enfant est de pouvoir assurer l'administration régulière des produits par perfusion intraveineuse avec une fréquence parfois élevée comme c'est le cas lors de protocoles intensifs de prophylaxie au long cours ou d'induction de tolérance immune. L'utilisation d'une voie veineuse périphérique doit être privilégiée autant que faire se peut, mais selon les conditions techniques et/ou psychologiques il peut devenir nécessaire d'envisager la pose d'un dispositif d'accès veineux central, telle une chambre implantable. Ceci permet alors de perfuser le patient et d'assurer une prophylaxie au long cours ou une induction de tolérance immune dans de bonnes conditions. Néanmoins, ce cathéter central nécessite d'être posé sous anesthésie générale, et par la

suite de respecter plusieurs précautions : utilisation en conditions stériles strictes, rinçage pulsé et dépiquage du dispositif en pression positive, compression du point de ponction d'une dizaine de minutes après retrait de l'aiguille, surveillance radiologique et échographique de la bonne position du cathéter tous les 6 mois. Ceci permet d'éviter les complications infectieuses et thrombotiques sur le cathéter. Par ailleurs, l'utilisation de dispositifs médicaux spécifiques est nécessaire (cf. chapitre outil thérapeutique).

6.a.iv Acquisition de la marche et début de la prophylaxie

La prophylaxie a pour objectif principal la prévention de l'arthropathie : maintenir un état musculo-articulaire normal de l'âge pédiatrique à l'âge adulte. En effet, la répétition des hémarthroses entraîne une arthropathie hémophilique, impactant le pronostic fonctionnel du patient et sa qualité de vie. L'âge de survenue de la première hémarthrose chez un enfant hémophile sévère est variable, en lien avec l'acquisition de la marche, avec un âge médian de 1,7 an (1,0-2,8). Cet âge constitue un facteur prédictif du phénotype hémorragique et de l'arthropathie à l'âge adulte. Plus l'âge de début des hémarthroses est précoce, plus le risque de constitution d'une arthropathie est grand. Par ailleurs, l'âge de début de la prophylaxie constitue également un facteur prédictif. Plus la prophylaxie est tardive, plus le risque d'arthropathie constituée est grand.

La mise en place de la prophylaxie ne doit pas être trop tardive, après plusieurs hémarthroses, ni trop précoce avant toute expression hémorragique. Ainsi, le moment optimal de début de la prophylaxie qui se situe autour de 2 ans selon les publications, doit être déterminé par la survenue des premières hémarthroses plutôt que par un âge précis²⁶⁴.

Les recommandations françaises ont permis d'harmoniser cette prise en charge, la prophylaxie est mise en place après 1 ou 2 hémarthroses qu'elle soit spontanée ou traumatique. Le schéma thérapeutique suit une escalade de fréquence. La prophylaxie sera débutée par une injection hebdomadaire. La dose initiale est de 50 UI/kg de FVIII et de 100 UI/kg de FIX. Ensuite, le rythme des injections peut être augmenté à 2 ou 3 injections hebdomadaires, suivant la récurrence d'un nouvel épisode hémorragique, hémarthrose ou hématome profond¹⁰².

En cas de survenue d'une hémorragie intracrânienne précoce, une prophylaxie maximaliste, d'emblée pluri-hebdomadaire est instituée en relais du traitement substitutif de l'hémorragie.

6.a.v La vaccination

La vaccination par voie intramusculaire a été classiquement contre-indiquée chez les enfants porteurs d'une pathologie de l'hémostase, à risque de constituer un hématome intramusculaire. Les vaccinations sont réalisées par voie sous-cutanée. Il n'existe pas d'étude déterminant le seuil de facteur minimal pour autoriser une injection vaccinale intramusculaire et il convient de souligner que deux études récentes ont rapporté une très faible incidence de complications chez les nourrissons vaccinés par voie intra-musculaire avant le diagnostic d'hémophilie. Ceci fait remettre en cause la recommandation de vaccination sous-cutanée, la qualité de l'immunisation semblant moins bonne^{265,266}.

Le calendrier vaccinal recommandé doit être suivi.

6.a.vi Entrée à l'école et mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI)

La circulaire interministérielle n° 2003-135 du 8 septembre 2003 pose un cadre légal autour de l'accueil en collectivité des enfants ayant un trouble de santé évoluant sur une longue période, tel que l'hémophilie. La formalisation du PAI est une démarche volontaire conseillée dans l'intérêt de l'enfant pour faciliter son accueil dans une structure collective. Ce PAI correspond à un document signé par les différents partenaires : le directeur d'établissement, les parents, le médecin associé à l'établissement et le médecin référent de l'hémophilie. Il précise les modalités particulières de prise en charge de l'enfant dans la vie

quotidienne au sein de l'établissement, que ce soit à la crèche, à l'école ou en centre de loisirs, notamment en cas d'accidents pour les pathologies à risque hémorragique. Il précise les signes d'appel en cas d'accident hémorragique, les symptômes visibles, les mesures à prendre, les coordonnées des médecins à joindre, les permanences téléphoniques accessibles et les éléments d'information à fournir aux services d'urgence. Certains aménagements particuliers peuvent y être adjoints, par exemple les sports contre-indiqués du fait du risque hémorragique.

Le respect du secret médical est essentiel. Il est important que le personnel de l'établissement scolaire respecte une discrétion professionnelle concernant la pathologie de l'enfant. Néanmoins le secret professionnel ne doit pas empêcher de transmettre aux équipes pédagogiques les éléments nécessaires à la bonne prise en charge de l'enfant dans le milieu scolaire. (cf chapitre 7.e).

6.a.vii Spécificité de l'éducation thérapeutique en pédiatrie

L'éducation thérapeutique fait partie à part entière de la prise en charge du patient et de sa famille et commence pour les parents dès l'annonce diagnostique, et pour l'enfant également très tôt, dès lors qu'il commence à comprendre ce qui se passe autour de lui. Elle vise à développer chez les parents puis chez l'enfant des compétences lui permettant d'améliorer le vécu de la maladie chronique, de réduire les inconvénients de la pathologie. Elle nécessite une interaction entre l'équipe soignante, les parents/la famille et l'enfant, et les modalités de cette interaction s'adaptent et varient en fonction de l'âge de l'enfant.

Les objectifs sont pour l'enfant d'apprendre à intégrer sa maladie à sa vie quotidienne, à comprendre qu'il s'agit d'une maladie au long cours, à connaître le traitement, à reconnaître une situation à risque et les signes d'appel d'un épisode aigu, comprendre qu'il faut traiter, et le plus précocement possible, à savoir parler de sa pathologie à son entourage.

Enfin, il est important d'aborder avec la famille la particularité de la transmission génétique, avec les parents et la fratrie, notamment les sœurs conductrices et les frères non atteints. Pour les parents, les objectifs de l'éducation thérapeutique sont de leur permettre d'exprimer leur ressenti, leurs réactions face à la maladie, de proposer une aide psychologique si nécessaire et de développer leur capacité à accompagner l'enfant hémophile à tous les âges de sa vie.

6.b Population gériatrique

Les améliorations observées au cours des dernières années dans la prise en charge des patients hémophiles (comme le développement de FVIII et FIX sûrs et efficaces, la création de centres de traitement spécialisés, l'essor de l'auto-traitement, de la prophylaxie, le traitement par agents by-passant pour les patients ayant développé un anticorps...) ont permis une amélioration de la qualité de vie des patients, un allongement de leur espérance de vie qui approche aujourd'hui celui de la population générale²⁶⁷. Cet allongement de l'espérance de vie conduit chez ces patients au développement de pathologies du sujet âgé et de comorbidités comme les maladies cardiovasculaires, les maladies neurologiques, les cancers, les maladies rénales et parfois des troubles sexuels nécessitant une prise en charge adaptée et spécifique. Toutes ces pathologies représentent un nouveau challenge pour les équipes des Centres de Traitement.

Les comorbidités chez les patients hémophiles peuvent être de deux types : celles liées plus ou moins directement à l'hémophilie comme l'arthropathie hémophilique, l'ostéoporose et les infections virales (cf chapitre 4.d.iv) et celles en rapport avec l'âge comme les maladies cardiovasculaires, les cancers, la maladie rénale, les difficultés sexuelles, ou les problèmes neuro-psychiatriques²⁶⁸.

6.b.i La maladie cardio-vasculaire

6.b.i.1 Epidémiologie et facteurs de risque

Il a été longuement débattu sur le fait de savoir si l'hémophilie était protectrice ou non de la maladie cardiovasculaire^{269,270}. Plusieurs études ont retrouvé une mortalité par maladie cardiovasculaire plus faible chez les hémophiles que dans la population générale^{267,271,272}. Il semblerait toutefois que l'hémophilie protège de la formation du thrombus mais pas de l'athérosclérose²⁷³. Les hémophiles ont une prévalence de plaques athéromateuses similaire à celle de la population générale²⁷⁴. La plupart des auteurs suggèrent que les effets favorables de l'hémophilie sur la thrombose artérielle pourraient être dus à une formation de thrombine réduite²⁷⁵. Une revue récente internationale n'a pas retrouvé de diminution de la mortalité par maladie cardiovasculaire chez les hémophiles²⁷⁵. Plusieurs études dont une canadienne²⁷⁶ et une hollandaise²⁷⁷ suggèrent que le taux d'événements cardiovasculaires est plus élevé dans les formes non sévères que dans les formes sévères (10,5 % versus 1,4 %) en faveur d'un « effet protecteur » de l'hémophilie sévère, il en est de même pour les taux d'infarctus du myocarde, de 0,5 % chez les hémophiles sévères versus 4,4 % dans les formes non sévères²⁷⁷. L'âge moyen de diagnostic des événements cardiovasculaires paraît inférieur à celui de la population générale 49 ans versus 55,8 ans ce qui encourage le dépistage précoce des facteurs de risque et des comorbidités dans la population hémophile²⁷⁸.

L'hémophilie ne confère aucune protection contre les effets à long terme des facteurs de risque que sont l'HTA, l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie qui augmentent le risque de maladie micro vasculaire et d'hémorragie cérébrale²⁷⁹. Les facteurs de risque d'athérosclérose et de maladie cardiovasculaire sont les mêmes que dans la population masculine générale (tabac, diabète, HTA, dyslipidémie, obésité, maladie rénale chronique, antécédents familiaux, sédentarité..). Une étude américaine²⁸⁰ a montré des taux élevés de facteurs de risque de maladie cardiovasculaire dans la population hémophile : HTA dans 64,2 % des cas, dyslipidémie dans 35,1 % des cas, insuffisance rénale chronique dans 29,3 % des cas, alors que la prévalence de la maladie cardiovasculaire était basse à 10,1 % suggérant un effet protecteur de l'hémophilie dans la pathogénèse du thrombus.

La plupart des études conduites dans la population hémophile ont retrouvé une prévalence d'HTA entre 49 et 57 %, supérieure à celle de la population générale^{281,282}. Une étude européenne a retrouvé chez des patients hémophiles anglais et hollandais âgés de plus de 30 ans une prévalence d'HTA supérieure à celle de patients contrôles appariés²⁸³. L'HTA chez l'hémophile est associée à l'âge, au surpoids ou à l'obésité²⁸³. La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge et chez l'hémophile sévère²⁸³. L'HTA est un facteur de risque significatif d'hémorragie intracérébrale dans la population générale. Dans la population hémophile, le taux d'hémorragie intracérébrale est 20 à 50 fois plus élevé²⁷⁷. La prévention de l'HTA est donc primordiale pour éviter les risques d'hémorragie intracérébrale, d'athérosclérose, de maladie cardiovasculaire et de dysfonctionnement érectile.

L'obésité est un facteur de risque reconnu de maladie cardiovasculaire dans la population générale. Le surpoids touche 30 à 68 % de la population hémophile et l'obésité 8 à 35 %, selon le pays d'origine²⁸⁴. Dans l'étude américaine de 2011, les hémophiles présentant une obésité n'ont pas de risque majoré d'événements cardiovasculaires. L'étude européenne anglo-hollandaise a montré que l'obésité et l'hypercholestérolémie au contraire étaient moins fréquentes chez les hémophiles que dans la population générale (15 versus 20 % et 44 versus 68 % respectivement)²⁸³.

Les taux de diabétiques ou de fumeurs apparaissent semblables dans la population hémophile et générale²⁷⁹.

La contamination par le VIH peut jouer un rôle important dans le développement de l'HTA, de la maladie cardiovasculaire chez les hémophiles âgés, du fait des traitements antirétroviraux²⁸⁵. Il n'apparaît pas évident que la quantité administrée de FVIII ou IX puisse être considérée comme un facteur de risque d'événements cardiovasculaires²⁶⁹.

6.b.i.2 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients hémophiles atteints de maladies cardiovasculaires est un challenge, les guidelines internationales manquent dans cette population mais l'expérience des CRC-MHC s'accroît et certains auteurs ont proposé leurs propres recommandations²⁷⁹. En effet, les recommandations établies à partir du score CHADsVasc2 ont considéré les risques hémorragiques des traitements anticoagulants par rapport au risque d'AVC été évaluées chez le sujet non hémophile. Même si le principe général est de traiter les patients hémophiles présentant un syndrome coronarien ou une fibrillation auriculaire de la façon la plus proche possible de celle dont sont traités les patients non hémophiles, ces recommandations ne sont donc pas applicables telles quelles chez le sujet hémophile pour lequel le risque hémorragique est évidemment bien supérieur. Le prise en charge doit être adaptée au cas par cas, en prenant en compte le risque hémorragique de certaines procédures et de certains anti-thrombotiques, les modalités de traitement par FVIII/FIX envisageables et le risque hémorragique propres aux traitements anti thrombotiques requis^{286,287}.

6.b.i.2.1 Cas des syndromes coronariens aigus

La prise en charge de la pathologie coronaire est très bien codifiée et nous disposons de recommandations européennes établies en 2017 pour les syndromes coronariens avec sus-décalage de ST (STEMI)²⁸⁸ et en 2015 pour les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST incluant les angors instables et les syndromes coronariens aigus sans élévation de ST (NSTEMI)²⁸⁹. Ces recommandations s'appliquent aux patients en dehors de toute pathologie de l'hémostase. Les syndromes coronariens aigus avec sus-décalage de ST doivent bénéficier d'une désobstruction coronaire urgente. Deux stratégies sont possibles la thrombolyse intraveineuse ou l'angioplastie primaire.

Même si le risque hémorragique est important, la fibrinolyse pourrait être envisageable chez des patients hémophiles sous couvert d'un traitement substitutif par FVIII/FIX pendant 24 à 48 h²⁹⁰. Le délai entre la décision de fibrinolyse et le bolus IV doit être inférieur à 10 mn. Ce traitement est proposé lorsque les stratégies de reperfusion par angioplastie ne peuvent être effectuées dans les temps requis ce qui reste assez rare en France, 6 % dans le registre Français FAST MI²⁹¹.

Le traitement de reperfusion privilégié reste l'angioplastie primaire lorsque le délai entre l'ECG qualifiant et l'angioplastie est respecté. Les experts s'accordent sur le fait que la procédure d'angioplastie nécessite une substitution par FVIII ou IX pendant 48h avec obtention d'un pic de taux de FVIII ou FIX à 80 %^{286,290,292,293} juste avant la réalisation du geste. Le traitement substitutif est administré tant que le traitement par héparine est poursuivi, il faut noter que la durée du traitement anticoagulant dans l'infarctus a considérablement diminué depuis quelques années et celui-ci est arrêté dans la majorité des procédures juste après l'angioplastie. Il est recommandé de privilégier la voie radiale qui diminue les risques de saignement, de complications vasculaires et de mortalité^{286,292,294}. L'implantation de stents actifs est privilégiée dans la population générale car ils diminuent le risque de revascularisation et de thrombose de stent par rapport aux stents nus. Dans les premières propositions de prise charge d'un STEMI chez un hémophile, Manucci recommandait l'utilisation de stents nus afin de limiter la durée de la bithérapie antiplaquettaire²⁸⁶. Aujourd'hui, les nouvelles générations de stents actifs ont permis de raccourcir la durée de la bithérapie antiplaquettaire se rapprochant de celle des stents nus. Certains stents actifs ont par ailleurs montré leur supériorité en comparaison aux stents nus en utilisant seulement un mois de bithérapie antiplaquettaire chez les patients à haut risque hémorragique (patients âgés anticoagulés au long cours)^{295,296}. Par ailleurs, le type de lésion et la sévérité de l'hémophilie doivent être prises en compte pour choisir au mieux le type de stent à proposer²⁹⁷.

Les traitements proposés chez les hémophiles, bien que les recommandations fassent défaut, font appel aux antiagrégants plaquettaires (aspirine, et bithérapie antiplaquettaire avec association aspirine et clopidogrel, anti GP IIb/IIIa), héparine standard (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La durée de la double thérapie antiplaquettaire doit être la plus courte possible chez le patient hémophile. En ce qui concerne le choix du traitement antiplaquettaire, des thérapeutiques comme le prasugrel ou le

ticagrelor réduisent les complications ischémiques après un syndrome coronarien aigu, par rapport au clopidogrel mais ces molécules sont associées à une incidence augmentée d'hémorragies mineures et majeures et nous ne disposons pas de données sur leur utilisation chez des hémophiles. Une protection gastrique par un inhibiteur de la pompe à proton est recommandée pendant toute la durée de la bithérapie antiplaquettaire. Le traitement antiplaquettaire doit être adapté à la sévérité de l'hémophilie : chez les hémophiles sévères la plupart des auteurs recommandent une prophylaxie classique chez l'hémophile A à raison de 25 à 30 UI/kg 3 fois par semaine, dans l'hémophilie B 30 à 40 UI /kg 2 fois par semaine^{286,292}. En ce qui concerne les hémophiles modérés et mineurs, la prophylaxie substitutive n'est pas toujours requise, la décision dépendant de la tolérance clinique aux antiplaquettaires qui doit être régulièrement évaluée. Les anti GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) voient leurs indications diminuer dans les dernières recommandations de l'ESC 2017 et restent réservés aux situations de sauvetages avec masses thrombotiques très importantes.

En complément du traitement antiplaquettaire, le traitement anticoagulant est recommandé pour les syndromes coronariens aigus, faisant appel à l'HNF, ou aux HBPM. Dans les dernières recommandations de l'ESC 2017 est observée une avancée de l'énoxaparine, en même temps qu'un recul de la bivalirudine qui a une demi-vie très courte.

En dehors de la phase aiguë, le traitement médical de la pathologie coronaire fait appel à plusieurs classes médicamenteuses qui peuvent se résumer à l'acronyme BASIC (Bétabloquant, Aspirine, Statine, Inhibiteur de l'enzyme de conversion, Correction des facteurs de risque). Le sevrage tabagique est essentiel pour réduire la mortalité, la réadaptation cardiaque et très importante de même que l'adhésion thérapeutique²⁹².

6.b.i.2.2 Cas de l'angor stable

Le traitement de l'angor stable chez des patients hémophiles devrait être le même que celui de la population générale. Le traitement antithrombotique repose sur l'aspirine à faible dose. Pour les patients porteurs d'une hémophilie sévère la mise en place d'une prophylaxie doit être discutée²⁹².

6.b.i.2.3 Cas du pontage coronaire

En cas d'indication de pontage coronaire, un traitement substitutif par FVIII/FIX adapté à la chirurgie majeure doit être effectué pendant les 48 premières heures. Cette chirurgie est un challenge en raison de la sternotomie, de l'héparinisation et de la CEC. Au-delà des premières heures, la substitution sera managée comme celle des chirurgies majeures chez l'hémophile en se basant sur la clinique et les contrôles biologiques.

6.b.i.2.4 Cas de la fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus fréquent, sa prévalence augmente avec l'âge et cette pathologie augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Une étude européenne récente a retrouvé une prévalence similaire de FA (3,4 %) chez des hémophiles âgés de plus de 60 ans, en comparaison avec la population générale du même âge²⁹⁸. Dans cette étude européenne, la prévalence de la FA augmente avec l'âge et prédomine chez les hémophiles mineurs. Il n'est pas retrouvé de différence entre les hémophilies A et B. Dans cette étude européenne, il apparaît que les hémophiles auraient un risque annuel d'AVC faible 1,3 (CHA2DS2VASc), essentiellement lié à l'âge et à l'HTA. Ce faible score CHA2DS2VASc pourrait être dû au fait qu'il s'agit d'hommes et qu'ils sont plus jeunes (69 ans versus 73 ans dans la population générale). Dans cette étude où 33 hémophiles sur 3 952 ont une FA, seulement 33 % d'entre eux reçoivent un traitement pour la FA, que ce soit un traitement anticoagulant ou un traitement antiplaquettaire.

Comment prévenir le risque d'AVC dans cette population ? La stratification des risques thrombotique (CHA2DS2-VASc) et hémorragique (score HAS-BLED ou utilisation des facteurs de risque hémorragiques modifiables et non modifiables) est essentielle pour estimer les risques et déterminer le traitement optimal

dans la population générale. Il n'y a aucune preuve que le recours à ces scores soit utile pour guider le traitement dans la population hémophile ²⁹⁹. Le traitement de la FA nécessite des médicaments qui interfèrent avec l'hémostase et augmentent la tendance hémorragique. La prise en charge de la FA est bien codifiée dans la population générale, elle s'appuie sur les recommandations européennes de l'ESC 2016 et fait appel aux anticoagulants oraux directs (AOD) ou aux AVK ³⁰⁰. Les AVK sont des molécules efficaces mais difficiles à manager en raison de la difficulté à équilibrer l'INR, le monitoring est lourd, les interactions médicamenteuses nombreuses et les risques hémorragiques très importants. Des anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) sont maintenant disponibles dans la FA pour la population générale. Comparés aux anti-vitamines K (AVK), ces molécules sont aussi efficaces sur la prévention des complications emboliques avec une réduction des hémorragies intracérébrales au prix d'une augmentation des hémorragies gastro-intestinales pour certaines molécules. Nous manquons totalement de données sur les AOD dans la population hémophile pour l'instant. Il a parfois été proposé de traiter les hémophiles avec des médicaments antithrombotiques et cela en fonction du taux basal de FVIII ou FIX, du CHA2DS2-VASc (pris en compte pour certains). Par ailleurs, une prophylaxie thérapeutique substitutive par FVIII ou FIX est parfois proposée pour les formes les plus sévères.

Chez les hémophiles et dans la population générale, aucun traitement antithrombotique n'est proposé lorsque le CHA2DS2VASc est ≤ 1 . Dans la population générale le traitement antithrombotique peut être discuté avec une classe IIa et niveau d'évidence B lorsque que le CHA2DS2VASc est à 1 et il est recommandé lorsque que le CHA2DS2VASc est à 2 (classe I, niveau d'évidence A pour les hommes et une classe IIa niveau d'évidence B chez les femmes). La plupart des auteurs considèrent que les patients à taux de FVIII ou FIX $> 20\%$ et dont le CHA2DS2VASc est ≥ 2 pourraient bénéficier d'un traitement anticoagulant oral sous surveillance étroite du risque hémorragique ³⁰¹. Chez les hémophiles sévères, le traitement anticoagulant doit être discuté en pluridisciplinaire en prenant en compte le risque hémorragique lié à l'anticoagulation et la possibilité d'instaurer une prophylaxie par FVIII/FIX. Des équipes ont pu être amenées à proposer de faibles doses d'aspirine en cas de CHA2DS2VASc ≥ 2 ^{286,292}. Cependant l'aspirine n'est plus recommandée dans la population générale en raison de son efficacité modeste. A partir d'un taux de facteur supérieur à 5% , le traitement antiplaquettaire peut en principe être envisagé. Chez les patients hémophiles sévères ou modérés, la prophylaxie est donc habituellement nécessaire pour permettre un traitement par aspirine. L'utilisation assez sécuritaire de l'aspirine a été rapportée dans de multiples cas ³⁰¹. Bien entendu dans tous les cas, le rapport bénéfice /risque doit être posé ³⁰². Chez des patients avec une hémophilie modérée et à haut risque d'événements thromboemboliques, des anticoagulants ont pu être proposés, en association avec un traitement substitutif. L'hémophilie B paraît encore plus difficile à manager car le FIX est de synthèse vitamine K-dépendante ²⁹². Une stratégie alternative non médicamenteuse l'occlusion de l'auricule gauche a été développée. Cette stratégie est non inférieure aux AVK pour la prévention des AVC. En France le remboursement est limité à la prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants. Cette stratégie pourrait être une bonne option dans la population hémophile ³⁰³ mais des données complémentaires dans cette population sont nécessaires. Il faut noter que la procédure elle-même comporte des risques de complications hémorragiques comme la tamponnade et nécessite de ce fait une substitution importante en facteur de coagulation pendant toute la procédure.

