

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HEMOPHILIE

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

2023



Sommaire

1 - Introduction	8
2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins	8
3 - Diagnostic et évaluation initiale	8
3.a Objectifs	8
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'HA	11
3.d.i.3.1 Diagnostic différentiel de l'HA	11
3.d.i.4 Diagnostic biologique de l'HB	12
3.d.i.4.1 Diagnostic différentiel de l'HB	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	14
4 - Prise en charge thérapeutique	15
4.a Objectifs	15
4.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
4.c Outils thérapeutiques	15
4.c.i Facteurs anti-hémophiliques	16
4.c.i.1 FVIII	16
4.c.i.2 FIX	19
4.c.ii Agents « by-passant »	21
4.c.iii Emicizumab	24
4.c.iv Traitements non spécifiques, traitements annexes	28
4.c.iv.1 AT	28
4.c.iv.2 Desmopressine	28
4.c.iv.3 Hémostatiques d'appoint	30
4.c.iv.4 Antalgiques	30
4.c.v Dispositif médical nécessaire à l'administration des médicaments	30
4.c.vi Kinésithérapie	31
4.d Complications des traitements	32
4.d.i Apparition d'inhibiteurs	32
4.d.ii Allergie	33
4.d.iii Syndrome néphrotique	33
4.d.iv Complications infectieuses	33

4.d.iv.1 Infection par le VIH	34
4.d.iv.2 Infection par le VHC	34
4.d.vi Microangiopathie thrombotique	34
4.e Modalités et suivi des traitements spécifiques	35
4.e.i Traitement à la demande	35
4.e.i.1 Hémophile A ou B sévère sans inhibiteur traité UNIQUEMENT par FVIII/FIX.	35
4.e.i.2 Hémophile A sévère sous traitement non substitutif (emicizumab)	37
4.e.i.3 Hémophile A ou B modéré à mineur	37
4.e.i.4 Hémophile A ou B avec inhibiteur	38
4.e.ii Prophylaxie	40
4.e.ii.1 Hémophile sévère sans inhibiteur	40
4.e.iii Tolérance immune	45
4.f Suivi biologique des traitements	49
4.f.i Surveillance biologique d'un patient hémophile traité	49
4.f.i.1 Hémophile A substitué	50
4.f.i.2 Hémophile B substitué	50
4.f.i.3 Hémophile A traités par emicizumab	50
4.f.i.4 Hémophile A et B traités par agents by-passants (hors association à l'emicizumab)	51
4.f.ii Dépistage et titrage d'un inhibiteur	51
4.f.iii Etudes pharmacocinétiques	52
5 - Suivi clinique	53
5.a Objectifs	53
5.b Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	53
5.c Rythme des visites	53
5.d Contenu des visites	54
5.d.i En pédiatrie	54
5.d.i.1 Suivi clinique	54
5.d.i.2 Suivi biologique	55
5.d.i.3 Education thérapeutique	55
5.d.ii Chez l'adulte	55
5.d.ii.1 Suivi clinique	55
5.d.ii.2 Suivi biologique	56
5.d.ii.3 Education thérapeutique	56
5.e Accidents hémorragiques	56
5.e.i Introduction	56
5.e.ii Comment prendre en charge un accident hémorragique ?	57
5.e.iii Hémarthroses et articulations cibles	57
5.e.iv Hématomes	58
5.e.iv.1 Hématomes superficiels	58
5.e.iv.2 Hématomes profonds	58
5.e.iv.2.a Hématomes musculaires	58
5.e.iv.2.b Hématomes abdominaux	60
5.e.iv.2.c Pseudotumeur	60
5.e.v Hémorragies muqueuses	61
5.e.v.1 Hématurie	61
5.e.v.2 Hémorragies du Système Nerveux Central	62
5.e.v.3 Autres localisations	62
5.f Chirurgie et acte invasif	63
5.f.i Généralités et évaluation des risques	63
5.f.ii Coordination de la prise en charge multidisciplinaire péri-opératoire	64
5.f.iii Classifications des gestes invasifs en fonction de leur risque hémorragique	65
5.f.iv L'anesthésie péri médullaire est-elle possible ?	65
5.f.v Chirurgie chez le patient présentant une hémophilie sans inhibiteur et sans emicizumab	66

5.f.v.1 Taux cibles de FVIII/IX	66
5.f.v.2 Traitements permettant de corriger les taux de FVIII/IX	66
5.f.v.3 Evaluation et surveillance péri- et post-opératoires	68
5.f.v.4 Traitements pro-hémostatiques associés	69
5.f.vi Chirurgie chez le patient présentant une HA avec inhibiteur sans emicizumab	70
5.f.vi.1 Le titre de l'inhibiteur est ≥ 5 UB	70
5.f.vi.2 Le titre de l'inhibiteur est < 5 UB	72
5.f.vii Chirurgie chez le patient présentant une hémophilie et recevant une prophylaxie par emicizumab	72
5.f.vii.1 Chirurgies à risque hémorragique élevé	73
5.f.vii.2 Chirurgie à risque hémorragique mineur	74
5.f.viii Chirurgie et risque de thrombose veineuse	75
6 - Situations cliniques particulières	77
6.a Population pédiatrique	77
6.a.i Circonstances diagnostiques	77
6.a.ii Annonce du diagnostic	78
6.a.iii Acquisition de la marche et début de la prophylaxie	78
6.a.iv Problèmes d'accès veineux	79
6.a.v La vaccination	80
6.a.vi Entrée à l'école et mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI)	80
6.a.vii Spécificité de l'éducation thérapeutique en pédiatrie	81
6.b Population gériatrique	81
6.b.i La maladie cardio-vasculaire	82
6.b.i.1 Epidémiologie et facteurs de risque	82
6.b.i.2 Prise en charge thérapeutique	83
6.b.i.2.1 Cas des syndromes coronariens aigus	84
6.b.i.2.2 Cas de l'angor stable	85
6.b.i.2.3 Cas du pontage coronarien	85
6.b.i.2.4 Cas de la fibrillation atriale	85
6.b.ii Maladie rénale	87
6.b.iii Autres comorbidités	87
6.b.iv Intérêt de la prophylaxie et risque iatrogène	88
6.b.v Autres risques	89
6.b.vi Inhibiteurs dans la population gériatrique	91
6.c Femmes et hémophilie	92
6.c.i Diagnostic génétique du statut de conductrice d'hémophilie	92
6.c.ii Manifestations hémorragiques	93
6.c.ii.1 Diagnostic d'hémophilie chez une conductrice d'hémophilie	93
6.c.ii.2 Phénotype hémorragique des conductrices d'hémophilie	93
6.c.ii.3 Types d'épisodes hémorragiques	94
6.c.ii.4 Saignements menstruels abondants	94
6.c.ii.5 Traitement et prévention des saignements chez les conductrices d'hémophilie	95
6.c.ii.6 Conductrices d'hémophilie et risque thrombotique	95
6.c.ii.7 Qualité de vie des conductrices d'hémophilie	95
6.c.iii Prise en charge obstétricale	96
6.c.iii.1 Le conseil génétique	96
6.c.iii.2 Evolution des taux de FVIII/IX durant la grossesse	97
6.c.iii.3 Prise en charge pluridisciplinaire	97
6.c.iii.3.1 Prise en charge de la mère	97
6.c.iii.3.2 Prise en charge de l'enfant	99
6.c.iii.3.3 Le post-partum	100
7 - Education thérapeutique et adaptation/aménagement du mode de vie	101
7.a Rôle de l'association de patients	101
7.b Education thérapeutique	101

7.c Période de transition enfant/adulte	103
7.d Les activités physiques et sportives	104
7.d.i Activités physiques	104
7.d.ii Activités sportives	105
7.e Insertion scolaire	106
7.f Perspectives	108
7.f.1 Les facteurs VIII et IX en développement	108
7.f.2 Les traitements non-substitutifs	108
7.f.3 La thérapie génique	109

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnelle
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
ABR	Annual Bleeding Rate – taux de saignement annualisé
ADA	Anti-drug antibody
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	AT
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CRC-MHR	Centre de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
CRH	Centre de Référence Hémophilie
CT-MHR	Centre de Traitement Maladies Hémorragiques Rares
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	FVIII
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
RCP	Réunion de Concertations Pluridisciplinaires
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
WFH	World Federation of Hemophilia

1 - Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée à un déficit en FVIII (facteur anti-hémophilique A) pour l'HA ou en FIX (facteur anti-hémophilique B) pour l'hémophile B. La transmission de l'hémophilie est récessive liée à l'X où les hommes sont atteints de la maladie et les femmes conductrices peuvent être symptomatiques ou non, avec des taux de FVIII/FIX inférieurs à 40 UI/dl (40 %)¹. La prévalence de la maladie est de 1/5 000 naissances de garçons pour l'HA et 1/30 000 naissances de garçons pour l'HB, 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 et caractérisés par des saignements récurrents. 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. Dans les formes les plus sévères, l'instauration d'un traitement préventif est systématiquement recommandée et doit être coordonnée par une structure du Centre de Référence de l'Hémophilie (CRH, CRC-MCH, CTH). 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 où tout médecin, quelle que soit sa spécialité, peut être amené à prendre en charge le patient et son traitement.

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. Des documents et outils pédagogiques complémentaires sont disponibles sur le site du CRH (www.hemophilie-crh.fr).

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. La prescription des médicaments hors AMM est systématiquement discutée, validée lors des RCP du CRH et tracée par l'Observation des Traitements de la filière MHEMO.

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. Une première version du PNDS HA été publiée en 2019 et est ici actualisée 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).

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)

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, des sites constitutifs et des Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR). Les Centres de Traitement de l'Hémophilie (CTH) 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 du CRH (www.hemophilie-crh.fr) et de la filière MHEMO (www.mhemo.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-MHR, CTH (pédiatre, interniste, hématologue),
- D'autres professionnels du CRH, CRC-MHR, CTH par exemple pharmacien, biologiste, infirmier(e) coordinateur(rice), kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire, psychomotricienne, enseignante en activité physique adaptée,
- Des professionnels libéraux : médecin traitant, infirmier(e) libéral(e), 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 les premiers accidents hémorragiques². Celui-ci est fait d'autant plus précocement que l'hémophilie est plus sévère ou qu'il existe une histoire familiale d'hémophilie³. Néanmoins, environ 30 % des cas sont associés à une néomutation, sans aucun antécédent familial.

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 sporadique³.

Des difficultés sont à relever :

1. Savoir quand prescrire un bilan d'hémostase devant une symptomatologie hémorragique ?

Il faut considérer le type de saignements, leur caractère répété et leur sévérité. Il faut également rechercher les antécédents hémorragiques familiaux⁴.

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. Le score hémorragique le plus utilisé est le score de l'ISTH-BAT 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 veineuses⁵.

C'est le seul score hémorragique validé dans l'hémophilie, chez les patients de moins de 18 ans, mais aussi chez les conductrices d'hémophilie⁶. Les résultats normaux sont :

- Homme : ≤ 3
- Femme : ≤ 5
- Enfant de moins de 18 ans : ≤ 2 .

2. Faire le diagnostic d'un saignement lorsque celui-ci n'est pas visible (par exemple douleur articulaire, impotence fonctionnelle d'un membre) pouvant faire 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, d'hématomes musculaires et des saignements de viscères comme les hémorragies intracrâniennes ; 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^{4,7}. Elles seront détaillées dans le chapitre « Accidents hémorragiques ».

3.c.ii Dépistage familial avec antécédents familiaux connus

C'est la deuxième circonstance, par ordre de fréquence, conduisant au diagnostic d'hémophilie³. 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'hémophilie, 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 dans le chapitre « Diagnostic génétique ».

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 fréquent³. 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. 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 (HA) ou du FIX (HB). Un déficit (taux inférieur à 40 % soit 0,4 UI/mL) définit l'hémophilie¹.

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 $< 1,2$. 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 diagnostic. 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.

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'HA 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 étroitement dépendante de la concentration en facteur Willebrand et peut être élevée à la naissance par rapport à l'adulte. 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 en sachant néanmoins qu'un FVIII retrouvé normal sur sang de cordon n'exclut pas le diagnostic d'HA mineure. Le dosage du FIX est également réalisable dans ces conditions mais difficilement interprétable en cas d'HB mineure.

3.d.i.3 Diagnostic biologique de l'HA

Le diagnostic d'une HA repose sur la mise en évidence d'un déficit isolé en FVIII. Le dosage du FVIII est majoritairement réalisé par des **méthodes dites « fonctionnelles »** (par opposition aux méthodes immunologiques *voire infra*). Parmi ces méthodes fonctionnelles, on distingue deux méthodes biologiques de principe différent : les méthodes dites « chronométriques », mesurant un temps de coagulation et les méthodes dites « amidolytiques » ou « chromogéniques », mesurant une activité enzymatique. Ces deux méthodes sont complémentaires.

Actuellement, en France, la méthode chronométrique est la plus répandue. Les méthodes chronométriques de dosage du FVIII reposent 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 du plasma déficient en FVIII sont des paramètres déterminants 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. Le FVIII étant dénué d'activité enzymatique, c'est sa capacité à accélérer l'activité enzymatique du FIXa sur le facteur X : dans le test, c'est la quantité de FXa généré que l'on mesure sur un substrat spécifique du FXa.

Ces deux méthodes fonctionnelles, chronométriques et chromogéniques, sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances notamment dans les formes modérées et mineures d'HA (30 % des cas). La discordance la plus fréquemment observée est celle d'un taux de FVIII, supérieur par méthode chronométrique que par méthode chromogénique. Plus rarement (environ 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'HA, il est donc intéressant de disposer de ces deux méthodes de dosage du FVIII.

Un 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'HA

Il est important de distinguer l'HA constitutionnelle :

- **De l'HA acquise** : le contexte clinique est différent puisque ce diagnostic est réalisé chez un patient le plus souvent adulte voire âgé présentant brutalement une symptomatologie hémorragique en général marquée, 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). L'HA acquise peut apparaître en post partum ou lors de pathologies auto-immunes ou lymphoprolifératives.
- **De la maladie de Willebrand** : le déficit en FVIII est la conséquence d'un déficit quantitatif ou fonctionnel du VWF. Le diagnostic est évoqué devant un déficit fonctionnel du VWF. Une attention particulière doit être portée sur la maladie de Willebrand de type 2N. Le profil biologique d'une maladie de Willebrand de type 2N est en effet très proche de celui d'une hémophilie A mineure.
- **Du déficit combiné en Facteur V et FVIII** : d'origine moléculaire différente (anomalie d'un gène codant pour une des protéines impliquées dans le transport de ces deux facteurs FV et FVIII), cette pathologie se manifeste par un double déficit (mineur) en FVIII et FV. Le TCA est généralement allongé et le TP diminué mais de façon inconstante.

3.d.i.4 Diagnostic biologique de l'HB

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. 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 discordances. 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. Il permet de différencier les déficits quantitatifs (*Cross Reacting Material negative* ou CRM-) des déficits qualitatifs (*Cross Reacting Material positive* ou CRM+). Ce dosage n'est actuellement pas réalisé en pratique courante.

3.d.i.4.1 Diagnostic différentiel de l'HB

Il est important de distinguer l'HB constitutionnelle :

- Des déficits acquis combinés liés à une carence en vitamine K ou à une insuffisance hépatique,
- D'une HB 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'HA 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 classiquement d'autant plus importantes que le taux de facteur basal est faible, avec, dans les formes sévères, des hématomes et des hémarthroses spontanées qui sont caractéristiques de cette maladie. Le taux de facteur est donc le plus souvent un bon indicateur de la gravité

de la maladie, même s'il existe parfois de réelles discordances entre le profil clinique des patients et leurs résultats biologiques.

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 charge⁸⁻¹⁰. Elle associe idéalement au médecin spécialiste un ou plusieurs des membres de l'équipe multidisciplinaire (infirmier(ère) coordinateur(rice), psychologue, assistante sociale...)¹¹ et doit, dans le cas d'un enfant, réunir si possible les deux parents dès l'entretien initial^{11,12}.

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,
- La sensibilisation aux signes d'appel des saignements avec risque vital ou risque fonctionnel (signes d'HIC, hémorragie interne, syndromes compressifs...)
- Les types de traitement : traitements substitutifs (facteurs de la coagulation recombinants ou d'origine plasmatisque), traitements non substitutifs, desmopressine, traitements adjuvants (antifibrinolytiques, etc...) et les évolutions thérapeutiques attendues à court et moyen terme,
- Les modalités de traitement : traitement à la demande ou prophylaxie,
- Les complications du traitement par FVIII ou IX telles que la 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),
- 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.

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 proposée¹³. Dans certains cas, il pourra être proposé un accompagnement spécifique à destination des parents de jeunes enfants diagnostiqués¹⁴.

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 (www.hemophilie-crh.fr, www.mhemo.fr). 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 possible¹⁵⁻¹⁷. 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 préimplantatoire 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 ANPGM (www.anpgm.fr). Elle dépend du type et de la sévérité de l'hémophilie. En cas de négativité de l'analyse génétique standard, des analyses complémentaires (étude des « gènes entiers », recherche de grands réarrangements, recherche de variants de structure, analyses fonctionnelles, étude de l'ARNm...) pourront être réalisées par un laboratoire dit « spécialisé ». Malgré les progrès technologiques, chez moins de 2 % des hémophiles A et B tous degrés de sévérité confondus, aucune anomalie génétique n'est identifiée¹⁸. 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 idéalement être effectuée dans le cadre d'une consultation de conseil génétique, en partenariat avec un CRH, CRC-MHR, 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 préimplantatoire,
- 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 concernée, 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-MHR, CTH définie précédemment,
- Des professionnels libéraux et/ou de proximité : médecin généraliste ou médecin traitant, pédiatre, pharmaciens,
- Des médecins spécialistes : ORL, gastro-entérologue, rhumatologue, médecin de médecine physique et de réadaptation, gynéco-obstétricien, cardiologue, urologue, médecin de la douleur, ...
- Des patients et parents ressources dans le cadre de mise en place de session d'ETP,
- Des kinésithérapeutes,
- Des médecins scolaires,
- Des IDE libéraux(les),
- Des organismes prestataires de soins à domicile.

4.c Outils thérapeutiques

Introduction

Le traitement de l'HA considérablement évolué au cours des dernières années avec le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Parmi les outils thérapeutiques disponibles dans la prise en charge de l'hémophilie, on peut distinguer :

- Les traitements substitutifs de type FVIII/FIX standard ou à demi-vie allongée,

- Les traitements mimant l'activité du FVIII tels que les anticorps bispécifiques comme emicizumab,
- Les traitements modifiant l'équilibre de l'hémostase en inhibant les anticoagulants naturels comme par exemple les anti-TFPI, le siRNA AT, la serpine PC,
- Les traitements contournant la tenase intrinsèque destinée à l'HA avec inhibiteur.

Des traitements hémostatiques dits non spécifiques tels que l'AT, la desmopressine sont également largement utilisés. Dans ce chapitre, sont traités, les médicaments disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou pouvant bénéficier d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC), d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) en France 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 biotechnologie (FAH recombinant). Les principales caractéristiques de ces médicaments sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

FVIII plasmatiques :

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

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

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

FVIII Recombinants :

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, tronqué ou délété du domaine B).

Spécialité (DCI)	Caractéristiques	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Dosage/Flacon (UI)	Volume (mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
ADVATE® (octocog alfa)	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	Traitement Solvant Détergent	250	2	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	250	2,5	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	CSL Behring
			500				
			1 000				
			1 500	5			
			2 000				
			2 500				
3 000							
KOVALTRY® (octocog alfa)	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	Filtration 20 nm	250	2,5	Poudre	EPPI Seringue pré-remplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Bayer Healthcare
			500				
			1 000				
			2 000	5			
			3 000				
NOVOEIGHT® (turoctocog alfa)	Cellule CHO rFVIII Tronqué/déléte	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	250	4	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/déléte	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	250	2,5	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	Octa pharma
			500				
			1 000				
			2 000				
			2 500				
			3 000				
			4 000				
REFACTO AF® (morococog alfa)	Cellule CHO rFVIII Tronqué/déléte	Traitement Solvant Détergent Filtration 35 nm	250	4	Poudre	NaCl Solvant en seringue pré-remplie (FuseNGo)	Pfizer
			500				
			1 000				
			2 000				
			3 000				
ELOCTA® (efmorococog alfa)	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragment Fc d'Ig	Traitement Solvant Détergent Filtration 15 nm	250	3	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille	Sobi
			500				
			750				
			1 000				
			1 500				
			2 000				
			3 000				
			4 000				

Tableau n° 2 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant

Modification de la protéine de FVIII dans le but d'allonger la demi-vie :

La fusion à un fragment Fc d'immunoglobuline du FVIII a permis d'augmenter la demi vie de la spécialité pharmaceutique (efmoroctocog alfa) dans le but de diminuer le nombre d'injections intraveineuses et d'alléger ainsi le fardeau du traitement. D'autres spécialités pharmaceutiques de FVIII modifiées par pegylation ont montré des propriétés pharmacocinétiques assez superposables sans toutefois aboutir à leur commercialisation en France.

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'HA (déficit congénital en FVIII) dans tous les groupes d'âge.

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 pour toutes les autres spécialités pharmaceutiques de facteurs VIII actuellement commercialisées en France.

L'utilisation d'HAEMATE P® (association de VWF et de FVIII) est envisageable dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) octroyé 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 France¹⁹.

Schéma posologique des spécialités de FVIII :

Le schéma posologique est superposable quelle que soit la spécialité de FVIII, *avec des spécificités sur l'intervalle inter dose qui peuvent varier pour les FVIII en fonction de la demi-vie*. 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 niveau de risque 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 (*se reporter aux chapitres ad hoc du PNDS*).

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

Les essais cliniques ont permis de valider les schémas posologiques selon les RCP de la spécialité pharmaceutique, présentés dans le tableau ci-dessous :

Spécialité	Prophylaxie à long terme
FVIII standard	20 à 40 UI/ kg de poids corporel tous les deux à trois jours. Le schéma doit être ajusté en fonction de la réponse du patient particulièrement chez le jeune patient il peut être nécessaire d'administrer le médicament à intervalle plus court et d'augmenter les doses.
ELOCTA® (efmoroctocog alfa)	50 UI de FVIII/kg de poids corporel à des intervalles allant de 3 à 5 jours. La dose peut être ajustée dans un intervalle de 25 à 65 UI/kg selon la réponse du patient. Dans certains cas, en particulier chez les jeunes patients, il peut être nécessaire de raccourcir les intervalles entre les injections ou d'administrer des doses plus élevées. Prophylaxie hebdomadaire : 65 UI/kg

Tableau n° 3 : Schéma posologique usuel selon les caractéristiques produit (RCP)

Modalités d'administration des spécialités de FVIII :

L'administration de toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII s'effectue par voie intraveineuse, à une vitesse relativement rapide qui ne doit pas dépasser 4 ml/minute, ce qui nécessite un apprentissage des patients et/ou des aidants notamment les parents. Cet apprentissage s'effectue dans les CRH, 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, soit d'origine recombinante. Leurs principales caractéristiques sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

FIX Plasmatiques :

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

Spécialité (DCI)	Etapas Spécifiques	Dosage/ Flacon (UI)	Volume (mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
BETAFACT® (FIX humain)	Traitement SD Nanofiltration 15 nm	500	5	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2Vial™)	LFB Biomédicaments
		1 000	10			
OCTAFIX® (FIX humain)	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	500	5			Octapharma
		1 000	10			

Tableau n° 4 : Principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX plasmatique

FIX Recombinant :

Les principales caractéristiques techniques des FIX recombinants sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Spécialité (DCI)	Caractéristique	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Dosage/ Flaçon (UI)	Volume (mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Laboratoire
BENEFIX® (nonacog alfa)	rFIX pleine longueur Cellule CHO	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	250	5	Poudre	NaCl (0.234%) Seringue préremplie (FuseNGO)	Pfizer
			500				
			1 000				
			2 000				
RIXUBIS® (nonacog gamma)		Traitement SD Nanofiltration 15 nm	250	5		EPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Baxject II)	Takeda
			500				
			1 000				
			2 000				
ALPROLIX® (eftrénonacog alfa)	rFIX pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig Cellule HEK	Nanofiltration 15 nm	250	5	Poudre	EPI Dispositif de reconstruction sans aiguille	Sobi
			500				
			1 000				
			2 000				
IDELVION® (albutrepenonacog alfa)	rFIX pleine longueur Fusion albumine Cellule CHO	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	250	2,5	Poudre	EPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Mix2Vial™)	CSL Behring
			500	5			
			1 000				
			2 000				
			3 500				

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

Modification de la protéine de FIX dans le but d'allonger la demi-vie :

Les techniques de fusion soit à un fragment Fc d'immunoglobuline du FIX (eftrénonacog alfa), soit à l'albumine (albutrepenonacog alfa) ont permis d'allonger la demi vie des spécialités pharmaceutiques correspondantes dans le but de diminuer le nombre d'injections intraveineuses et d'alléger ainsi le fardeau du traitement.

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'HB dans tous les groupes d'âge. 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/mL (Unités Bethesda), la prophylaxie à court, moyen et long terme ainsi que le traitement des conductrices d'hémophilie à taux bas de FIX.

Schéma posologique des spécialités de FIX :

Le schéma posologique est superposable quelle que soit la spécialité de FIX, *avec des spécificités sur l'intervalle inter dose qui peuvent varier pour les FIX en fonction de la demi-vie*. 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 plasmatique (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 pour les FIX à demi vie standard concernées. Pour les FIX à demi-vie allongée le taux de récupération est proche de celui observé avec le FIX d'origine plasmatique.

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. (*Se reporter aux chapitres ad hoc du PNDS*).

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

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
FIX standard	20 à 40 UI/kg tous les trois à quatre jours. Le schéma doit être ajusté en fonction de la réponse du patient particulièrement chez le jeune patient il peut être nécessaire d'administrer le médicament à intervalle plus court et d'augmenter les doses. <i>NB La dose unitaire à injecter est déterminée en fonction du taux de récupération qui varie selon que l'on utilise un FIX standard plasmatique ou le FIX standard recombinant</i>
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.
IDELVION® (albutrepenonacog alfa)	Doses usuelles : 35 à 50 UI/kg 1 fois/semaine. Certains patients contrôlés par 1 fois/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

Tableau n° 6 : Schéma posologique usuel 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 »

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 :

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

Les caractéristiques techniques des spécialités pharmaceutiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Spécialité (DCI)	Origine	Étapes Spécifiques d'inactivation virale	Dosage/Flacon (UI/mg)	Volume (mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Voie d'administration	Laboratoire
FEIBA® Complexe prothrombique activé (FII, FVII, FIX, FXa, trace de FVIIa, thrombine)	Plasmatique	Pasteurisation Nanofiltration 35 nm	500	10	Poudre	EPPI système de transfert sans aiguille Baxject I HI FLOW	IV	Takeda
			1 000	20				
			2 000	50				
NovoSeven® eptacog alpha (rFVII activé)	Recombinant Cellule BHK	Traitement SD	1 mg	1	Poudre	EPPI adaptateur sans aiguille	IV	Novonordisk
			2 mg	2				
			5 mg	5				
			8 mg	8				

Tableau n° 7 : Principales caractéristiques de médicaments « agents by passants »

Indications des spécialités des agents « by-passant » :

Les indications sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Spécialité (DCI)	Indication de l'AMM
<p>FEIBA® Complexe prothrombique activé (FII, FVII, FIX, FXa, trace de FVIIa, thrombine)</p>	<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.
<p>NovoSeven® eptacog alpha (rFVII activé)</p>	<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

Tableau n° 8 : Principales indications des médicaments « agents by passants »

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

Spécialité (DCI)	Posologies	Voie
<p>FEIBA® complexe prothrombique activé (FII, FVII, FIX, FXa, trace de FVIIa, thrombine)</p>	<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
<p>NovoSeven® eptacog alpha (rFVII activé)</p>	<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. *CPC prophylaxie : dose initiale 90 µg/kg/j. en cas d'inefficacité augmentation de la dose par palier. Max 270 µg/kg /j.</p>	IV

Tableau n° 9 : Schéma posologique des médicaments « agents by passants »

Précautions d'emploi :

- FEIBA®

Des événements thrombo-emboliques 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. Les bénéfices et les risques doivent donc être systématiquement évalués si FEIBA® doit être utilisé chez un patient sous emicizumab en prophylaxie. **Le recours au FEIBA® doit donc être réservé, sur avis du Centre de Référence ou d'un CRC-MHR, aux situations sans alternative d'efficacité thérapeutique équivalente, et à doses réduites dans ce contexte d'association médicamenteuse.**

- 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 nouveau 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 bovines.

4.c.iii Emicizumab

Emicizumab (Hemlibra®) est un anticorps monoclonal humanisé bispécifique qui mime la fonction du FVIIIa en se liant au FIXa et au FX, restaurant partiellement une hémostasie efficace chez les patients atteints d'HA. 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. Ce médicament présente aussi la caractéristique d'être administré par voie sous cutanée.

Spécialité (DCI)	Origine	Dosage/ Flacon (UI/mg)	Volume (ml)	Concentration (mg/mL)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Voie d'administration	Laboratoire
HEMLIBRA® emicizumab	Anticorps monoclonal Humanisé bispécifique Cellule CHO	30 mg	1	30	Solution prête à l'emploi	Kit* avec seringue et aiguilles	SC	Roche
		60 mg	0,4	150				
		105 mg	0,7					
		150 mg	1					

Tableau n° 10 : Principales caractéristiques de la spécialité pharmaceutique Hemlibra® (emicizumab)

*Composition des kits : 1) Kit 4 comprenant 12 aiguilles de transfert, 12 aiguilles d'injection SC et 12 seringues de 1 ml 2) Kit 5 comprenant 12 aiguilles de transfert, 12 aiguilles d'injection SC et 12 seringues de 2 ml.

Indications emicizumab :

emicizumab est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques :

- Chez les patients atteints d'HA avec inhibiteurs anti FVIII,
- Chez les patients atteints d'HA sévère (FVIII < 1 %) sans inhibiteur anti-FVIII.

emicizumab peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Une extension d'indication a été octroyée par l'agence européenne du médicament le 23 janvier 2023 :

- Chez les patients HA sans inhibiteur anti-FVIII qui ont une forme modérée (FVIII \geq 1 % et \leq 5 %) avec un phénotype hémorragique sévère (indication faisant l'objet de cette demande)

Cette extension d'AMM pourra faire l'objet d'une autorisation d'accès précoce dans l'attente de l'obtention des autorisations réglementaires permettant notamment d'obtenir le remboursement.

emicizumab n'est pas un médicament d'urgence :

Ce médicament permet de réduire les saignements spontanés chez l'hémophile A avec ou sans inhibiteur (HA sévère). Il ne traite pas les manifestations hémorragiques et est exclusivement un traitement prophylactique. Les événements hémorragiques chez un patient sous emicizumab sont traités par l'utilisation de FVIII chez l'hémophile A sans inhibiteur et de préférence par rFVIIa chez l'hémophile avec inhibiteur (cf. recommandations MHEMO/SFAR/ GIHP en cas de chirurgie urgente ou de prise en charge d'un accident hémorragique). Il n'y a en effet pas d'indication à effectuer des injections supplémentaires d'HEMLIBRA® dans ces situations.

Schéma posologique emicizumab :

	HA avec ou sans inhibiteur (HA sévère)		
	Schéma n° 1	Schéma n° 2	Schéma n° 3
Dose de charge (semaine 1 à 4 incluse)	3 mg/kg/semaine		
Dose d'entretien (à partir de la semaine 5)	1,5 mg/kg/semaine	3 mg/kg/quinzaine	6 mg/kg/mois

Tableau n° 11 : Schéma posologique d'Emlibra® (emicizumab) selon les caractéristiques produit (RCP)

Calcul du volume total d'emicizumab à injecter par voie sous-cutanée :

Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer / concentration du flacon (mg/mL) = volume total d'emicizumab (mL) à injecter.

Des flacons de différentes concentrations d'emicizumab (30 mg/mL et 150 mg/mL) ne doivent pas être mélangés dans la même seringue lors de la préparation du volume total à administrer.

La demi-vie d'élimination est d'environ 30 jours. La disparition complète des effets liés au médicament ne peut donc être obtenue en théorie qu'après 150 jours environ.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire hormis la prise en compte du poids (pas d'adaptation à l'âge, la fonction rénale ou hépatique) et la concentration du médicament est stable une fois la phase de plateau atteinte. En cas d'oubli ou retard de doses, il doit être indiqué au patient de s'injecter la dose oubliée dès que possible, au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Le patient devra s'injecter la dose suivante le jour initialement programmé. Le patient ne doit pas s'injecter une double dose pour compenser une dose oubliée. Peu de cas d'immunisation contre ce médicament ont été rapportés.

Précaution d'emploi :

En cas de saignements intercurrents chez les patients hémophiles avec inhibiteur traités par emicizumab, l'utilisation de concentrés de complexe prothrombique activé tel que FEIBA® et ce à des doses supérieures à 100 U/kg pendant 24 heures a été associée à la survenue de Micro-Angiopathies Thrombotiques (MAT) et d'accidents thrombotiques veineux. Aucun cas de MAT n'a été rapporté jusqu'à présent après administration isolée de facteur VII activé recombinant (eptacog alfa, NovoSeven®) chez les patients traités par emicizumab.

Le recours au FEIBA® doit donc être réservé, sur avis du Centre de Référence ou d'un CRC-MHR, aux situations sans alternative d'efficacité thérapeutique équivalente, et à doses réduites.

Afin de traiter d'éventuels accidents hémorragiques, les patients sous emicizumab ne doivent pas disposer à domicile (sauf cas très particuliers) de FEIBA® mais un accès en ambulatoire au rFVIIa (NovoSeven®) est possible.

Pour les HA sévères sans inhibiteur, le traitement des saignements intercurrents s'effectuera à l'aide de FVIII à dose conventionnelle, le FVIII ayant une plus forte affinité qu'emicizumab vis-à-vis des cibles enzymatiques de la cascade de coagulation. Il peut être proposé que les patients HA sévères sans inhibiteur puissent disposer d'une à deux doses de 30 à 50 UI/kg de FVIII à domicile à utiliser en cas d'urgence hémorragique.

Impact de l'utilisation d'emicizumab sur les tests biologiques de coagulation :

Tests de coagulation affectés par emicizumab	Tests de coagulation non affectés par emicizumab
<ul style="list-style-type: none">• TCA et tous les tests basés sur le TCA (raccourcissement)• Dosage chromométrique du FVIII• Recherche et titrage d'inhibiteur anti FVIII par technique chromométrique.• Dosage chromogénique du FVIII (et du FIX) avec réactifs humains (augmentation non proportionnelle)• Dosages des facteurs IX, XI, XII (augmentation non proportionnelle)• Recherche d'ACC type lupique• Mesure de l'ACT (raccourcissement)	<ul style="list-style-type: none">• Fibrinogène• Taux de Prothrombine / Temps de Quick et les dosages des facteurs du complexe prothrombique (FII, V, VII et X)• Dosage chromogénique du FVIII avec réactifs bovins• Recherche et titrage d'inhibiteur anti FVIII par une méthode chromogénique utilisant des réactifs bovins• Activité anti-Xa

Tableau n° 12 : Impact d'emicizumab sur les tests de coagulation

Modalités d'administration d'emicizumab :

L'administration d'emicizumab s'effectue par voie sous cutanée. L'instauration et le suivi du traitement doit être réalisé par un CRC-MHR dont dépend géographiquement le patient. Ce dernier bénéficiera de séances d'éducation thérapeutique lui permettant d'appréhender les enjeux liés à cette prise en charge particulière notamment dans le contexte de l'urgence hémorragique. Le traitement sera ensuite poursuivi en ambulatoire par le biais d'une rétrocession hospitalière ou par le biais d'une dispensation en officine après formation spécifique du pharmacien officinal (formation HEMOPHAR accessible par le biais du Centre de référence de l'Hémophilie ghe.crmh@chu-lyon.fr)²⁰.

4.c.iv Traitements non spécifiques, traitements annexes

4.c.iv.1 AT

L'AT 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 ci-dessous.

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 hémostatiques²¹. La déclaration de cas consécutifs d'insuffisance rénale aiguë chez des patientes présentant une pré-éclampsie a conduit l'ANSM en janvier 2018 à une mise en garde sur l'utilisation de l'AT 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.iv.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 HA mineure (FVIII > 5 %) ou chez les conductrices d'HA 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-MHR, CTH.

Les caractéristiques ainsi que les schémas posologiques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

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® AT	0,5 g/5 mL	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,5 à 1 g en IVL (1 mL/mn) 2 à 3 fois/j en cas de fibrinolyse locale ; 1 g en IVL (1 mL/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® AT	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 20 mL/kg chez l'enfant en dehors des apports alimentaires), 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.
OCTOSTIM®* acétate de desmopressine	15 µg/1mL	Ampoule IV (boite de 10 ampoules)	Adulte : 0,3 µg/kg par voie sous cutanée ; une ampoule soit 15 µg correspond à la dose d'un adulte d'un poids de 50 kg ; en cas de nécessité d'utiliser deux ampoules pour un patient d'un poids supérieur à 100 kg, il est recommandé d'éviter l'auto administration sous cutanée et de consulter le centre de suivi hospitalier Enfant : pas d'information

Tableau n° 13 : Principales caractéristiques des traitements hémostatiques annexes

*Le médicament OCTIM 150 µg/dose (solution pour pulvérisation nasale) est à ce jour indisponible, en raison des difficultés liées à la production. Dans l'attente, le médicament OCTOSTIM 15 µg/mL est importé d'Autriche et peut être délivré aux patients par les pharmacies hospitalières depuis le 17 août 2020. Ces médicaments

sont indiqués dans la prise en charge de l'HA mineure et la maladie de Willebrand en cas de bonne réponse à la desmopressine. (Communiqué ANSM en ligne le 31/03/2021). Il est à noter que le retour à l'approvisionnement normal d'OCTIM® est annoncé à fin 2023 (sous réserve d'informations actualisées). Un guide destiné aux patient a été publié, disponible et consultable (www.mhemo.fr).

4.c.iv.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.

Type de traitement non spécifique (Hémostatiques d'appoint)
- Alginate de calcium : Coalgan®/Algosteril® - Gélatine résorbable stérile : Bloxang® - Pommades : HEC®/ HEMOCLAR® - Mèches de cellulose oxydée / Surgicel® (Médicament réservé à l'usage hospitalier) - Gel hémostatique / Floseal® (Dispositif médical réservé à l'usage hospitalier)

4.c.iv.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. La prise concomitante d'un protecteur gastrique peut être discutée. En particulier, l'utilisation de l'antalgique 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'automédication²².

4.c.v 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, micro perfuseur, 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 ci-dessous.

Voie d'abord	Dispositif médical/Autres	Utilisation
VVP	Garrot	Favorise le repérage des veines
VVP	Plan de travail / champ propre	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
SC	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 de la voie
	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° 14 : Principaux dispositifs médicaux, médicaments et matériels nécessaires à la réalisation de la ponction veineuse VVP ou VVC

4.c.vi Kinésithérapie

La rééducation peut s'appliquer 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. Il peut exercer au sein de l'équipe pluridisciplinaire du CRC-MHR ou en libéral. Les kinésithérapeutes de ville sont en général peu

informés sur ces maladies rares 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-MHR, 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,
- 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 pronostic 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.d Complications des traitements

4.d.i Apparition d'inhibiteurs

FVIII :

Chez les hémophiles A, il existe un risque d'apparition d'anticorps anti-FVIII neutralisants appelés inhibiteurs du FVIII. Ces inhibiteurs sont des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du FVIII et titrés en Unités Bethesda (UB/mL). 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, avec une cinétique d'apparition précoce (médiane à 12 JCPA)²³⁻²⁵. La répercussion clinique dépend du titre et de la réponse anamnétique de l'inhibiteur. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur (≥ 5 UB/mL), 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 mineure²⁶, 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 liés au traitement comme un traitement substitutif intensif, une première substitution à l'occasion d'une chirurgie, le type du FVIII utilisé etc...^{27,28}.