Dans le groupe ADVANCE (groupe de travail européen colligeant les données sur les comorbidités chez les hémophiles âgés de plus de 40 ans), il n'a pas été retrouvé de différence significative pour la maladie cérébro-vasculaire/AVC avec la population générale allemande ²⁸². La prise en charge de la FA est un challenge qui nécessite une coopération très étroite entre l'équipe du CRC-MHC et le cardiologue référent.

6.b.ii Maladie rénale

Le nombre de patients hémophiles atteints de maladie rénale augmente ³⁰⁴, c'est en partie dû à l'allongement de l'espérance de vie ²⁸³. L'insuffisance rénale aiguë et chronique est plus fréquente dans la population hémophile que dans la population générale (3,4/1000 contre 1,9/1000) ²⁶⁸. Chez les hémophiles,

les facteurs de risque de développement de maladie rénale sont l'HTA, le diabète, l'âge avancé, mais aussi les infections par le VIH ou l'HCV, les médicaments néphro-toxiques comme certains antirétroviraux, les antibiotiques..., le saignement rénal, la lithiase rénale³⁰⁵. Le saignement du tractus urinaire est l'un des plus communs dans l'hémophilie après l'hémarthrose et l'hématome, mais l'hématurie n'est pas un bon indicateur d'incidence ou de sévérité des anomalies rénales²⁶⁸. Des cas d'insuffisance rénale aiguë secondaires à une obstruction tubulaire ou à une nécrose corticale secondaires à un saignement rénal traité par des agents antifibrinolytiques ont été rapportés³⁰⁶. La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale dans la population hémophile est complexe plus particulièrement quand une dialyse ou une transplantation est nécessaire. Actuellement il n'existe pas de consensus sur la méthode de choix à proposer entre l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale²⁶⁸, les expériences sont limitées et la décision doit être prise au cas par cas de façon collégiale et multidisciplinaire. Des expériences couronnées de succès ont été rapportés avec les deux méthodes³⁰⁵. L'hémodialyse expose ces patients à un risque hémorragique accru par le dispositif d'accès veineux et les agents anticoagulants imposant parfois, suivant la sévérité de l'hémophilie, le recours à l'administration préventive concomitante à chaque session, de FAH³⁰⁵. La dialyse péritonéale pourrait avoir un intérêt, cependant ce n'est pas l'option de choix en cas de cirrhose ou d'ascite, augmentant le risque de péritonite²⁸⁵, d'infection du cathéter péritonéal spécialement chez les patients séropositifs pour le VIH³⁰⁵. Un autre challenge est l'obtention d'un accès vasculaire de bonne qualité, fiable et durable. La transplantation rénale a pu être proposée et effectuée avec succès dans certains cas. Le risque principal est l'hémorragie intra-vésicale massive, imposant comme toute chirurgie majeure chez un hémophile des substitutions pré, péri et post-opératoire adaptées et contrôlées. Le contrôle de l'HTA, du diabète, des infections virales est essentiel pour prévenir les maladies rénales³⁰⁵.

6.b.iii Autres comorbidités

Les hémophiles âgés ont plus de comorbidités et de difficultés dans leur vie quotidienne mais un statut cognitif et de santé mentale similaire à des patients non hémophiles appariés et de même âge³⁰⁷. Une étude américaine récente suggère cependant qu'un tiers des hémophiles adultes traités présenteraient des critères de dépression³⁰⁸.

Le risque d'hémorragie intracérébrale augmente après l'âge de 40 ans. Un diagnostic et un traitement retardés peuvent conduire à des altérations du tissu cérébral, à des séquelles neurologiques, psychomotrices, une paralysie. Le traitement prophylactique peut réduire le risque d'hémorragie intracérébrale (souvent due à une HTA ou à des traumatismes après des chutes). Parmi les hémophiles de plus de 40 ans, 5 % ont des désordres neurologiques à type de maladie de Parkinson, épilepsie, démence³⁰⁹. Aucun élément ne permet de dire que les hémophiles développent plus de démence que la population générale³⁰⁷.

Chez les hémophiles âgés, les troubles sexuels peuvent être augmentés par les problèmes médicaux et psychologiques liés à la maladie²⁷⁹. La dysfonction sexuelle peut être aggravée par la triade : douleurs articulaires, difficultés à se mobiliser, peur de saigner. Les saignements répétés, les infections VIH, HCV, des médicaments comme les opioïdes, les antiviraux peuvent interférer avec la sexualité et contribuent à ce problème. La dysfonction sexuelle peut être également un signe précurseur d'une coronaropathie. Une prise en charge urologique et /ou psychologique est alors nécessaire.

6.b.iv Intérêt de la prophylaxie et risque iatrogène

Traitement prophylactique :

La prophylaxie secondaire chez des hémophiles de plus de 65 ans était jusqu'à présent peu développée³¹⁰. Ces patients âgés ont en général des taux annuels de saignement élevés, ce qui encourage le recours à une prophylaxie³¹⁰ et aujourd'hui de plus en plus d'hémophiles âgés bénéficient de ce type de traitement. La prophylaxie est de plus en plus proposée en raison de la fréquence de situations à risque hémorragique telles que les procédures cardiaques dans le syndrome coronarien aigu, après pose de stents, ou lorsque la

FA impose un anticoagulant au long cours. Une étude canadienne a retrouvé que 58 % des hémophiles sévères adultes étaient en prophylaxie ³¹⁰.

La prophylaxie peut être proposée au cas par cas chez des hémophiles âgés avec cancer et thrombopénie inférieure à 30 G/L ou associée à un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie. Elle pourrait être également utile en prévention primaire ou secondaire du risque d'hémorragie intracérébrale chez les hémophiles âgés.

Risque iatrogène :

Afin de diminuer le risque iatrogène, dans la population hémophile, lorsqu'un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire est envisagé, il est important d'évaluer plusieurs paramètres : le phénotype hémorragique du patient (fréquence, sévérité, caractère spontané ou provoqué des accidents hémorragiques), les caractéristiques de l'anticoagulant (réversibilité, demi-vie..), l'intensité du traitement anticoagulant, et la durée prévue de traitement ³¹¹.

Lorsque le taux de FVIII ou FIX est supérieur à 30 %, l'utilisation d'anticoagulant est en général possible dans des conditions de sécurité satisfaisantes, cependant la décision doit être prise au cas par cas, avec une surveillance très rigoureuse pendant toute la durée du traitement. Le facteur IX étant vitamino K dépendant, l'utilisation des AVK induit, chez l'hémophile B un déficit sévère en FIX ce qui peut majorer le risque hémorragique ce qui devra être pris en compte lors de la décision thérapeutique.

En général, pour les patients hémophiles, la préférence en matière de traitement anticoagulant, se porte plutôt sur une HNF ou sur une HBPM que sur le fondaparinux qui a une demi-vie plus longue. Certains auteurs préfèrent les AVK ou le dabigatran qui sont des molécules disposant d'un antidote, par rapport aux autres anticoagulants oraux directs (anti-Xa) qui n'en ont pas pour l'instant ³¹¹. D'autres auteurs mettent en avant le risque minoré de complications hémorragiques majeures notamment intracérébrales sous AOD par rapport aux AVK ²⁹². Quand un traitement anticoagulant à dose curative est requis, celui-ci sera institué pour une durée la plus courte possible et sous couvert de traitement prophylactique par FVIII ou IX ³¹¹.

L'utilisation d'antiplaquettaires n'est généralement pas proposée quand le risque de saignement spontané est potentiellement élevé et en l'absence de traitement prophylactique par FAH. Une faible dose d'antiagrégant plaquettaire est généralement bien tolérée quand les taux de FVIII ou FIX sont supérieurs à 5 %. Pour les patients ayant un taux de FVIII ou FIX entre 1 et 5 %, et pour ceux sous prophylaxie, la décision doit être prise au cas par cas en prenant en compte le risque iatrogène en fonction du phénotype hémorragique du patient et la durée du traitement. Selon Martin et al., les patients avec des taux de FVIII ou FIX résiduels aux alentours de 10-15 % tolèrent en général cette bithérapie antiplaquettaire de façon tout à fait acceptable, évitant ainsi le recours à une prophylaxie qui, avec les pics de FVIII ou IX induits risquerait de majorer le risque thrombotique ³¹¹.

Les chirurgies orthopédiques majeures sont connues comme étant à haut risque de thrombose dans la population générale. Une étude prospective chez 36 patients hémophiles bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure n'a pas retrouvé de cas de thrombose veineuse symptomatique ou d'embolie pulmonaire durant le suivi ^{279,312}. Il a été observé chez 3 patients (6 %) une thrombose veineuse asymptomatique de découverte échographique, résolutive spontanément ou après un court traitement par HBPM. Les complications thrombotiques veineuses sont donc très rares chez les patients hémophiles, même chez ceux à haut risque ³¹³. Dans cette population, le rapport bénéfice/risque de la thromboprophylaxie doit être évalué au cas par cas afin de limiter le risque iatrogène.

La plupart des inhibiteurs surviennent précocement dans la vie chez les hémophiles sévères. L'incidence d'inhibiteur est faible (5,3 pour 1 000 traitements/années) chez les patients traités âgés de 10 à 49 ans, atteignant 10,5 pour 1 000 traitements/années chez les hémophiles de plus de 60 ans ³¹⁴. Les patients hémophiles modérés ou mineurs peuvent développer un inhibiteur à un âge avancé, quand ils reçoivent un traitement intensif par FAH à l'occasion d'une chirurgie, d'un geste invasif en rapport avec par exemple un adénome de prostate, une maladie cardiovasculaire ou un cancer ²⁷³.

Conclusion :

L'allongement de l'espérance de vie et le développement de comorbidités liées à l'âge dans la population hémophile vont nécessiter le recours à une expertise multidisciplinaire croissante faisant appel à d'autres référents au sein du CRC-MHC comme des internistes, cardiologues, oncologues, neurologues, gériatres, urologues. Une prise en charge pluridisciplinaire annuelle en lien avec le médecin traitant du patient doit être organisée pour prévenir et dépister les pathologies associées chez l'hémophile et cela dès l'âge de 40 ans^{276,279}. Ce suivi s'attachera à vérifier la tension artérielle, le taux de cholestérol, la recherche de diabète, l'IMC, la fonction rénale, les facteurs de risque cardiovasculaires familiaux. Il évaluera l'activité physique du patient, son humeur, ses fonctions supérieures. Comme pour un patient non hémophile, le dépistage organisé du cancer sera aussi proposé.

6.b.v Autres risques

Cancer : épidémiologie, dépistage et prise en charge, prévention du risque thrombotique :

Le cancer est la principale cause de mortalité (20 %) et de morbidité dans la population générale en Europe. Sa fréquence augmente avec l'âge. Le cancer de la prostate est le plus fréquent chez l'homme, les cancers du poumon et colorectal sont classés en 2^{ème} et 3^{ème} position respectivement. L'âge est le principal facteur de risque pour le cancer de la prostate et le cancer colorectal alors que le tabagisme est le principal facteur de risque du cancer broncho-pulmonaire. Nous nous focaliserons donc sur le cancer de la prostate et le cancer colorectal.

En France, la HAS a actualisé en 2013 les recommandations du dépistage précoce du cancer de la prostate. L'âge supérieur à 55 ans est le principal facteur de risque. La HAS rappelle que la mise en place d'un programme de dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (Prostate Specific Antigen ou PSA) sérique total n'est pas recommandée, que ce soit en population générale ou chez les hommes à haut risque. Le cancer doit être suspecté sur une symptomatologie uro-génitale (dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, douleurs à l'éjaculation, hématurie, hémospemie) ou des douleurs osseuses (dorsales, lombaires) rebelles, associées ou non à une altération de l'état général. Le toucher rectal et le dosage du PSA sont alors proposés.

Le dépistage du cancer colorectal fait aussi l'objet de recommandations de la HAS avec d'une part une campagne nationale de dépistage ciblée sur l'âge (50-74 ans) par un test de recherche de sang occulte dans les selles (test Hemoccult II®) et d'autre part un dépistage individuel, le médecin ayant identifié chez le patient des antécédents personnels ou familiaux de sur-risque de cancer colorectal ou de signes fonctionnels nécessitant alors le dépistage par coloscopie.

Chez le patient ayant une hémophilie, plusieurs points sont à souligner :

Les données de la littérature sont limitées dans le domaine de la prise en charge du cancer chez les patients ayant une hémophilie. Un groupe de travail Européen (« *Malignancy in Haemophilia Workshop Group* ») a publié en 2012 des propositions de prise en charge³¹⁵. En dehors du carcinome hépatocellulaire chez les individus séropositifs pour le VHC et du lymphome non hodgkinien chez les patients séropositifs pour le VIH, la fréquence des tumeurs solides reste controversée mais ne semblerait pas augmentée par rapport à la population générale³¹⁶.

Concernant le dépistage, les signes hémorragiques (hématurie, hémospemie, sang dans les selles, hémoptysie...) sont rares chez le patient hémophile, ils ne doivent donc pas être attribués en première intention à l'hémophilie mais doivent faire l'objet d'une recherche de cancer en première intention^{315,317}. Une étude française récente montre, dans une série de 43 patients ayant eu 45 cancers parmi 1 067 patients suivis qu'un changement du profil hémorragique doit faire suspecter un cancer³¹⁷. Concernant en particulier le dépistage du cancer colorectal, certaines équipes soulignent les faux positifs possibles chez un individu hémophile lors du test de recherche de sang occulte dans les selles faisant préférer la coloscopie²⁷⁹. D'autre part, les saignements digestifs hauts sont plus fréquents chez le patient ayant une hémophilie

que dans la population générale, ils sont en rapport avec des ulcères gastriques ou duodénaux. Cependant, le risque de lésion sous-jacente doit être systématiquement éliminé³¹⁵.

Les gestes invasifs diagnostiques et/ou thérapeutiques sont associés à un risque de saignement y compris chez le sujet n'ayant pas d'hémophilie (données HAS : pour le cancer de la prostate : hémospémie dans 37 % des cas, urétrorragie de plus de 24 h dans 14 % des cas, rectorragies dans 2 % des cas). En conséquence, ils doivent être réalisés sous traitement substitutif^{279,317}. Les schémas thérapeutiques sont précisés dans le chapitre 4.e. Rogenhofer et al. rapporte dans une étude cas-contrôle rétrospective (21 patients hémophiles dont 4 sévères, 12 mineurs, 5 modérés), le même risque de complications hémorragiques post-opératoires dans les 2 groupes³¹⁸.

Le risque d'inhibiteur lié à des traitements intensifs notamment en cas de chirurgie doit toujours être évalué dans la prise de décision³¹⁹. Chez l'hémophile mineur, en l'absence de chirurgie cardiovasculaire, l'utilisation de la desmopressine doit être discutée.

Chimiothérapie – hémopathies :

En dehors des lymphomes associés au VIH, il existe très peu de données concernant la prise en charge des cancers hématologiques³²⁰. La problématique est essentiellement celle de la thrombopénie sévère liée à la chimiothérapie quel que soit le type de néoplasie. Dans une large étude ayant impliqué tous les CTH italiens, (n = 122 hémophiles et 127 cancers entre 1980 et 2010), Tagliaferri *et al* rapporte un risque de saignement fréquent lors de la chimiothérapie (14 %)³²¹. Mannucci et al propose dans ce contexte la mise en place d'une prophylaxie lorsque le taux plaquettaire est inférieur à 30 Giga/ml²⁸⁶ et une transfusion de concentrés plaquettaires est indiquée.

Radiothérapie :

Il n'y a aucune étude spécifique chez l'hémophile à notre connaissance. Astermak *et al* écrit que la radiothérapie doit être proposée car non associée à un risque hémorragique sans référence bibliographique ; le risque de saignement à long terme de l'irradiation notamment sur les tissus voisins n'est pas abordé. A l'opposé, Tagliaferri rapporte un risque de saignement plus fréquent lors de la radiothérapie (19 %) que lors gestes invasifs. Il propose de mettre en place une prophylaxie si l'indication de radiothérapie est retenue³²¹.

Prévention du risque thrombotique :

A notre connaissance, aucune étude spécifique n'a été menée permettant de répondre à cette question. Ce sujet est controversé. Mannucci *et al* sont en faveur de l'utilisation des HBPM pour les cancers à haut risque thrombotique et en post-opératoire de façon similaire à l'utilisation dans la population générale²⁸⁶.

Indication de la prophylaxie ?

En post-opératoire et durant la chimiothérapie, après un épisode hémorragique sévère, si les épisodes hémorragiques sont considérés fréquents (> 2 fois/mois), la prophylaxie peut être proposée²⁸⁶.

Conclusion :

Le dépistage est identique à celui d'un individu non hémophile. Le diagnostic et la prise en charge d'un cancer chez un patient hémophile repose sur une collaboration pluridisciplinaire, le dépistage impliquant le médecin traitant en première intention puis les autres étapes associant le spécialiste du cancer suspecté et le spécialiste de l'hémophile. Chez un patient hémophile sans inhibiteur, la possibilité de complications hémorragiques lors des gestes invasifs ne doit pas empêcher le recours à ces gestes réalisables avec des protocoles thérapeutiques préventifs corrigeant l'hémophile (cf chapitre 4.e).

6.b.vi Inhibiteurs dans la population gériatrique

La plupart des inhibiteurs surviennent précocement dans la vie chez les hémophiles sévères. L'incidence d'inhibiteur est faible (5,3 pour 1 000 traitements/année) chez les patients traités âgés de 10 à 49 ans, atteignant 10,5 pour 1 000 traitements/année chez les hémophiles de plus de 60 ans³¹⁴. Les patients

hémophiles modérés ou mineurs peuvent développer un inhibiteur à un âge avancé, quand ils reçoivent un traitement intensif par FAH à l'occasion d'une chirurgie, d'un geste invasif en rapport avec par exemple un adénome de prostate, une maladie cardiovasculaire ou un cancer ²⁷³.

6.c Femmes Conductrices

6.c.i Diagnostic de statut de conductrice

L'hémophilie A ou B est une maladie génétique liée à une mutation du gène codant pour le FVIII (ou le IX) sur le chromosome X. Une femme porteuse du gène muté est appelée conductrice. Elle pourra le transmettre avec un risque de 50 % aussi bien à ses garçons qui seront porteurs de l'hémophilie familiale qu'à ses filles qui seront conductrices. Les conductrices obligatoires sont les filles d'hémophile, les sœurs d'hémophile qui ont un fils hémophile, les mères qui ont plus d'un enfant hémophile et les mères d'un garçon hémophile lorsqu'il existe un autre homme hémophile du côté maternel. La loi de bioéthique, modifiée par le décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre des caractéristiques génétiques à finalité médicale, rend obligatoire la communication de l'information à toutes les femmes au sein des familles, par les malades et par toutes les femmes reconnues porteuses d'une mutation responsable d'hémophilie. Dès lors qu'il y a un patient hémophile dans la famille, toutes les femmes apparentées doivent recevoir un conseil génétique afin de déterminer leur risque d'être elles-mêmes conductrices. Le statut de conductrice repose absolument sur une analyse en génétique moléculaire du gène du F8 ou du F9 à la recherche de l'anomalie responsable chez l'hémophile apparenté et à son identification, chez les femmes majeures et de préférence avant la première grossesse. Le taux plasmatique de FVIII ou de FIX est dosé car certaines conductrices peuvent présenter des taux bas, on parle alors de conductrices à taux bas. Cependant, un taux normal n'élimine pas un statut de conductrice d'hémophilie. Il est ainsi important dès lors qu'il y a une notion d'hémophilie dans la famille que les médecins généralistes, sages-femmes, gynécologues, pédiatres adressent ces filles et jeunes femmes en consultation spécialisée (CRC-MHC) pour savoir si elles présentent un déficit en FVIII ou FIX et, même si ce taux est normal, de poursuivre par l'analyse génétique. Toute femme susceptible d'être conductrice d'hémophilie doit être suivie dans un CRC-MHC.

6.c.ii Conductrices d'hémophilie et manifestations hémorragiques

6.c.ii.1 Diagnostic génétique du statut de conductrice et/ou du risque hémorragique ?

Le « diagnostic de conductrice » n'est pas toujours clairement explicité dans la littérature. Certains auteurs le rattachent au diagnostic génétique du statut de conductrice évaluant le risque de transmettre la mutation du gène F8 ou F9 à la descendance, d'autres au diagnostic du risque hémorragique pour les conductrices présentant des taux bas FVIII ou FIX. Ces deux diagnostics peuvent être réalisés soit en même temps soit à des périodes différentes de la vie. Par exemple, une recherche d'un FVIII ou FIX bas peut être testée dans l'enfance, le statut génétique de conductrice n'étant porté qu'à l'âge adulte, mais c'est souvent au préalable d'une grossesse que les 2 types de tests sont réalisés. Pourtant l'absence fréquente de dépistage d'un risque hémorragique dans l'enfance contribue à une prise en charge retardée des saignements et à une perte d'opportunité de contacts des filles/adolescentes/femmes avec le CRC-MHC. Cela concourt donc aussi au retard au diagnostic génétique des conductrices et à l'accès à l'information sur les options d'accompagnement des grossesses.

Cette distinction entre diagnostic génétique et diagnostic hémorragique n'est pas toujours simple à concevoir pour les familles/patients et même pour les professionnels de santé non spécialistes. D'authentiques conductrices d'hémophilie porteuses de la mutation familiale peuvent penser à tort ne pas avoir de risque de transmettre la maladie sur l'argument erroné d'un taux de FVIII ou FIX normal. À cet égard, il est essentiel d'expliquer aux familles et aux conductrices potentielles qu'un niveau normal de FVIII ou FIX n'exclut en rien le statut de conductrice d'hémophilie. Seul un test génétique du gène codant pour le F8 /F9 pourra confirmer ou infirmer ce diagnostic génétique.

Il est aussi utile de rappeler que les taux de FVIII augmentent au cours de la grossesse et ne sont donc pas le reflet du taux le plus bas, ce qui ajoute au risque de méconnaissance d'un risque hémorragique s'il s'agit du seul test réalisé.

Les médecins des CRH, CRC-MHC, CTH devraient apporter et s'assurer de la compréhension des clarifications indispensables entre les tests génétiques et de coagulation destinés aux filles et aux femmes de familles atteintes d'hémophilie.

6.c.ii.2 Taux abaissé de FVIII ou FIX chez certaines conductrices d'hémophilie

Les femmes dont les deux chromosomes X ont une anomalie génétique présentent souvent des déficits modérés ou sévères en FVIII ou FIX. Ceci est observé dans des contextes extrêmement rares tels qu'un statut homozygote pour une anomalie donnée du gène *F8 /F9*, un état hétérozygote composite (lorsque deux anomalies différentes sont héritées de chacun des parents). On retrouve également un taux abaissé de FVIII ou FIX en cas d'aberration structurelle ou numérique du chromosome X (comme dans le Syndrome de Turner, le syndrome de Swyer, certaines translocations), un profil d'inactivation du chromosome X (ou lyonisation) déséquilibré partiellement ou totalement³²².