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 PUPs hémophiles A sévères traités par un FVIII recombinant de 2^{ème} génération (produit par une lignée cellulaire BHK) comparé aux différents autres FVIII recombinants et aux FVIII plasmatiques^{23,25,29}. Une étude randomisée multicentrique internationale 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 recombinants^{30,31}. Au vu de ces résultats, la HAS 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 traités³².

La présence d'un inhibiteur de titre élevé (> 5 UB/mL) rend le traitement par 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.

Facteur IX :

La survenue d'un inhibiteur chez les patients porteurs d'une 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, essentiellement dans les formes sévères de la maladie. La majorité des inhibiteurs (80 %) développés contre le FIX sont dits forts répondeurs (titre > 5 UB/mL).

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 peut se compliquer par la survenue d'un syndrome néphrotique lors d'une induction de tolérance immune (ITI)^{29,33-38}.

Emicizumab :

Une étude regroupant 668 patients traités par emicizumab a relevé la survenue d'un anticorps anti-emicizumab (appelé « ADA » pour « Anti-Drug Antibody ») chez 5,1 % des patients. Ces ADA ont été transitoires dans 41,2 % des cas et n'ont été associés à une diminution de la concentration d'emicizumab que dans 0,6 % des cas. Sur 668 patients, 1 seul d'entre eux a dû changer de traitement en raison d'une perte d'efficacité³⁹.

4.d.ii Allergie

FVIII :

De rares réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec les différents FVIII utilisés. En cas d'apparition de 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 chez les patients présentant des réactions allergiques. Le mécanisme n'est pas clairement connu, cependant sont évoquées diverses hypothèses. Il n'est pas mis en évidence de risque accru de réaction anaphylactique en fonction de l'origine du traitement substitutif.

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'HB, 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. 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 processus de fractionnement inclut des étapes d'élimination et d'inactivation virale. Une vaccination contre le virus de l'hépatite A et B est souhaitable pour les patients recevant régulièrement des FAH d'origine plasmatique. La traçabilité sanitaire est obligatoire pour les médicaments d'origine plasmatique et fortement recommandée pour ceux d'origine recombinante. 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 dans les années 1990.

4.d.iv.1 Infection par le VIH

Après le drame du sang contaminé et selon le Registre FranceCoag, près de 6 % des hémophiles toute sévérité confondue étaient, en 2020, porteurs du VIH par contamination antérieure. 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 2018⁴⁰.

4.d.iv.2 Infection par le VHC

Selon le Registre FranceCoag en 2011, près de 23 % des patients hémophiles étaient séropositifs (60 à 80 % chez les adultes) pour le virus de l'hépatite C (VHC). Un grand nombre d'entre eux ont développé des infections chroniques. Les traitements antiviraux étant devenus très efficaces pour éradiquer le VHC, il est important d'orienter les patients qui restent virémiques vers un hépatologue pour envisager un traitement⁴¹⁻⁴³

4.d.v Manifestations thrombotiques

FVIII et IX :

Il existe un risque théorique des patients hémophiles de présenter un événement 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 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 pro thrombotique connu des agents by-passant et la difficulté d'un monitoring biologique, des études montrent que l'incidence des événements thromboemboliques des patients hémophiles avec un inhibiteur traités par rFVIIa ou CCPa reste faible sous réserve du respect des posologies unitaires et quotidiennes maximales recommandées⁴⁴.

Association FVIII et emicizumab

Les thromboses sont un événement relativement rare au cours du traitement de l'hémophilie. Cependant, des thromboses ont été rapportées dans 25 % des cas lors d'une association d'emicizumab et efmoctocog alpha (ELOCTA®)⁴⁵.

4.d.vi Microangiopathie thrombotique

Des recommandations relatives à l'utilisation concomitante d'emicizumab et d'agents « by-passant » ont été émises. En effet il existe un risque accru de survenue d'accident thromboembolique ou de MAT en cas de l'utilisation d'une dose cumulée moyenne de FEIBA > 100 U/kg/24 heures administrée pendant 24 heures ou plus. Des précautions doivent être prises lors du traitement des patients qui sont à haut risque 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'événements thrombotiques n'a été observé avec la seule utilisation du rFVIIa chez les patients recevant une prophylaxie par emicizumab.

4.e Modalités et suivi des traitements spécifiques

4.e.i Traitement à la demande

Chez l'hémophile sévère, l'utilisation d'une prophylaxie est le traitement de référence partout dans le monde, que ce soit par réalisation d'injections régulières de FVIII ou FIX, soit par l'utilisation de traitement non substitutif comme emicizumab chez l'hémophile A^{46,47}. Malgré tout, des épisodes hémorragiques peuvent survenir. Dans ce cas, intervient le traitement à la demande, ou le traitement épisodique selon les recommandations sémantiques de la WFH 2020, qui consiste à traiter cet épisode hémorragique (FVIII ou FIX en l'absence d'inhibiteur, agents by-passants si présence d'inhibiteurs). Il permet de stopper le saignement sans agir directement sur la résorption de l'hématome ou de l'hémarthrose déjà constitué. Le principe est de traiter le plus tôt possible après le traumatisme ou l'apparition des premiers symptômes évocateurs.

4.e.i.1 Hémophile A ou B sévère sans inhibiteur traité **UNIQUEMENT** par FVIII/FIX.

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 requis⁴⁶ cf. tableaux ci-dessous.

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 : 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, hémarthrose.	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	80-100	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° 15 : 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 al⁴⁶

Type de saignement	HA		HB	
	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° 16 : Niveau du taux plasmatique de FVIII/FIX et durée d'administration préconisés selon diverses situations

4.e.i.2 Hémophile A sévère sous traitement non substitutif (emicizumab)

Saignements mineurs

Pour les saignements muqueux, l'AT seul peut être prescrit (2 à 4 g/24 h pour les adultes en deux ou trois prises, et 20 mg/kg/jour en 3 à 4 prises pour les enfants de plus d'un an) pendant 1-3 jours. En cas d'inefficacité de l'AT, une injection de FVIII peut être nécessaire et, dans ce cas l'avis d'un CRC-MHR est requis.

Dans le cas de saignements traumatiques mineurs, l'administration d'une dose unique de FVIII (30-50 UI/kg), peut être envisagée en première intention. Une évaluation clinique 24 heures plus tard est souhaitable.

Pour les saignements de l'articulation cible, bien qu'une dose unique de concentré de FVIII puisse être suffisante chez les patients présentant des lésions articulaires minimales, un traitement de substitution plus intensif peut être nécessaire chez les patients présentant une maladie articulaire avancée, à discuter avec le centre spécialisé^{47,48}.

Événements hémorragiques majeurs

Les saignements majeurs, tels que les hématomes musculaires de grande taille, les saignements associés à une baisse du taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et/ou nécessitant une transfusion, les saignements mettant en danger la vie du patient ou un saignement dans un organe critique doivent être immédiatement traités par une dose initiale de 40-50 UI/kg de FVIII.

L'adhésion au traitement par emicizumab doit être remise en question dans le cas d'un événement hémorragique majeur spontané et l'évaluation de la concentration plasmatique d'emicizumab est souhaitable. Les posologies doivent être adaptées au type de saignement et à l'évolution clinique, en maintenant un taux de FVIII de 60 à 80 % pendant au moins les 48 premières heures.

Si l'hémorragie est maîtrisée, la suite du traitement sera à discuter avec un CRC-MHR mais habituellement similaire à celle d'un patient sans emicizumab.

L'AT peut être envisagé comme traitement adjuvant^{47,48}.

4.e.i.3 Hémophile A ou B modéré à mineur

Pour l'hémophile A mineur bon répondeur à la desmopressine, celle-ci est toujours à privilégier lorsqu'elle n'est pas contre-indiquée^{49,50}.

1- Saignements mineurs/ chirurgie mineure DDAVP : 0,3 µg/kg IV éventuellement répétés toutes les 8 à 12 h AT : 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 FVIII : doses à injecter pour obtenir un taux de FVIII 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)

Tableau n° 17 : Modalités de traitement chez les patients hémophiles mineurs (FVIII > 5%) selon Franchini et al⁵¹

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'AT (Exacyl®) peut être utilisé en complément en cas de saignement muqueux^{52,53}.

4.e.i.4 Hémophile A ou B 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. 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. 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.

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 anamnestique, 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'HA et présentant un inhibiteur anti FVIII, une réponse immunitaire anamnestique peut survenir, mais elle reste minimale, en cas de traitement par des concentrés de complexe prothrombique activé (CCPa). Chez les patients atteints d'HB et présentant un inhibiteur anti FIX, une réponse immunitaire anamnestique peut survenir en cas de traitement par concentrés de complexe prothrombique activé ou non, contenant du FIX.

Une individualisation du traitement reste la meilleure approche thérapeutique^{54,55} :

- 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, peut être instauré, mais à une posologie élevée, pour à la fois neutraliser l'inhibiteur et permettre une activité coagulante. La même approche thérapeutique peut être appliquée en situation d'urgence, chez les patients ayant un titre d'inhibiteur < 5 UB/mL quelle que soit l'antériorité jusqu'à une éventuelle relance de l'inhibiteur.
- Dans le cas d'un inhibiteur de fort titre (> à 5 UB/mL), le traitement par FVIII ou FIX devient inefficace^{55,56}. Le traitement à la demande des accidents hémorragiques repose sur l'utilisation de médicaments « by-passant » tels que le rFVIIa ou l'CCPa.
- **Traitement à la demande en cas de saignement sous emicizumab chez le patient avec inhibiteur.**
- Si un traitement par agents by-passant est nécessaire, le rFVIIa est l'option de premier choix, tandis que l'CCPa (FEIBA) doit être utilisé à une dose ≤ 50 U/kg sans dépasser 100 U/kg/jour lorsque la réponse clinique au rFVIIa est faible ou que d'autres options thérapeutiques ne sont pas disponibles (risque de rares cas de micro-angiopathies thrombotiques).
- L'avis d'un CRC-MHR est indispensable en cas de saignement, même si celui-ci n'est que suspect. En 2019 le CRH a rédigé des recommandations. De même, en 2020, Castaman et al ont proposé un arbre décisionnel.
- Globalement, la dose initiale de rFVIIa doit être de 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, à répéter à 2-4 heures d'intervalle en fonction de la gravité du saignement et de la réponse clinique⁵⁷. Une méga dose de rFVIIa (270 $\mu\text{g}/\text{kg}$) doit être évitée, même en perfusion unique.
- Les patients sous prophylaxie par emicizumab doivent être formés quant à la dose de rFVIIa à utiliser en traitement à domicile si nécessaire, à emporter avec eux lorsqu'ils voyagent ou sont en vacances, et lorsqu'ils accèdent aux services d'urgence des hôpitaux. Ils doivent avoir à leur disposition à domicile au moins 1 dose de traitement de rFVIIa à 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, à utiliser en cas de besoin^{48,57,58}.

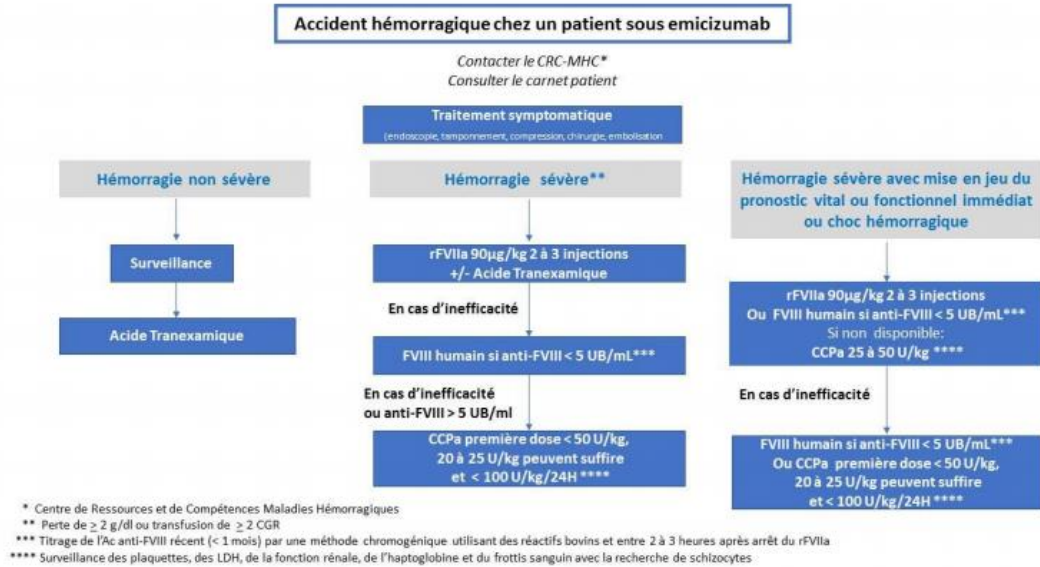


Fig. 1 : Prise en charge d'une personne atteinte d'HA avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte d'hémorragie selon MHEMO (<https://mhemo.fr>)

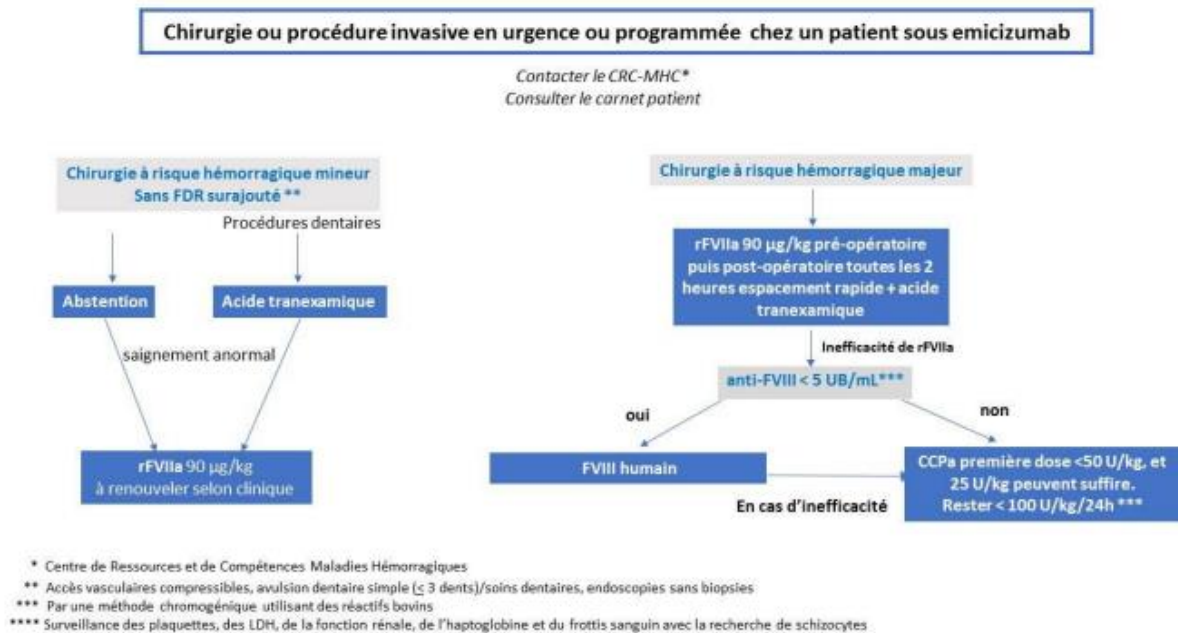


Fig. 2 : Prise en charge d'une personne atteinte d'HA avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie selon MHEMO (<https://mhemo.fr>)

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

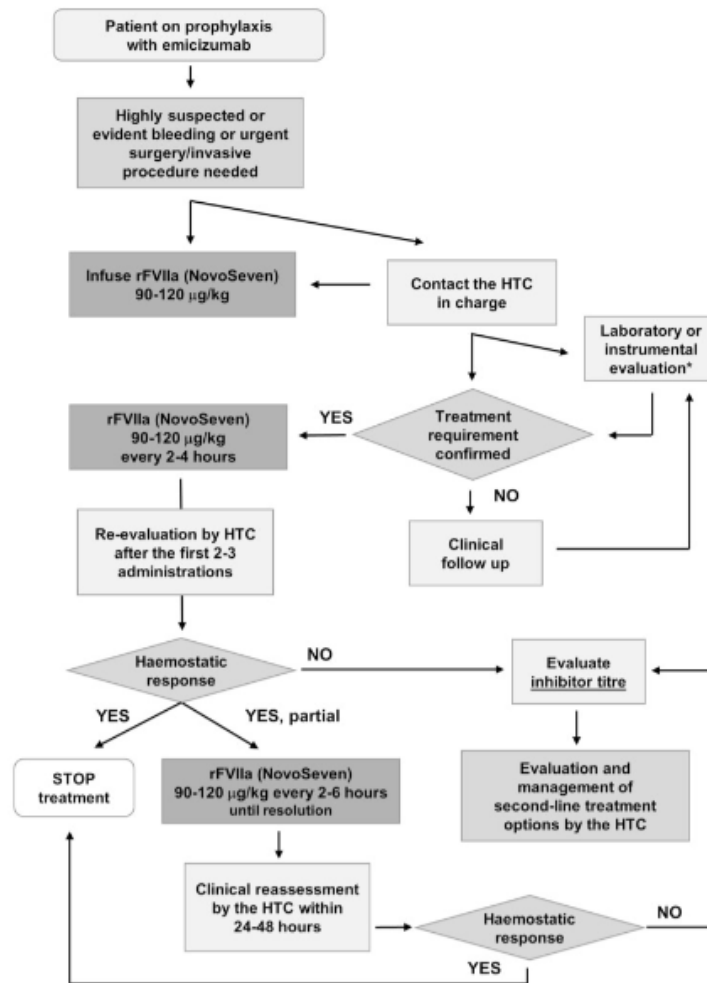


Fig. 3 : Prise en charge d'une personne atteinte d'HA avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) selon Castaman et al⁵⁸

4.e.ii Prophylaxie

4.e.ii.1 Hémophile sévère sans inhibiteur

Prophylaxie :

1/ Définitions

En 2023, la prophylaxie initiée précocement est le traitement de référence chez tous les patients atteints d'HA ou B sévère, avec ou sans inhibiteur. Elle vise la prévention des hémarthroses spontanées, de l'arthropathie hémophilique et des saignements graves, telles que les hémorragies intracrâniennes.

Classiquement, 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 situations⁵⁹. Elle doit être mise en place dans un objectif de longue durée (au moins jusqu'à la fin de la phase de croissance). La prophylaxie doit être expliquée et annoncée comme un projet de soin au plus tôt après le diagnostic afin de favoriser son acceptation et sa mise en place.

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)⁶⁰ concerne tous les patients hémophiles sévères n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie primaire.

Pour les patients hémophiles modérés ou mineurs, elle peut se discuter au cas par cas en fonction du profil hémorragique du patient. Cette prophylaxie 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 du patient ou de sa famille.

Son mode de réalisation est variable selon le choix du médicament et ce choix sera toujours le résultat d'une discussion entre l'équipe médicale spécialisée et le patient/sa famille et le résultat d'une prise de décision partagée. Cette prévention peut se faire soit par FVIII dans l'HA ou de FIX dans l'HB (injections intraveineuses répétées à intervalle régulier selon la demi vie du médicament), soit par emicizumab uniquement dans le cadre de l'HA sévère sans ou avec inhibiteurs –injectons (sous cutanée répétée de manière hebdomadaire, bi-mensuelle ou mensuelle).

2/ Mise en place d'une prophylaxie

2.1 HA

2.1.1 Hémophile A sévère sans inhibiteur :

Prophylaxie par injections IV périodiques de FVIII

Une prophylaxie efficace et personnalisée doit tenir compte des éléments suivants : • Âge • Poids • Modèle et phénotype des saignements • État articulaire • Niveau et horaire de l'activité physique • Taux de facteur de coagulation • Capacité à observer le protocole de prophylaxie • Accès veineux • Préférences personnelles Depuis 2009 et les recommandations de la CoMETH⁶¹ en France, le choix était de privilégier une prophylaxie par injections IV de FVIII progressivement intensifiée selon le modèle canadien^{61,62}. Ce schéma 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.

Le traitement est débuté à raison d'une injection hebdomadaire de FVIII (50 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 de saignements 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 suite⁶¹.

Aujourd'hui il est également conseillé de vérifier les valeurs résiduelles de FVIII. L'utilisation des médicaments à demi-vie prolongée peut parfois permettre d'atteindre plus facilement cet objectif⁶³.

Les doses utilisées dans les différents paliers dépendent du type d'HA ou B et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

SCHEMA THÉRAPEUTIQUE DE LA PROPHYLAXIE LONGUE DURÉE PRÉCOCE ET PROGRESSIVEMENT INTENSIFIÉE			
	HA FVIII à demi vie standard et allongée	HB FIX à demi vie standard	HB FIX à demi vie allongée
Palier 1	50 UI/kg 1 fois par semaine	70 UI/kg 1 fois par semaine	ALPROLIX® : 50 U/kg/7j à 100 U/kg/10 jours en ajustant la dose et le rythme en fonction de la réponse du patient ; 50-60 U/kg/7j chez l'enfant plus jeune ; schéma identique à l'adulte pour les enfants >=12 ans ; max 100 U/kg/dose
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		IDELVION® : 35-50 U/kg/7j max 75 U/kg/10-14j avec des intervalles plus courts ou des doses plus élevées chez les enfants plus jeunes

Tableau n° 18 : Schéma thérapeutique de la prophylaxie précoce et progressivement intensifiée adaptée de Meunier et al⁶¹ avec ajout des facteurs à ½ vie standard et des facteurs à ½ vie allongée

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 sont similaires 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-MHR 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-MHR) 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.

Prophylaxie par injections SC périodiques d'emicizumab

L'emicizumab a obtenu l'AMM en juillet 2018 pour les patients HA sévère avec inhibiteurs puis en mars 2020 pour les HA sévères sans inhibiteurs. Depuis mai 2021, une dispensation en ville est possible dans le cadre d'un double circuit de dispensation. L'emicizumab (HEMLIBRA®) permet de réduire les saignements spontanés et d'améliorer la qualité de vie chez l'hémophile A avec ou sans inhibiteur⁶⁴. Ce traitement est une alternative à la prophylaxie par FVIII particulièrement chez les patients présentant des difficultés d'accès veineux. Les études cliniques ont montré une réduction du taux annualisé de saignement de 68% en comparaison avec la prophylaxie antérieure avec FVIII. Plusieurs études cliniques (Haven 3, Haven 4) ont montré une préférence des patients et des soignants envers l'emicizumab en comparaison avec le traitement par FVIII. La prophylaxie par emicizumab a permis aussi une diminution de l'anxiété et une augmentation de l'activité physique⁶⁵.

L'amélioration de l'hémostase conférée, bien qu'efficace, ne peut être que partielle, la majorité des patients traités ayant un risque hémorragique estimé comparable à celui d'un hémophile A mineur⁶⁵.

Même si aucune étude n'est rapportée dans la littérature, la mise en place d'une prophylaxie précoce par emicizumab pourrait être envisagée chez le nourrisson de moins d'un an au vu du risque accru d'hémorragie intra crânienne à cette période de la vie. D'autant plus que l'initiation d'une prophylaxie par FVIII peut s'avérer difficile compte tenu des problèmes d'accès veineux à cet âge-là, et souvent pouvant nécessiter mise en place d'une voie centrale. Il est à noter cependant que les données d'essais cliniques sur l'utilisation de l'emicizumab chez les nourrissons de moins de 1 an sont actuellement limitées et que la pharmacocinétique chez ces patients est mal connue. Cependant, les données préliminaires concernant l'étude HAVEN 7 présentées à l'ASH 2022 ont montré une efficacité et une sécurité chez 54 patients dont 24 n'avaient jamais

été confrontés au FVIII. Aucune hémorragie intra crânienne ni aucun anticorps anti emicizumab n'ont été observés. Plus de 2/3 des enfants n'ont pas nécessité de traitement lors d'un saignement. Le schéma posologique pour la dose d'entretien doit être choisi en fonction de la préférence du médecin et du patient/aidant afin de favoriser l'observance.

2.1.2 Hémophile A modérée ou mineure

Traitement par FVIII

Les modalités de mise en route de la prophylaxie sont les mêmes que pour l'HA sévère.

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 ou mineure d'hémophilie peuvent avoir un phénotype hémorragique proche de celui d'un hémophile sévère et présenter des hémarthroses. Chez ces patients, une prophylaxie par FVIII pourra être proposée au long cours ou pour une durée déterminée selon le contexte clinique.

Les patients hémophiles modérés ou mineurs avec troubles du rythme cardiaque ou événements thrombotiques artériels et/ou veineux avec une indication d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant constituent une population prédisposée où l'indication d'une prophylaxie peut être discutée 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 rapport 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.

Traitement par emicizumab

Depuis janvier 2023, l'EMA a octroyé une extension d'AMM pour le traitement des HA modérés présentant un phénotype hémorragique sévère. Il est à noter que les HA mineurs ne sont pas concernés par cette extension d'AMM bien qu'ayant fait l'objet d'un essai clinique⁶⁶. Les modalités de mise en route de ce traitement seront par ailleurs les mêmes que pour les patients atteints d'HA sévère.

2.1.3 HA avec inhibiteur

Dans tous les cas, chez les hémophiles A sévères avec anticorps inhibiteurs, il est nécessaire de discuter la place d'une induction de tolérance immune (ITI). Les objectifs d'une prophylaxie chez ces patients sont théoriquement les mêmes que pour les patients hémophiles sans inhibiteur. En effet, l'indication de la prophylaxie mérite d'être discutée chez ces patients car il a été montré que leur phénotype hémorragique pourrait être plus élevé, les dégâts articulaires sont plus importants et la qualité de vie plus altérée que dans la population hémophile sans inhibiteur⁶⁷.

emicizumab

La prévention des accidents hémorragiques chez les patients avec inhibiteur a été améliorée 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'HA avec inhibiteurs ont montré une réelle 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 saignements et une amélioration de la qualité de vie^{68,69}.

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

Prophylaxie par agents By-Passants

Aujourd'hui, beaucoup moins utilisés dans cette indication en France, les agents by-passants (FEIBA® et NovoSeven®) ont été longtemps la seule possibilité d'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.

Ce type de prophylaxie reste à ce jour la seule possibilité de traitement préventif des saignements chez patients ayant développé un ADA anti-emicizumab.

Concernant la prophylaxie par FEIBA®, les posologies sont habituellement de 80 U/kg 3 fois par semaine, parfois plus fréquente selon le profil hémorragique. Cette indication a obtenu une AMM ;

Concernant la prophylaxie par NovoSeven®, les posologies sont habituellement de 90 - 270 µg/kg/jour, plusieurs fois par semaine, parfois tous les jours. Ce médicament n'a pas d'AMM dans l'indication de prophylaxie mais dispose d'un Cadre de Prescription Compassionnel (CPC) (disponible sur <https://www.rtu-novoseven-prophylaxie.com/>).

HB

Hémophile B sévère sans inhibiteur :

Comme dans l'HA, une prophylaxie efficace et personnalisée chez le patient HB sévère va reposer sur l'âge du patient, son poids, son phénotype hémorragique, son état articulaire, son niveau d'activité physique, son niveau d'observance, son état veineux, même ses préférences personnelles.

La mise en place d'une prophylaxie la plus précoce possible reste également indiquée, dans l'objectif premier de protection de l'arthropathie.

Cette prophylaxie peut suivre les paliers progressivement croissants des recommandations de la CoMETH¹⁰ lorsque le choix du médicament se porte vers un facteur IX de demi-vie standard. Néanmoins, actuellement, les facteurs IX de demi-vie prolongée permettent d'obtenir une prophylaxie aussi efficace, avec une diminution significative de la fréquence d'injection.

Ainsi, tout type de facteur IX peut être utilisé pour un traitement prophylactique, la posologie et le rythme d'injection dépendront du choix de cette molécule.

HB avec inhibiteur

Chez les patients hémophiles B sévères avec inhibiteurs, une ITI peut se discuter au cas par cas.

Un traitement prophylactique par agents by passants est indiqué chez les patients ayant un phénotype hémorragique : le NovoSeven® en première intention, mais qui n'a pas d'AMM dans cette indication. La prescription reste néanmoins encadrée par une recommandation temporaire d'utilisation (<https://www.rtu-novoseven-prophylaxie.com/>).

Le Feiba® a une AMM en prophylaxie chez le patient hémophile B sévère avec inhibiteur, mais reste recommandé en seconde intention en cas d'échec de la prophylaxie par NovoSeven®, du fait du risque potentiel d'effets indésirables, le Feiba® contenant du facteur IX.

A ce jour, nous ne disposons d'aucune AMM pour les nouvelles molécules modifiant l'équilibre de l'hémostase (anti-AT, anti-TFPI, serpine PC) dans cette indication de prophylaxie, mais lorsque cela est possible, ces patients devraient pouvoir être inclus dans ces essais cliniques, voire même bénéficier d'un accès compassionnel⁷⁰. Par exemple, une demande d'Autorisation à un Accès Compassionnel (AAC) pour le concizumab est possible en France, auprès de l'ANSM via l'application e-saturne (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>). En effet, les premiers résultats des essais cliniques démontrent une efficacité de ces molécules en prophylaxie, autorisant ce type de demande⁷¹. L'octroi de l'AMM est en cours d'instruction.

Une discussion en RCP nationale dans le cadre du CRH peut aider à orienter au mieux la prise en charge parfois difficile de ces patients (www.hemophilie-crh.fr).

HB modérée / mineure sans inhibiteur

La prophylaxie chez un hémophile modéré ou mineur n'est pas le traitement de première intention. En effet, dans ces formes modérées et mineures, sauf exception, les saignements sont rarement spontanés et restent le plus souvent provoqués (en cas de chirurgie, geste invasif ou traumatisme). Cependant, certains patients

avec forme modérée ou mineure d'hémophilie peuvent présenter des hémarthroses et avoir un phénotype hémorragique proche de celui d'un hémophile sévère. Chez ces patients, une prophylaxie par facteur IX pourra être proposée au long cours ou pour une durée déterminée selon le contexte clinique. Les modalités thérapeutiques de cette prophylaxie sont les mêmes que pour l'HB sévère.

3/ Surveillance

Clinique

Un suivi clinique régulier dans un CRC-MHR est nécessaire afin d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie, sa tolérance, et surtout sa bonne observance. Toute survenue d'hémarthrose (ou accident hémorragique) d'autant plus si elle est spontanée doit faire rediscuter le schéma prophylactique en cours (dose ou rythme des injections) ou l'observance.

Biologique

Sous FVIII ou FIX :

Il est recommandé de vérifier le dosage du taux résiduel du FVIII ou FIX au moins une fois par an de façon systématique lors du bilan annuel, et dans l'intervalle en cas d'inefficacité clinique. Les taux de facteur souhaité doivent être au moins de 3% mais les objectifs biologiques peuvent varier individuellement selon le contexte clinique.

La recherche d'un inhibiteur anti FVIII ou IX est réalisée de façon rapprochée chez les patients jamais traités (PUPS pour Previously Untreated Patient) puis au moins 1 fois par an au long cours chez tous les patients recevant des FAH.

Sous emicizumab :

Le dosage systématique d'emicizumab n'est pas requis puisque le dosage du médicament n'est pas le reflet de son efficacité clinique. Cependant il peut être une aide pour le clinicien si ce dernier veut s'assurer de la compliance de son patient et de l'absence d'ADA.

Imagerie

Selon les disponibilités de chaque centre, une évaluation de l'efficacité de la prophylaxie en termes de protection articulaire peut être proposée par échographie articulaire (score HEAD-US) complétée par une IRM d'une articulation anormale à l'échographie⁷².

4.e.iii Tolérance immune

Qu'est-ce qu'une ITI ?

L'induction de tolérance immune (ITI) a pour objectif d'éradiquer les allo-anticorps anti-FVIII ou FIX et de restaurer l'efficacité du FVIII ou FIX après la survenue d'un inhibiteur.

L'inhibiteur est souvent à l'origine d'une majoration des saignements, complexes à traiter. Le contrôle insuffisant des hémarthroses est à l'origine du développement plus rapide et fréquent d'arthropathies hémophiliques^{67,73}. Par comparaison avec les patients sans inhibiteur, une qualité de vie diminuée est aussi décrite^{74,75}, une mortalité par saignement accrue²⁴ ainsi qu'un coût de prise en charge augmenté⁷⁶⁻⁷⁸. L'ITI est un traitement lourd, prolongé, contraignant et onéreux mais il est toujours à discuter pour éradiquer l'inhibiteur et restaurer la possibilité d'un traitement par FVIII ou FIX. Ceci permet un meilleur contrôle des saignements et de leur prévention, y compris en chirurgie et en rendant de nouveau possible l'utilisation d'une prophylaxie conventionnelle par FVIII ou FIX⁷⁹. Depuis l'arrivée de l'emicizumab pour l'HA avec inhibiteur, la stratégie d'éradication de l'inhibiteur anti FVIII est amenée à évoluer. Malheureusement, à ce jour, les pratiques sont encore insuffisamment codifiées.

Afin d'éradiquer l'inhibiteur, l'ITI fait appel à l'administration régulière et répétée de FVIII ou FIX par voie intraveineuse. Le mécanisme d'action pour obtenir ce rétablissement de la tolérance est mal défini. Il y aurait probablement 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 encore le développement

d'un réseau d'anticorps anti-idiotypiques^{80,81}. L'ITI reste à ce jour le traitement de référence pour éradiquer l'inhibiteur. Ce traitement doit être proposé à tout patient hémophile avec inhibiteur.

A quel patient s'adresse l'ITI ?

Dans la grande majorité des cas l'apparition d'inhibiteur concerne les hémophiles A sévères. Plus rarement cela peut survenir chez les hémophiles B sévères et les hémophiles A modérés/mineurs. Dans tous les cas, l'initiation de l'ITI peut être évoquée et les cas complexes peuvent être discutés en RCP (www.hemophilie-crh.fr, www.mhemo.fr).

Comment réaliser une ITI ?

Il existe différents régimes d'ITI avec de grandes variations dans la dose de FVIII ou FIX. Classiquement deux types de protocole d'ITI étaient appliqués :

- Protocole faibles doses dit van Creveld : injections de 25 à 50 UI/kg/48 h⁸². Les faibles doses sont recommandées pour les patients faibles répondeurs (titres < 5 UB/mL). 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 fréquente⁸³.
- Protocole fortes doses dit de Bonn : des doses fortes de FVIII sont utilisées, pouvant varier de 100 à 150 UI/kg 2 fois/jour associées à une prophylaxie par CCPa à la dose de 50 U/kg 1 à 2 fois/jour⁸⁴. Il existe d'autres protocoles publiés dans la littérature tels que le protocole de Malmö, Francfort et autres⁸⁵.

Dans une étude publiée par Hay et DiMichele en 2012, des patients à bon pronostic de succès ont été randomisés entre un bras faible dose (50 UI/kg x 3 par semaine, et un bras forte dose 200 UI/kg/j). Dans cette étude le taux de succès n'était pas différent, sur les 115 patients inclus, 66 ont atteints les critères de fin d'étude et parmi ces derniers le succès était de 69,7 % (n=46). En analysant ces résultats en intention de traiter cela revenait à 41,4 % (24/58) de succès dans le bras faible dose versus 38,6 % (22/57) dans le bras forte dose (p = 0.909). Cependant, 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 également d'un nombre accru de saignements⁸⁶.

Le choix du type de FVIII est débattu. Des ITI ont été menées avec succès avec des médicaments d'origine plasmatique ou recombinante⁸⁷. Cependant des traitements de secours par des FAH d'origine plasmatique dans le cas d'échec d'ITI sous médicaments recombinants ont été utilisés avec succès^{87,88}. Certains auteurs considèrent que le recours d'emblée à des FVIII d'origine plasmatique riches en VWF serait adaptée aux patients présentant des facteurs de mauvais pronostic de réponse^{89,90}.

La durée de l'ITI est le plus souvent prolongée, pouvant aller de quelques semaines à plusieurs années^{91,92}. 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.

En 2022, le protocole d'Atlanta (MOTIVATE NCT04023019) évalue l'efficacité et la sécurité d'une ITI à la dose de 50-100 UI/kg de FVIII 3 fois par semaine associée à la prise d'emicizumab aux doses standards, comparée à une ITI seule et à une prophylaxie par agent by-passant seul (emicizumab, rFVIIa ou CCPa).

Le groupe du UKHCDO a récemment publié des recommandations de prise en charge qui dépendent du titre d'inhibiteur et du phénotype hémorragique (*figure ci-dessous*)⁹³.

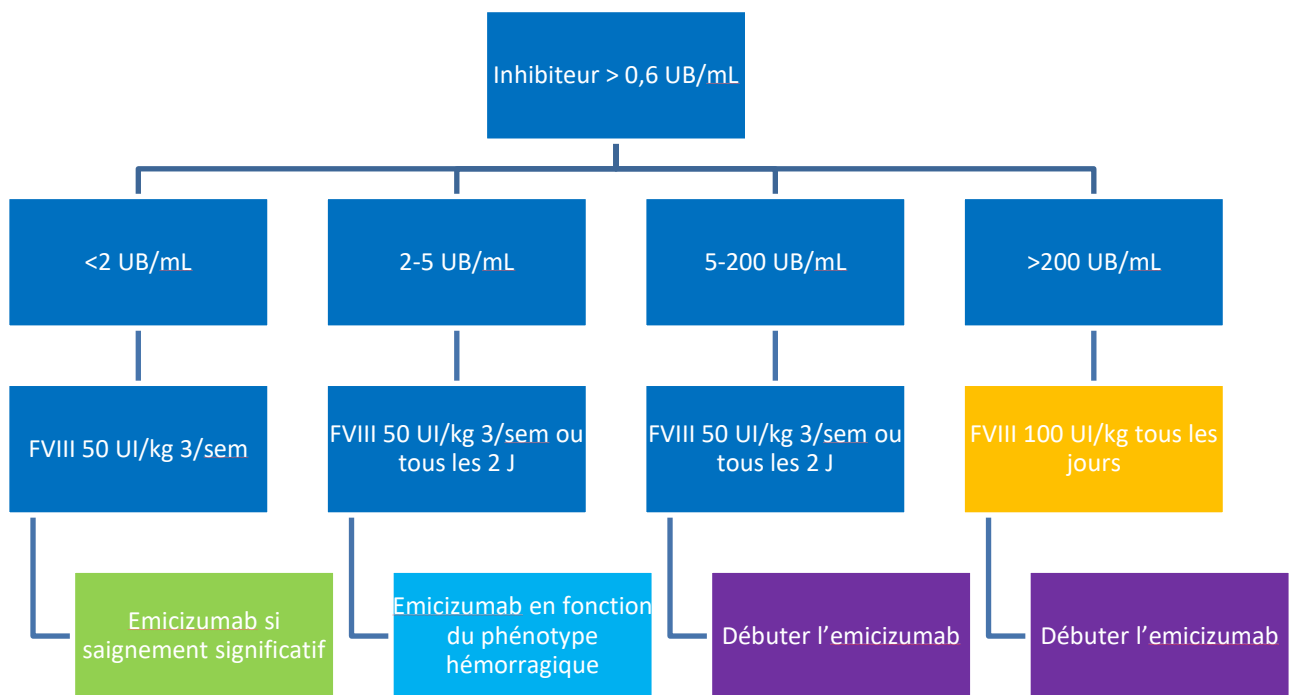


Fig. 4 : Recommandations anglaises pour l'initiation de l'induction de la tolérance immunitaire (ITI) chez un enfant hémophile A sévère ayant développé un inhibiteur anti-FVIII . UB/mL Unité Bethesda par mL. La dose de charge et d'entretien de l'emicizumab doit être conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du fabricant. D'après Hart et al⁹³.