La lyonisation est la conséquence d'un processus de méthylation aléatoire au début de l'embryogenèse conduisant à une expression d'environ 50 % de chaque allèle parental dans les cellules femelles³²³. De ce fait, seul un chromosome X est actif dans une cellule femelle donnée. Une fois établie, l'inactivation est maintenue de manière stable dans les générations de cellules suivantes.

En général, le mosaïcisme cellulaire dans l'expression du chromosome X paternel ou maternel permet l'expression du FVIII ou du FIX normal dans la moitié des cellules, tandis que l'autre moitié exprime le FVIII ou le FIX muté. Certaines conductrices d'hémophilie peuvent exprimer en majorité le chromosome X non muté et avoir des taux proches de la normalité de FVIII ou de IX. D'autres peuvent avoir une majorité de cellules exprimant le chromosome X muté et présentent alors des taux bas. Contrairement aux conditions extrêmement rares citées ci-dessus, un déficit mineur en FVIII ou FIX chez les femmes conductrices est fréquent, mais insuffisamment reconnu³²⁴.

6.c.ii.3 Proportion de conductrices d'hémophilie avec des taux bas de FVIII ou FIX

Avant la disponibilité d'un diagnostic moléculaire spécifique, les taux bas de FVIII ou FIX étaient utilisés pour détecter les conductrices dans les familles d'hémophilie A ou B. Cependant, des taux bas ne sont pas observés chez toutes les conductrices, ce qui rend cette approche inappropriée pour assurer le diagnostic du statut de conductrice³²⁵.

Le rapport médian FVIII/VWF:Ag est plus bas chez conductrices d'hémophilie A (0,71 ; extrêmes 0,18-2,20) que chez les femmes non conductrices (1,39 ; extrêmes 0,58 à 2,48) ($p < 0,001$)³²⁶. Malgré l'indication fournie par cet outil, un diagnostic confirmé de conductrice de l'hémophilie A doit reposer sur une enquête génétique.

Deux grandes cohortes ont rapporté un écart important entre les taux de facteurs chez les conductrices et les non conductrices de l'hémophilie. Parmi les 274 conductrices d'hémophilie A ou B, le taux médian de facteur de coagulation était de 60 % (extrêmes 5 à 219 %), contre 102 % (extrêmes 45-328 %) dans 272 cas. Soixante-deux (27,5 %) des 225 conductrices avaient un FVIII ou un FIX ≤ 40 %, comparativement à aucune des non conductrices³²⁷. La deuxième cohorte retrouve également des taux médians de FVIII inférieurs chez 277 conductrices d'hémophilie A (0,68 UI/ml; extrêmes 0,19 - 2,00 UI/ml), par rapport aux 44 non conductrices (128 % ; extrêmes de niveau 49 - 230 %) ($P < 0,001$)³²⁶. Avec des seuils de facteur plus élevés, une autre étude rapporte que 38,7 % des conductrices ont des taux de facteur < 50 %¹².

Il a été calculé que pour un homme hémophile, on pouvait comptabiliser 2,7 conductrices potentielles et 1,5 conductrices confirmées³²⁸. Si environ un tiers des conductrices présentent des taux comparables à

ceux d'une hémophilie mineure, il est donc attendu un nombre de 0,5 conductrice à taux abaissé pour un homme atteint d'hémophilie. Cependant, le nombre de conductrices déclarées dans les bases de données nationales ou internationales est nettement inférieur pointant une nette sous-estimation du diagnostic des conductrices à taux bas. À titre d'exemple, sur un total de 166 075 personnes atteintes d'hémophilie et de sexe connu répertoriées dans l'enquête de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie en 2016, seules 5 663 (3,4 %) sont des femmes.

En raison de cette fréquence, une évaluation des taux de facteurs devrait être systématiquement proposé dans l'enfance ou au moins avant la ménarche ou au préalable d'un geste invasif pour les filles/adolescentes conductrices obligatoires ou potentielles, afin de mettre en place la prise en charge adaptée en cas de taux abaissé.

6.c.ii.4 Femmes et hémophilie : une terminologie discutée

La désignation «femmes atteintes d'hémophilie» fait souvent référence aux filles/femmes extrêmement rares présentant des déficits sévères ou modérés en FVIII ou FIX. Elle est moins utilisée en cas de conductrices présentant un déficit mineur, situation beaucoup plus fréquente³²⁹. La pratique actuelle et la terminologie utilisée dans la littérature impliquent souvent une désignation génétique au détriment d'un trouble clinique de la coagulation : «conductrice à taux bas de facteur» ou «conductrice symptomatique ». Il n'est pas rare de lire des termes plus ambigus tels que «conductrice d'hémophilie mineure», insuffisamment précis et pouvant malheureusement être utilisé pour des sens différents : soit pour une fille/femme présentant un facteur bas selon les critères d'hémophilie mineure (5-40 %), soit pour une conductrice d'une mutation responsable d'une hémophilie mineure chez les hommes atteints de sa famille mais ayant elle-même des taux de facteur normaux, soit pour une conductrice d'une mutation responsable d'une hémophilie sévère chez les hommes de sa famille atteints et présentant en outre un déficit mineur en facteur.

La difficulté de prise en charge dans des contextes d'urgence, de saignement ou de chirurgie des femmes conductrices à taux abaissés a conduit certains cliniciens et patients à privilégier le terme de femme avec hémophilie pour désigner les conductrices ayant des taux de facteur, même en l'absence de situations génétiques rares telles que citées ci-dessus³³⁰. Une nouvelle nomenclature de ces filles/femmes est actuellement en cours d'étude par un groupe de travail international de l'ISTH pour tenter d'allier à la fois des éléments génétiques, cliniques hémorragiques et les taux de FVIII ou FIX.

6.c.ii.5 Corrélation entre taux de FVIII/FIX et scores cliniques hémorragiques chez les conductrices d'hémophilie

La plupart des études rapportent un risque hémorragique accru pour les conductrices ayant des taux abaissés de facteur. Dans une cohorte rétrospective évaluée aux Pays-Bas, selon le type d'événement étudié (saignement spontané, traumatique, chirurgie), il a été constaté que le risque de saignement était plus élevé de 1,9 à 3,3 chez les femmes ayant un taux de facteur < 40 % par rapport à celles dont un taux de facteur était ≥ 60 %. De façon plus inattendue, les femmes présentant des taux de facteur de coagulation entre 41 et 60 % avaient également une tendance hémorragique plus élevée³²⁷.

Dans d'autres études, cependant, il n'y avait pas de corrélation entre le profil clinique hémorragique et les taux de facteur observés^{13,331,332}, certaines conductrices présentant une tendance hémorragique accrue en dépit de taux de facteurs normaux et d'autres ont des taux abaissés mais n'ont aucune manifestation hémorragique anormale, posant la question de la corrélation entre taux de facteur et profil hémorragique. Diverses raisons pourraient expliquer cette discordance : la taille et l'hétérogénéité des cohortes étudiées, des différences de méthodologie, l'hétérogénéité des scores hémorragiques utilisés, la variabilité des taux de facteur en particulier de FVIII chez les conductrices d'hémophilie A selon les circonstances (traitement hormonal, grossesse, âge, technique de dosage...).

L'étude des scores cliniques hémorragiques chez les conductrices d'hémophilie A et B a montré des scores augmentés par rapport aux témoins³³¹. Dans une étude transversale comparant 44 conductrices de l'hémophilie et 43 témoins, les conductrices ont signalé un nombre plus élevé d'événements hémorragiques et des scores hémorragiques MCMDM-1 condensé supérieur (5 contre 1 pour les témoins, $p < 0,001$) et un score visuel d'évaluation des pertes sanguines pendant les règles également supérieur (423 contre 182,5, $p = 0,018$)¹³. Le score ISTH-BAT évalué chez 168 conductrices dans le cadre d'une étude prospective multinationale et transversale a montré un score en moyenne plus élevé que pour les 46 témoins du même âge (5,7 contre 1,43, $p < 0,0001$). Il existait une corrélation négative faible mais significative entre le score ISTH-BAT et le taux de facteur (r^2 de Spearman = 0,36, $p < 0,001$)¹².

Les tests globaux d'hémostase ne semblent pas plus appropriés que les taux de FVIII pour prédire le risque de saignement chez les conductrices de l'hémophilie A. Dans une cohorte de 106 conductrices, il existait une différence significative des résultats de génération de thrombine (TGT) (pic, temps pour atteindre le pic, potentiel de génération de thrombine endogène) selon les taux de FVIII mais pas de différence significative selon le score clinique hémorragique MCMDM-1 VWD des conductrices³³¹.

Alors qu'une étude n'a révélé aucun impact du type de mutation du gène F8 sur les taux de FVIII chez les conductrices³³³, une autre étude a montré que les conductrices, quel que soit leur taux de facteur, couraient un risque accru de saignements si la mutation était celle d'une hémophilie sévère chez les apparentés masculins³³². La variabilité des saignements³³⁴ et des taux de FIX a également été décrite chez 64 conductrices présentant la même mutation faux-sens du gène F9. Le taux médian de FIX était de 45 % (extrêmes de 19 % à 114 %) mais il existait une hétérogénéité marquée du score clinique hémorragique quel que soit le taux de FIX de base des conductrices³³⁴.

6.c.ii.6 Types d'épisodes hémorragiques

Les saignements menstruels accrus, les saignements consécutifs à une extraction dentaire et les hémorragies du post-partum sont les événements les plus fréquemment rapportés chez les conductrices à taux abaissé de facteur¹². Ont également été décrits des épistaxis, des ecchymoses faciles, des saignements postopératoires et plus rarement des saignements articulaires^{13,327}.

Malgré le nombre très limité de saignements articulaires habituellement décrits chez les conductrices, une étude récente a montré une diminution de l'amplitude articulaire chez 451 conductrices d'hémophilie de la base de données « *Universal Data Collection* » en comparaison des femmes témoins. Dans la plupart des cas, les amplitudes articulaires étaient significativement inférieures à celles des témoins, indépendamment de l'âge et de la sévérité de l'hémophilie³³⁵. Dans une étude pilote de 34 conductrices obligatoires d'hémophilie A avec des taux de FVIII dans les limites de la normale, 22 (65 %) ont montré des modifications des tissus mous et/ou des lésions ostéocondrales³³⁶. Des études complémentaires sur l'hémophilie mineure chez les hommes et les femmes sont nécessaires pour approfondir nos connaissances.

6.c.ii.7 Saignements menstruels abondants

Dans une étude prospective, les saignements menstruels abondants étaient retrouvés chez 64 % des 168 conductrices, avec ou sans déficit en facteur¹². Le risque de recevoir une supplémentation martiale était augmenté de 80 % (RR 1,8; IC 0,7 à 5,0) chez celles présentant un taux de facteur de coagulation inférieur ou égal à 40 % par rapport à celles avec un taux supérieur ou égal à 0,60 UI/ml. Des restrictions mineures à sévères dans la vie quotidienne dues à des pertes menstruelles excessives ont été signalées par 18 % des femmes ayant un facteur de coagulation abaissé, en comparaison de 9 % des femmes ayant un taux de facteur supérieur à 60 % (RR 2,3 ; IC 1,0 à 5,6).

Une prise en charge spécifique doit être envisagée avant les premières menstruations avec une évaluation du taux de facteur et du score clinique hémorragique. Les conductrices potentielles et obligatoires doivent

être suivies spécifiquement pendant cette période clé. L'évaluation de la perte de sang est facilitée par l'utilisation du score PBAC ³³⁷. Il est prudent de déconseiller la prescription de médicaments pouvant aggraver les saignements (tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens souvent prescrits pour soulager les douleurs menstruelles).

Les antifibrinolytiques sont très utiles et efficaces pour contrôler les saignements menstruels abondants. Si l'efficacité est insuffisante, un traitement hormonal peut être utilisé en parallèle et adapté au cours du temps. Un nombre limité de conductrices peut nécessiter un traitement hémostatique spécifique ajouté : FIX pour les conductrices d'hémophilie B, desmopressine ou FVIII pour les conductrices d'hémophilie A ^{240,338}.

6.c.ii.8 Traitement et prévention des saignements chez les conductrices d'hémophilie

La prise en charge des conductrices à taux bas ou avec hémophilie devrait être identique à celles des hommes atteints d'hémophilie : remise d'une carte et d'un carnet de maladie hémorragique, consultations régulières, correction de l'hémostase pour un traumatisme ou avant une intervention chirurgicale ou des extractions dentaires. Une attention particulière devrait être portée aux événements gynécologiques et obstétricaux. Pour les femmes ayant des taux bas de FIX, le traitement spécifique repose sur des FIX. Pour les femmes présentant un déficit en FVIII, on peut utiliser du FVIII ou de la desmopressine si la réponse à un test préalable est satisfaisante ³³⁸.

6.c.ii.9 Conductrices d'hémophilie et risque thrombotique

Les causes de mortalité et de décès d'origine cardiovasculaire chez les conductrices d'hémophilie ont été étudiées dans une vaste cohorte de 1 012 mères de patients hémophiles et comparées à la population féminine néerlandaise générale, ajustée pour l'âge et la période civile. La mortalité globale a été réduite de 22 % (261 décès observés sur 333,74 attendus ; ratio de mortalité normalisé (RSM) de 0,78 [IC à 95 % de 0,69 à 0,88]). Les décès par cardiopathie ischémique ont été réduits de 36 % (39 décès observés sur 60,53 attendus ; SMR 0,64 [0,47–0,88]), mais pas par accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique (28 décès observés sur 36,82 attendus ; SMR 0,76 [0,53–1,10]) ³³⁹.

6.c.ii.10 Qualité de vie des conductrices d'hémophilie

Récemment, trois études ont retrouvé une dégradation de la qualité de vie liée à la santé (QV-LS) chez les conductrices. Une première étude explorant huit domaines de santé à l'aide du questionnaire Rand 36-Item Health Survey 1.0 a montré que les scores médians étaient significativement plus faibles pour les domaines de la «douleur» (73,75 contre 90 ; $p = 0,02$) et de la «santé générale» (75 contre 85 ; $p = 0,01$) chez 42 conductrices d'hémophilie A obligatoires ou génétiquement confirmés, âgés de 18 à 60 ans, comparées à 36 sujets témoins ³⁴⁰.

Les deux autres études ont étudié plus spécifiquement la qualité de vie liée à la santé et les signes hémorragiques. Une première étude a obtenu des résultats par le questionnaire abrégé SF-36 et les scores cliniques hémorragiques chez 124 porteurs adultes et 90 témoins. Les scores ont été comparés aux données normatives suédoises appariées selon l'âge et notés sous forme de scores Z. Le sous-groupe de conductrices présentant une tendance accrue aux saignements présentait des scores Z significativement plus faibles que les témoins en ce qui concerne les domaines de la santé générale ($p = 0,008$), du fonctionnement social ($p = 0,040$) et de la santé mentale ($p = 0,048$). La composante mentale globale était significativement plus faible dans ce sous-groupe de conductrices avec saignements accrus que chez les témoins ($p = 0,033$) ³³¹. Dans un autre travail incluant 93 conductrices, il n'y avait pas de corrélation entre les scores SF-36v2 et les taux de FVIII / FIX. Cependant, il existait une corrélation négative significative entre les scores de qualité de vie et les scores auto administrés de type Self-BAT dans plusieurs domaines, dont le fonctionnement physique ($r = -0,29$, $p = 0,005$), le rôle physique ($r = -0,26$, $p = 0,011$), la douleur corporelle ($r = -0,40$, $p < 0,0001$), l'état de santé général ($r = -0,40$, $p < 0,0001$), vitalité ($r = -0,21$, $p = 0,043$), rôle émotionnel ($r = -0,23$, $p = 0,029$) et résumé de la composante physique ($r = -0,42$, $p < 0,0001$) ³⁴¹.

6.c.iii Prise en charge obstétricale

La gestion de la grossesse d'une conductrice d'hémophilie repose sur 4 grands axes :

- Le conseil génétique,
- L'évaluation des taux de FVIII/IX durant la grossesse,
- La prise en charge pluridisciplinaire,
- Le post-partum.

6.c.iii.1 Le conseil génétique

Un conseil génétique est proposé aux conductrices avant de débiter une grossesse afin d'évaluer le risque précis de transmission aux enfants (cf chapitre 3.e.i).

Le diagnostic prénatal :

En cas de grossesse et d'antécédents d'hémophilie A ou B sévère (biologiquement ou cliniquement)^{342,343}, il est proposé au couple un diagnostic prénatal (DPN). L'indication d'un diagnostic prénatal prend en compte la sévérité de la maladie, le vécu de l'hémophilie familiale, la possibilité de réaliser un diagnostic précoce et les souhaits du couple quant à la poursuite de la grossesse. La première étape du diagnostic prénatal est un diagnostic non invasif de sexe, qui est effectué à partir d'un prélèvement de sang maternel. L'ADN libre d'origine fœtale peut en effet être détecté dans le sang maternel dès la dixième semaine d'aménorrhée. Le résultat de ce diagnostic de sexe est obtenu en moins d'une semaine. Si le fœtus est de sexe féminin, les investigations ne sont pas poursuivies. Si le fœtus est de sexe masculin et à risque potentiel d'hémophilie A ou B sévère ou modérée, un diagnostic prénatal (DPN) est proposé au couple. Une interruption médicale de grossesse est discutée avec les parents en cas de fœtus masculin atteint d'une forme sévère. A l'issue de la consultation, le généticien présente la demande du couple à un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) qui donne son accord ou pas pour la réalisation du DPN.

Lorsque le DPN est envisagé, celui-ci peut se faire par :

- Prélèvement de villosités choriales ou choriocentèse à partir de la 11^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque de fausse-couche lié à ce prélèvement varie entre 0,5 et 1 %,
- Ponction de liquide amniotique ou amniocentèse à partir de la 14^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque de fausse-couche lié à ce prélèvement varie entre 0,5 et 1 %,
- Prélèvement de sang fœtal ou cordocentèse à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque de fausse-couche lié à ce prélèvement varie entre 1 et 5 %,

Lorsque le taux de FVIII ou IX de la mère est inférieur à 50 %, un traitement hémostatique devra être mis en place pour couvrir le geste afin d'éviter les complications hémorragiques, soit à la desmopressine chez les conductrices d'hémophilie A « bonnes répondeuses », soit aux FVIII en cas de non ou mauvaise réponse ou aux FIX pour les conductrices d'hémophilie B.

Le résultat de ce DPN est obtenu en 2 à 4 semaines et est donné par le généticien lors d'une consultation. En cas de fœtus atteint d'une forme sévère d'hémophilie, le couple décide de poursuivre la grossesse ou de demander une interruption médicale, demande qui sera soumise en réunion de CPDPN.

Le diagnostic pré-implantatoire :

Un diagnostic préimplantatoire (DPI), alternative à un DPN, peut être proposé. Il consiste à dépister l'anomalie génétique sur l'œuf fécondé avant son implantation dans l'utérus maternel. Il est effectué à partir d'une ou deux cellules prélevées sur un embryon âgé de 3 jours, issu d'une fécondation in vitro. Seuls les embryons indemnes sont alors réimplantés dans l'utérus maternel. Cette technique complexe, non dénuée d'échecs, a l'avantage d'éviter l'interruption médicale de grossesse au cas où l'embryon s'avérerait atteint. Il existe 4 centres de DPI en France (Montpellier, Nantes, Paris, Strasbourg).

6.c.iii.2 Evolution des taux de FVIII/IX durant la grossesse

Physiologiquement, le taux de FVIII augmente tout au long de la grossesse (entre 1,5 à 4 fois) à la différence du taux de FIX qui n'augmente peu ou pas. Chi montre ainsi que le taux moyen de facteur chez les conductrices d'hémophilie avant grossesse et au troisième trimestre de la grossesse est respectivement de 46 % (extrêmes : 20 % à 85 %) et de 121 % (extrêmes : 38 % à 205 %) pour les taux de FVIII alors qu'il est 31 % (extrêmes : 21 % - 48 %) et de 48 % (extrêmes : 36 % - 68 %) pour les taux de FIX. Néanmoins l'augmentation du taux de FVIII n'étant pas systématique, il doit donc être vérifié. Chez les conductrices à taux bas, il est donc important de vérifier ce taux en fin de grossesse vers la 34^{ème} semaine d'aménorrhée dans le but de préparer l'accouchement. Si le taux de FVIII est inférieur à 50 %, le recours à un traitement par desmopressine ou FVIII sera nécessaire pour les conductrices d'hémophilie A et aux FIX pour les conductrices d'hémophile B.

6.c.iii.3 Prise en charge pluridisciplinaire

Au début de chaque grossesse, toute femme conductrice d'hémophilie doit consulter au CRC-MHC afin de bénéficier d'une information complète et d'organiser une prise en charge adaptée pour le suivi de la grossesse. Cette prise en charge doit être pluridisciplinaire de façon à limiter le risque hémorragique maternel et celui du nouveau-né, impliquant l'obstétricien, l'hématologue référent, l'anesthésiste, le pédiatre, le biologiste, la sage-femme et le pharmacien. Un protocole écrit de prise en charge de l'accouchement est établi au troisième trimestre de la grossesse **et réactualisé à chaque grossesse.**

6.c.iii.3.1 Prise en charge de la mère

Le suivi régulier de la grossesse doit être assuré par un gynéco-obstétricien (HAS). La naissance d'un enfant hémophile ou susceptible d'être hémophile doit avoir lieu dans une maternité de niveau 2 ou 3 disposant d'une unité de néonatalogie et/ou de soins intensifs de néonatalogie, en relation avec le CRH, CRC-MHC, CTH disposant d'une unité de néonatalogie et/ou de soins intensifs de néonatalogie (HAS) et doit être planifiée.

Chez les conductrices à taux bas en dehors de la grossesse, il est recommandé de contrôler le taux de FVIII ou IX juste avant un geste invasif et vers la 34^{ème} semaine (Kadir) de façon à autoriser ou non l'anesthésie locorégionale et à savoir s'il est nécessaire de corriger la coagulation pour l'accouchement pour éviter les complications hémorragiques. Si le taux de facteur est supérieur à 50 %, l'anesthésie locorégionale pourra être autorisée et aucun traitement substitutif ne sera mis en place pour l'accouchement. Dans le cas contraire, l'anesthésie locorégionale ne sera pas réalisée (risque potentiel d'hématome spinal) mais une analgésie autocontrôlée par morphine sera proposée à la patiente et un traitement approprié (desmopressine, FAH) devra être mis en place pour l'accouchement.