L'efficacité de l'ITI chez l'HA ne peut être transposée pour l'HB chez qui l'éradication des inhibiteurs est plus difficile à obtenir. Les doses ayant permis cette éradication sont égales à 50 à 100 U/kg/jour.

L'efficacité des spécialités pharmaceutiques de FVIII/FIX à demi-vie allongée dans le cadre d'une ITI reste à évaluer. Il existe une série rétrospective décrivant l'utilisation éfmoroctocog alpha (Elocta[®])⁹⁴.

Quelles sont les modalités de surveillance de l'ITI ?

Le suivi d'une ITI doit faire contrôler les paramètres d'efficacité cliniques et biologiques 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.

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) un effet bénéfique à démarrer une ITI avec un titre d'inhibiteur faible (< 10 UB/mL) pour favoriser le succès de l'ITI⁹⁵⁻⁹⁷. Ce critère n'est pas retrouvé dans l'analyse multivariée de l'étude randomisée prospective internationale I-ITI. Dans cette étude, le seul critère prédictif de succès était le titre d'inhibiteur au pic < 250 UB après début d'ITI⁸⁶.

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, l'origine ethnique, le génotype F8, l'âge > 8 ans au début de l'ITI, le délai entre le diagnostic d'inhibiteur et le début de l'ITI, l'interruption de l'ITI > 2 semaines, le type de médicament, le rôle délétère des saignements ou des infections notamment de voies centrales^{86,88,91,96-98}.

Si une période intermédiaire d'attente est envisagée, il est important de ne pas traiter les épisodes hémorragiques avec des CCPa mais de privilégier le rFVIIa, qui ne contient pas de traces de FVIII susceptibles de relancer l'inhibiteur⁹⁹.

La question de l'initiation d'une ITI est désormais encore plus complexe depuis la disponibilité d'emicizumab pour les patients HA sévères avec et sans inhibiteurs. L'emicizumab seul pourrait prévenir une majorité des saignements sans les contraintes importantes de l'ITI mais le traitement des saignements ou la couverture des chirurgies seraient plus complexes 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 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 l'inhibiteur éradiqué ne sont pas définies.

Quels sont les critères de succès d'ITI ?

- Un titrage d'inhibiteur < 0,6 UB sur deux examens successifs (seuil de 0,4 UB dans certains laboratoires)
- Un taux de récupération normal du FVIII injecté (> 1,33 %/UI/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 allongée⁸⁶.

Ces critères sont rarement atteints tous en même temps. La plupart du temps, la recherche d'inhibiteur va se négativer en premier, puis quelques semaines ou mois plus tard la 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 tels qu'un taux de FVIII:C détectable à 24 h d'une injection de FVIII standard ou le retour à des doses conventionnelles de prophylaxie avec maintien des critères de succès. Les taux de succès vont de 57 à 91 %, avec un temps pour atteindre le succès de 1 à 24 mois⁹⁹.

Comment traiter les épisodes hémorragiques/chirurgie pendant l'ITI ?

Le traitement des épisodes hémorragiques ou la couverture d'une chirurgie sous ITI peut faire appel soit aux agents by-passant soit à des injections additionnelles du concentré de FVIII utilisé pour l'ITI, dans le cas de taux hémostatiques de FVIII atteints au pic après l'injection, notamment dans les phases où le succès de l'ITI est en bonne voie¹⁰⁰.

Quand arrêter une ITI ?

En cas d'échec, l'ITI est interrompue et les options de recours sont en première intention une prophylaxie par emicizumab, offrant peu de contraintes et une bonne efficacité ou éventuellement les agents by-passant à la demande ou en prophylaxie. 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 mois⁹⁹. D'autres attitudes allongent ce délai sur 5 ans¹⁰¹. 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.

Dans tous les cas ces situations cliniques particulièrement complexes doivent être impérativement discutées en RCP nationale du CRH (cf. site CRH www.hemophilie-crh.fr et www.mhemo.fr).

Quels sont les risques de récurrence ?

Le taux de récurrence (défini par un titre d'inhibiteur > 0,6 UB et/ou baisse du taux de récupération) est de 11-13 %^{86,92}. Entre 1 et 5 ans il a été rapporté un taux de récurrence entre 12,6 et de 32,5 %¹⁰². Pour l'HA, l'utilisation d'immunosuppresseurs durant l'ITI et un taux de récupération < 1,7 %/U/kg de FVIII injecté augmentent le risque de récurrence¹⁰².

Quels sont les cas particuliers ?

HB sévère :

Pour l'HB, le risque d'effets indésirables d'une ITI est plus important que dans l'HA. Des réactions d'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 large délétion du gène. Le taux de succès sont plus faibles (30 %) que dans l'HA. Les critères de bon pronostic 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 comme bénéfique mais peu de données permettent de trancher sur les indications nécessitant de les utiliser d'emblée dans l'HB³⁵. En cas de persistance de l'inhibiteur et d'une symptomatologie importante un traitement par concizumab peut être également discuté en RCP (www.hemophilie-crh.fr) (AAC/AAP/AMM selon la réglementation en cours lors de la demande).

HA mineure/modérée :

Pour l'HA mineure/modérée, quelques cas d'ITI ont été rapportés. Une cohorte historique au Royaume Uni avait montré sur 8 patients, 2 succès, 4 réponses partielles et 2 échecs¹⁰³. Mais l'étude INSIGHT retrouve des taux plus satisfaisants avec 20 succès pour 23 patients¹⁰⁴. L'intérêt à recourir à une ITI dans cette indication est discutée car le traitement est long, exigeant et le résultat incertain.

Chez ces patients il est désormais possible d'instaurer un traitement par emicizumab tant que l'inhibiteur est présent afin de limiter les complications hémorragiques.

4.f Suivi biologique des traitements

Le suivi biologique des patients hémophiles traités est indispensable dans deux circonstances : monitoring des traitements substitutifs, recherche et titrage systématique des inhibiteurs. A ce jour, il n'existe pas de monitoring spécifique du traitement par emicizumab. En revanche, en cas de traitement au long cours par ce médicament, ses effets sur les bilans d'hémostase sont indispensables à connaître.

4.f.i 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, peut s'avérer importante avec certains nouveaux médicaments et les conséquences en termes de surveillance biologique des patients substitués sont majeures¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. 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

^{108,109}

4.f.i.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 une méthode chromométrique lors du suivi des hémophilies A^{110,111}. Avec certains médicaments, le dosage chromométrique peut sous-estimer de 20 à 50 % de l'activité du médicament par rapport à un dosage chromogénique. Les méthodes chromogéniques permettent des estimations plus exactes de l'effet des médicaments. Ainsi, face à la multiplicité des médicaments mis sur le marché, la Pharmacopée Européenne et l'EMA préconisent l'utilisation de la méthode chromogénique pour mesurer le FVIII chez l'hémophile traité. Cette recommandation s'applique aux médicaments recombinants ainsi qu'aux médicaments structurellement modifiés, à durée de vie prolongée (sauf efanesoctocog qui n'a pas encore obtenu son AMM en Europe). En pratique, à défaut d'une méthode amidolytique disponible, il semble acceptable qu'un laboratoire utilise le dosage chromométrique dès lors que 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.i.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 une méthode chromométrique pour le suivi de l'HB. La commercialisation récente des molécules de FIX à demi-vie prolongée fait apparaître une hétérogénéité importante des résultats selon les réactifs utilisés (activateurs, phospholipides) avec les techniques chromométriques¹¹²⁻¹¹⁴. La méthode chromogénique donne également des résultats hétérogènes selon le réactif utilisé. Pour la surveillance des FIX de demi-vie allongée : les résultats sont acceptables pour les molécules rFIX fusion fragment Fc (eftrenonacog alpha) et les molécules pégylées. En revanche pour la surveillance des FIX fusion albumine (albutrepenonacog alfa), aucune méthode ne semble parfaitement adaptée^{114,115}. Un réactif validé par la littérature devra donc être utilisé pour le suivi de ces patients.

4.f.i.3 Hémophile A traités par emicizumab

Le traitement prophylactique par emicizumab, ne requiert pas de suivi biologique particulier. Il existe de grandes variabilités individuelles dans les dosages d'emicizumab même si l'on sait qu'une concentration efficace est atteinte dès les premières semaines de traitement et se situe de façon stable aux alentours de 50 µg/ml d'après l'étude HAVEN1⁶⁸. A ce jour aucune adaptation du traitement ne se fait à partir des dosages biologiques du médicament. Pour autant, des dosages de la concentration plasmatique d'emicizumab sont en cours d'évaluation et pourraient s'avérer utiles, notamment pour détecter des anticorps anti-emicizumab (ADA).

Les tests classiques de coagulation ne sont pas utilisés dans le suivi des traitements par emicizumab. L'effet du médicament sur les tests biologiques de la coagulation est important et doit être bien appréhendé par les laboratoires et les médecins prescripteurs. Ainsi, emicizumab raccourcit le TCA sans provoquer d'anomalie sur le TP. Ce raccourcissement important du TCA peut s'observer dès la première injection (alors que les concentrations circulantes d'emicizumab n'ont pas atteint un plateau. A noter que l'absence de l'allongement du TCA sous emicizumab peut faire évoquer et doit faire rechercher l'absence de prise du médicament ou l'apparition d'anticorps anti-médicament.

De plus, l'emicizumab interfère avec les dosages de l'activité du FVIII par méthodes chromométriques ainsi que la recherche et le titrage des inhibiteurs anti-FVIII. Pour ces dosages (activité fonctionnelle du FVIII, recherche et titrage des inhibiteurs anti-FVIII), des méthodes amidolytiques sont à utiliser, avec le prérequis de n'utiliser que des réactifs d'origine animale (bovine), ne permettant pas d'interférence de l'emicizumab (anticorps bispécifique dirigé contre des facteurs de coagulation humains).

L'utilisation d'un test de génération de thrombine ou de la thromboélastométrie pourrait être utile pour la surveillance biologique des patients HA traités par emicizumab chez lequel un agent by-passant doit être administré^{116,117}.

Hémophile A traité par emicizumab et agents by-passant

Lorsqu'un traitement substitutif par FVIII ne peut être administré chez un patient sous emicizumab, du fait de la présence d'un inhibiteur anti-FVIII, des traitements par agents by passants peuvent être envisagés.

Le plus souvent il s'agit de rFVIIa. Dans ce cas, aucune analyse biologique n'est actuellement recommandée pour évaluer l'effet de ce médicament, a fortiori en association avec emicizumab. Des analyses biologiques intégratives, notamment de génération de thrombine ou la thromboélastographie, pourraient permettre une appréciation globale de l'effet combiné des médicaments pro coagulant mais relèvent de l'expertise très spécialisée.

4.f.i.4 Hémophile A et B traités par agents by-passants (hors association à l'emicizumab)

Deux types d'agents by-passant peuvent-être utilisés : le rFVIIa ou le CCPa. Ces médicaments sont indiqués chez les patients hémophiles A et B ayant développé un inhibiteur. L'utilisation de ces médicaments n'est pas associée à un suivi biologique par des tests simples. En effet, l'efficacité de ces médicaments est évaluée sur des critères exclusivement cliniques.

Les agents by-passants interfèrent néanmoins avec les tests classiques de la coagulation, notamment le temps de Quick. Ainsi, cette interférence du médicament sur les tests chronométriques doit être connue par le biologiste et le médecin prescripteur.

Plusieurs études montrent l'intérêt du test de génération de thrombine (TGT) et de la thrombo-élastographie (TEG) dans 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-emboliques¹¹⁸.

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

La recherche d'un inhibiteur neutralisant l'activité fonctionnelle du FVIII est un enjeu majeur dans la surveillance de l'hémophile A traité dans la mesure où il rend les thérapeutiques substitutives classiques inefficaces. Des inhibiteurs neutralisant le FIX sont également observés chez l'hémophile B traité mais il est moins fréquent.

Plusieurs méthodes de détection et de titrage des anti-FVIII ou anti-FIX ont été décrites. Les méthodes fonctionnelles sont recommandées car elles mettent en évidence les anticorps neutralisants et sont sensibles. La méthode originale dite « Bethesda », modifiée de façon standardisée (Nijmegen), peut être considérée comme une méthode de référence. Les méthodes immunologiques ne sont pas recommandées dans la mesure où elles identifient des anticorps neutralisants et non neutralisants, avec des performances analytiques variables.

Dans les méthodes de type Bethesda/Nijmegen, l'activité neutralisante est mesurée en Unités Bethesda (UB/ml) : 1 UB étant définie comme neutralisant 50 % de l'activité du FVIII ou FIX présent dans 1 mL de plasma témoin. L'activité résiduelle du FVIII ou du FIX est mesurée par une technique chronométrique en un temps, à l'exception des hémophiles A traités par emicizumab. Il est important que le plasma du patient n'apporte pas de FVIII ou de FIX ; lorsque le taux de FVIII ou de FIX est supérieur à 5 %, il est important de l'inactiver préalablement par chauffage à 56° C, pendant 30 minutes pour le FVIII et 90 minutes pour le FIX.

Le plasma du malade utilisé pour la recherche ou le titrage ne doit pas contenir le FVIII 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. Le plasma du patient (après inactivation du FVIII ou du FIX) est mélangé à volume égal à un plasma témoin tamponné (seule source de FVIII ou de FIX soit 100 %). L'inhibition du FVIII ou du FIX dans le mélange réactionnel nécessite un temps d'incubation à 37° C de 2 h (pour l'anti-FVIII) et de 30 min (pour l'anti-FIX). Lors du titrage d'un inhibiteur, le taux résiduel est déterminé après dilution du plasma du malade en tampon imidazole. Des dilutions sont réalisées en série, de façon à encadrer une dilution dans laquelle l'activité résiduelle est proche de 50 %. Le dosage de l'activité du FVIII ou du FIX est classiquement réalisé par une méthode chronométrique 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'inhibiteur

119

Lorsque le patient est traité par emicizumab, la technique de dépistage (et de titrage de l'inhibiteur) doit être adaptée dans la mesure où le préchauffage ne permet pas d'éliminer le médicament (anticorps) et que l'emicizumab raccourcit les temps de coagulation. Ainsi, les méthodes chronométriques ne sont pas utilisables pour mesurer le FVIII résiduel. Ce FVIII résiduel sera donc mesuré par une méthode chromogénique. L'emicizumab étant un anticorps monoclonal bispécifique reconnaissant le FIXa et le FX, les techniques amidolytiques de mesure du FVIII résiduel devront utiliser des réactifs (FIXa et FX) d'origine bovine, non reconnus par l'emicizumab.

Pour ces techniques de dépistage d'inhibiteurs par méthode Bethesda, le seuil de positivité est à 0,6 UB/mL. Entre 0,4 et 0,6 UB/mL, il existe une incertitude diagnostique, ne permettant pas ni d'exclure, ni d'affirmer la présence d'un inhibiteur : il est donc recommandé de réitérer le dépistage.

4.f.iii Etudes pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'un médicament anti-hémophilique est importante dans le choix et le suivi d'un traitement prophylactique. Chaque médicament est caractérisé par des paramètres pharmacocinétiques qui peuvent cependant varier d'un patient à l'autre. C'est la raison pour laquelle, avec la multiplicité des médicaments disponibles, les paramètres pharmacocinétiques sont de plus en plus fréquemment réalisés, notamment chez l'enfant, ou lorsqu'une modification des traitements est envisagée.

Les deux paramètres les plus simples à déterminer sont la concentration maximale (C_{max}) et la concentration résiduelle (mesurée sur un prélèvement réalisé avant l'administration suivante).

Un « taux de récupération » (R) peut être calculé, en tenant compte de la concentration avant injection (C_0) et de la concentration maximale mesurée 30 min après l'injection (C_{max}), selon la formule présentée ci-dessous :

$$R = C_{max} \text{ à 30 min (\%)} - C_0(\%) / \text{dose administrée (UI/kg)}$$

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.

Les autres paramètres pharmacocinétiques tels que la demi-vie ou la clairance du médicament sont plus complexes et nécessitent soit une étude pharmacocinétique (prélèvements sanguins multiples couvrant 24 h voire plus), soit une approche mathématique reposant sur un modèle Bayésien (approche compartimentale nécessitant peu de prélèvements chez le patient évalué). L'approche compartimentale est complexe pour le FIX compte-tenu d'un compartiment extravasculaire majeur, ce qui nécessite des modèles adaptés et une interprétation des paramètres tenant compte de cette spécificité du FIX.

Quelle que soit l'approche pharmacocinétique (non compartimentale ou Bayésienne), les dosages du FVIII ou du FIX doivent être réalisés avec une méthode adaptée. Concernant le FVIII, les méthodes chromogéniques sont préconisées dans la mesure où ce type de méthode est utilisé par les industriels lors du titrage du FVIII. Les FIX (d'origine plasmatisque ou recombinante) sont à ce jour titrés par méthode

chronométrique. Dans les laboratoires, les résultats de FIX peuvent varier selon le réactif de TCA utilisé. Idéalement, la mesure du FIX devra donc être réalisée selon les recommandations de la littérature ou du laboratoire commercialisant le médicament^{108,109}.

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-MHR, CTH : médecin, IDE, pharmacien, biologiste, médecin de médecine physique, kinésithérapeute, psychologue, assistante sociale, généticien clinicien, secrétaire, psychomotricienne, enseignante en activité physique adaptée,
- Les professionnels libéraux : médecin traitant, pédiatre, pharmacien, kinésithérapeute, et infirmier(e) libéral(e) s'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-MHR, 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 6 mois pour l'évaluation de l'efficacité et de l'adhésion au traitement. Le programme d'ETP doit par ailleurs être adapté aux besoins évolutifs en fonction des cycles scolaires. Le suivi en consultation doit permettre de sensibiliser les familles à ces besoins.

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.

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.

Sur le plan thérapeutique, lorsque la desmopressine peut être envisagée (dans les formes non sévères d'HA), il faut s'assurer que les résultats du test sont facilement disponibles et qu'il n'est pas survenu 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® ou OCTOSTIM®) 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 AT et/ou par desmopressine à la demande. Cette spécificité de prise en charge sera détaillée dans le chapitre « Conductrices ».

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 et l'échographie. La recherche de douleurs chroniques, de signes d'arthropathie hémophile débutante ou installée (épanchement articulaire, hypertrophie synoviale à l'échographie, amyotrophie, limitation des amplitudes articulaires, déformation) est systématique. L'existence de scores (*HJHS* par exemple détaillé dans le chapitre « Kinésithérapie préventive » ou le score *HEAD-US* pour l'échographie) permet une standardisation de l'évaluation de l'atteinte articulaire. Des examens d'imagerie (radiographie standard, IRM) peuvent être envisagés selon l'évolution clinique.

Lors de la consultation de suivi, un point est fait sur la scolarité et les éventuelles difficultés rencontrées. Il est particulièrement important aussi de revoir à chaque fois quelles sont les activités sportives scolaires et extra-scolaires afin de recadrer les éventuelles appétences pour des sports à risque tout en veillant à favoriser les activités physiques bénéfiques pour la trophicité musculaire et la protection articulaire.

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-hémophile, notamment pour mesurer le taux résiduel de FVIII/IX dans le cadre d'une prophylaxie substitutive 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-MHR 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.

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-hémophile, 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 hémophile débutante ou installée sont systématiques. L'existence de scores. Des examens d'imagerie (échographie, radiographie standard, IRM) peuvent être envisagés selon l'évolution clinique ¹²⁰.

Les comorbidités doivent être documentées pour la coordination de leur prise en charge.

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-MHR 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.

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 HA ou B¹²¹. Le risque hémorragique et notamment de survenue de manifestations spontanées, est inversement corrélé au taux de facteur en circulation. L'existence d'un inhibiteur reste encore à ce jour un facteur péjoratif dans la prise en charge des épisodes hémorragiques. Les premières manifestations hémorragiques surviennent principalement lorsque l'enfant commence à se mobiliser. En l'absence de traitement, 81 % des hémophiles sévères ont présenté un épisode hémorragique avant l'âge de 2 ans¹²².

Sous prophylaxie par FVIII/FIX 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).

Les résultats détaillés dans le chapitre « Prophylaxie ».

Au cours de la dernière décennie, les essais cliniques ont montré qu'emicizumab réduisait le nombre d'épisodes hémorragiques chez les enfants, adolescents et adultes souffrant d'HA sévère avec ou sans inhibiteurs. Sous ce traitement pendant environ 2 ans, 82 % des patients n'avaient présenté aucun accident hémorragique et on notait une amélioration considérable des articulations cibles¹²³.

Dans l'hémophilie non sévère les saignements sont beaucoup plus rares, entre une fois par an et une fois tous les 10 ans, principalement après une chirurgie ou un traumatisme sévère¹²⁴.

Un tiers des femmes conductrices peut avoir un taux de FVIII 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 postpartum⁴. Cette problématique sera exposée dans le chapitre Femmes et Hémophilie.

5.e.ii Comment prendre en charge un accident hémorragique ?

La prise en charge des manifestations hémorragiques doit être précoce et graduée en fonction de l'importance de saignement. Une hémostase locale doit être réalisée si possible. Un traitement par anti-fibrinolytique peut être préconisé en fonction du site du saignement, seul ou en association à un traitement substitutif. Si nécessaire, le traitement substitutif doit être rapidement administré, si possible avant toute exploration radiologique ou endoscopique. La dose, le rythme et la durée du traitement substitutif dépendront de chaque épisode, de l'évolution clinique et du potentiel traitement prophylactique de chaque patient. La prophylaxie par emicizumab a conduit à l'élaboration de recommandations spécifiques chez les patients avec inhibiteurs^{48,125}.

5.e.iii Hémarthroses et articulations cibles

L'hémarthrose est un épanchement intra articulaire constitué de liquide synovial avec une quantité plus ou moins importante de sang. 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'hémarthrose¹²⁶. 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 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.

Comment traiter une hémarthrose ?

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. Le traitement repose sur l'injection de FVIII/FIX aux posologies habituelles.

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.

A quel moment doit-on effectuer une ponction articulaire ?

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

- d'épanchement très abondant et douloureux, plus particulièrement en cas d'hémarthrose de la hanche du fait du risque de nécrose de la tête fémorale,
- 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 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^{15,127-130}.

5.e.iv 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 patients¹³¹. Ils apparaissent dès l'âge de 6-8 mois chez près de la moitié des enfants atteints d'hémophilie sévère¹²¹. 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 de leur capacité d'expansion, du fait des conséquences en termes de risque de compression vasculo-nerveuse et de perte sanguine.

5.e.iv.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 suffisante¹⁵.

5.e.iv.2 Hématomes profonds

5.e.iv.2.a Hématomes musculaires

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, 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'hématome¹³². 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.

Le traitement antalgique repose sur le paracétamol et les opioïdes. L'utilisation des AINS est contre-indiquée, seuls les anti-cox2 peuvent être tolérés¹³³.

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 systématiquement recommandée, mais peut être préconisée en cas d'hématome de la sphère oro-pharyngée. Ce traitement peut être également utile chez un patient avec inhibiteur traité par NovoSeven®. L'AT est contre-indiquée 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.

	Localisation des hématomes		
	psaos	musculaire	segment cervico-céphalique
Circonstance de survenue		Après traumatisme y compris minime dans les fhémophilies sévères et modérées	Traumatisme, notamment au décours d'une intubation ou d'une chirurgie buccale, infection
Signe de gravité	Risque vital en cas de déglobulisation	Déglobulisation Compression vasculaire ou nerveuse (syndrome des Loges)	Troubles de la déglutition et/ou d'obstruction asphyxiante Cécité
Signe clinique	Douleurs en fosse iliaque, au niveau de l'aîne ou de la région lombaire, un psoïtis, une cruralgie.		Hématomes du plancher buccal, de la langue, de la région péri ou rétro-pharyngée Hématomes péri ou rétro-orbitaires
Diagnostic	Clinique et imagerie (échographie ou scanner) Diagnostic différentiel (hémarthrose de hanche)	Clinique ou échographique	
Spécificité du traitement médicamenteux hors FVIII/FIX		Discuter corticothérapie courte si compression	
Autre traitement non médicamenteux	Repos strict en position allongé, <i>sans béquillage</i> . Récupération de l'extension complète de hanche est recommandée avant de reprendre une activité complète	Immobilisation antalgique Fasciotomie discutée uniquement en cas de signes majeurs de compression	
Risque à long terme	Déficit sensitivo-moteur sur le territoire crural Récidive hémorragique dans 3 à 16 % des cas ¹³³ Ossification, pseudotumeur, limitation des mobilités sur le long terme	Sensitivo-moteur secondaire Rétraction musculaire avec limitation de la mobilité des articulations	

Tableau n° 19 : Caractéristiques des hématomes en fonction de leur localisation

5.e.iv.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.

	Localisation des hématomes abdominaux	
	Hématomes intra muraux	Hématome du foie
Circonstance de survenue		Traumatisme Ponction-biopsie hépatique Exceptionnellement néonatal
Signe de gravité	Rupture dans la lumière intestinale ou dans le péritoine et entraîner une déglobulisation.	
Signe clinique	syndrome occlusif	
Diagnostic	scanner	Scanner ou IRM ou échographie
Autre traitement non médicamenteux		Nutrition parentérale, repos, artério-embolisation, désobstruction des voies biliaires par CPRE ou drainage par voie percutanée

Tableau n° 20 : Caractéristiques des hématomes abdominaux en fonction de leur localisation

5.e.iv.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 mineures¹³⁴. 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)¹³⁵. L'existence d'une pathologie tumorale sous-jacente doit toujours être éliminée.

La prise en charge est complexe, elle doit être individualisée et nécessite une coopération multidisciplinaire : hématologue, radiologue, chirurgien viscéral, chirurgien orthopédique, anesthésiste... 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 profonde¹³⁶. 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 semaines¹³⁷.

5.e.v Hémorragies muqueuses

	Localisation		
	Epistaxis	Cavité buccale (frein de langue, gencive...)	Digestif
Circonstance de survenue	Spontané ou secondaire Traumatisme, allergie, infection, HTA...	post-traumatiques mauvaise hygiène dentaire,	Age > 46 ans, la prise d'AINS traditionnels, une décompensation hépatique, <i>Helicobacter Pylori</i> , traitement anti-thrombotique ¹³⁸ Angiodysplasie
Signe de gravité	d'obstruction des voies aériennes et de déglobulisation		
Signe clinique	Uni ou bilatéral		douleurs épigastriques ou abdominales, méléna, hématomèse, voir des rectorragies dans les hémorragies hautes abondantes, saignement occulte dans les selles,
Spécificité du traitement médicamenteux hors FVIII/FIX	Hémostatique d'appoint	Hémostatique d'appoint	IPP
Autre traitement non médicamenteux	Compression bidigitale pendant 10 min En l'absence d'efficacité : méchage ou cautérisation éventuellement geste ORL (embolisation, ligature artère sphéno-palatine..)		
Risque à long terme	Récidive et anémie chronique par carence martiale ¹³⁹		anémie par carence martiale

Tableau n° 21 : Caractéristiques des hémorragies muqueuses en fonction de leur localisation

5.e.v.1 Hématurie

L'hématurie est extrêmement fréquente chez le patient hémophile sévère puisque rapportée chez 34 à 66 % des patients. 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)¹⁴⁰. L'hématurie est rarement responsable d'une déglobulisation. Le traitement de première intention associe un repos au lit pendant 48 heures et une hyperhydratation en l'absence de signe d'obstruction sur les voies urinaires (3 L/m² de surface corporelle).

Une échographie rénale voire une consultation en urologie est recommandée en cas d'évolution défavorable de l'hématurie (fièvre, douleur lombaire) ou d'hématurie récidivante afin d'éliminer une cause associée (lithiase, polyposé, néoplasie, rupture de vessie...).

Un traitement substitutif à faibles 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'AT est déconseillée en raison du risque de caillottage exposant à des complications obstructives des voies urinaires ¹⁵.

5.e.v.2 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.

En l'absence de prophylaxie de FAH, 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 sain¹⁴¹⁻¹⁴⁴. La prévention du risque néonatal fait l'objet d'un paragraphe spécifique dans ce document.

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 sensitivomoteur 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'HA mineure, 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.

Hématomes épiduraux intrarachidiens :

Les hématomes épiduraux intrarachidiens sont rares mais graves en raison de leur localisation qui peut conduire à un déficit neurologique. 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. 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

145-149

5.e.v.3 Autres localisations

Hémospérme :

L'hémospérme, définie par la présence de sang dans le sperme quoique relativement fréquente dans la vie courante chez l'hémophile sévère a été peu rapportée dans la littérature. La consultation en urologie est

d'autant plus recommandée que l'hémospémie est récidivante. En cas de récurrence, un traitement substitutif est à discuter au cas par cas.

Plaies :

En cas de plaies profondes et de nécessité de suture, un traitement substitutif doit être réalisé. La durée de ce traitement dépendra du risque hémorragique secondaire. L'ablation des points de suture pourra nécessiter un traitement substitutif en fonction de la sévérité du déficit¹⁵.

Les ménorragies et les hémorragies du postpartum sont traitées dans le chapitre ad-hoc.

Fractures :

Le traitement substitutif doit être précoce après une fracture, selon les recommandations. 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)¹⁵⁰.

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 hémorragique⁴⁶. Ce risque dépend de la nature même du geste invasif, de la sévérité de l'hémophilie et des comorbidités 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 Guidelines¹⁵¹ 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. 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'hémophilie¹⁵².

3) Certaines comorbidités 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 la 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. Cependant, si cette donnée est manquante, on pourra le remplacer par le dosage de FVIII/FIX fait 30 minutes après l'injection préopératoire du médicament. Cette recommandation reste valable si un traitement par emicizumab est en cours ; dans ce cas, le dosage du FVIII doit obligatoirement être fait par méthode chromogénique avec réactifs bovins. En cas d'inhibiteur, s'il est prévu d'administrer un agent by-passant, un interrogatoire préopératoire 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 thrombine¹⁵³. Enfin, en cas d'HA mineure, l'efficacité de la desmopressine devra avoir été testée auparavant.

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

La chirurgie chez le patient hémophile est multidisciplinaire⁴⁶. Elle impose une coordination assurée par le CRH, CRC-MHR ou 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 prérequis habituels d'hémostase, les taux minimaux péri-opératoires de FVIII/FIX 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'AT, les médicaments contre-indiqués et l'association à une thromboprophylaxie. La chirurgie doit donc être précédée d'une phase préparatoire multidisciplinaire coordonnée par le CRH, CRC-MHR ou 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)¹⁵⁴. Le CRH, CRC-MHR ou 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-MHR ou CTH référent doit également préparer la période hématologique post-opératoire extrahospitalière 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 CRH, CRC-MHR ou CTH référent à la manipulation des FAH et aux précautions antihémorragiques. Le compte-rendu de cette consultation décrira la conduite hématologique à tenir péri-opératoire 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 tous les patients avec hémophilie traités par FVIII, FIX ou agents by-passant. 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 : 1ère 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 al¹⁵² proposent les critères suivants décrits dans le tableau ci-dessous.

Niveau du risque hémorragique	Chirurgie générale	Chirurgie orthopédique	Autres
Majeur	<ul style="list-style-type: none"> - Procédures « ...-ectomie » - Procédures « ...-otomie » - Résection de pseudotumeurs hémophiliques 	<ul style="list-style-type: none"> - Ostéotomie/arthrodèse - Remplacement articulaire/arthroplastie - Synovectomie (y compris arthroscopique) - Réduction de fracture - Amputation - Arthroscopie 	<ul style="list-style-type: none"> - Extraction dentaire d'au moins 3 dents - Extraction de dent de sagesse - Polypectomies/mucosectomie et biopsies associées à une endoscopie digestive
Mineur	<ul style="list-style-type: none"> - Pose/retrait de voie veineuse centrale 	<ul style="list-style-type: none"> - Synoviorthèses chimiques/isotopiques 	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 2017¹⁵²

Tableau n° 22 : Classification de la sévérité des chirurgies mineures ou majeures

5.f.iv L'anesthésie péri médullaire est-elle possible ?

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-médullaire¹⁵⁵. 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 anti thrombotique. Toutefois, il n'existe aucune recommandation ou ligne directrice explicite pour les patients atteints de diathèses hémorragiques, en particulier dans l'HA 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'HA ou B suivant les recommandations de la WFH⁴⁶. 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 » versus une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie continue doit être systématiquement discutée. La surveillance neurologique postopératoire devra alors être rigoureuse¹⁵⁶. En cas d'anesthésie péri médullaire, 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 FIX est remonté au-dessus de 50 % par injection de FAH mais cet acte doit être fait par un anesthésiste expérimenté⁴⁶. En particulier, durant la grossesse, l'anesthésie péridurale est envisageable uniquement en cas de taux à l'accouchement supérieur à 50 %. Pour des valeurs inférieures à 50%, l'anesthésie péridurale doit être contre-indiquée, du fait du risque potentiel de survenue d'hématome péridural compressif¹⁵⁷. Les anesthésies locorégionales, rachianesthésies et péridurales sont contre-indiquées chez l'hémophile avec inhibiteur même s'il reçoit un traitement par agent by-passant¹⁵⁸.

5.f.v Chirurgie chez le patient présentant une hémophilie sans inhibiteur et sans emicizumab

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 ci-dessous.

- Au moment du geste invasif :

	Risque modéré	Risque majeur
HA	50-80 %	80-100 %
HB	50-80 %	60-80 %

* D'après Srivastava et al. 2020⁴⁶

Tableau n° 23 : Taux minimaux de FVIII/IX nécessaires au moment du geste invasif*

- En période post-opératoire :

	Risque modéré	Risque majeur
HA	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
HB	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. 2020⁴⁶

Tableau n° 24 : 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 HA modérée/mineure en l'absence de contre-indication et si la restriction hydrique qu'impose la DDAVP est compatible avec le geste chirurgical⁴⁶. 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 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. Cependant, chez l'adulte la desmopressine peut être administrée en période post-opératoire toutes les 12 heures sous contrôle médical strict⁴⁶.

L'administration préopératoire de desmopressine doit être terminée 30 minutes à 1h 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% perfusée pendant au moins 30 minutes, soit par voie sous cutanée par OCTOSTIM®. 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. 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'hyponatrémie¹⁵⁹.

Facteurs anti-hémophiliques (FAH) : Les caractéristiques des FAH et leurs doses recommandées pour atteindre les taux plasmatiques seuils de FVIII/IX sont décrites dans le chapitre ad-hoc de ce document. Les doses dépendent des paramètres pharmacocinétiques de chacun des médicaments indiqués dans leur RCP. Cependant, ces caractéristiques pharmacocinétiques sont des valeurs moyennes et il est souhaitable 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 préopératoire :

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 100 % et le taux de FIX de 50 %. En période post-opératoire, 2 options thérapeutiques sont possibles :

- Traitement en injections discontinues : les doses suivantes sont globalement la moitié de la dose initiale. Outre la sévérité du risque hémorragique, les horaires des injections suivantes postopératoires 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^{160,161}. Pour les injections de FIX post-opératoires, les horaires seront calculés en fonction de leur demi-vie connue chez l'adulte de 22 h +/-5 pour les FIX standards, 77h (70-86) h pour le rFIX-Fc et 95h (52-136) pour le rFIX-FP¹⁶⁰⁻¹⁶³. Chez l'enfant de moins de 12 ans, ces demi-vies sont plus basses que chez l'adulte et doivent donc être absolument prises en compte. Par exemple, pour une chirurgie à risque hémorragique majeur :

- Dans l'HA, les injections de FVIII seront initialement répétées toutes les 8 h pour les FVIII standards et toutes les 12 à 24 h pour les FVIII à demi-vie prolongée,
- Dans l'HB, les injections seront répétées toutes les 12 h pour les FIX standards et toutes les 12-24h pour le FIX-Fc voire plus espacées pour le FIX-Albumine en fonction de la dose préopératoire administrée.

- Soit une perfusion continue de FVIII/IX est instaurée : la première expérience pour les FVIII a été publiée en 1970¹⁶⁴, puis pour les FIX¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. On retient également des articles de synthèse : Batorova et al, Schulman et al¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. 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 discontinues¹⁶⁹. 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.

Le calcul de la vitesse initiale de perfusion est :

$$\text{Vitesse} = \text{Taux plasmatique souhaité} \times \text{Clairance du médicament.}$$

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^{165,171}. 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-opératoires¹⁷⁰.

La perfusion continue ne s'applique pas *a priori* aux FAH de demi-vie allongée même si un cas a été récemment rapporté. La vitesse de FVIII était alors diminuée de 5 UI/kg/h avec FVIII standard à 3 UI/Kg/h avec le rFVIII-Fc chez le même patient¹⁷².

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 2020 qui classent l'efficacité hémostatique en 4 catégories : excellente, bonne, moyenne à médiocre, et mauvaise à nulle⁴⁶.

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.

Tableau n° 25 : Définitions de l'efficacité hémostatique péri-opératoire suivant les recommandations de la WFH 2020⁴⁶

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

La surveillance clinique permet de vérifier l'état local et général, et 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.

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 préopératoire est également souhaitable ainsi qu'un dosage post-opératoire environ 2 h à 4 h après la fin de la chirurgie. L'adaptation thérapeutique ne se fera qu'à 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. Enfin, la surveillance quotidienne du taux d'hémoglobine est indispensable.

Il faut noter pour les patients hémophiles A mineurs, une augmentation spontanée du FVIII liée au syndrome inflammatoire post opératoire dans les 48 h à 72 h suivant la chirurgie. Le dosage du taux de FVIII restera là encore indispensable pour adapter la suite du traitement substitutif avec soit son arrêt en cas de normalisation spontanée du FVIII, soit la diminution de sa posologie.

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

- **L'AT** est indiqué pour le traitement curatif ou préventif des saignements localisés au niveau des surfaces muqueuses⁴⁶. Il est particulièrement efficace dans la prévention péri-opératoire des chirurgies buccales et des extractions dentaires comme l'a confirmé une revue systématique récente¹⁷³. 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 générale¹⁷⁴. 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 récente¹⁷⁵. 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 d'origine haute en raison du risque de caillottage, il peut être utilisé pour 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 caillottage¹⁷⁶.

- **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 orale¹⁷⁷, 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 préopératoire.