Concernant le mode optimal d'accouchement, le choix entre la voie basse et la césarienne est longtemps resté un sujet de controverse. Un certain nombre de publications ont établi un lien entre le mode d'accouchement et le risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) ou extracrânienne (HEC) chez le nouveau-né hémophile. L'incidence cumulative d'HIC est beaucoup plus élevée chez les nouveau-nés hémophiles que chez les non-hémophiles (3,6 % versus 0,03 à 0,05 %) ^{19,175,344,345}. Ljung rapporte le mode d'accouchement chez 117 hémophiles (87 voies basses, 17 ventouses et 13 césariennes). Le risque d'hémorragie intracrânienne était de 10 % avec la voie basse, 64 % avec la ventouse et 23 % avec la césarienne. Alors qu'il paraît clair que l'accouchement instrumental est associé à un risque augmenté d'hémorragie intra et extracrânienne, il est plus difficile de définir le risque relatif d'hémorragie intracrânienne lors d'un accouchement spontané par voie basse non compliqué comparé à la césarienne ^{346,347}. Dans une revue de la littérature, Kulkarni et Luscher rapportent les modalités d'accouchement chez 47 hémophiles avec hémorragie intracrânienne ³⁴⁵. Vingt-deux sur 47 et 19/47 étaient survenues après un accouchement par voie basse, spontanées, non compliquées, respectivement avec et sans manœuvres instrumentales, 1/47 après un accouchement par césarienne programmée et 5/47 après une césarienne en

urgence. Kulkarni rapporte 17 cas d'HIC dont 2 dans les suites d'un accouchement avec forceps alors que 14 suivaient un accouchement par voie basse spontanée et 1 suivait une césarienne en urgence. Andersson a rapporté récemment pour le groupe PedNet une analyse du risque d'hémorragie néonatale grave et d'HIC, en fonction du mode d'accouchement pour 926 nouveau-nés atteints d'hémophilie sévère ou modérée³⁴⁸. Cette étude a confirmé le risque significativement majoré en cas de voie basse instrumentale alors qu'elle n'a pas mis en évidence de différence de risque entre la voie basse eutocique et la césarienne programmée. Cette étude n'a pas montré de différence de risque pour ces saignements graves en fonction de la connaissance ou non du statut de conductrice des mères malgré un taux de césarienne plus élevé induit par la connaissance de ce statut. D'autres facteurs de risque d'HIC ont été retrouvés : la prématurité, l'accouchement traumatique (dystocie), un travail long ou très court. Le recours à la césarienne doit donc être préconisé dans les situations obstétricales à risque telles que les anomalies de présentation et les disproportions fœto-maternelles qu'il est important de dépister. D'autres facteurs de risque d'HIC ont été retrouvés : la prématurité, l'accouchement traumatique (dystocie), un travail long ou très court. Le recours à la césarienne doit donc être préconisé dans les situations obstétricales à risque telles que les anomalies de présentation et les disproportions fœto-maternelles qu'il est important de dépister. Les deux modes d'accouchement sont donc possibles en fonction des conditions obstétricales. En l'absence de facteur de risque identifié, la voie basse est recommandée, ce d'autant que la césarienne n'est pas dénuée de materno-foetal. Cependant, l'accouchement devant être le moins traumatique possible, un recours précoce à la césarienne devra être discuté devant toute difficulté potentielle de la voie basse.

Les procédures de monitoring invasif tels que les prélèvements sanguins fœtaux au scalp et la pose d'électrodes fœtales sont contre-indiqués car ils peuvent augmenter le risque de saignement.

Il est recommandé de mettre en place un traitement substitutif systématique pour l'accouchement lorsque le taux de FAH est inférieur à 50 % (Chi). Pour les conductrices d'hémophilie A à taux bas, la place de la desmopressine pour l'accouchement n'est pas bien définie. Bien que son utilisation durant la grossesse ait été par le passé liée à des risques potentiels (contractions utérines, travail prématuré), des données rassurantes se sont accumulées dans la littérature sur son efficacité et sa sécurité. En effet, sur 30 études (216 grossesses et 233 administrations de desmopressine en anténatal et en péri-partum), seulement un accouchement prématuré et une intoxication à l'eau ont été rapportés³⁴⁹. Ainsi, l'utilisation de la desmopressine est envisageable avec précaution en cours de grossesse et après l'accouchement, à la posologie standard, basée sur le poids avant grossesse, en respectant la restriction hydrique habituelle. La desmopressine passe dans le lait maternel. Cependant, son absorption gastro-intestinale chez l'enfant est très peu probable. En conséquence, l'allaitement est vraisemblablement dénué de risque pour l'enfant. Le traitement hémostatique visant à maintenir un taux de FAH supérieur à 50 % est à poursuivre 3 jours en cas d'accouchement par voie basse et 5 jours en cas de césarienne.

6.c.iii.3.2 Prise en charge de l'enfant

L'enfant à naître doit être considéré comme étant hémophile jusqu'à preuve du contraire. La survenue d'une hémorragie chez le nouveau-né hémophile sévère en période néonatale survient essentiellement la première semaine et est provoquée par un traumatisme obstétrical (3 à 4 % d'HIC) ou après un geste invasif (ponction veineuse, intramusculaire, chirurgie...) ³⁵⁰.

En salle de naissance, sauf détresse vitale, les gestes systématiques d'aspiration ou de recherche d'imperforation seront reportés après résultat du diagnostic d'hémophilie. La supplémentation par vitamine K est indispensable comme chez tout nouveau-né et doit se faire par voie orale, la voie intramusculaire étant contre-indiquée.

Dès la naissance, un dosage du FVIII ou du FIX devra être effectué chez le nouveau-né sur sang de cordon ou sur une voie veineuse périphérique facile d'accès (de préférence sur le dos de la main). Ce prélèvement sera suivi d'une compression manuelle prolongée (10 minutes) et de la mise en place d'un pansement compressif durant 24 heures. Tout dosage de FIX inférieur à 50 % à la naissance doit être contrôlé

systématiquement entre 3 et 6 mois quel que soit le degré de sévérité de l'hémophilie familiale, compte tenu d'un taux physiologiquement bas de FIX à la naissance.

Tout nouveau-né susceptible d'être hémophile doit bénéficier d'un examen clinique minutieux, au minimum quotidien par un pédiatre et ce dès la salle de naissance afin de dépister des signes cliniques précoces pouvant témoigner d'un saignement intracrânien, qu'ils soient non spécifiques (cri anormal, pleurs incessants, pâleur, anémie, ictère, apnée, vomissement, baisse d'appétit, hypo/hypertonie) ou spécifiques (convulsions, fontanelle bombée, somnolence/léthargie, parésie des membres, coma). Ces signes ne sont pas toujours immédiats et peuvent être retardés (délai moyen de diagnostic de 4,5 jours^{175,221}). Il est donc essentiel de sensibiliser le personnel de la maternité et les parents à la reconnaissance de ces signes.

L'administration par voie orale de vitamine K (prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né), est à privilégier selon le schéma thérapeutique simple en 3 doses de 2 mg chez le nouveau-né à terme et hebdomadaire chez le prématuré jusqu'à son terme corrigé. En cas de prématurité et d'un poids de naissance inférieure à 1 500 g l'administration hebdomadaire se fera par voie intraveineuse lente, l'injection intramusculaire étant contre-indiquée.

Chez le nouveau-né hémophile, un certain nombre de gestes, non indispensables, sont formellement contre-indiqués : injection intramusculaire, prise de température rectale. Les traitements de type immunisation (exemple de la prévention pour l'hépatite B) peuvent être faits par voie sous-cutanée avec le respect des précautions habituelles (compression post-injection). Les injections d'antibiotiques seront faites par voie intraveineuse. En revanche les gestes invasifs s'ils sont indispensables peuvent être effectués pour un diagnostic (type ponction lombaire, ponction artérielle...) ou une situation d'urgence (par exemple : ponction pleurale) mais sous couvert d'un traitement substitutif afin de corriger l'hémostase^{240,351,352} :

Aucun geste chirurgical non urgent (circoncision par exemple) ne doit être réalisé. Toute chirurgie urgente doit être organisée en collaboration avec le médecin du CRH, CRC-MHC, CTH.

Aucun geste chirurgical non urgent ne doit être réalisé. Toute chirurgie urgente doit être organisée avec le médecin du CRH, CRC-MHC, CTH afin de discuter du traitement par FAH. Afin de répondre à ces indications, la maternité doit disposer de FAH le jour de l'accouchement (le choix du type du médicament doit être discuté lors de l'établissement du protocole de prise en charge rédigé au cours du troisième trimestre). L'administration de FAH en cas de d'accouchement traumatique ou prolongé ne sera pas systématique et devra être discuté avec l'hématologue référent.

La place de l'imagerie ^{6,18,240,351-355} :

Il n'y a actuellement pas de recommandation concernant la réalisation d'une imagerie ciblée, chez le nouveau-né hémophile. Il n'existe pas de haut niveau de preuve en faveur de l'utilisation en routine de l'échographie transfontanellaire (ETF) ; si cet examen est décidé, il n'y a pas non plus de consensus sur le moment optimal de réalisation. Si l'ETF est un examen simple et non invasif, elle est opérateur-dépendant et ne permet pas d'exclure les hématomes sous-duraux ni les hémorragies de la fosse postérieure. Seul le scanner cérébral pose le diagnostic, une ETF peut être normale même en cas d'HIC vraie. Certains préconisent la réalisation d'un scanner cérébral systématique dans les premières 24 heures chez un nouveau-né hémophile, d'autres seulement en cas de suspicion clinique. Certains auteurs préconisent également la réalisation systématique d'un scanner durant la première semaine de vie d'un hémophile sévère ou modéré, en cas d'accouchement traumatique. En cas de suspicion clinique d'HIC, lorsque le diagnostic d'hémophilie est fait, un traitement substitutif par FAH est débuté immédiatement dans l'attente de la réalisation et des résultats d'un scanner cérébral.

Prématurité ^{347,351,352,356,357} :

Le nouveau-né prématuré est à risque de saignement important, risque en partie lié à l'immaturation de son hémostase : chez le prématuré non hémophile, le risque de présenter une HIC sévère (grade 3 ou 4) est d'environ 7 % pour un poids de naissance inférieur ou égal à 1 500 g, de 5 % pour une naissance avant la

32^{ème} semaine d'âge gestationnel et de 29 % de présenter une HIC tous grades confondus à 26-27 semaines.

L'association hémophilie et prématurité peut toutefois faire craindre l'augmentation de ce risque hémorragique grave. A ce jour, il n'existe pas de recommandation de traitement des hémophiles nés prématurément. Les rares données publiées se résument à quelques cas cliniques. Une enquête réalisée au Royaume-Uni, rapporte que 50 % des équipes réalisent une injection « préventive » de facteur anti-hémophilique dans ce contexte de prématurité.

La durée du séjour en maternité ^{176,217,351} :

Le risque d'HIC est maximal au cours de la première semaine de vie ce qui justifie une surveillance rapprochée pendant cette période. De ce fait, une durée minimale de 5 jours d'hospitalisation est souhaitable. A défaut, les parents ayant été informés des signes d'alerte devront consulter au moindre doute. Si leur niveau de compréhension est jugé insuffisant ou si le milieu social est défavorable, une prolongation du séjour en maternité est souhaitable. Avant la sortie de maternité un rendez-vous rapide doit être organisé avec le CRC-MHC pour la poursuite de la prise en charge.

6.c.iii.3.3 Le post-partum

Le post-partum est une période critique pour les conductrices, notamment celles qui ont un taux de facteur bas. Le taux de FVIII revient progressivement à son taux basal dans les jours qui suivent l'accouchement. Un retour rapide à un taux de FVIII bas peut contribuer au risque d'hémorragie du post-partum. Des saignements plus abondants peuvent donc être observés chez les conductrices d'hémophilie A à taux bas. Selon les données de la littérature, l'incidence des complications hémorragiques de l'accouchement et du post-partum est plus élevée chez les conductrices et varie de 10 à 48 % pour les hémorragies primaires du post-partum versus 5 % dans la population générale et de 2 à 55 % pour les hémorragies secondaires versus 0,7 % dans la population générale. Un traitement par antifibrinolytiques peut être mis en place associé à la desmopressine ou des FVIII chez les conductrices d'hémophilie A à taux bas et des FIX chez les conductrices d'hémophilie B à taux bas.

Des hémorragies importantes secondaires à une interruption médicale de grossesse ou à une fausse couche spontanée ont également été décrites. Il convient donc de rappeler que tout geste invasif chez les conductrices à taux bas présente un risque hémorragique et nécessite un traitement substitutif. Une surveillance régulière du taux de FVIII/IX et du taux d'hémoglobine devra être effectuée durant la période du post-partum.

7 - Education thérapeutique et adaptation/aménagement du mode de vie

7.a Rôle de l'association de patients

L'Association française des hémophiles propose une série d'accompagnement pour faire face au quotidien de la vie avec une maladie hémorragique rare et particulièrement l'hémophilie. Que l'on soit parent, enfant, adolescent ou adulte, on peut à tout moment rechercher d'être accompagné par des personnes qui sont également touchées par la maladie. Rencontrer, échanger, apprendre ensemble constituent des aides concrètes à des besoins exprimés à certains moments de la vie.

L'AFH propose des démarches innovantes d'accompagnement fondées sur la participation active des bénéficiaires leur permettant de renforcer leur autonomie, leurs capacités d'agir et de participer à l'élaboration de leur propre parcours de santé.

Ainsi, l'AFH organise, en collaboration avec des professionnels de santé, des ateliers d'accompagnement en direction des enfants (colonie d'été), des adolescents (séjours ado), des parents d'enfants nouvellement diagnostiqués (week-end), des seniors (journées d'informations). Elle organise des sessions d'informations participatives sur la recherche, les nouveaux traitements et sur des problématiques spécifiques comme les arthropathies ou l'activité physique. Tous les 2 ans, elle organise un Congrès national portant sur

l'ensemble des problématiques de la vie avec l'hémophilie. En outre, des journées d'information sont organisées sur tout le territoire national par le réseau des comités régionaux de l'AFH.

Un accompagnement social est organisé par le siège national tout au long de l'année. Un réseau de patients et parents ressources peut également être mobilisé pour répondre à des demandes spécifiques. Pour plus d'information : emilie.cotta@afh.asso.fr - Tel. : 01.45.67.77.67 et info@afh.asso.fr site internet : <http://www.afh.asso.fr> .

7.b Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) intervient dans un contexte particulier qui sollicite la personne atteinte de maladie chronique sur au moins 2 modes : savoir gérer sa maladie (s'auto traiter, s'auto surveiller, faire face aux urgences et accidents aigus...) et savoir vivre avec la maladie (s'arranger avec, dans de nouveaux rapports à soi et aux autres). Ainsi tout patient atteint de maladie chronique devrait être invité à participer activement à la définition d'un accord sur les propositions de compétences qu'il pourrait acquérir au cours d'un programme personnalisé. Dans une perspective d'application pratique, pour être à la fois compréhensible et réaliste pour le patient, et opérationnelle pour les soignants éducateurs, on peut distinguer des compétences d'auto soins et des compétences d'adaptation à la maladie ³⁵⁸. On considère qu'une compétence recouvre l'ensemble des acquisitions cognitives, gestuelles, psycho affectives qui permettent à une personne d'exercer une activité caractérisée comme complexe ³⁵⁹. Elle englobe des savoirs, savoir-faire et savoir être qui, lorsqu'ils sont mis en œuvre de façon simultanée et performante, amènent à distinguer l'expert du novice.

L'ETP appliquée au domaine de l'hémophilie a été mise en place pour la 2^{ème} fois en 1974 en collaboration entre des professionnels de santé et l'Association française des hémophiles. La publication en 2007 du rapport de la HAS a ouvert une réflexion sur les pratiques de l'ETP en hémophilie ³⁶⁰. A partir de 2008, un groupe de travail ad-hoc interdisciplinaire, sous la forme d'une collaboration entre des professionnels de santé hors et dans le champ médical des patients et l'Association Française des Hémophiles (AFH) a fait apparaître le patient-parent ressource (PPR) dans la démarche d'ETP avec un rôle bien défini ³⁶¹. Il participe ainsi à la conception, la mise en œuvre et l'évaluation des programmes d'ETP. Il fait partie de l'équipe pédagogique et est formé pour s'assurer de la compréhension du discours des soignants, le reformuler si besoin par un langage clair et accessible, stimuler ses pairs à s'exprimer et à poser des questions, illustrer le discours des soignants par sa propre expérience patient ou un vécu partagé, transmettre des trucs et astuces, s'assurer que ses pairs peuvent appliquer dans leur quotidien les notions acquises. Toute démarche d'ETP en hémophilie doit donc intégrer un PPR de l'AFH qui intervient dans la conception, la mise en œuvre et l'évaluation des sessions d'ETP au plus près des besoins des personnes.

L'équipe d'ETP en hémophilie est interdisciplinaire, formée et est composée des intervenants suivants notamment un médecin spécialiste de l'hémophilie, un(e) infirmier(e), un(e) kinésithérapeute, un(e) psychologue, un(e) psychomotricien(ne), un(e) pharmacien(ne), un(e) spécialiste de l'activité physique adaptée, et un(e) PPR. Les séances d'ETP peuvent être individuelles mais de préférences collectives. Elles peuvent avoir lieu à l'hôpital mais de manière plus adaptée dans un lieu neutre. Ces séances sont toutes organisées dans le cadre d'un programme d'ETP validé par les ARS tous les 4 ans.

Deux référentiels de compétences patients ont été édités en 2012 puis actualisés en 2015 pour l'hémophilie sévère/modérée et en 2013 pour l'hémophilie mineure par le groupe the3p issu de la filière maladies rares MHEMO ³⁶². Ces référentiels sont le fruit d'une réflexion interdisciplinaire, associant patients et professionnels. Ils ont pour objectif d'être une ressource adaptable et évolutive qui s'appuie sur des valeurs communes. Ils ont été conçus pour aider les équipes à concevoir librement un programme adapté à leur contexte. Ils précisent dans quelles conditions le PPR intervient.

Dans le référentiel pour l'hémophilie sévère ou modérée, les domaines de compétences à acquérir par les patients hémophiles et leur famille sont :

Se surveiller (prioritaire) : recouvre toutes les compétences relevant de l'auto surveillance, l'auto sémiologie. Il apparaît en effet que l'identification précoce des signes hémorragiques, le repérage des signes inhabituels et la décision d'une action adaptée à ces situations doivent permettre aux patients de gérer une situation en toute sécurité et d'acquérir une autonomie.

Décider (prioritaire) : recouvre toutes les compétences relevant des urgences et de l'organisation pour y faire face.

Prévenir et adapter (essentielle) : recouvre toutes les compétences relevant des aménagements de la vie au quotidien, de l'adaptation des traitements, y compris l'activité physique et sportive, des attitudes de prévention, comme le traitement de la douleur, l'information de l'entourage.

Se traiter (essentielle) : recouvre toutes les compétences relevant des techniques de soins. Les patients devront être capables d'identifier les médicaments contre-indiqués et d'adapter le traitement (facteur anti-hémophilique, moyens locaux, traitement de la douleur par antalgique...) aux situations de santé et de vie. L'apprentissage à l'auto-traitement, les personnes (patients et/ou famille) requière des séances techniques spécifiques.

Informier (indispensable) : recouvre toutes les compétences relevant de l'expression de ses besoins, de l'information des autres (vie personnelle, sociale, professionnelle...). Cette compétence est essentielle envers le milieu familial, sanitaire, social et professionnel mais elle est aussi difficile et longue à acquérir.

Préserver sa place (indispensable) : recouvre toutes les compétences relevant des droits sociaux, professionnels, engagements personnels (ex : patients ressources). Cette compétence permettra au patient de s'affirmer dans toutes situations, de faire valoir ses droits et de maintenir un tissu relationnel et enfin d'élaborer des projets.

Toutes ces compétences devraient contribuer à ce que les patients soient capables de gérer le quotidien et de faire face à différentes situations et ainsi d'améliorer leur qualité de vie. L'AFH peut jouer un rôle, par l'intervention des PPR pour aider les professionnels à les formaliser.

Le référentiel appliqué à l'hémophilie mineure définit également des compétences à acquérir par les patients. Il est différent de celui de l'hémophilie sévère/modérée décrit ci-dessus car les patients avec hémophilie mineure présentent peu fréquemment des hémorragies, celles-ci étant toujours post-traumatiques ou post-chirurgicales. Cependant toute hémorragie doit constituer une urgence thérapeutique comme dans les formes sévère ou modérée de la maladie. Quatre thématiques ont été décrites dans ce référentiel :

Maladies et prises en charge (suivi),

Vécu de la maladie : sentiment relatif à la maladie, soutien par des pairs, soutien par des PPR,

Relation aux soignants : centre de ressources et de compétences (CRC), urgentiste, généraliste,

Vie affective, sociale et professionnelle : information des tiers, des professionnels, activités physiques et sportives, droits et vie pratique.

Pour pouvoir traiter de ces questions face à ce public qui vient peu souvent dans un CRC, la stratégie d'ETP a été de développer un outil d'ETP à distance appelé hémomooc. Il peut être suivi en ligne sur hemomooc.fr et est complémentaire de toute démarche d'ETP en face à face.

L'ETP en hémophilie doit pouvoir être proposée à tous les âges de la vie. Elle concerne les patients comme les proches. Elle est complémentaire de toutes les actions d'accompagnements effectuées par l'AFH pour des publics particuliers notamment pour les adolescents, les parents de jeunes enfants récemment diagnostiqués ou les seniors. L'ETP dans l'hémophilie est également complémentaire des soins avec lesquels elle est devenue profondément indissociable.

7.c Période de transition enfant/adulte

Période de transition enfant/adulte ³⁶³⁻³⁷⁸ :

L'adolescence est une période de transformation et de structuration psychologique, sociale et cognitive durant laquelle l'enfant dépendant devient un adulte indépendant. L'OMS considère que « l'adolescence est la période de croissance et de développement humain qui se situe entre l'enfance et l'âge adulte, entre les âges de 10 et 19 ans. Elle représente une période de transition critique dans la vie et se caractérise par un rythme important de croissance et de changements ». Chaque individu étant singulier, il n'est donc pas possible de définir un âge précis d'entrée et de sortie dans cette période. Le mot « transition » désigne généralement un processus de changement et d'évolution d'une étape vers une autre. Dans le cas de la maladie chronique, la période de transition enfant/adolescent vers l'âge adulte est complexe. Les jeunes patients vivent les remaniements psychologiques propres à l'adolescence tout en devant prendre en compte les différents aspects de la maladie dont ils sont atteints.

Dans le contexte de l'hémophilie, la transition comporte deux dimensions primordiales : le transfert des responsabilités des parents vers le jeune patient et le passage d'un système de soins pédiatriques à un système de soins adultes. Chaque étape du développement de l'enfant comporte de nouveaux apprentissages à acquérir pour les parents ainsi que pour l'enfant. La transition renvoie, selon une première dimension, à un processus continu ayant pour but d'accompagner l'enfant dans le développement de connaissances et de compétences lui permettant de devenir le plus autonome possible. Selon la seconde dimension, la transition renvoie au transfert coordonné et préparé d'un patient d'un service de soins pédiatriques à un service de soins destinés aux adultes. Cette transition doit donc prendre en compte les ressources psychologiques, sociales et cognitives de l'enfant et de ses parents à chaque étape de son déroulement.

Certains points clés à respecter :

- Préparer dès le début de l'adolescence le transfert des responsabilités des parents au jeune patient. Il n'y a pas d'âge défini car cela dépendra de la maturité liée à la sphère psycho-affective et comportementale du jeune patient et de sa famille. La transition doit se faire dans une certaine stabilité médicale et psychologique. Le parcours scolaire de l'adolescent sera également à évoquer dans la décision partagée du début de la mise en place de la transition (cf chapitre 7.e). Cet élément est important dans la décision du début de la transition car elle ne sera pas organisée de la même façon si l'adolescent a pour projet de faire ses études loin, donc organisation de sa prise en charge dans un autre CRC-MHC, ou si l'adolescent compte travailler immédiatement après le baccalauréat.
- Mise en place de consultations spécifiques et d'un programme d'éducation thérapeutique dédié à la transition. Du fait des changements scolaires, sociaux et psychologiques vécu par l'adolescent, il pourrait être reçu en consultation seul par les médecins afin d'évoquer en toute confidentialité des questions intimes. Dans ce processus d'autonomisation, il sera possible de fixer des objectifs à l'adolescent comme la gestion des stocks de médicaments, la prise d'un rendez-vous de suivi ou téléphoner lui-même au CRC-MHC pour demander conseil lors d'un accident hémorragique. Le médecin peut également adresser un compte-rendu de consultation à l'adolescent lui-même ainsi qu'à ses parents. Les parents seront partie prenante de ce processus et pourront être accompagnés lors de séances d'ETP spécifiques,
- Transmission du dossier médical pédiatrique et consultation commune pédiatrie/adulte avec les parents et le jeune patient vers le début de l'âge adulte quand cela est accepté par tous les acteurs présents. Appliquer une cohérence des soins et de la prise en charge dans le service de soins adultes afin de soutenir le projet de soins déjà en place. La possibilité d'éventuels changements pourra être abordée lorsque l'alliance thérapeutique sera bien installée.