5.f.vi Chirurgie chez le patient présentant une HA avec inhibiteur sans emicizumab

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 différents éléments :

- L'interrogatoire qui permet de juger de l'efficacité du traitement habituel utilisé à domicile en prophylaxie ou pour stopper un saignement, ainsi qu'en ambulatoire pour la prévention hémorragique de gestes invasifs simples tels que des extractions dentaires ou des exérèses de lésions cutanées,
- Les antécédents chirurgicaux,
- L'historique de l'évolution de l'inhibiteur et en particulier le caractère fort ou faible répondeur du patient,
- Le bilan biologique comprenant :
 - Le titre de l'inhibiteur qui permettra de décider du type d'agent pro-hémostatique à administrer : concentrés de FVIII/FIX ou agents by-passants,
 - Une possible mesure du TGT avec détermination *in vitro* du choix du médicament pro-hémostatique par mesures des TGT à doses croissantes d'agents by-passants. Un test *ex vivo* préopératoire peut ensuite être également réalisé avec l'injection du médicament retenu à la dose choisie associée à une mesure du TGT avant et dans l'heure suivant l'injection.
- Le type de chirurgie et son niveau de risque hémorragique.

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

- Les concentrés de FVIII et FIX utilisables si l'inhibiteur peut être saturé c'est-à-dire titré en-dessous de 5 UB spontanément ou après procédure d'épuration extracorporelle,
- Les agents by-passant : FEIBA® ou NovoSeven®,
- L'épuration extracorporelle de l'inhibiteur par immunoadsorption sur colonne de protéine A sépharose ou par plasmaphérèses. Cette méthode est associée à la perfusion de concentrés de FVIII/IX.

Ainsi, les stratégies thérapeutiques pro-hémostatiques péri-chirurgicales dépendent du titre de l'inhibiteur au moment de la chirurgie.

5.f.vi.1 Le 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 ci-dessous.

Il est important de noter qu'en France les concentrés de FVIII porcin recombinant n'ont pas l'AMM dans l'HA congénitale avec inhibiteur.

	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/kg 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 ¹⁷⁸ ; [§] Teitel et al. ¹⁷⁹ ; [€] Giangrande et a. ¹⁵⁸ ; [£] Mingot-Castellano et al ¹⁸⁰

Tableau n° 26 : Les recommandations internationales pour la posologie péri-opératoire des agents by-passant

Au regard de ces différentes recommandations internationales, nous proposons en France les posologies suivantes pour chacun des agents by-passant :

- CCPa (en l'absence d'emicizumab) :

- 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 1er bolus de 90 µg/kg immédiatement avant l'intervention (sans dépasser un délai de 15 minutes) qui sera ensuite répété toutes 2 à 4 h pendant 12 à 24 h. Un bolus de 270 µg/kg juste avant l'intervention peut également être proposée,
- 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 jusqu'à 6 à 8 heures durant au moins 2 à 3 semaines.

Surveillance post opératoire :

Celle-ci reposera sur :

- Une surveillance clinique hémorragique et thrombotique,
- Une surveillance biologique quotidienne avec numération sanguine et bilan de coagulation standard comportant le temps de Quick et le dosage du fibrinogène. Le dosage du FV et la recherche de PDF peuvent être réalisés le cas échéant.

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

Les agents by-passant ou les concentrés de FVIII/FIX peuvent être proposés⁴⁶. Les doses recommandées des agents by-passant sont identiques à celles utilisées pour un titre ≥ 5 UB.

Pour le choix thérapeutique de saturer l'inhibiteur par concentré de FVIII/FIX, il existe plusieurs protocoles décrits 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 préopératoire, nous proposons ici deux protocoles de saturation initiale de l'inhibiteur complétés par la même dose de FVIII/FIX à visée substitutive :

1) Dose = (Titre x Volume plasmatique) + dose coagulante cible

2) Dose = (titre x 50 UI/kg) + dose coagulante cible

Titre en UB, Volume plasmatique en mL/kg et dose de FVIII en UI/kg.

Le volume plasmatique peut être déterminé par la formule : Poids (Kg) x 0.85 x hématocrite (%). Mais, il est possible de prendre tout simplement la valeur de 43 mL/kg (correspondant à 43 mL x Poids).

La dose coagulante cible est calculée en fonction du taux hémostatique de FVIII/FIX à atteindre.

Les administrations suivantes post-opératoires de concentrés 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 continue⁴⁶. La surveillance de l'efficacité biologique est en effet plus simple que par voie discontinue, avec des dosages répétés 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 surajouté⁴⁶. 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 publiées¹⁸¹.

5.f.vii Chirurgie chez le patient présentant une hémophilie et recevant une prophylaxie par emicizumab

Les chirurgies chez les patients recevant de l'emicizumab doivent toujours tenir compte de plusieurs grands principes indispensables :

- Toutes les chirurgies majeures doivent être réalisées dans un centre hospitalier où est présent un centre de compétence ou de référence de l'hémophilie qui assure sur place une supervision hématologique quotidienne clinique et biologique¹⁸².
- La poursuite de l'emicizumab est indispensable sur le même rythme de prophylaxie qui était en cours avant la chirurgie¹⁸³. Cependant, en cas de perte sanguine peropératoire supérieure à 1/3 du volume sanguin total, l'administration suivante d'emicizumab doit être réévaluée car sa distribution dans le 3^{ème} compartiment extracellulaire n'est pas encore bien décrite. Il peut être intéressant après restauration d'un volume sanguin correct de doser la concentration plasmatique d'emicizumab.
- Le FVIII contenu dans les FAH présente une affinité beaucoup plus élevée pour le FIXa et le FX que l'emicizumab¹⁸⁴. Il exerce donc une inhibition compétitive forte vis-à-vis de l'emicizumab au sein du complexe tenase. Ainsi, le calcul des doses de FVIII injectées pour la chirurgie doit considérer que le taux de FVIII du patient est < 1 %. Ce calcul est donc identique à celui utilisé chez les patients sans emicizumab.
- D'après les toutes dernières estimations biologiques et cliniques publiées, l'emicizumab, pris sans problème d'observance, maintiendrait un niveau de coagulation constant proche de celui d'un taux de FVIII à 10-15%¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Cette notion est importante à considérer pour la prise en charge hématologique post-opératoire à moyen et long terme. Elle incite également à la prudence avec l'utilisation des agents by-passants dont le mécanisme d'action est totalement indépendant du complexe tenase.
- Parmi les agents by-passant, le rFVIIa est indiqué en première intention^{183,188}. Les CCPa en raison de leur risque thrombotique significativement majoré en présence d'emicizumab doivent être évités. Cependant, en cas d'inefficacité connue du rFVIIa et/ou d'une meilleure efficacité biologique des CCPa mesurée par test TGT *ex vivo*, ceux-ci peuvent être envisagés mais à condition de réduire les doses par injection¹⁸³.
- Lorsque des injections de concentré de FVIII sont utilisées en parallèle de la prophylaxie par emicizumab, la surveillance des taux de FVIII doit être systématiquement faites avec les méthodes de dosage approprié décrits dans le chapitre 4.^{189,190}. Il en est de même pour la méthode de titrage anti-FVIII recommandé avant chaque chirurgie.
- Le test TCA très raccourci par le traitement par emicizumab ne reflète absolument pas le niveau réel de coagulation^{189,190}. Il ne doit donc pas être pris en compte pour adapter le traitement pro-hémostatique.
- L'AT n'est pas contre-indiquée au cours des traitements par emicizumab. Il est même fortement conseillé par certains experts¹⁸³.

Comme dans le reste de ce chapitre, la prise en charge hématologique de la chirurgie sera fonction de 2 critères importants : le risque hémorragique de la chirurgie (élevé ou mineur) et le statut inhibiteur du patient (absent ou présent et dans ce cas, titre saturable ou non).

5.f.vii.1 Chirurgies à risque hémorragique élevé

Chez les patients sans inhibiteur, le schéma thérapeutique péri-opératoire par concentré de FVIII est identique à celui des patients sans inhibiteur ne recevant pas d'emicizumab¹⁹¹. Ainsi, la dose préopératoire doit être d'au moins 50 UI/kg avec maintien d'un niveau hémostatique normalisé c'est-à-dire un taux de FVIII au-dessus de 80 % pour le geste chirurgical et pendant les 2 à 3 jours post-opératoires immédiats puis au moins 30 à 50 % pendant 5 à 7 jours supplémentaires⁴⁸. Toutes les recommandations récentes indiquent que ce traitement post-opératoire doit durer 7 jours, les jours suivants étant suffisamment protégés sur le plan hémostatique par l'emicizumab^{182,183,191}. Ces recommandations se basent sur le « Lower-dose practice pattern » présenté par le guide de la WFH 2020 avec taux de FVIII minimal de 10-20% de J7 à J14 post-opératoire, considérant qu'il s'agit du niveau de coagulation apporté par l'emicizumab⁴⁶. Cependant, certaines chirurgies majeures présentent encore un risque hémorragique significatif au-delà de la première

semaine post-opératoire, soit en raison d'une rééducation intensive comme après arthroplastie de genou, soit en lien avec le site chirurgical tel qu'une hémorroïdectomie ou une prostatectomie. Dans ce cas, nous considérons qu'il est préférable de poursuivre encore les injections de concentré de FVIII de J + 7 à J + 14 post-opératoire avec taux cible minimal de FVIII de 30 %. Enfin, même si dans ce contexte sans inhibiteur, aucune étude n'a rapporté d'administration du concentré de FVIII en perfusion continue en période péri-opératoire, cette option reste théoriquement acceptable.

Les études HAVEN publiées avant commercialisation du médicament, rapportent 18 chirurgies majeures dont 5 orthopédiques avec arthroplastie¹⁹¹. Parmi ces 18 chirurgies, 15 ont été associées à un traitement préventif supplémentaire par agent pro-hémostatique ; 3 ont été compliquées d'hémorragie post-opératoire dont une seule a nécessité un traitement substitutif. Les 3 chirurgies non substituées n'ont pas été compliquées d'hémorragie mais leur risque hémorragique réel pouvait être considéré comme plus modéré qu'élevé (synovectomie ou suture musculaire).

Chez les patients avec inhibiteur, la détermination précise du titre juste avant la chirurgie reste toujours essentielle. En effet, comme chez les patients sans emicizumab, la conduite à tenir hématologique dépendra de la hauteur du titre :

- Si le titre est < 5 UB/mL donc saturable, les 2 mêmes options thérapeutiques restent valables avec soit des concentrés de FVIII à doses saturantes de l'inhibiteur, soit des agents by-passant¹⁸². L'option avec concentré de FVIII suivra exactement les mêmes méthodes de calcul des doses que celles décrites au chapitre ad-hoc. Là encore, pour le traitement pro-hémostatique post-opératoire, nous recommandons l'administration de FVIII/FIX en perfusion intraveineuse continue car il permet de surveiller le taux de FVIII à n'importe quel moment de la journée avec la possibilité d'adapter très rapidement la posologie voire de faire un relais par rFVIIa¹⁹². L'option avec agents by-passant suivra les mêmes recommandations qu'avec un titre ≥ 5 UB/mL.
- Si le titre est ≥ 5 UB/ml donc non saturable, l'administration péri-opératoire d'agents by-passant est nécessaire. Le rFVIIa est indiqué en première intention aux mêmes doses que chez les patients ne recevant pas d'emicizumab avec^{182,183,188} :
 - Une dose préopératoire de 90-120 µg/kg dans les 15 minutes avant l'incision.
 - La poursuite per- et post-opératoire à 90 µg/kg toutes les 2-3 h les 1^{er} (J1) et 2^{ème} jours (J2), avec espacement progressif toutes les 4 h à J3-J4, puis toutes les 6 h à J5-J7. Là encore, les recommandations internationales se basent sur le « lower-dose practice pattern » de la WFH 2020⁴⁶, considérant que l'emicizumab apporte un niveau de coagulation suffisant de J7 à J14 post-opératoire.
 - L'association systématique avec de l'AT est proposée par certains experts soit par voie intraveineuse à la dose de 10 mg/kg 4 fois par jour soit per os 25 mg/kg 4 fois par jour de J1 à J7 avec la première administration 1h avant l'intervention¹⁸³. A ce jour, aucune complication thrombotique n'a été rapportée avec cette association AT/emicizumab.
 - En cas de saignement excessif, les doses par injection de rFVIIa peuvent être augmentées jusqu'à 270 µg/kg et/ou les délais entre injection peuvent être rapprochés¹⁸³.

En cas d'inefficacité clinique et/ou biologique du rFVIIa, les CCPa peuvent être utilisés mais avec précaution du fait du risque thrombotique surajouté. Les doses actuellement recommandées doivent être inférieures à 50 UI/kg/injection, habituellement à 15-25 UI/kg/injection toutes les 8-12 h sans dépasser des doses cumulatives quotidiennes de 100 UI/kg/24 h^{182,183}.

5.f.vii.2 Chirurgie à risque hémorragique mineur

Il est difficile de trouver un consensus international clair sur la gestion hématologique péri-opératoire des chirurgies à risque hémorragique mineur. La plupart des avis d'expert ou recommandations de sociétés savantes nationales indique que la décision d'un traitement pro-hémostatique supplémentaire à

l'emicizumab devrait être basée sur l'appréciation des spécialistes des maladies hémorragiques¹⁸². Les traitements doivent être individualisés en prenant en compte le phénotype hémorragique historique du patient, l'expérience du centre chirurgical pour les patients avec hémophilie et recevant de l'emicizumab, et le niveau anticipé de saignement propre à chaque procédure¹⁸³. Les études ou mini-séries publiées n'apportent pas plus d'informations pratiques. Ainsi, les essais thérapeutiques pré-AMM HAVEN 1-4 rapportaient un total de 215 procédures invasives à risque hémorragique mineur dont 2/3 (n : 141) n'ont pas été associées à un traitement pro-hémostatique¹⁹¹. Parmi celles-ci, 20 procédures (14 %) ont été compliquées de saignements post-opératoires. Parmi les 74 procédures associées à un traitement pro-hémostatique, 19 (26 %) ont été compliquées de saignement. Toutes ces procédures sont si hétérogènes par leur nature invasive réelle (incluant des extractions dentaires, endoscopies, poses/retraits de voie veineuse centrale, synovectomies, ou circoncisions) qu'il est totalement impossible de définir une stratégie claire concernant les chirurgies à risque hémorragique mineur¹⁸³.

Toutefois, si l'on considère que le niveau de coagulation maintenu par l'emicizumab équivaut à celui d'un taux de FVIII à 10-15 %¹⁸⁵⁻¹⁸⁷, il paraît logique de continuer à se référer aux recommandations internationales indiquées dans les tableaux ad-hoc⁴⁶. Ainsi, pour des gestes à risque hémorragique très mineur pour lesquels une hémostase locale peut être réalisée (ex. exérèse d'un nævus cutané suivi de points de suture ou extraction dentaire autre que dent de sagesse suivie d'une hémostase locale), le choix de ne faire aucun traitement pro-hémostatique supplémentaire peut être envisagé. Dans ce cas, l'AT seul peut être un bon traitement supplétif aux concentrés de FVIII ou aux agents by-passant^{182,183}. Dans les autres situations à risque plus important ou sans moyen d'hémostase locale, chez le patient sans inhibiteur, le geste devra être précédé d'une injection de concentré de FVIII de manière à atteindre le taux de FVIII cible au moment du geste qui sera éventuellement poursuivie pendant 1 à 5 jours⁴⁶. Chez les patients avec inhibiteur, nous recommandons que de tels gestes invasifs ne soient encadrés que par des agents by-passant afin d'éviter toute relance anamnétique inutile provoquée par des injections de concentré de FVIII¹²⁵. Le médicament de première intention à administrer est le rFVIIa à la dose préopératoire de 90 µg/kg éventuellement suivi par d'autres injections à la même dose toutes les 2 h à 4 h^{182,183}. L'AT peut être associé au rFVIIa. En cas d'inefficacité du rFVIIa, les CCPa sont recommandés mais toujours à faibles doses inférieures à 50 UI/kg/injection, habituellement d'environ 20 UI/kg/injection en dose unique ou répétée toutes les 8-12 h.

5.f.viii Chirurgie et risque de thrombose veineuse

Les événements thrombotiques veineux (ETV) post-opératoires sont rares chez les patients présentant une hémophilie¹⁵⁰. Leur incidence a ainsi été mesurée à 0,5 % chez ces patients sans thromboprophylaxie après une arthroplastie¹⁹³. 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, en particulier élevés en cas de chirurgie majeure, de privilégier le fractionnement des injections dans le temps avec des doses ne provoquant pas de pics de FVIII/FIX trop importantes.

Pour l'HA 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. 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. Pour cette raison, chez les patients avec HA sévère, les 2 choix thérapeutiques peuvent être admis : thromboprophylaxie (pharmacologie ou mécanique) ou abstention. Chez les patients avec HA mineure, il semble préférable de maintenir cette thromboprophylaxie étant donné l'augmentation spontanée post-opératoire du FVIII. Chez les hémophiles B, les taux de FVIII augmentant physiologiquement après chirurgie, la correction des taux de FIX pourrait ainsi rehausser le risque d'ETV comme dans la population générale. Ainsi, chez les patients avec HB sévère, 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 mineure¹⁵⁰. Ce peut être une thromboprophylaxie mécanique suivant les modalités décrites dans les recommandations européennes 2018¹⁹⁴ 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 surajouté¹⁹⁴.

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/FIX¹⁵⁰. 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 anti vitamines K sont contre-indiquées.

La chirurgie chez les patients avec inhibiteur pose le problème de risque significatif à la fois 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 antihémorragique doit être réalisé avec prudence et doit tenir compte de leur demi-vie réciproque.

En résumé, nous recommandons pour la prise en charge du risque d'ETV péri-opératoire des patients présentant une hémophilie :

- La recherche des facteurs de risque d'ETV (sans bilan de thrombophilie personnel ou facteur de risque familiaux 1^{er} degré) doit être réalisée chez tous les patients avec hémophilie 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'HA sévère, l'absence de donnée précise ne permet pas d'indiquer ou de contre-indiquer la thromboprophylaxie habituelle,
- En cas d'HB et d'HA mineure, la thrombo-prophylaxie 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 ad-hoc.

Dans ces contextes il est recommandé de proposer une compression veineuse ou une compression pneumatique intermittente et enfin une prophylaxie pharmacologique anti-thrombotique si nécessaire. Cette dernière peut être proposée sous la forme d'HBPM si les facteurs de risque sont associés tels qu'une chirurgie à haut risque thrombotique, une obésité ou le cancer par exemple.

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. Dans les formes non sévères, le taux de FVIII à la naissance est souvent supérieur celui de l'adulte, ce qui peut occulter le diagnostic d'une forme mineure d'HA ou surestimer le taux basal de FVIII. En revanche, le taux de FIX est physiologiquement plus bas en période néonatale compte tenu de l'immaturité hépatique, pouvant conduire à un diagnostic d'HB par excès, a fortiori chez un nouveau-né prématuré. Le taux devra être contrôlé à partir de l'âge de 6 mois^{142,195}. Ces particularités de dosages en période néonatale ne remettent pas en question la nécessité de faire un premier bilan d'hémostase au plus tôt à la maternité, au moins dans les formes familiales sévères et modérées.

^{142,195}

Le plus souvent, notamment dans les formes sévères d'HA, 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)³. Les saignements les plus fréquemment associés au diagnostic néonatal dans ce contexte sont ceux du segment céphalique (hématomes extra crâniens, 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 mettent en jeu le pronostic vital et requièrent un traitement immédiat, c'est notamment le cas de l'hémorragie intracérébrale (HIC). L'HIC survient le plus souvent chez des enfants hémophiles sévères non diagnostiqués ou non encore traités en prophylaxie avant l'âge de 2 ans. Elle est associée à une morbi-mortalité significative. Ces situations sont un mode de révélation grave et motivant un traitement prophylactique et/ou préventif au long cours.

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^{3,142,195}.

Dans la petite enfance, la symptomatologie hémorragique cutanéomuqueuse peut aussi faire évoquer une situation de maltraitance. Il convient de rappeler ici l'importance de la réalisation d'un bilan de coagulation de dépistage en cas de manifestations cliniques hémorragiques inhabituelles, dans le même temps qu'est réalisée l'évaluation psycho-sociale. Toutefois la présence d'une pathologie de l'hémostase (hémophilie ou autre) n'exclut pas la possibilité d'une maltraitance.