La période de transition est considérée comme une période à risque concernant l'adhésion au suivi et/ou au traitement et peut donc à plus long terme avoir un effet délétère sur la qualité de vie des jeunes

patients. La transition demande un temps nécessaire de réflexion, de préparation et de compréhension des différents aspects mis en jeu pour le patient, sa famille et l'équipe soignante.

7.d Les activités physiques et sportives

Introduction ³⁷⁹⁻³⁸⁵ :

Il est important de différencier l'activité physique et l'activité sportive. Le sport est une activité physique, mais la réciproque n'est pas vraie. Selon l'OMS, l'activité physique se définit par tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques, entraînant une dépense d'énergie supérieure à celle du repos. L'activité sportive, quant à elle, peut se définir comme toutes formes d'activités physiques et sportives qui, à travers une participation organisée ou non, ont pour objectif l'expression ou l'amélioration de la condition physique et psychique, le développement des relations sociales ou l'obtention de résultats en compétition de tous niveaux. Du fait des complications ostéo-articulaires possibles dans l'hémophilie, le maintien d'une activité physique régulière fait partie intégrante de la prise en charge de la pathologie.

7.d.i Activités physiques

La sédentarisation globale de l'activité professionnelle et de certaines activités ludiques chez l'enfant ont amené à proposer des recommandations de maintien d'activité physique dans la population générale. Il est recommandé de maintenir une activité d'intensité modérée (type marche) au moins 30 minutes par jour et 5 jours par semaine. Chez le patient hémophile, cette recommandation doit être encouragée pour le maintien du capital ostéo-articulaire. Cependant, la reprise d'une activité physique régulière chez l'hémophile doit être précédée d'une évaluation ostéo-articulaire et générale par un professionnel de santé qualifié en raison des risques encourus.

La pratique d'une activité physique régulière permet :

- de maintenir d'une tonicité musculaire, tendineuse et ligamentaire garante de la stabilité articulaire même en présence d'une arthropathie hémophilique évoluée ;
- d'éviter raideurs articulaires et mauvaises postures qui favorisent les hémarthroses ; Ainsi, la raideur et les limites de flexion des chevilles favorisent les hémarthroses de genou. Le déséquilibre du bassin provoqué par un flexum de genou déséquilibre l'ensemble de la posture corporelle et s'inscrit dans la mémoire du corps
- de maintenir le capital osseux par action sur le remodelage osseux et prévient le risque de fragilité osseuse et de fracture qui est augmenté de manière significative chez le patient hémophile ;
- de prévenir le surpoids et l'obésité ; facteurs d'aggravation importante de l'arthropathie hémophilique ;
- de contribuer à la prévention des maladies cardiovasculaires qui ont une fréquence plus importante et sont plus précoces chez les patients hémophiles ;
- d'entretenir un meilleur état psychologique ; important à prendre en compte dans les maladies chroniques comme l'hémophilie.

Compte tenu de l'impact ostéo-articulaire de l'hémophilie, il est recommandé en s'inspirant des recommandations proposées à toutes populations :

- au moins 60 minutes par jour d'activité physique **pour les enfants à partir de 6 ans**
- au moins 2h30 par semaine avec en complément une activité de renforcement musculaire par semaine **pour les adultes**

7.d.ii Activités sportives

Elles doivent être proposées aux patients dans le cadre des activités scolaires, ou en club en tenant compte de l'éventuelle participation à des compétitions. Les bénéfices de l'activité sportive chez le patient hémophile sont largement démontrés selon un encadrement compétent.

L'activité sportive régulière permet de :

- diminuer le nombre d'hémarthrose ainsi que l'intensité des douleurs musculo-squelettiques chroniques,
- d'améliorer l'autonomie des patients même ceux avec une arthropathie hémophilique évoluée, par l'amélioration notamment de la proprioception et de la mobilité générale,
- Plusieurs programmes et scores d'activités sportives ont été développés en hémophilie pour aider les praticiens et les patients (Thérapie sportive préprogrammée ; test qualité de vie et sport (HEP-Test-Q ...).

La participation à une activité sportive en groupe (école ou club) contribue largement à l'intégration sociale des patients hémophiles notamment pédiatriques mais également chez l'adulte. Cependant, cette activité sportive doit être strictement encadrée par les moniteurs de sport diplômés et qualifiés à la pratique sportive choisie:

- **Evaluation et suivi du capital ostéo-articulaire** : du fait du risque général de traumatisme lors d'activités sportives (tendineuse, ligamentaire, osseux avec chocs, etc ...), une évaluation clinique doit être réalisée au cas par cas afin d'identifier les déficiences ostéo-articulaires qui pourraient s'aggraver en cas de pratique sportive. En fonction, une adaptation du type et de l'intensité de l'activité sportive sera discutée avec le patient. Cette évaluation devra être répétée au minimum une fois par an dans le cadre du suivi.
- **Place du traitement spécifique de l'hémophilie** : en prophylaxie ou à la demande, la pratique sportive doit être réalisée temporellement à proximité du traitement. Les éventuelles adaptations de traitement devront être réfléchies en fonction du statut ostéo-articulaire du sujet et des conséquences de l'activité sportive choisie.
- **Le type d'activité sportive** : celui-ci va dépendre du risque encouru et donc des complications hémorragiques potentiellement engendrées par la pratique sportive par rapport aux bénéfices attendus.
- **La pratique de la compétition** : elle devra être mûrement réfléchie car elle incite au dépassement de soi même soit individuellement ou par affrontement d'un adversaire. Cette situation est à haut risque hémorragique. De plus, chez le sujet jeune, l'engagement vers un sport professionnel devra être mesuré étant donné le risque de ne pouvoir aller jusqu'à cette finalité.

Voici une méthode de sélection des activités sportives adaptée à la fois au patient et au professionnel de santé avec 3 catégories : « réfléchis pas » ; « réfléchis à 2 fois » ; « réfléchis encore » :

- **La catégorie « réfléchis pas »** correspond aux groupes d'activités sportives avec un risque hémorragique faible, ne nécessitant pas d'adaptation particulière et adaptées à la majorité des patients comme la natation (risque plutôt de noyade chez l'enfant), le yoga, la randonnée, le kayak (savoir nager), le tai-chi ou la course à pied en endurance.
- **La catégorie « réfléchis à 2 fois »** correspond aux groupes d'activités sportives avec un risque d'impact plus important pouvant nécessiter un équipement approprié et adaptée pour la pratique comme le badminton, le tennis, le volleyball, le ski de fond, l'athlétisme (attention aux chevilles), le golf (attention aux coudes), le vélo (port de casque obligatoire), le tir à l'arc (protection de l'avant-bras).
- **La catégorie « réfléchis encore »** correspond aux groupes d'activités sportives à haut risque hémorragique en raison de sports pivot et contact (basketball, football, handball, gymnastique sportive) ou de sports de contact (rugby, hockey, ski de piste, snowboard) et tous les sports de combat. Les sports mécaniques et les sports nécessitant un casque doivent également être réfléchis ou encadrés.

7.e Insertion scolaire

Depuis plusieurs décennies, l'Éducation Nationale a mis en place une politique en faveur de la scolarisation des élèves à besoins éducatifs particuliers, c'est-à-dire des élèves qui ont besoin d'aménagements pédagogiques pour leur permettre d'être scolarisés dans des conditions d'apprentissages optimales. Selon

L'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE, 1996), les élèves à besoins éducatifs spécifiques ou à besoins éducatifs particuliers regroupent « une grande variété d'élèves qui ont, de manière significative, plus de mal à apprendre que la majorité des enfants du même âge quand ils sont dans une situation particulière ou qu'ils souffrent d'un handicap qui les empêche ou les gêne dans leurs apprentissages ». Ainsi, la loi n°2005-102 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, s'inscrit dans la perspective d'inclusion scolaire et d'adaptation de l'école aux spécificités des élèves. Cette loi impulse l'idée que l'école doit s'adapter à l'élève et non l'inverse, comme c'était le cas durant les décennies précédentes. Allant dans ce sens, la concertation récente « Ensemble pour une école inclusive » poursuit précisément l'objectif de proposer des dispositifs pour améliorer l'inclusion des enfants en situations de handicap. Les enfants atteints d'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares sont reconnus comme des enfants à BEP car leur pathologie peut nécessiter d'aménager les situations scolaires à leurs besoins. Néanmoins, pour ces élèves comme pour nombre d'autres, l'inclusion scolaire ne semble pas aller de soi.

En effet, malgré cette politique volontariste de l'Éducation nationale en faveur des élèves « différents », force est de constater que l'inclusion n'est pas toujours optimale. Cette difficulté est soulignée par des rapports gouvernementaux qui mettent en exergue des bilans plutôt mitigés de l'école inclusive, notamment en France. La question de la réussite scolaire est au cœur du débat ^{386,387}. Concernant spécifiquement les personnes atteintes d'hémophilie, les études montrent qu'elles réussissent en général moins bien leur scolarité puis leur insertion sociale et professionnelle que des jeunes issus de mêmes milieux mais non porteurs de cette maladie ^{388,389}. Une moindre réussite scolaire de ces jeunes comporte le risque de les orienter vers des métiers peu qualifiés dans lesquels les risques réels de traumatisme conduisent à une impossibilité de travailler, nécessitant une réorientation professionnelle alors difficile à envisager. Il semble donc primordial de se pencher sur la question de la réussite scolaire des jeunes porteurs d'hémophilie, afin d'ouvrir un spectre d'orientation professionnelle à la fois riche et réaliste.

Au-delà de la projection dans leur avenir, quand on interroge les élèves porteurs d'hémophilie sur leur situation d'élève, ce qui les préoccupe avant tout est leur place dans la classe : ils se sentent exclus ou surprotégés, sans en comprendre la raison ⁸³. Confirmant ces ressentis subjectifs, Dinet a mis en évidence que les enfants touchés par l'hémophilie jouent principalement seuls et interagissent peu avec d'autres enfants ³⁹⁰. Cet isolement prend ses racines à l'école mais, plus largement, s'explique également par les représentations des parents d'enfants touchés par l'hémophilie : ils peuvent percevoir les autres enfants comme les principaux vecteurs de risques extérieurs ; ils surévaluent alors les dangers et cette extrême prudence contribue à l'isolement de leur enfant. Allant dans ce sens, des travaux, conduits auprès de personnes vivant avec l'hémophilie, montrent que leur niveau d'anxiété, leur niveau de stress et leur risque de dépression sont très supérieurs à la moyenne et ce, dès la jeune adolescence. Ces signes se retrouvent également chez les proches des patients (fratrie et parents), constamment inquiets des possibles chutes et divers traumatismes physiques des jeunes touchés par l'hémophilie ³⁹¹.

Si les interactions sociales contribuent au développement harmonieux de tous les élèves, elles ne suffisent évidemment pas à expliquer les difficultés à l'inclusion scolaire des élèves atteints d'hémophilie. Une des pistes d'analyse qui paraît pertinente est d'aborder cette question en se focalisant sur les représentations « naïves » véhiculées sur la maladie et sur la capacité à réussir quand on est porteur de maladie ou de handicap. Les études montrent que côtoyer des personnes en situation de handicap (en tant qu'enseignants, en tant que parents, ou en tant que personnes en situation de handicap) ne suffit pas toujours à dépasser ses représentations socialement acquises et véhiculées sans qu'on en ait vraiment conscience ^{392,393}.

Représentations de la maladie : un effet insidieux sur le potentiel scolaire

Pour comprendre les comportements des enseignants et des parents à l'égard des élèves hémophiles et notamment les comportements de surprotection, la connaissance des représentations subjectives de l'hémophilie dans l'imaginaire collectif est particulièrement éclairante. Les premiers résultats obtenus sur la mesure des représentations de l'hémophilie indiquent que les informations les plus accessibles en

mémoire, liées à cette maladie, sont celles du sang et de la vie qui, par lui, s'écoule³⁹⁴. Ainsi, sans volonté consciente de discriminer ou d'exclure, on peut craindre qu'un élève concerné par l'hémophilie puisse se vider de son sang au moindre choc (« *World Federation of Hemophilia* », 2015). Cette image angoissante de la maladie, vécue de façon intense par les proches, pourrait se transférer sur l'enfant qui en est porteur et exclure cet enfant d'une partie des expériences qu'il devrait vivre pour se construire harmonieusement. Ainsi, les représentations véhiculées inconsciemment sur l'hémophilie pourraient être une des origines de ce que vivent les élèves porteurs d'hémophilie à l'école : stress et sentiment de menace permanente. Ces représentations subjectives peuvent avoir comme conséquence néfaste que l'élève vivant avec une hémophilie ne se sente pas à sa place à l'école, qu'il se sente moins en mesure que les autres élèves de réussir sa scolarité. Ceci pourrait venir altérer les performances objectives de ces enfants. En effet, un ensemble de travaux en psychologie sociale indique que la réussite scolaire est souvent davantage liée à ce que le jeune pense pouvoir faire, qu'à ses capacités objectives. Il a ainsi été mis en évidence que le sentiment d'auto-efficacité, le sentiment de compétence, voire une image positive de soi-même, sont de bons prédicteurs de la réussite scolaire^{395,396}. Cette perception subjective de compétences est elle-même le reflet de ce que les parents et les enseignants pensent^{397,398}. En effet, parents et enseignants sont considérés par ces auteurs comme des référents signifiants, sur lesquels l'enfant peut s'appuyer pour construire ses jugements. Ainsi, une part importante de la réussite scolaire et des choix d'orientation semble davantage guidée par les représentations subjectives des potentialités d'un individu, plutôt que par ses compétences objectives^{399,400}. Dans cette perspective, il a par exemple été mis en lumière que la perception d'adéquation entre un étudiant et le type d'étude où il peut réussir, ou un candidat et un poste de travail, relève moins des compétences réelles de l'individu que de l'image subjective qu'on s'en fait. Ainsi, quelles que soient ses compétences, une personne en situation de handicap n'est jamais jugée favorablement pour occuper un poste à responsabilités ou réussir des études prestigieuses⁴⁰¹.

Ces différents éléments amènent à considérer qu'il est important d'informer les parents et les enseignants des préconisations mais aussi de ce qui constitue des freins inconscients à la scolarisation des élèves vivant avec une hémophilie ou une autre maladie hémorragique grave. En effet, on relève que les enseignants peuvent se montrer réticents à l'inclusion scolaire en raison d'un manque de formation, du besoin d'accorder plus de temps aux élèves ou encore des possibilités limitées de recourir à des soins médicaux qualifiés en cas de crise dans l'établissement⁴⁰². Ce manque de formation est réel et régulièrement rappelé³⁸⁶. Lutter contre le manque de connaissance contribue à garantir la pleine atteinte des objectifs de l'école inclusive⁴⁰³, en permettant notamment aux élèves de prendre confiance dans leurs capacités. Néanmoins, au-delà de la formation sur la maladie et le potentiel objectif des élèves porteurs d'hémophilie, il paraît également essentiel d'informer les enseignants et les familles de l'ensemble des freins subjectifs et non conscients, liés à une inclusion scolaire ouvrant plus largement le champ des possibles.

En résumé, les préconisations pour réduire les risques d'orientation subie et peu ambitieuse des élèves vivant avec une hémophilie ou une autre maladie hémorragique grave, sont la formation des enseignants à la scolarisation de ces élèves et l'information aux parents et enseignants des processus non conscients d'étiquetage.

7.f Perspectives

7.f.1 Les facteurs VIII et IX en développement

Le traitement substitutif a prouvé son efficacité depuis plusieurs décennies mais a l'inconvénient de devoir être administré par voie intraveineuse. Ainsi les FIX à demi-vie prolongée permettent d'espacer les injections toutes les semaines ou plus, mais les résultats sont moins probants avec les FVIII actuels. Concernant le FVIII, différentes stratégies sont à l'essai et d'après les résultats précliniques et les premiers résultats chez l'homme, il semble possible de dépasser les 30 h de demi-vie, ce qui autoriserait une véritable prophylaxie au moyen d'une seule injection par semaine, voire moins pour ceux dont la pharmacocinétique est la plus favorable.

Différentes pistes sont également à l'étude pour injecter ces médicaments par voie sous-cutanée, en utilisant des molécules dont l'activité spécifique est augmentée par l'introduction de quelques mutations ponctuelles puisque la biodisponibilité de la voie sous-cutanée est inférieure à celle de la voie intraveineuse. La question principale demeure celle de l'immunogénicité potentielle en lien avec les mutations introduites.

7.f.2 L'activation de l'hémostase sans remplacement du FVIII ou du FIX

Le premier candidat parmi ces principes consistant à ne plus remplacer la molécule manquante, mais à faire en sorte que l'on corrige au moins partiellement la capacité hémostatique, est l'emicizumab. Ce médicament permet en effet de compenser de façon assez prolongée (il s'agit d'un anticorps monoclonal) l'absence ou le fonctionnement défectueux du FVIII. Il va permettre l'interaction, par reconnaissance spécifique, du FIXa et du FX à la surface des phospholipides membranaires. La génération de FXa ainsi obtenue va ensuite poursuivre son rôle enzymatique de clivage de la prothrombine en thrombine et ainsi permettre le développement du processus de coagulation. Le niveau de coagulation obtenu n'est toutefois pas complet, mais on peut estimer d'après les résultats des études cliniques et l'utilisation du médicament sur plusieurs marchés mondiaux, qu'il correspond à celui d'un hémophile mineur^{119,120,404,405}. Ce médicament (HEMLIBRA®) est réservé à l'hémophile A avec et sans inhibiteurs dans certains pays et il permet d'assurer une prophylaxie très efficace des saignements qu'il y ait ou non des inhibiteurs.

Une autre approche consiste à diminuer la synthèse ou l'activité d'une molécule anticoagulante (antithrombine, TFPI pour « *Tissue Factor Pathway Inhibitor* », protéine C, protéine S) afin de contrebalancer le déficit de la voie procoagulante observé en cas d'hémophilie. Ces molécules physiologiques, régulatrices du phénomène de coagulation, conduisent à une augmentation significative du risque thrombo-embolique lorsqu'elles sont déficitaires chez l'animal ou chez l'homme. Par contre elles semblent pouvoir être utilisées avec sécurité en cas d'hémophilie. L'inhibition de l'activité du TFPI se fait par un anticorps monoclonal^{406,407} et celle de l'antithrombine utilise un ARN interférant. Cette nouvelle technologie suppose de l'on fabrique un fragment nucléotidique de petite taille complémentaire d'un segment de l'ARN messager (ARNm) naturel codant pour la protéine d'intérêt. Ce fragment est couplé à un ligand qui va venir se fixer sur son récepteur naturel à la surface des cellules ciblées (cellules hépatiques dans ce cas précis). L'ARN interférant est internalisé dans la cellule et va venir s'apparier avec l'ARN messager naturel pour provoquer une inhibition de la traduction de cet ARNm et ainsi supprimer plus ou moins complètement la biosynthèse de la protéine ciblée dans la cellule. Il y a donc dans ce cas-là une diminution de la quantité d'antithrombine circulant dans le plasma et donc une moindre inhibition du processus de coagulation^{408,409}. Ces principes de ré-équilibre du processus de coagulation sont obtenus par l'administration sous-cutanée des médicaments en développement avec des intervalles entre les injections pouvant atteindre 1 mois.

Comme noté précédemment il faut prendre garde aux associations thérapeutiques (agents by-passant et complexe prothrombique activé notamment, mais également FVIII et FIX) et organiser les soins de façon adaptée en cas de traumatisme important ou de chirurgie, ce qui peut être délicat car l'objectif est de corriger complètement l'hémostase. En effet, il convient de savoir que le niveau de correction de l'hémostase consécutif à l'emploi de ces molécules est le plus souvent partiel, que le TCA est totalement normalisé aux concentrations thérapeutiques d'emicizumab malgré une coagulation qui ne l'est pas alors que les tests d'hémostase standards demeurent anormaux avec les anti-TFPI ou l'ARN interférant anti-antithrombine alors qu'il existe un niveau variable de correction de l'hémostase. Le problème de la mesure de l'impact de ces associations thérapeutiques sur le processus de coagulation est réel, car une correction insuffisante serait associée à un contrôle insuffisant des saignements et une correction supra-physiologique risquerait de provoquer des accidents thrombotiques. De plus, comme pour tous les anticorps monoclonaux, le risque de développer des anticorps dirigés contre l'anticorps thérapeutique existe et ceux-ci peuvent modifier la pharmacocinétique de l'anticorps monoclonal voire inhiber son action.

La mise sur le marché d'emicizumab a donc ouvert la voie à de nouvelles alternatives thérapeutiques dont les principes diffèrent fondamentalement pour certaines des concepts antérieurs et devraient, si ces

molécules franchissent avec succès le cap du développement clinique, modifier de façon très substantielle l'approche de la maladie.

7.f.3 La thérapie génique

Le principe théorique de la thérapie génique est connu depuis plusieurs années : un seul gène est impliqué et celui-ci est bien connu, il peut être inséré dans un vecteur qui aujourd'hui demeure un virus génétiquement modifié et de nombreux tissus cibles peuvent fabriquer la protéine d'intérêt, FVIII ou FIX.

La correction prolongée du déficit chez l'homme, après une vingtaine d'années de recherches actives, a pu être obtenue grâce à l'emploi d'adénovirus associés recombinants qui appartiennent à la classe des parvovirus et permettent de délivrer assez efficacement le gène médicament dans les cellules cibles. Avec une application initiale dans l'hémophilie B du fait de la taille du transgène plus facile à introduire dans le vecteur viral, des hémophilies B sévères ont pu être transformés en hémophiles modérés/mineurs à la suite d'une seule perfusion du procédé de thérapie génique, et ce pendant une dizaine d'années⁴¹⁰⁻⁴¹³. Nul ne sait aujourd'hui quelle sera la durée réelle de la capacité des cellules hépatiques à poursuivre la production de FIX, mais on sait maintenant que celle-ci devrait être au moins de 10 ans.

L'amélioration des vecteurs viraux génétiquement modifiés et l'optimisation des cassettes d'ADN humain codant pour le FVIII ou le FIX, permet aujourd'hui d'obtenir des valeurs circulantes de 20 à 30% (voire plus pour certains patients) du facteur de coagulation manquant, c'est-à-dire de corriger presque complètement le profil hémorragique au moyen d'une seule perfusion intraveineuse de moins d'une heure.

La perfusion du vecteur viral peut provoquer une agression des cellules hépatiques dans certains cas mais un traitement corticoïde de courte durée semble permettre de contrôler le phénomène. Par contre il existe chez certains patients hémophiles, comme dans la population contrôle, des anticorps dirigés contre ces virus, acquis lors des épisodes infectieux antérieurs, qui rendent difficile et peut être impossible l'utilisation de ces vecteurs viraux. De plus les personnes qui sont ainsi traitées développent une réaction immunitaire contre le virus, laquelle se manifeste par la présence d'anticorps spécifiques pendant au moins un dizaine d'années, ce qui rend théoriquement aujourd'hui la ré-administration éventuelle du vecteur impossible si une baisse de synthèse du facteur de coagulation survenait.

Toutes ces remarquables avancées dans la prise en charge des patients hémophiles va modifier rapidement et de façon durable le parcours de santé et le parcours de vie de patients dont l'espérance de vie n'était que d'une dizaine d'années au début du XXème siècle et très probablement permettre à ces personnes souffrant d'une maladie hémorragique complexe et invalidante d'envisager un avenir très différent de celui de leurs aînés, du moins dans nos pays à économie développée. Elles nécessiteront une capacité des professionnels de santé et de l'AFH à proposer aux patients un accompagnement éducatif adapté et innovant. Elles vont également modifier de façon substantielle les structures de soins pour maladies hémorragiques et la manière dont les professionnels de santé y travaillent et établissent des liens particuliers avec les personnes souffrant de maladies hémorragiques, comme pour beaucoup de pathologies chroniques humaines apparaissant dès l'enfance.

Annexe 1 : Recherche documentaire et sélection des articles

Sources consultées	Bases de données : NCBI Sites Internet : WFH, Orphanet, FranceCoag, Theriaque, The3P, Association française des hémophiles, MHEMO
Période de recherche	Jusqu'au 30/06/2019
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	Hemophilia disease, guideline, diagnosis, bleeding score, Hemophilia diagnosis, molecular diagnosis, laboratory testing Hemophilia prophylaxis, guidelines, quality of life, bleeding score Factor VIII, Factor IX Hemophilia, desmopressin, DDAVP, tranexamic acid, treatment, novoseven, Feiba, emicizumab Hemophilia management, guideline, pediatric specificity, child, children Menorrhagia, bleeding disorders Hemophilia women, pregnancy, guidelines, post-partum, hemorrhage, epidural neuraxial analgesia

Annexe 2 : Coordonnées du Centre de Référence (CRH), des Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC), des Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CT-MHC)

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Site Coordonnateur du CRH	
HOSPICES CIVILS DE LYON	Unité d'Hémostase Clinique/CRC-MHC – Hôpital Louis Pradel 59 boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX
Sites Constitutifs du CRH	
CHU DE NANTES	CRC-MHC - CHU Hôtel-Dieu 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES Cedex 1
APHP	CRC-MHC - Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN BICETRE
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC)	
CHU D'AMIENS	Hôpital SUD - Hall 1 Route de ROUEN 80054 AMIENS CEDEX 1
CHU DE BESANCON	Hôpital Jean Minjot - Consultation d'Hémostase 3 Boulevard Fleming 25030 BESANCON CEDEX
CHU DE BORDEAUX	Hôpital Pellegrin Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX
CHU DE BREST	Hôpital Morvan – Centre de l'Hémophilie 29609 BREST CEDEX
CHU DE CAEN	Hématologie Biologique - Hôpital de la Côte de Nacre Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN CEDEX 9
CH DE METROPOLE SAVOIE	CH Métropole Savoie site de Chambéry Place Lucien Biset - BP 31125 73011 CHAMBERY CEDEX
CHU DE CLERMONT FERRAND	CHU Estaing Service d'Hématologie 1 place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1
CHU DE DIJON	CHU Dijon Bourgogne – Hôpital François Mitterrand 14 rue Paul Gaffarel - BP 77908 21079 DIJON CEDEX
CHU DE LILLE	Institut Cœur Poumons Boulevard du Pr Leclercq 59037 LILLE CEDEX
CHU DE LIMOGES	Hôpital de la Mère et de l'Enfant Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique - CHU de Limoges 8 avenue Dominique Larrey 87043 LIMOGES CEDEX
AP-HM	Hôpital La Timone - Service Hématologie Oncologie Pédiatrique 264 rue Saint Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 09

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC)	
CHU DE MONTPELLIER	Département d'Hématologie Biologique Pôle Biopathologie Hôpital Saint-Eloi 80 avenue Augustin Fliche 34295 MONTPELLIER CEDEX 5
CHU DE NANCY	CHRU Nancy – Brabois - Service d'Hématologie Biologique - bâtiment recherche Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY
AP-HP	CHU Paris Centre - Hôpital Cochin – Service d'Hématologie Biologique 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75679 PARIS CEDEX 14
AP-HP	Centre de Traitement des Hémophiles F. Josso - Hôpital Necker Enfants Malades 147 rue de Sèvres 75015 PARIS
CHU DE POITIERS	CHU Poitiers - Hôpital Jean Bernard - Cité Hospitalière de la Milettrie UBM 2ème étage Rue de la Milétrie - BP 577 86021 POITIERS CEDEX
CHU DE REIMS	Laboratoire d'Hématologie Hôpital Robert Debré Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX
CHU DE RENNES	Centre Régional de Traitement des Maladies Hémorragiques - CHRU Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux 35000 RENNES
CHU DE ROUEN	Service d'Hématologie Biologique – IBC - CHU Charles Nicolle 1 rue de Germont 76031 ROUEN
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG	Laboratoire d'Hématologie Hôpitaux Universitaire de Strasbourg Avenue Molière 67098 STRASBOURG
CHU DE TOULOUSE	Hôpital Purpan CRH-URM – 3 ^{ème} étage Place Baylac 31059 TOULOUSE
CHU DE TOURS	CRC-MHC – Service d'Hématologie Hôpital Trousseau 37044 TOURS CEDEX 1
Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CT-MHC)	
CHU ANGERS	CHU ANGERS 4 rue Larrey 49933 ANGERS CEDEX 9

Annexe 3 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Marc TROSSAERT (Nantes), le Dr Valérie CHAMOUARD (Lyon) avec l'aide de Marie-Catherine GUIMARAES (Lyon) sous la direction du Pr Claude NEGRIER (Coordonnateur du Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation).

Comité de pilotage

Dr Christine BIRON-ANDREANI, Médecin Biologiste, Montpellier
Dr Anne LIENHART, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Marianne SIGAUD, Médecin Biologiste, Nantes
Dr Bénédicte WIBAUT, Médecin Biologiste, Lille

Rédacteurs

Dr Christine BIRON-ANDREANI, Médecin Biologiste, Montpellier
Dr Annie BOREL-DERLON, Médecin Biologiste, Caen
Dr Véronique CAHOREAU, Pharmacien Hospitalier, Bordeaux
Dr Sabine CASTET, Médecin, Bordeaux
Amandine CELLI, Psychologue, Nantes
Pr Hervé CHAMBOST, Pédiatre, Marseille
Dr Valérie CHAMOUARD, Pharmacien Hospitalier, Lyon
Dr Pierre CHAMOUNI, Médecin Biologiste, Rouen
Dr Ségolène CLAEYSSENS, Pédiatre, Toulouse
Dr Catherine COSTA, Pharmacien Biologiste, Paris
Pr Caroline DESOMBRE, Enseignante Chercheuse, Lille
Dr Dominique DESPREZ, Médecin Biologiste, Strasbourg
Dr Roseline D'OIRON, Médecin Paris
Dr Laurent FRENZEL, Hématologue, Paris
Dr Mathilde FRETIGNY, Pharmacien Biologiste, Lyon
Dr Birgit FROTSCHER, Médecin, Nancy
Betty GAUTIER, Infirmière, Nantes
Dr Valérie GAY, Médecin Biologiste, Chambéry
Marie GINESTE, Infirmière, Lyon
Nathalie GRINDA, Kinésithérapeute, Paris
Nicolas GIRAUD, Président Association française des hémophiles, Paris
Dr Benoît GUILLET, Médecin Biologiste Rennes
Dr Annie HARROCHE, Pédiatre, Paris
Dr Yoann HUGUENIN, Pédiatre, Bordeaux
Dr Yohann JOURDY, Pharmacien Biologiste, Lyon
Thibaut KINNIG, Ingénieur d'Etude, Strasbourg
Dr Aurélien LEBRETON, Médecin, Clermont-Ferrand
Carole LEFRANC, Puéricultrice, Lyon
Dr Anne LIENHART, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Isabelle LOPEZ, Pharmacien Hospitalier, Paris
Dr Sandrine MEUNIER, Pédiatre, Lyon
Pr NEGRIER, Hématologue, Lyon
Pr Philippe NGUYEN, Hématologue, Reims
Dr Christophe NOUGIER, Pharmacien Biologiste, Lyon
Dr Caroline OUDOT, Pédiatre, Limoges
Dr Brigitte PAN-PETESCH, Médecin Biologiste, Brest
Pr Claire POUPLARD, Pharmacien Biologiste, Tours
Dr Anne RAFOWICZ, Pédiatre, Paris
Pr Odile ROHMER, Enseignante Chercheuse, Strasbourg

Natacha ROSSO, Psychologue, Marseille
Dr Valérie ROUSSEL-ROBERT, Hématologue, Paris
Thomas SANNIE, Association française des hémophiles, Paris
Dr Marianne SIGAUD, Médecin Biologiste, Nantes
Dr Marc TROSSAERT, Médecin Biologiste, Nantes
Pr Rémi VARIN, Pharmacien Hospitalier, Rouen
Dr Fabienne VOLOT, Médecin Biologiste, Dijon
Dr Bénédicte WIBAUT, Médecin Biologiste, Lille
Françoise YOUINO, Infirmière, Nantes

Relecteurs

Dr Sophie BAYART, Pédiatre, Rennes
Dr Philippe BEURRIER, Médecin interniste, Angers
Pierre BOISSEAU, Ingénieur Hospitalier, Nantes
Dr Julien BOVET, Médecin Biologiste, Dijon
Pr Guillaume CAYLA, Cardiologue, Nîmes
Dr Emmanuel CHATELUS, Rhumatologue, Strasbourg
Dr Sophie COMBE, Médecin, Paris
Dr Marc DAUTY, Médecin du Sport et de Médecine Physique et Réadaptation, Nantes
Dr Emmanuelle DE RAUCOURT, Médecin Biologiste Paris
Dr Céline FALAISE, Pédiatre, Marseille
Dr Christian FIVEL, Médecin Généraliste, Chambéry
Magali GERARD, Kinésithérapeute, Paris
Dr Benjamin GILLET, Médecin Biologiste, Paris
Pr Jenny GOUDEMAM, Hématologue, Lille
Pr Yves GRUEL, Hématologue, Tours
Dr Emmanuelle JEANPIERRE, Pharmacien Biologiste, Lille
Dr Thierry LAMBERT, Hématologue, Paris
Dr Dominique LASNE, Pharmacien Biologiste, Paris
Dr Aurélien LEBRETON, Médecin Biologiste Clermont-Ferrand
Dr Nadra OUNNOUGHENE, Hématologue, Paris
Dr Martine PENNETIER, Pharmacien Hospitalier, Nantes
Dr Nicolas POURSAC, Rhumatologue, Bordeaux
Dr Alain RAMASSAMY, Médecin interniste, Poitiers
Pr Yohann REPESSE, Hématologue, Caen
Dr Noémie RESSEGUIER, Médecin de Santé Publique, Marseille
Pr Pascale SCHNEIDER, Pédiatre, Rouen
Pr Jean-François SCHVED, Hématologue, Montpellier
Dr Natalie STIELTJES, Hématologue, Paris
Dr Catherine TERNISIEN, Médecin Biologiste, Nantes
Dr Pierre-Yves TRAYNARD, Médecin Généraliste, Paris
Dr Jean-Baptiste VALENTIN, Médecin Biologiste, Tours
Pr Christine VINCIGUERRA, Pharmacien Biologiste, Lyon
Dr Fabienne VOLOT, Médecin Biologiste, Dijon
Dr Annelise VOYER, Pharmacien Biologiste, Amiens

Groupe restreint de relecteurs

Dr Christine BIRON-ANDREANI, Médecin Biologiste, Montpellier
Dr Anne LIENHART, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Marianne SIGAUD, Hématologue Biologiste, Nantes
Dr Bénédicte WIBAUT, Médecin Biologiste, Lille

Modalités de concertation

11 conférences téléphoniques ont eu lieu entre les coordonnateurs et le groupe restreint de relecteurs afin de dresser un état des lieux de la production des textes par les rédacteurs et des commentaires apportés par les relecteurs :

- Septembre 2018 : 07, 19, 28
- Octobre 2018 : 05, 17, 30
- Novembre 2018 : 08
- Janvier 2019 : 15, 28, 31
- Mars 2019 : 19
- Juin 2019 : 28
- Septembre 2019 : 17

Réunions présentiels :

Date	Lieu	Participants	
13 novembre 2018	Paris	Rédacteurs	Présentation de la méthodologie de travail HAS et état des lieux de la rédaction
21 au 23 janvier 2019	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Marie-Catherine GUIMARAES	Rédaction et relecture du document
12 mars 2019	Nantes	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Marie-Catherine GUIMARAES	Relecture et prise en compte des commentaires des relecteurs
28 juin 2019	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Pr Hervé CHAMBOST Pr Claude NEGRIER Thomas SANNIE Marie-Catherine GUIMARAES	Relecture du document final
17 septembre 2019	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Marie-Catherine GUIMARAES	Finalisation et aspects administratifs du document

Déclaration publique d'intérêt (DPI)

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une DPI. Ces déclarations sont en ligne et consultable sur le site internet de la filière MHEMO (<https://mhemo.fr/>), et sur le site gouvernemental (<https://dpi.sante.gouv.fr/>)

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêt, conformément au guide HAS « guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » HAS (HAS 2012).

Annexe 4 : Score hémorragique ISTH BATH

Symptom	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 10'	Consultation only	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Cutaneous	-	No or trivial (< 1 cm)	> 1 cm and no trauma	Consultation only		
Bleeding from minor wounds	-	No or trivial (less than 5)	> 5 or more than 5'	Consultation only	Surgical hemostasis	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Oral cavity	-	No	Referred at least one	Consultation only	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Gastrointestinal bleeding	-	No	Associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia	Spontaneous	Surgical hemostasis, blood transfusion, replacement therapy, desmopressin, antifibrinolytic	
Tooth extraction	No bleeding in at least two extraction	None done or no bleeding in one extraction	Referred in < 25% of all procedures	Referred in > 25% of all procedures, no intervention	Resuturing or packing	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Surgery	No bleeding in at least two surgeries	None done or no bleeding in one surgery	Referred in < 25% of all surgeries	Referred in > 25% of all procedures, no intervention	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	-	No	Consultation only	Antifibrinolytics, pill use	Dilatation and curettage, iron therapy	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin or hysterectomy
Postpartum hemorrhage	No bleeding in at least two deliveries	No deliveries or no bleeding in one delivery	Consultation only	Dilatation and curettage, iron therapy, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin	Hysterectomy
Muscle hematomas	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	-	Never	Post trauma no therapy	Spontaneous, no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring Surgical intervention or blood transfusion
Central nervous system bleeding	-	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention

Score hémorragique ISTH-BAT ¹⁰

Annexe 5 : Score HJHS

Hemophilia Joint Health Score 2.1 - Summary Score Sheet

	Left Elbow		Right Elbow		Left Knee		Right Knee		Left Ankle		Right Ankle	
Swelling	<input type="checkbox"/>	NE										
Duration (swelling)	<input type="checkbox"/>	NE										
Muscle Atrophy	<input type="checkbox"/>	NE										
Crepitus on motion	<input type="checkbox"/>	NE										
Flexion Loss	<input type="checkbox"/>	NE										
Extension Loss	<input type="checkbox"/>	NE										
Joint Pain	<input type="checkbox"/>	NE										
Strength	<input type="checkbox"/>	NE										
Joint Total												

NE = Non-Evaluable

Sum of Joint Totals +

Global Gait Score =
(NE included in Gait items)

HJHS Total Score =

Swelling

- 0 = No swelling
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe

Duration

- 0 = No swelling or < 6 months
- 1 = > 6 months

Muscle Atrophy

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Joint Pain

- 0 = No pain through active range of motion
- 1 = No pain through active range; only pain on gentle overpressure or palpation
- 2 = Pain through active range

Crepitus on Motion

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Flexion Loss

- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

Extension loss

- (from hyperextension)
- 0 = < 5°
- 1 = 5° - 10°
- 2 = 11° - 20°
- 3 = > 20°

Strength (Using The Daniels & Worthingham's scale)

Within available ROM

- 0 = Holds test position against gravity with maximum resistance (gr.5)
- 1 = Holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr.4)
- 2 = Holds test position with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr.3)
- 3 = Able to partially complete ROM against gravity (gr.3-/2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr.2), or through partial ROM gravity eliminated (gr.2-)
- 4 = Trace (gr.1) or no muscle contraction (gr.0)
- NE = Non-Evaluable

Global Gait (walking, stairs, running, hopping on 1 leg)

- 0 = All skills are within normal limits
- 1 = One skill is not within normal limits
- 2 = Two skills are not within normal limits
- 3 = Three skills are not within normal limits
- 4 = No skills are within normal limits
- NE = Non-Evaluable

Score HJHS disponible sur www.wfh.org

Annexe 6 : Recommandations MHEMO d'utilisation emicizumab



Figure 1 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte d'hémorragie

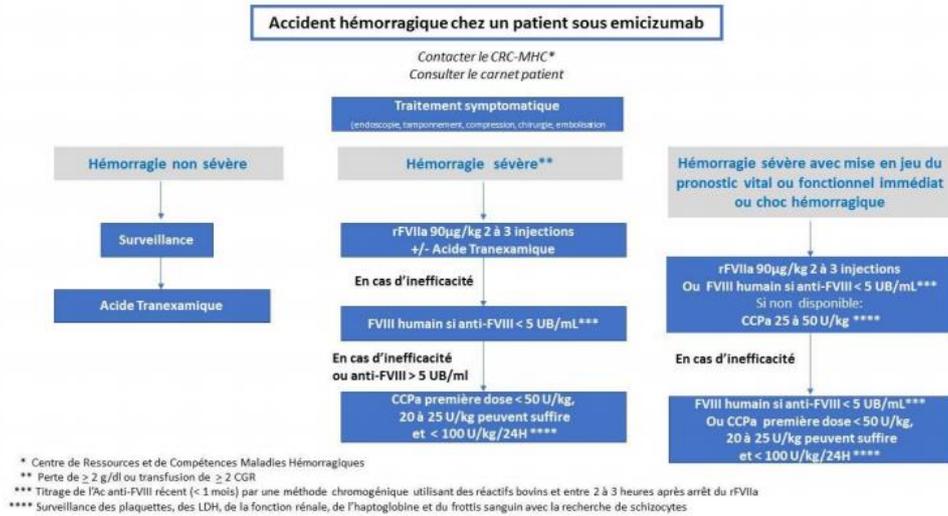
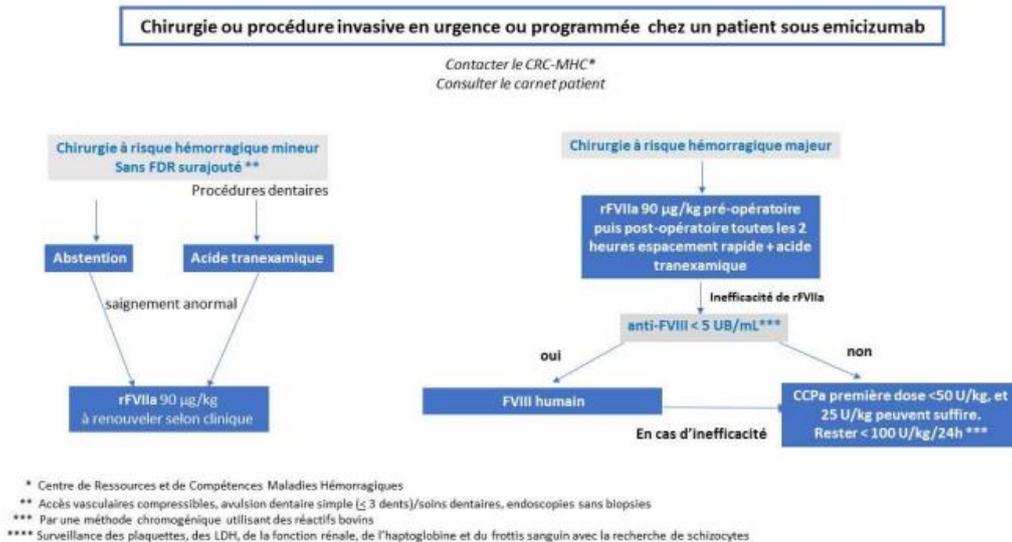


Figure 2 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie



Le texte de la recommandation de prise en charge est disponible sur les sites internet de la filière MHEMO (<https://mhemmo.fr>) et de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation – <https://sfar.org>).

Références Bibliographiques

1. Minhas HL, Giangrande PL. Presentation of severe haemophilia--a role for accident and emergency doctors? *Emerg Med J* 2001;**18**(4):246-9.
2. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002;**141**(4):548-52.
3. Chambost H, Meunier S. [Relevance of early paediatric care for boys with severe haemophilia]. *Arch Pediatr* 2006;**13**(11):1423-30.
4. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. *Acta Paediatr Scand* 1990;**79**(2):196-200.
5. Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009;**15**(3):665-75.
6. Kenet G, Chan AK, Soucie JM, Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia* 2010;**16** Suppl 5:168-75.
7. Benson G, Auerswald G, Dolan G, et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus* 2017:1-9.
8. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools? *Haemophilia* 2008;**14**(3):415-22.
9. Borhany M, Fatima N, Abid M, Shamsi T, Othman M. Application of the ISTH bleeding score in hemophilia. *Transfus Apher Sci* 2018;**57**(4):556-560.
10. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010;**8**(9):2063-5.
11. Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia* 2014;**20**(6):831-5.
12. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia* 2016;**22**(6):912-918.
13. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF, Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol* 2015;**170**(2):223-8.
14. Conway JH, Hilgartner MW. Initial presentations of pediatric hemophiliacs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;**148**(6):589-94.
15. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *J Clin Med* 2017;**6**(5).
16. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013;**121**(20):4046-55.
17. Tagliaferri A, Di Perna C, Riccardi F, Pattacini C, Rivolta GF, Franchini M. The natural history of mild haemophilia: a 30-year single centre experience. *Haemophilia* 2012;**18**(2):166-74.
18. Ljung R, Chambost H, Stain AM, DiMichele D. Haemophilia in the first years of life. *Haemophilia* 2008;**14** Suppl 3:188-95.
19. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. *Haemophilia* 2009;**15**(6):1281-90.
20. Onwuzurike N, Warriar I, Lusher JM. Types of bleeding seen during the first 30 months of life in children with severe haemophilia A and B. *Haemophilia* 1996;**2**(3):137-40.
21. SFAR. Les examens préopératoires systématiques. <https://sfar.org/les-examens-preoperatoires-systematiques/> 1998.
22. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol* 2011;**33**(2):212-8.
23. Pouplard C, Trossaert M, A LEQ, Delahousse B, Giraudeau B, Gruel Y. Influence of source of phospholipids for APTT-based factor IX assays and potential consequences for the diagnosis of mild haemophilia B. *Haemophilia* 2009;**15**(1):365-8.

24. Fasulo MR, Biguzzi E, Abbattista M, et al. The ISTH Bleeding Assessment Tool and the risk of future bleeding. *J Thromb Haemost* 2017;**16**(1):125-130.
25. Jedlicka-Kohler I, Gotz M, Eichler I. Parents' recollection of the initial communication of the diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;**97**(2):204-9.
26. Lascari AD, Stehbens JA. The reactions of families to childhood leukemia. An evaluation of a program of emotional management. *Clin Pediatr (Phila)* 1973;**12**(4):210-4.
27. Hummelinck A, Pollock K. Parents' information needs about the treatment of their chronically ill child: a qualitative study. *Patient Educ Couns* 2006;**62**(2):228-34.
28. Li-Thiao-Te V, Doise N, Boulfroy E, Tinot T, Notheaux-Micheli J, Pautard B. [Parents' recollection of the initial announcement of hemophilia in children]. *Arch Pediatr* 2011;**18**(6):636-42.
29. Wray J, Maynard L. The needs of families of children with heart disease. *J Dev Behav Pediatr* 2006;**27**(1):11-7.
30. Dien M, Debaecker B, Cotta M, Le Bian M, Janin G, Muller A. How to help family to deal with diagnostic of a rare bleeding disorder: A original methodology proposed by the French Hemophilia Association (AFH). *Haemophilia* 2018;**5**(S5):150.
31. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia ; <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>. 2012.
32. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. http://www.acgs.uk.com/media/774631/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf.
33. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. http://www.acgs.uk.com/media/774613/haemophilia_a_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf.
34. www.anpgm.fr.
35. Negre I. Rôle des équipes douleur dans la prise en charge des patients hémophiles./ *Douleurs* 2018;**19**:63-70.
36. Auerswald G, Dolan G, Duffy A, et al. Pain and pain management in haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;**27**(8):845-854.
37. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;**13** **Suppl 1**:S176-9.
38. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2016;**22**(4):e251-8.
39. Shah A, Coyle T, Lalezari S, et al. BAY 94-9027, a PEGylated recombinant factor VIII, exhibits a prolonged half-life and higher area under the curve in patients with severe haemophilia A: Comprehensive pharmacokinetic assessment from clinical studies. *Haemophilia* 2018;**24**(5):733-740.
40. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014;**123**(3):317-25.
41. Rothschild C, D'Oiron R, Borel-Derlon A, Gruel Y, Navarro R, Negrier C. Use of Haemate((R)) P as immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A who failed previous induction attempts: a multicentre observational study. *Haemophilia* 2013;**19**(2):281-6.
42. Neufeld EJ, Negrier C, Arkhammar P, et al. Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev* 2015;**29** **Suppl 1**:S34-41.
43. Collins PW, Liesner R, Makris M, et al. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia* 2018;**24**(3):344-347.
44. Arachchillage DRJ, Makris M. Choosing and using non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilia. *Haemophilia* 2016;**22**(2):179-187.
45. Holstein K, Klamroth R, Richards M, Carvalho M, Perez-Garrido R, Gringeri A. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia* 2012;**18**(5):743-52.
46. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006;**25** **Suppl 1**:S22-9.
47. Forsyth AL, Rivard GE, Valentino LA, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. *Haemophilia* 2012;**18** **Suppl 4**:112-9.

48. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol* 2017;**179**(2):298-307.
49. Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuno A, Lopez-Garcia M, Nieto-Munuera J. Effectiveness of an educational intervention of physiotherapy in parents of children with haemophilia. *Haemophilia* 2014;**20**(6):866-72.
50. Sorensen B, Benson GM, Bladen M, et al. Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world. *Haemophilia* 2012;**18**(4):598-606.
51. Lobet S, Detrembleur C, Lantin AC, Haenecour L, Hermans C. Functional impact of custom-made foot orthoses in patients with haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia* 2012;**18**(3):e227-35.
52. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;**12** Suppl 3:108-12.
53. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;**14**(5):989-98.
54. Chevalier Y, Dargaud Y, Lienhart A, Chamouard V, Negrier C. Seventy-two total knee arthroplasties performed in patients with haemophilia using continuous infusion. *Vox Sang* 2013;**104**(2):135-43.
55. Lobet S, Lambert C, Hermans C. Stop only advising physical activity in adults with haemophilia... prescribe it now! The role of exercise therapy and nutrition in chronic musculoskeletal diseases. *Haemophilia* 2016;**22**(6):e554-e556.
56. van der Net J, Vos RC, Engelbert RH, van den Berg MH, Helders PJ, Takken T. Physical fitness, functional ability and quality of life in children with severe haemophilia: a pilot study. *Haemophilia* 2006;**12**(5):494-9.
57. Elander J. A review of evidence about behavioural and psychological aspects of chronic joint pain among people with haemophilia. *Haemophilia* 2014;**20**(2):168-75.
58. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol* 2015;**90**(5):400-5.
59. Fischer K, Iorio A, Lassila R, et al. Inhibitor development in non-severe haemophilia across Europe. *Thromb Haemost* 2015;**114**(4):670-5.
60. Leissing C, Cooper DL, Solem CT. Assessing the impact of age, race, ethnicity and inhibitor status on functional limitations of patients with severe and moderately severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011;**17**(6):884-9.
61. Peyvandi F, Garagiola I. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;**2**(2):220-227.
62. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014;**124**(23):3389-97.
63. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014;**124**(23):3398-408.
64. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;**374**(21):2054-64.
65. Calvez T, Chambost H, d'Oiron R, et al. Analyses of the FranceCoag cohort support differences in immunogenicity among one plasma-derived and two recombinant factor VIII brands in boys with severe hemophilia A. *Haematologica* 2018;**103**(1):179-189.
66. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13917_HELIXATE_NEXGEN_PIC_REEV_Avis2_CT13917.pdf.
67. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost* 2018;**44**(6):578-589.
68. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia* 2012;**18**(3):375-82.
69. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;**15**(5):1027-31.

70. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;**369**(24):2313-23.
71. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;**127**(14):1761-9.
72. Franchini M, Santoro C, Coppola A. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. *Thromb Haemost* 2016;**116**(1):201-3.
73. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016;**127**(13):1633-41.
74. CNS. Conseil National du sida et des hépatites virales. Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts - <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts>. 2019.
75. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. 2018. www.AFEF.asso.fr.
76. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016;**66**(1):153-194.
77. Dhumeaux D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2016 - https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf. 2016.
78. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002;**8**(2):83-90.
79. Coppola A, D'Ausilio A, Aiello A, et al. Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. *Haemophilia* 2017;**23**(3):422-429.
80. Meunier S, d'oiron R, Chambost H, Dolimier E, Guillet B. Choice of factor VIII/IX regimen in adolescents and young adults with severe or moderately severe haemophilia. A French national observational study (ORTHem 15-25). *Thromb Res* 2017;**151**:17-22.
81. Jackson SC, Yang M, Minuk L, et al. Patterns of tertiary prophylaxis in Canadian adults with severe and moderately severe haemophilia B. *Haemophilia* 2014;**20**(3):e199-204.
82. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol* 2015;**169**(6):777-86.
83. Polack B, Calvez T, Chambost H, et al. EQOFIX: a combined economic and quality-of-life study of hemophilia B treatments in France. *Transfusion* 2015;**55**(7):1787-97.
84. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;**19**(1):e1-47.
85. Loomans JI, Kruip M, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica* 2018;**103**(3):550-557.
86. Mannucci PM. Use of desmopressin in the treatment of hemophilia A: towards a golden jubilee. *Haematologica* 2018;**103**(3):379-381.
87. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;**14 Suppl 1**:15-20.
88. Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, Franchini M, G DIM. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia* 2010;**16 Suppl 1**:13-9.
89. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009.
90. Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, Jimenez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia* 2017;**23 Suppl 1**:4-13.
91. Salek SZ, Auerswald G, Benson G, et al. Beyond stopping the bleed: short-term episodic prophylaxis with recombinant activated factor FVII in haemophilia patients with inhibitors. *Blood Transfus* 2017;**15**(1):77-84.
92. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;**133**(6):591-605.
93. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;**14**(2):361-74.
94. Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;**13**(3):256-63.

95. O'Hara J, Sima CS, Frimpter J, Paliargues F, Chu P, Presch I. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia* 2018;**24**(5):e301-e311.
96. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia* 2018;**24**(1):85-96.
97. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;**14**(5):1105-9.
98. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol* 2018;**5**(6):e252-e260.
99. 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.
100. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. *Haemophilia* 2007;**13** Suppl 2:4-9.
101. WFH. Lignes directrices de prise en charge de l'Hémophilie - Site de la WFH.org (world federation of Haemophilia) <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1489.pdf>
102. Meunier S, Trossaert M, Berger C, et al. [French guidelines. Long-term prophylaxis for severe haemophilia A and B children to prevent haemophilic arthropathy]. *Arch Pediatr* 2009;**16**(12):1571-8.
103. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006;**4**(6):1228-36.
104. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 2017;**15**(11):2115-2124.
105. Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, et al. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 2017;**23**(3):370-375.
106. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, Fischer K. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus* 2013;**11**(3):364-9.
107. Ragni MV, Yabes JG, Fogarty PF, et al. Pilot randomized, non-inferiority, cross-over trial of once-weekly vs. three times-weekly recombinant factor VIII prophylaxis in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017;**23**(1):e43-e46.
108. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. *Haemophilia* 2016;**22**(3):342-8.
109. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;**103**(7):2467-73.
110. Monahan PE, Baker JR, Riske B, Soucie JM. Physical functioning in boys with hemophilia in the U.S. *Am J Prev Med* 2011;**41**(6 Suppl 4):S360-8.
111. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007;**13**(5):606-12.
112. Leissingner C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2011;**365**(18):1684-92.
113. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014;**20**(1):65-72.
114. Valentino LA. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2010;**16**(2):263-71.
115. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2007;**5**(9):1904-13.

116. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, et al. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. *Thromb Res* 2012;**130**(6):864-70.
117. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V, et al. When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered? *Haemophilia* 2011;**17**(5):e849-57.
118. Lopez-Fernandez MF, Altisent Roca C, Alvarez-Roman MT, et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2016;**115**(5):872-95.
119. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;**377**(9):809-818.
120. Young G, Sidonio RF, Liesner R, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. *Blood* 2017;**130**:85.
121. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003;**102**(7):2358-63.
122. Lindvall K, von Mackensen S, Elmstahl S, et al. Increased burden on caregivers of having a child with haemophilia complicated by inhibitors. *Pediatr Blood Cancer* 2014;**61**(4):706-11.
123. Tjonnfjord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: the updated Norwegian experience. *Haemophilia* 2004;**10 Suppl 2**:41-5.
124. Ullman M, Hoots WK. Assessing the costs for clinical care of patients with high-responding factor VIII and IX inhibitors. *Haemophilia* 2006;**12 Suppl 6**:74-9; discussion 79-80.
125. Quintana-Molina M, Martinez-Bahamonde F, Gonzalez-Garcia E, et al. Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience. *Haemophilia* 2004;**10 Suppl 2**:30-40.
126. DiMichele DM. Inhibitors in childhood hemophilia A: genetic and treatment-related risk factors for development and eradication. *Pediatr Blood Cancer* 2013;**60 Suppl 1**:S30-3.
127. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia* 2019.
128. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis* 2018;**13**(1):66.
129. Schep SJ, Schutgens REG, Fischer K, Boes ML. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Rev* 2018;**32**(4):326-338.
130. Gilles JG. Role of anti-idiotypic antibodies in immune tolerance induction. *Haemophilia* 2012;**16**(102):80-3.
131. Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, van den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995;**86**(3):983-8.
132. Mancuso ME, Fischer K, Santagostino E, et al. Risk Factors for the Progression from Low to High Titres in 260 Children with Severe Haemophilia A and Newly Developed Inhibitors. *Thromb Haemost* 2017;**117**(12):2274-2282.
133. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977;**2**(8044):933.
134. Collins PW, Mathias M, Hanley J, et al. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(5):787-94.
135. Mariani G, Ghirardini A, Bellocco R. Immune tolerance in hemophilia-principal results from the International Registry. Report of the factor VIII and IX Subcommittee. *Thromb Haemost* 1994;**72**(1):155-8.
136. DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002;**87**(1):52-7.
137. Lenk H. The German Registry of immune tolerance treatment in hemophilia--1999 update. *Haematologica* 2000;**85**(10 Suppl):45-7.
138. Haya S, Lopez MF, Aznar JA, Batlle J. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia* 2001;**7**(2):154-9.

139. Dimichele D. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. *Haemophilia* 2009;**15**(1):320-8.
140. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(11):1809-15.
141. Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;**119**(6):1335-44.
142. Callaghan MU, Rajpurkar M, Chitlur M, Warriar I, Lusher J. Immune tolerance induction in 31 children with haemophilia A: is ITI less successful in African Americans? *Haemophilia* 2011;**17**(3):483-9.
143. Oldenburg J, Jimenez-Yuste V, Peiro-Jordan R, Aledort LM, Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014;**20**(1):83-91.
144. Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, Mathew P, Meeks SL, Reiss UM. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and inhibitors. *Haemophilia* 2015;**21**(5):559-67.
145. Barnes C, Brown SA, Curtin J, Dunkley S. When is enough...enough? Developing consensus of definition of failure of immune tolerance induction in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2014;**20**(4):e275-9.
146. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol* 2014;**165**(5):600-8.
147. Escuriola Ettingshausen C, Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014;**20**(3):333-9.
148. Meeks SL, Chapman RL, Kempton C, Dunn AL. Late immune tolerance induction in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2013;**19**(3):445-8.
149. Benson G, Auerswald G, Elezovic I, et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. *Eur J Haematol* 2012;**88**(5):371-9.
150. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998;**79**(4):762-6.
151. van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP, et al. Inhibitors in nonsevere haemophilia A: outcome and eradication strategies. *Thromb Haemost* 2015;**114**(1):46-55.
152. Antun A, Monahan PE, Manco-Johnson MJ, et al. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015;**13**(11):1980-8.
153. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia* 2018;**24**(2):186-197.
154. Adamkewicz JI, Schmitt C, Asikanius E. Factor VIII (FVIII) inhibitor testing using a validated chromogenic Bethesda assay (CBA) in HAVEN 1 (BH29884), a phase 3 trial of emicizumab in persons with hemophilia A (PwHA) with inhibitors. *RPTH* 2017;**1**((Suppl 1)):724-725.
155. Lasne D, Pouplard C, Nougier C, et al. Factor VIII assays in treated hemophilia A patients. *Ann Biol Clin (Paris)* 2018;**77**(1):53-65.
156. Pouplard C, Jeanpierre E, Lasne D, et al. Factor IX assays in treated hemophilia B patients. *Ann Biol Clin (Paris)* 2018;**77**(1):41-52.
157. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol* 2018;**40 Suppl 1**:21-29.
158. Caron C, Dautzenberg MD, Delahousse B, et al. A blinded in vitro study with Refacto mock plasma samples: similar FVIII results between the chromogenic assay and a one-stage assay when using a higher cephalin dilution. *Haemophilia* 2002;**8**(5):639-43.
159. Dawson NJ, Kemball-Cook G, Barrowcliffe TW. Assay discrepancies with highly purified factor VIII concentrates. *Haemostasis* 1989;**19**(3):131-7.
160. Kitchen S, Gray E, Mertens K. Monitoring of modified factor VIII and IX products. *Haemophilia* 2014;**20 Suppl 4**:36-42.
161. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, Kitchen S, Walker ID, Preston FE. Laboratory performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia* 2009;**15**(2):571-7.

162. Kitchen S, Kershaw G, Tiefenbacher S. Recombinant to modified factor VIII and factor IX - chromogenic and one-stage assays issues. *Haemophilia* 2016;**22 Suppl 5**:72-7.
163. Mikaelsson M, Oswaldsson U. Assaying the circulating factor VIII activity in hemophilia A patients treated with recombinant factor VIII products. *Semin Thromb Hemost* 2002;**28**(3):257-64.
164. Pouplard C, Ternisien C, Desconclois C, Lasne D, Aillaud MF, Caron C. Discrepancies between one stage assay and chromogenic substrate assay in patients treated with recombinant or plasma-derived FVIII and usefulness of a specific standard in ReFacto AF((R)) -treated patients. *Haemophilia* 2016;**22**(2):e101-e103.
165. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost* 2002;**28**(3):247-56.
166. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost* 2013;**11**(5):988-9.
167. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia* 2014;**20**(6):891-7.
168. Wilmot HV, Gray E. Potency estimates for recombinant factor IX in the one-stage clotting assay are influenced by more than just the choice of activated partial thromboplastin time reagent. *Haemophilia* 2018.
169. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, et al. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thromb Haemost* 2014;**112**(5):932-40.
170. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. *J Thromb Haemost* 2016;**14**(7):1428-35.
171. Hartmann R, Feenstra T, Valentino L, Dockal M, Scheiflinger F. In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost* 2018.
172. Dargaud Y, Lienhart A, Janbain M, Le Quellec S, Enjolras N, Negrier C. Use of thrombin generation assay to personalize treatment of breakthrough bleeds in a patient with hemophilia and inhibitors receiving prophylaxis with emicizumab. *Haematologica* 2018;**103**(4):e181-e183.
173. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**12**:CD011180.
174. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016;**388**(10040):187-97.
175. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia* 2017;**23**(2):207-214.
176. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005;**11**(5):452-8.
177. Miesbach W, Reitter-Pfoertner SE, Klamroth R, et al. Co-morbidities and bleeding in elderly patients with haemophilia-A survey of the German, Austrian and Swiss Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). *Haemophilia* 2017;**23**(5):721-727.
178. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S. Hemophilia B. Oct 2 Updated 2017 Jun 15; In/ Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews Internet. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2000.
179. Baeza C, Verheye JC, Crozet C, et al. Perception des signes précoces d'hémarthrose : vers une sémiologie personnelle issue des patients hémophiles sentinelles. *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ* 2014;**6**(2):20106
180. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006;**12 Suppl 3**:117-21.
181. Gilbert MS. Musculoskeletal manifestations of hemophilia. *Mt Sinai J Med* 1977;**44**(3):339-58.
182. Cockenpot E, Boutry N, Cotten A. L'hémophilie Chapitre 8 Imagerie musculosquelettique : pathologie générale, book 2 edition 2013 edited by : Anne Cotten.

183. Rodriguez-Merchan EC. Articular Bleeding in Hemophilia. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2016;**16**(1):21-24.
184. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia* 2013;**19**(5):790-8.
185. Marcos Prieto HM, Pinero Perez C, Bastida Bermejo JM, et al. Intramural hematoma of the small intestine in a patient with severe hemophilia A. Case report and review of the literature. *J Gastrointest Dig Syst* 2015;**5**:6:1-5.
186. Jarry J, Biscay D, Lepront D, Rullier A, Midy D. Spontaneous intramural haematoma of the sigmoid colon causing acute intestinal obstruction in a haemophiliac: report of a case. *Haemophilia* 2008;**14**(2):383-4.
187. Girolami A, Vettore S, Ruzzon E, Marinis GB, Fabris F. Rare and unusual bleeding manifestations in congenital bleeding disorders: an annotated review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;**18**(2):121-7.
188. Mazulis A, Lakha A, Qazi B, Shapiro A. Delayed Presentation of Splenic Rupture After Endoscopy in a Patient With Hemophilia A: Case Report and Review of the Literature. *ACG Case Rep J* 2014;**1**(4):175-7.
189. Badawy SM, Rossoff J, Yallapragada S, Liem RI, Sharathkumar AA. Successful medical management of a neonate with spontaneous splenic rupture and severe hemophilia A. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;**10**(1):29-32.
190. Singla S, Keller D, Thirunavukarasu P, et al. Splenic injury during colonoscopy--a complication that warrants urgent attention. *J Gastrointest Surg* 2012;**16**(6):1225-34.
191. Zhai J, Weng X, Zhang B, Liu Y, Gao P, Bian YY. Surgical Treatment for Hemophilic Pseudotumor: Twenty-three Cases with an Average Follow-up of 5 Years. *J Bone Joint Surg Am* 2017;**99**(11):947-953.
192. Lim MY, Nielsen B, Ma A, Key NS. Clinical features and management of haemophilic pseudotumours: a single US centre experience over a 30-year period. *Haemophilia* 2017;**20**(1):e58-62.
193. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;**15**(2):448-57.
194. Caviglia H, Candela M, Landro ME, Douglas Price AL, Neme D, Galatro GA. Haemophilia pseudotumours in patients with inhibitors. *Haemophilia* 2015;**21**(5):681-5.
195. Panotopoulos J, Ay C, Trieb K, et al. Surgical treatment of the haemophilic pseudotumour: a single centre experience. *Int Orthop* 2012;**36**(10):2157-62.
196. Payal V, Sharma P, Goyal V, Jora R, Parakh M, Payal D. Clinical profile of hemophilia patients in Jodhpur Region. *Asian J Transfus Sci* 2016;**10**(1):101-4.
197. Kamhieh Y, Fox H. Tranexamic acid in epistaxis: a systematic review. *Clin Otolaryngol* 2016;**41**(6):771-776.
198. Record S. Practice Guideline: Epistaxis in Children. *J Pediatr Health Care* 2015;**29**(5):484-8.
199. Bequignon E, Verillaud B, Robard L, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). First-line treatment of epistaxis in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;**134**(3):185-189.
200. Verillaud B, Robard L, Michel J, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Second-line treatment of epistaxis in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;**134**(3):191-193.
201. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. *Indian J Dent Res* 2011;**22**(3):454-61.
202. Nishioka GJ, Van Sickels JE, Tilson HB. Hemophilic arthropathy of the temporomandibular joint: review of the literature, a case report, and discussion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;**65**(2):145-50.
203. Sonis AL, Musselman RJ. Oral bleeding in classic hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;**53**(4):363-6.
204. Kaneda T, Shikimori M, Watanabe I, et al. The importance of local hemostatic procedures in dental extractions and oral mucosal bleeding of hemophiliac patients. *Int J Oral Surg* 1981;**10**(4):266-71.
205. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;**13**(3):279-86.

206. Choe BH, Kim JY, Lee JH, et al. Upper gastrointestinal bleeding in children with haemophilia: a clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Haemophilia* 2010;**16**(2):277-80.
207. Pickles CW, Biss T, Bitar R. Gastrointestinal Bleeding in Children With Hemophilia A. *Clin Pediatr (Phila)* 2018;**57**(7):854-856.
208. Garcia Pagan JC, Pique JM, Monteagudo J, Feu F, Rives A. [Massive lower gastrointestinal hemorrhage caused by cytomegalovirus colitis in a hemophiliac patient with acquired immunodeficiency syndrome]. *Med Clin (Barc)* 1988;**91**(19):741-3.
209. Pauly MP, Watson-Williams E, Trudeau WL. Intussusception presenting with lower gastrointestinal hemorrhage in a hemophiliac. *Gastrointest Endosc* 1987;**33**(2):115-8.
210. Schulman S, Rehnberg AS, Hein M, Hegedus O, Lindmarker P, Hellstrom PM. *Helicobacter pylori* causes gastrointestinal hemorrhage in patients with congenital bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2003;**89**(4):741-6.
211. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;**16**(4):683-5.
212. Holme PA, Combescure C, Tait RC, Berntorp E, Rauchensteiner S, de Moerloose P. Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia - a cross-sectional study in Europe. *Haemophilia* 2016;**22**(2):248-255.
213. Washino S, Hirai M, Kobayashi Y, Saito K, Miyagawa T. Heavy hematuria requiring cystectomy in a patient with hemophilia A: a case report and literature review. *BMC Urol* 2015;**15**:84.
214. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 2000;**96**(2):437-42.
215. Nuss R, Soucie JM, Evatt B. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am J Hematol* 2001;**68**(1):37-42.
216. Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006;**4**(3):510-6.
217. Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Korholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs--a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr* 1999;**158 Suppl 3**:S162-5.
218. Ghosh K, Nair AP, Jijina F, Madkaikar M, Shetty S, Mohanty D. Intracranial haemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. *Haemophilia* 2005;**11**(5):459-62.
219. Yoffe G, Buchanan GR. Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. *J Pediatr* 1988;**113**(2):333-6.
220. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;**140**(4):378-84.
221. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;**21**(4):289-95.
222. Revel-Vilk S, Golomb MR, Achonu C, et al. Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr* 2004;**144**(4):490-5.
223. Ahn DK, Jung WS, Lee JI. Hemophilia A in a Senior Patient: A Case Report of Spinal Epidural Hematoma as First Presentation. *Asian Spine J* 2015;**9**(3):452-5.
224. Babayev R, Eksi MS. Spontaneous thoracic epidural hematoma: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 2016;**32**(1):181-7.
225. Erkutlu I, Bay A, Aktekin E. Conservative management of an acute spinal epidural hemorrhage in a child with hemophilia a with inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;**27**(8):930-932.
226. Oymak Y, Muminoglu N, Ay Y, et al. Torticollis in a haemophilic infant with inhibitor: a case of spinal epidural haematoma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;**27**(5):576-9.
227. Girolami A, Scarparo P, Candeo N, Sartori R, Scandellari R, Girolami B. Hemospermia in patients with congenital coagulation disorders: a study of three cases. *Acta Haematol* 2009;**121**(1):42-6.
228. Suh Y, Gandhi J, Joshi G, et al. Etiologic classification, evaluation, and management of hematospermia. *Transl Androl Urol* 2017;**6**(5):959-972.
229. Danaee A, Patil J, Amaya L, Alamelu J. Traumatic hyphaema in a patient with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2014;**20**(4):e352-4.
230. Kasai H, Terada J, Hoshi H, et al. Repeated Diffuse Alveolar Hemorrhage in a Patient with Hemophilia B. *Intern Med* 2017;**56**(4):425-428.

231. Caviglia H, Landro ME, Galatro G, Candela M, Neme D. Epidemiology of fractures in patients with haemophilia. *Injury* 2015;**46**(10):1885-90.
232. Ahmed A, Kozek-Langenecker S, Mullier F, Pavord S, Hermans C. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Patients with preexisting coagulation disorders and after severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol* 2018;**35**(2):96-107.
233. Nice guidelines 2016 (Nationale Institute for health and care excellence) Routine preoperative tests for elective surgery. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng45>.
234. Solimeno LP, Escobar MA, Krassova S, Seremetis S. Major and Minor Classifications for Surgery in People With Hemophilia: A Literature Review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;**24**(4):549-559.
235. Dargaud Y, Lienhart A, Negrier C. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery. *Blood* 2010;**116**(25):5734-7.
236. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia* 2018;**24**(5):693-702.
237. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995;**74**(6):1402-6.
238. Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. [Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis : decisions on the brink of minimum evidence?]. *Anaesthesist* 2011;**60**(12):1126-34.
239. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008;**14**(1):56-64.
240. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006;**12**(4):301-36.
241. Kadir RA, Economides DL, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;**104**(7):803-10.
242. Kadir RA. Women and inherited bleeding disorders: pregnancy and delivery. *Semin Hematol* 1999;**36**(3 Suppl 4):28-35.
243. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;**15**(2):501-8.
244. McMillan CW, Webster WP, Roberts HR, Blythe WB. Continuous intravenous infusion of factor VIII in classic haemophilia. *Br J Haematol* 1970;**18**(6):659-67.
245. Negrier C, Menart C, Attali O, et al. Evaluation of coagulation equilibrium at baseline and during factor VIII and factor IX replacement in haemophiliacs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;**9** Suppl 1:S135-41.
246. Chowdary P, Dasani H, Jones JA, et al. Recombinant factor IX (BeneFix) by adjusted continuous infusion: a study of stability, sterility and clinical experience. *Haemophilia* 2001;**7**(2):140-5.
247. Hoots WK, Leissing C, Stabler S, et al. Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. *Haemophilia* 2003;**9**(2):164-72.
248. 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.
249. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation factors. *Haemophilia* 2002;**8**(3):170-7.
250. Schulman S. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in hemophilic patients with inhibitors: safety, monitoring, and cost effectiveness. *Semin Thromb Hemost* 2000;**26**(4):421-4.
251. Kremer Hovinga ICL, Schutgens REG, van der Valk PR, van Vulpen LFD, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K. Continuous infusion of extended half-life factor VIII (efmoroctocog alpha) for surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018;**24**(4):e280-e283.
252. Montroy J, Hutton B, Moodley P, et al. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2018.
253. Gerstein NS, Brierley JK, Windsor J, et al. Antifibrinolytic Agents in Cardiac and Noncardiac Surgery: A Comprehensive Overview and Update. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;**31**(6):2183-2205.
254. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(11):CD006640.

255. Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Systematic review and meta-analyses of tranexamic acid use for bleeding reduction in prostate surgery. *J Clin Anesth* 2018;**48**:32-38.
256. SFCO. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale - Recommandations. Juillet 2015. <http://www.societechirurgicale.com>.
257. Escobar M, Maahs J, Hellman E, et al. Multidisciplinary management of patients with haemophilia with inhibitors undergoing surgery in the United States: perspectives and best practices derived from experienced treatment centres. *Haemophilia* 2012;**18**(6):971-81.
258. 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.
259. Mingot-Castellano ME, Alvarez-Roman MT, Lopez-Fernandez MF, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *Eur J Haematol* 2016;**96**(5):461-74.
260. Valentino LA, Holme PA. Should anti-inhibitor coagulant complex and tranexamic acid be used concomitantly? *Haemophilia* 2015;**21**(6):709-14.
261. Perez Botero J, Spoon DB, Patnaik MS, Ashrani AA, Trousdale RT, Pruthi RK. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res* 2015;**135**(1):109-13.
262. Afshari A, Fenger-Eriksen C, Monreal M, Verhamme P. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol* 2018;**35**(2):112-115.
263. Garcia Sanchez P, Molina Gutierrez MA, Martin Sanchez J, et al. Head trauma in the haemophilic child and management in a paediatric emergency department: Descriptive study. *Haemophilia* 2018;**24**(4):e187-e193.
264. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;**105**(4):1109-13.
265. Hochart A, Falaise C, Huguenin Y, Meunier S. Intramuscular vaccination of haemophiliacs: Is it really a risk for bleeding? *Haemophilia* 2019.
266. Pfrepper C, Krause M, Sigl-Kraetzig M, Konigs C, Wendisch J, Olivieri M. Vaccination in patients with haemophilia-Results from an online survey among haemophilia treatment centres in Germany. *Haemophilia* 2019;**25**(4):e304-e306.
267. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007;**110**(3):815-25.
268. Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The ageing patient with haemophilia. *Eur J Haematol* 2015;**94 Suppl 77**:17-22.
269. Wang JD. Comorbidities of cardiovascular disease and cancer in hemophilia patients. *Thromb J* 2016;**14**(Suppl 1):34.
270. Schutgens REG, Voskuil M, Mauser-Bunschoten EP. Management of cardiovascular disease in aging persons with haemophilia. *Hamostaseologie* 2017;**37**(3):196-201.
271. Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;**79**(1):36-42.
272. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;**75**(4):525-30.
273. Franchini M, Mannucci PM. Management of Hemophilia in Older Patients. *Drugs Aging* 2017;**34**(12):881-889.
274. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2012;**10**(1):30-7.
275. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med* 2010;**68**(5):207-14.
276. Minuk L, Jackson S, Iorio A, et al. Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia* 2015;**21**(6):736-41.

277. Fransen van de Putte DE, Fischer K, Pulles AE, et al. Non-fatal cardiovascular disease, malignancies, and other co-morbidity in adult haemophilia patients. *Thromb Res* 2012;**130**(2):157-62.
278. Wang JD, Chan WC, Fu YC, et al. Prevalence and risk factors of atherothrombotic events among 1054 hemophilia patients: a population-based analysis. *Thromb Res* 2015;**135**(3):502-7.
279. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;**89**(2):197-206.
280. Sood SL, Cheng D, Shapiro A. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood* 2014;**124**(21):Abstract 2863.
281. Sousos N, Gavriilaki E, Vakalopoulou S, Garipidou V. Understanding cardiovascular risk in hemophilia: A step towards prevention and management. *Thromb Res* 2016;**140**:14-21.
282. Berger K, Schopohl D, Lowe G, et al. How to compare cardiovascular disease and risk factors in elderly patients with haemophilia with the general population. *Haemophilia* 2016;**22**(5):e406-16.
283. Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, et al. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2012;**108**(4):750-5.
284. Wong TE, Majumdar S, Adams E, et al. Overweight and obesity in hemophilia: a systematic review of the literature. *Am J Prev Med* 2011;**41**(6 Suppl 4):S369-75.
285. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;**2015**:41-7.
286. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* 2009;**114**(26):5256-63.
287. de Raucourt E, Roussel-Robert V, Zetterberg E. Prevention and Treatment of atherosclerosis in haemophilia - How to balance risk of bleeding with risk of ischaemic events. *Eur J Haematol* 2015;**94** (Suppl 77):23-29.
288. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**(2):119-177.
289. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;**37**(3):267-315.
290. Staritz P, de Moerloose P, Schutgens R, Dolan G. Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute coronary syndromes to people with haemophilia - an assessment by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2013;**19**(6):833-40.
291. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation* 2017;**136**(20):1908-1919.
292. Cayla G, Morange PE, Chambost H, Schved JF. Management of cardiovascular disease in haemophilia. *Thromb Res* 2013;**132**(1):8-14.
293. Schutgens RE, Tuinenburg A, Roosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;**15**(4):952-8.
294. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;**385**(9986):2465-76.
295. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015;**373**(21):2038-47.
296. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2017;**391**(10115):41-50.
297. Fefer P, Gannot S, Lubetsky A, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with haemophilia presenting with acute coronary syndrome: an interventional dilemma: case series, review of the literature, and tips for management. *J Thromb Thrombolysis* 2013;**35**(2):271-8.

298. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia* 2014;**20**(5):682-6.
299. Schutgens RE, Tuinenburg A, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP. Anticoagulation therapy in haemophilia. Managing the unknown. *Hamostaseologie* 2013;**33**(4):299-304.
300. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;**37**(38):2893-2962.
301. Schutgens RE, van der Heijden JF, Mauser-Bunschoten EP, Mannucci PM. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood* 2016;**128**(20):2471-2474.
302. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol* 2016;**53**(1):35-9.
303. Ferraris VA, Boral LI, Cohen AJ, Smyth SS, White GC, 2nd. Consensus review of the treatment of cardiovascular disease in people with hemophilia A and B. *Cardiol Rev* 2015;**23**(2):53-68.
304. Konkle BA, Kessler C, Aledort L, et al. Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. *Haemophilia* 2009;**15**(6):1197-209.
305. Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Fasoli G, Gamba G, Dal Canton A. Renal diseases in haemophilic patients: pathogenesis and clinical management. *Eur J Haematol* 2013;**91**(4):287-94.
306. Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Kaya H, Coskun U. Tranexamic-acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**(1):189-90.
307. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with severe hemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(5):780-6.
308. Iannone M, Pennick L, Tom A, et al. Prevalence of depression in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2012;**18**(6):868-74.
309. Khleif AA, Rodriguez N, Brown D, Escobar MA. Multiple Comorbid Conditions among Middle-Aged and Elderly Hemophilia Patients: Prevalence Estimates and Implications for Future Care. *J Aging Res* 2011;**2011**:985703.
310. Jackson SC, Yang M, Minuk L, et al. Prophylaxis in older Canadian adults with hemophilia A: lessons and more questions. *BMC Hematol* 2015;**15**:4.
311. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood* 2016;**128**(2):178-84.
312. Hermans C, Hammer F, Lobet S, Lambert C. Further evidence of the very low risk of subclinical deep vein thrombosis among patient with haemophilia undergoing major orthopaedic surgery. *Haemophilia* 2014;**20** (Suppl 3):62.
313. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res* 2014;**134** Suppl 1:S48-52.
314. Mannucci PM, Iacobelli M. Progress in the contemporary management of hemophilia: The new issue of patient aging. *Eur J Intern Med* 2017;**43**:16-21.
315. Astermark J, Makris M, Mauser-Bunschoten E, et al. Malignant disease in the haemophilic population: moving towards a management consensus? *Haemophilia* 2012;**18**(5):664-71.
316. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev* 2009;**35**(4):374-7.
317. Biron-Andreani C, de Moerloose P, D'Oiron R, Chambost H, Schved JF, Hermans C. Cancer detection and management in patients with haemophilia: a retrospective European multicentre study. *Haemophilia* 2014;**20**(1):78-82.
318. Rogenhofer S, Hauser S, Breuer A, et al. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: a retrospective study with matched pairs analysis. *World J Urol* 2013;**31**(3):703-7.
319. Morfini M, Benson G, Jimenez-Yuste V, et al. Tailoring care to haemophilia patients' needs: which specialty and when? *Blood Transfus* 2015;**13**(4):644-50.
320. Dunn AL. Malignancy in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2010;**16**(3):427-36.
321. Tagliaferri A, Di Perna C, Santoro C, et al. Cancers in patients with hemophilia: a retrospective study from the Italian Association of Hemophilia Centers. *J Thromb Haemost* 2012;**10**(1):90-5.

322. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost* 2009;**7**(6):976-82.
323. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1962;**14**:135-48.
324. Kessler L, Adams R, Mighion L, Walther S, Ganguly A. Prenatal diagnosis in haemophilia A: experience of the genetic diagnostic laboratory. *Haemophilia* 2014;**20**(6):e384-91.
325. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;**30**(4):447-56.
326. Labarque V, Perinparajah V, Bouskill V, et al. Utility of factor VIII and factor VIII to von Willebrand factor ratio in identifying 277 unselected carriers of hemophilia A. *Am J Hematol* 2017;**92**(6):E94-E96.
327. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;**108**(1):52-6.
328. Kasper CK, Lin JC. How many carriers are there? *Haemophilia* 2010;**16**(5):842.
329. Staber J, Croteau SE, Davis J, Grabowski EF, Kouides P, Sidonio RF, Jr. The spectrum of bleeding in women and girls with haemophilia B. *Haemophilia* 2017;**24**(2):180-185.
330. Mauser Bunschoten EP, van Houwelingen JC, Sjamsoedin Visser EJ, van Dijken PJ, Kok AJ, Sixma JJ. Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. *Thromb Haemost* 1988;**59**(3):349-52.
331. Olsson A, Hellgren M, Berntorp E, Ljung R, Baghaei F. Clotting factor level is not a good predictor of bleeding in carriers of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;**25**(5):471-5.
332. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2011;**17**(2):246-51.
333. Ay C, Thom K, Abu-Hamdeh F, et al. Determinants of factor VIII plasma levels in carriers of haemophilia A and in control women. *Haemophilia* 2010;**16**(1):111-7.
334. Sharathkumar A, Hardesty B, Greist A, et al. Variability in bleeding phenotype in Amish carriers of haemophilia B with the 31008 C->T mutation. *Haemophilia* 2009;**15**(1):91-100.
335. Sidonio RF, Mili FD, Li T, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *Am J Hematol* 2014;**89**(8):831-6.
336. Gilbert L, Rollins L, Hilmes M, et al. Haemophilia A carriers demonstrate pathological and radiological evidence of structural joint changes. *Haemophilia* 2014;**20**(6):e426-9.
337. Halimeh S, Rott H, Kappert G. PBAC score: an easy-to-use tool to predict coagulation disorders in women with idiopathic heavy menstrual bleeding. *Haemophilia*; **22**(3):e217-20.
338. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;**105**(8):3382.
339. Sramek A, Kriek M, Rosendaal FR. Decreased mortality of ischaemic heart disease among carriers of haemophilia. *Lancet* 2003;**362**(9381):351-4.
340. Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, Debaun MR, Sidonio RF. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia* 2015;**21**(6):761-5.
341. Young JE, Grabell J, Tuttle A, et al. Evaluation of the self-administered bleeding assessment tool (Self-BAT) in haemophilia carriers and correlations with quality of life. *Haemophilia* 2017;**23**(6):e536-e538.
342. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011;**17**(6):952-6.
343. Rijnders RJ, Van Der Luit RB, Peters ED, et al. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;**23**(13):1042-4.
344. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999;**341**(23):1709-14.
345. Kulkarni R, Lusher JM, Henry RC, Kallen DJ. Current practices regarding newborn intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council. *Haemophilia* 1999;**5**(6):410-5.
346. Ljung R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery. *Haemophilia* 2010;**16**(3):415-9.

347. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr* 1994;**83**(6):609-11.
348. Andersson NG, Chalmers EA, Kenet G, Ljung R, Makiperna A, Chambost H. Mode of delivery in hemophilia: Vaginal delivery and cesarean section carry similar risks for intracranial hemorrhages and major bleeds. *Haematologica* 2019.
349. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;**18**(1):25-33.
350. Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol* 2011;**154**(2):208-15.
351. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001;**112**(2):264-74.
352. Chalmers EA, Williams MD, Richards M, et al. Management of neonates with inherited bleeding disorders--a survey of current UK practice. *Haemophilia* 2005;**11**(2):186-7.
353. Buchanan GR. Factor concentrate prophylaxis for neonates with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;**21**(4):254-6.
354. Michaud JL, Rivard GE, Chessex P. Intracranial hemorrhage in a newborn with hemophilia following elective cesarean section. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;**13**(4):473-5.
355. Smith AR, Leonard N, Kurth MH. Intracranial hemorrhage in newborns with hemophilia: the role of screening radiologic studies in the first 7 days of life. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;**30**(1):81-4.
356. Gelbart B, Barnes C. Severe haemophilia and extreme prematurity--a case report. *Haemophilia* 2009;**15**(1):352-4.
357. Kraft KE, Verlaak R, van Heijst AF, Novakova I, Brons PP. Management of haemophilia in three premature infants. *Haemophilia* 2008;**14**(2):378-80.
358. d'Ivernois JF, Gagnayre R. Apprendre à éduquer le patient - Approche pédagogique. *Collection "Education du Patient", Maloine, Paris* 2004.
359. Raynal F, Rieunier A. Pédagogie ; dictionnaire des concepts clés - ESF ed. 1997.
360. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601290/structuration-dun-programme-deducation-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques.
361. Wintz L, Sannie T, Aycaguer S, et al. Patient resources in the therapeutic education of haemophiliacs in France: their skills and roles as defined by consensus of a working group. *Haemophilia* 2010;**16**(3):447-54.
362. <http://www.the3p.fr>.
363. Geerts E, van de Wiel H, Tamminga R. A pilot study on the effects of the transition of paediatric to adult health care in patients with haemophilia and in their parents: patient and parent worries, parental illness-related distress and health-related Quality of Life. *Haemophilia* 2008;**14**(5):1007-13.
364. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol* 2015;**90** Suppl 2:S3-10.
365. Berube S, Mouillard F, Amesse C, Sultan S. Motivational techniques to improve self-care in hemophilia: the need to support autonomy in children. *BMC Pediatr* 2016;**16**:4.
366. van Os SB, Troop NA, Sullivan KR, Hart DP. Adherence to Prophylaxis in Adolescents and Young Adults with Severe Haemophilia: A Quantitative Study with Patients. *PLoS One* 2017;**12**(1):e0169880.
367. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia* 2016;**22**(4):e245-50.
368. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia* 2014;**20**(6):784-93.
369. Brand B, Dunn S, Kulkarni R. Challenges in the management of haemophilia on transition from adolescence to adulthood. *Eur J Haematol* 2015;**95** Suppl 81:30-5.
370. Simmons GM, Frick N, Wang A, Miller ME, Fragueiro D. Identifying information needs among children and teens living with haemophilia. *Haemophilia* 2013;**20**(1):1-8.
371. Schrijvers L, Beijleveld-Van der Zande M, Peters M, et al. Achieving self-management of prophylactic treatment in adolescents: The case of haemophilia. *Patient Educ Couns* 2016;**99**(7):1179-1183.

372. Lindvall K, Colstrup L, Wollter IM, et al. Compliance with treatment and understanding of own disease in patients with severe and moderate haemophilia. *Haemophilia* 2006;**12**(1):47-51.
373. Quon D, Reding M, Guelcher C, et al. Unmet needs in the transition to adulthood: 18- to 30-year-old people with hemophilia. *Am J Hematol* 2015;**90** Suppl 2:S17-22.
374. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, et al. Challenges in transition to adulthood for young adult patients with hemophilia: Quantifying the psychosocial issues and developing solutions. *Am J Hematol* 2015;**90** Suppl 2:S1-2.
375. Young G. From boy to man: recommendations for the transition process in haemophilia. *Haemophilia* 2012;**18** Suppl 5:27-32.
376. Durieu I. La transition de la pédiatrie en médecine adulte : un défi à réussir. *Rev Med Int* 2013;**343**(3):174-176.
377. Miljkovitch R, Morange-Majoux F, Sander E. Psychologie du développement. *Elsevier Masson* 2017.
378. McLaughlin JM, Munn JE, Anderson TL, Lambing A, Tortella B, Witkop ML. Predictors of quality of life among adolescents and young adults with a bleeding disorder. *Health Qual Life Outcomes* 2017;**15**(1):67.
379. Howell C, Scott K, Patel DR. Sports participation recommendations for patients with bleeding disorders. *Transl Pediatr* 2017;**6**(3):174-180.
380. Timmer MA, Gouw SC, Feldman BM, et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: A systematic review of commonly used instruments. *Haemophilia* 2018;**24**(2):e33-e49.
381. Runkel B, Hilberg T. Follow-up of a 6-month Programmed Sports Therapy (PST) in patients with haemophilia. *Hamostaseologie* 2017;**37**(S 01):S9-S14.
382. Hilberg T. Programmed Sports Therapy (PST) in People with Haemophilia (PwH) "Sports Therapy Model for Rare Diseases". *Orphanet J Rare Dis* 2018;**13**(1):38.
383. Kumar R, Bouskill V, Schneiderman JE, et al. Impact of aerobic exercise on haemostatic indices in paediatric patients with haemophilia. *Thromb Haemost* 2016;**115**(6):1120-8.
384. Sport, santé bien être : Le site du ministère des Sports www.sports.gouv.fr/pratiques-sportives/sante-bien-etre/Donnees-scientifiques/.
385. How Much Physical Activity Do Adults Need? Centers for Disease Control and Prevention ; <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/adults/index.htm>.
386. Blanc P. La scolarisation des enfants handicapés. Rapport au Président de la république. 2011.
387. Pompili B. Rapport sur l'école inclusive. 2015.
388. Taras H, Potts-Datema W. Chronic Health Conditions and Student Performance at School. *Journal of School Health* 2005;**75**(7):255-266.
389. Shapiro AD, Donfield SM, Lynn HS, et al. Defining the impact of hemophilia: the Academic Achievement in Children with Hemophilia Study. *Pediatrics* 2001;**108**(6):E105.
390. Dinet J. Effet de l'hémophilie sur la perception des risques liés aux activités de plein air à l'âge scolaire. *Enfance* 2015;**2**(2):199-223.
391. Abali O, Zulfikar OB, Karakoc Demirkaya S, Ayaydin H, Kircelli F, Duman M. An examination of the symptoms of anxiety and parental attitude in children with hemophilia. *Turk J Med Sci* 2014;**44**(6):1087-90.
392. Desombre C, Anegmar S, Delelis G. Stereotype threat among students with disabilities: the importance of the evaluative context on their cognitive performance. *European Journal of Psychology of Education* 2017;**33**(2):201-214.
393. Louvet E, Rohmer O. Les travailleurs handicapés sont-ils perçus comme des travailleurs compétents ? . *Psychologie du Travail et des Organisations* 2000;**16**:47-62.
394. Kinnig T, Chauvin B, Desombre C, Brasselet C, Rohmer O. Comment les enseignants se représentent les élèves hémophiles ? Une clé d'entrée pour comprendre les difficultés à l'éducation inclusive. Communication orale présentée au 12ème Congrès International de Psychologie Sociale en Langue Française, Louvain-La-Neuve, Belgique. 2018.
395. Pajares F, Schunk DH. Self-beliefs and school success: self-efficacy, self-concept, and school achievement. Dans R. Riding & S. Rayner (dir.), *Perception* (239-266). Londres, Royaume-Uni : Ablex Publishing. 2001.