6.a.ii Annonce du diagnostic

Le diagnostic biologique est porté sur le résultat du bilan d'hémostase, montrant un allongement du TCA associé à une diminution isolée du dosage spécifique du FVIII ou FIX. 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 6,0 mois en cas d'hémophilie sévère, 13,2 mois pour une hémophilie modérée et 60,0 mois pour une hémophilie mineure¹⁹⁶.

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 notamment : les médicaments actuellement disponibles, leur mode d'administration (intraveineux ou sous-cutané), le risque d'inhibiteur ou d'anticorps anti-médicament, la perspective d'une prophylaxie en cas d'hémophilie sévère, l'intérêt de la participation à un programme d'éducation thérapeutique, 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 proposé.

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.

Le flux d'information est très important lors de cette annonce et il faut veiller à prendre un temps suffisant, répéter, faire reformuler et s'assurer de la compréhension de tous. Un contact précoce avec le médecin traitant permettra aussi de partager ces informations avec un professionnel intervenant dans le parcours de soins de l'enfant. Par la suite les visites spécialisées seront au moins trimestrielles, mais elles ne peuvent se substituer au suivi pédiatrique habituel de l'enfant.

6.a.iii 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 des activités motrices, notamment 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, et plus encore la précocité de ce traitement par rapport à la survenue de la première hémarthrose, un facteur prédictif du développement d'arthropathie : plus la prophylaxie est tardive, plus le risque d'arthropathie constituée est grand¹⁹⁷.

Aujourd'hui, chez l'enfant, l'ensemble de la communauté nationale et internationale est d'accord sur la nécessité de la mise en place de programme de prophylaxie dite « primaire précoce de longue durée » dans le but d'éradiquer à terme l'arthropathie hémophilique sur le long terme ». Manco Johnson et al a montré dans une étude randomisée chez des hémophiles sévères de < 30 mois la supériorité du traitement prophylactique par rapport au traitement à la demande¹⁹⁸.

En France, depuis les années 2000, la prophylaxie est introduite précocement, avant 3 ans, et au plus tard après la seconde hémarthrose^{61,197}, afin de faciliter l'adhérence et la réalisation un schéma thérapeutique en escalade de fréquence a été choisi : la prophylaxie sera débutée par une injection hebdomadaire de FVIII ou FIX, le rythme ou la dose des injections seront augmentés en fonction de la symptomatologie clinique.

Cette prophylaxie dite primaire est classiquement débutée avant le deuxième épisode d'hémarthrose, mais elle est également possible avant même le premier épisode, dès lors que les perfusions intraveineuses sont réalisables sans difficultés.

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

Aujourd'hui, chez les hémophiles A sévères, la mise à disposition d'emicizumab, première molécule accessible pour un traitement prophylactique non substitutif, offre une modalité innovante de prévention au long cours du risque hémorragique chez l'enfant. Le choix des modalités thérapeutiques de cette prophylaxie précoce par FVIII ou emicizumab chez l'hémophile A ou par FIX chez l'hémophile B doit se discuter en consultation avec les parents, en évoquant les avantages/inconvénients de chacun au regard de la situation de l'enfant et de sa famille.

Ces avancées permettent une personnalisation des stratégies thérapeutiques au patient et son mode de vie, essentielle pour obtenir une adhésion au parcours de soins et à des résultats optimaux dans la lutte contre l'arthropathie

6.a.iv Problèmes d'accès veineux

La prise en charge thérapeutique par facteurs anti hémophilique (FAH) 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 médicaments 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 réaliser les injections de FAH du 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 afin de prévenir les complications infectieuses et thrombotiques sur le cathéter. Par ailleurs, l'utilisation de dispositifs médicaux spécifiques est nécessaire (cf. chapitre outil thérapeutique).

Lorsque des difficultés de voie d'abord veineuses sont rencontrées, une autre option thérapeutique est aujourd'hui possible : un traitement par emicizumab, qui s'administre par voie sous-cutanée.

Ce traitement a une autorisation de mise sur le marché dans l'indication de la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A sévères, sans inhibiteur, et chez les patients hémophiles A avec inhibiteur, quel que soit l'âge du patient. Il est donc autorisé pour mettre en place un traitement dans le but de prévenir le développement de l'arthropathie, comme la prophylaxie par FAH.

Les différentes options thérapeutiques et les balances bénéfiques/risques sont à discuter en consultation avec les parents afin d'opter pour la solution thérapeutique la mieux adaptée à chaque patient.

6.a.v La vaccination

Quelle que soit la sévérité du déficit, les hémophiles doivent bénéficier de la couverture vaccinale complète selon les recommandations nationales émises annuellement par la Commission technique des vaccinations, rattachée à la Haute Autorité de santé.

La vaccination par voie intramusculaire a longtemps été contre-indiquée chez les enfants porteurs d'une pathologie de l'hémostase, dans la crainte de développement d'hématome intramusculaire.

Néanmoins, des données récentes ont montré que la voie intramusculaire reste acceptable en termes d'efficacité (meilleure tolérance locale, respect du résumé des caractéristiques du produit [RCP] du vaccin) et de risque (hématome). On peut donc envisager la vaccination soit par voie intramusculaire, soit par voie sous-cutanée (au choix du praticien et selon le vaccin), en privilégiant la région deltoïdienne pour l'enfant de plus de 1 an, et la partie supéro-externe de la cuisse chez le nourrisson de moins de 1 an, permettant une compression locale prolongée plus accessible, et en utilisant une aiguille de petit diamètre disponible (25 G). Il a également été montré qu'une injection de FAH dans les jours qui précèdent ou suivent une vaccination n'était pas associée à un sur-risque de développement d'inhibiteur chez les hémophiles A sévères¹⁹⁹⁻²⁰¹.

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

La circulaire du 10 février 2021 relative aux projets d'accueil individualisé (PAI) (remplaçant 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. Le modèle est accessible sur le site : https://cache.media.education.gouv.fr/file/9/17/2/ensel832_annexe_1383172.pdf

La formalisation du PAI est une démarche volontaire et concertée, conseillée dans l'intérêt de l'enfant pour faciliter son accueil dans une structure collective (cette circulaire est applicable pendant le temps scolaire dans les écoles et les établissements relevant des ministères chargés de l'éducation nationale et de l'agriculture et les temps extrascolaires qu'ils organisent).

Le respect du secret médical et/ou professionnel 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.

Le partage de données à caractère personnel, après consentement de la personne concernée et/ou de ses responsables légaux, est autorisé mais non obligatoire et doit s'effectuer dans le respect du droit des personnes et des obligations des professionnels. Les informations partagées sont celles strictement nécessaires à la coordination ou la continuité des soins, la prévention ou le suivi médico-social. Seules les conséquences de la maladie utiles à la mise en œuvre du PAI (et non le diagnostic) doivent être connues pour permettre l'accompagnement dans la collectivité.

L'élaboration de ce PAI est définie dans la circulaire citée précédemment et accompagné d'un document type similaire à l'ensemble du territoire comprenant 3 parties :

- 1- Renseignements administratifs à compléter par le chef d'établissement/le médecin ou IDE scolaire/la famille ;
- 2- Aménagements et adaptations – à compléter par le médecin de l'éducation nationale, de PMI ou de la structure ;
- 3- Conduite à tenir en cas d'urgence - partie médecin traitant ou spécialiste.

Le médecin de centre peut ainsi préciser après accord de la famille, les aménagements nécessaires s'il y a lieu concernant l'hémophilie, et la conduite à tenir en urgence avec les signes d'alerte et la conduite à tenir, 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.

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.

La mise sur le marché de nouveaux médicaments tel que l'emicizumab vont profondément modifier le phénotype hémorragique de ces patients, transformant un phénotype hémorragique sévère en phénotype hémorragique modéré/mineur. Il est essentiel que l'éducation thérapeutique des patients utilisant ces nouvelles molécules, intègre des séances permettant de connaître ces nouveaux traitements, leur mode d'action, leurs conséquences cliniques et biologiques, la reconnaissance des symptômes hémorragiques, la conduite à tenir en urgence et les interactions potentielles.

Enfin, il est important d'aborder avec l'ensemble de la famille (patient, parents et fratrie, notamment les sœurs conductrices et les frères non atteints) la particularité de la transmission génétique.

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 standard et maintenant à demi vie prolongée 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, l'arrivée du premier traitement non substitutif en prophylaxie pour HA avec ou sans inhibiteur...) 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 générale²⁰². Aux Pays-Bas, l'espérance de vie des patients ayant une hémophilie a augmenté de 11 ans entre la période 1973-86 et 2001-2018) versus 4 ans pour la population masculine générale, dû probablement au traitement prophylactique et à la diminution des décès en lien avec les infections HIV et HCV ; le pourcentage de décès par hémorragie intracrânienne a augmenté ; les décès liés à la pathologie cardiovasculaire ischémique restent stables²⁰³. Dans la large revue de la littérature publiée par Hay et al en 2020 concernant l'HA, la forte corrélation entre la mortalité et l'âge et la sévérité de l'hémophilie est soulignée. Les principales causes de décès chez le sujet âgé restent les infections HIV et HCV, la maladie hépatique (32.4%), l'hémorragie (21,4 %,) les cancers (9,9 %)²⁰². 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 et celles en rapport avec l'âge comme les maladies cardiovasculaires, les cancers, la maladie rénale, les difficultés sexuelles, ou les problèmes neuro-psychiatriques²⁰⁴. Cette multi morbidité va être inévitablement associée à une poly médication avec souvent des patients qui vont prendre au moins 5 médicaments par jour entraînant un risque d'effets secondaires sévères et/ou d'interactions médicamenteuses. Les premières études sont plutôt optimistes sur ce sujet montrant que les patients ayant une hémophilie prennent moins de médicaments que leurs pairs du même âge sans hémophilie.

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^{205,206}. Plusieurs études ont retrouvé une mortalité par maladie cardiovasculaire plus faible chez les hémophiles que dans la population générale²⁰⁷⁻²⁰⁹. La proportion de décès par maladie cardiovasculaire varie selon les études de 4,8 % dans la population italienne hémophile de 1980 à 2007 à 25,5 % dans la population brésilienne de 2012 à 2014, elle reste cependant plus faible que dans la population générale même si d'après certaines études, elle semble augmenter ces dernières années²⁰².

Il semblerait toutefois que l'hémophilie protège de la formation du thrombus mais pas de l'athérosclérose²¹⁰. Les hémophiles ont une prévalence de plaques athéromateuses similaire à celle de la population générale²¹¹. La plupart des auteurs suggèrent que les effets favorables de l'hémophilie sur la thrombose artérielle pourraient être dus à une formation de thrombine réduite²¹². Une revue internationale n'a pas retrouvé de diminution de la mortalité par maladie cardiovasculaire chez les hémophiles²¹². Une étude canadienne²¹³ et une étude hollandaise de 2012²¹⁴ 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 sévères²¹⁴. Une étude hollandaise récente n'a pas retrouvé de relation statistiquement significative entre la sévérité de l'hémophilie et la survenue d'événements cardiovasculaires²¹⁵. Cependant les hémophiles sévères traités à la demande ont le plus fort taux de réduction de ce risque²¹⁵. Récemment, dans une étude américaine incluant 3490 hémophiles A et 16380 individus appariés, l'incidence d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire par rapport à la population non hémophile était similaire alors que celle de l'AVC (1.48, 1.01-2.16) et de thrombose veineuse (1.53, - 2.32) notamment sur un dispositif implantable (7.93, 5-12.59) était modérément augmentée²¹⁶. 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 hémophile²¹⁷.

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 américaine²¹⁸ 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 37 et 57 %, supérieure à celle de la population générale^{203,219-221}. 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 appariés²²². L'HTA chez l'hémophile est associée à l'âge, au surpoids ou à l'obésité²²² et à la sévérité de l'hémophilie^{203,222}. La raison de l'augmentation de la fréquence de l'HTA reste inconnue. Ce pourrait être la conséquence de micro-saignements dans les reins²²¹.

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 antirétroviraux²²³.

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 13 à 50 fois plus élevé^{203,214}. Il a été montré une augmentation de la mortalité par hémorragie intracrânienne²⁰³. La prévention de l'HTA est donc primordiale pour éviter les risques d'hémorragie intracérébrale, d'athérosclérose, de maladie cardiovasculaire ainsi que de dysfonctionnement érectile. Peu d'études ont publié des données sur le contrôle de l'HTA artérielle : il est préoccupant de constater que l'étude américaine a rapporté que parmi les personnes traitées pour l'hypertension, seulement 27 % des personnes souffrant d'hypertension étaient contrôlées contre 48% dans la population générale²²¹.

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 cérébrovasculaire/AVC avec la population générale allemande²²⁰.

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'origine²²⁴. 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)²²².

Les taux de diabétiques ou de fumeurs apparaissent semblables dans la population hémophile et générale²²⁵. La prévalence de diabète de type 2 était de 10 % dans la population hémophile néerlandaise²²⁶ et de 21,1 % aux USA²²⁷.

Il n'apparaît pas que la quantité administrée de FVIII ou IX puisse être considérée comme un facteur de risque d'événements cardiovasculaires²⁰⁵. Cependant, la question de l'impact de l'utilisation plus fréquente de la prophylaxie peut être posée²¹⁵.

Concernant l'utilisation d'emicizumab en prophylaxie chez des patients âgés de plus de 50 ans et avec facteurs de risque cardiovasculaires, les données de vraie vie sont pour l'instant limitées. Certaines commencent à être publiées comme le rapporte Misgav chez 17 patients hémophiles A d'âge médian de 62.4 ans (dont 2 avec inhibiteur), 9/17 avaient de multiples facteurs de risque cardiovasculaires : 7/17 HIV avaient un traitement anti rétroviral, les autres comorbidités étaient : diabète, dyslipidémie, HTA, insuffisance rénale, 4 patients avaient un ATCD d'ischémie cardiaque, ces patients, outre l'emicizumab, recevaient un antiplaquettaire. Aucun patient n'a présenté de thrombose ou de microangiopathie thrombotique La prophylaxie par emicizumab a permis une importante réduction de l'ABR des patients : 41% ont eu 0 saignement. Un sous-groupe de patients mérite une attention particulière : les patients de plus de 70 ans ayant un ABR plus élevé en rapport probable avec la prise d'antiplaquettaires et de chutes. Bien sûr, tout cela demande à être consolidé par d'autres études et sur des effectifs beaucoup plus importants²²⁸

6.b.i.2 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients hémophiles atteints de maladies cardiovasculaires est un challenge, les recommandations internationales manquent dans cette population mais l'expérience des CRC-MHR s'accroît et certains auteurs ont proposé leurs propres recommandations²²⁵. En effet, les recommandations établies à partir du score CHADsvasc2 ont considéré les risques hémorragiques des traitements anticoagulants par rapport au risque d'AVC 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 utilisée chez les personnes non hémophiles, ces recommandations ne sont pas applicables telles quelles chez le sujet hémophile pour lequel le risque hémorragique est évidemment bien supérieur. La 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 propre aux traitements anti thrombotiques requis^{229,230}.

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)²³¹ et en 2020 pour les syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST incluant les angors instables et les syndromes coronariens aigus sans élévation de ST (NSTEMI)²³². 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 h²³³. Le délai entre la décision de fibrinolyse et le bolus IV doit être inférieur à 10 min. Ce traitement est proposé lorsque les stratégies de re perfusion par angioplastie ne peuvent être effectuées dans les temps requis ce qui reste assez rare en France, 6 % dans le registre Français FAST MI²³⁴. Certaines équipes internationales ne proposent la thrombolyse que si la re perfusion n'est pas accessible²²¹.

Le traitement de re perfusion 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 %^{229,233,235,236} juste avant la réalisation du geste avec un taux résiduel autour de 50 %²²¹ dans les 24 premières heures et un taux résiduel « minimum » ne devant pas être inférieur à 5 %-15 % sous double antiagrégant plaquettaire. Les dernières données sur le risque de saignement sous anti thrombotiques sont plutôt en faveur d'un taux supérieur à 20 % sous double antiagrégant plaquettaire. Le traitement substitutif est administré tant que le traitement par héparine est poursuivi, il faut noter que la durée du traitement anticoagulant dans l'IDM 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^{221,229,235,237}. 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. Les nouvelles générations de stents actifs ont permis de raccourcir la durée de la bithérapie antiplaquettaire. 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 anti coagulés au long cours)^{221,238,239}.

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. Les experts du groupe de travail ADVANCE recommandent le clopidogrel en cas d'utilisation de double antiagrégant plaquettaire²⁴⁰. 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 sous FVIII standard à raison de 25 à 30 UI/kg 3 fois par semaine, dans l'HB 30 à 40 UI /kg 2 fois par semaine sous FIX standard, pour ceux sous FIX à ½ vie prolongée, le rythme et la dose seront adaptés à la pharmacocinétique. 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.

En complément du traitement antiplaquettaire, le traitement anticoagulant est recommandé pour les syndromes coronariens aigus, faisant appel à l'HNF ou aux HBPM²⁴⁰. Pour les patients avec STEMI et indication d'anticoagulant oral en plus du traitement antiplaquettaire, les experts du groupe ADVANCE estiment que cela ne pourrait être considéré que pour ceux ayant un taux de FVIII ou FIX > 20 %²⁴⁰.

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 thérapeutique²³⁵.

Pour la prévention secondaire à long terme, chez des patients hémophiles avec maladies cardiovasculaires l'étude française prospective COCHE, GUILLET et al a rapporté des saignements et des épisodes thrombotiques chez 68 patients hémophiles (50 patients avec syndrome coronarien aigu, 17 avec FA) en comparaison avec 68 hémophiles sans indication de traitement anti thrombotique, suivis pendant 2 ans. Cette étude a confirmé que les traitements anti thrombotiques augmentent le risque de saignement en regard de la sévérité de l'hémophilie. Le traitement anti plaquettaire était associé à une augmentation significative du risque de saignement (double antiplaquettaire Hazard ratio HR 5.3, simple antiplaquettaire HR 3.8). Les saignements étaient significativement plus fréquents chez les hémophiles sous anti thrombotiques avec un taux de FVIII /FIX < 20 % par rapport à ceux avec un taux > 20 % et étaient plus importants chez les patients hémophiles sévères par rapport aux modérés, chez les patients à la demande versus ceux en prophylaxie¹³⁸. Les dernières données seraient en faveur de l'utilisation d'une prophylaxie par FVIII/FIX si le taux est < à 5 % et cela aussi longtemps que le traitement est prescrit. Pour les patients ayant un taux basal entre 5 et 20 %, ceci doit être discuté au cas par cas, en évaluant pour chacun le risque de saignement²²¹.

Récemment, un cas a été rapporté de succès de prophylaxie par emicizumab chez un patient Hémophile A sans inhibiteur ayant bénéficié de la pose de stents actifs pour syndrome coronarien aigu et traité pendant 2 mois par double antiagrégant plaquettaire et emicizumab²⁴¹.

Les experts du groupe ADVANCE proposent des recommandations pour le management d'un épisode aigu STEMI chez des patients traités par emicizumab²⁴⁰ : un consensus se dégage sur l'utilisation possible d'un antiagrégant plaquettaire à faible dose avec une prophylaxie emicizumab et sans adjonction de concentré de facteur : 70 % des experts pensent que ces patients pourraient recevoir un traitement par double antiplaquettaire sans facteur substitutif surajouté. Un consensus d'experts a été obtenu sur l'utilisation combinée antiplaquettaire simple et anticoagulant oral chez des patients sous prophylaxie emicizumab, seulement si du facteur substitutif est ajouté²⁴⁰.

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 anti thrombotique repose sur l'aspirine à faible dose. Pour les patients porteurs d'une hémophilie sévère la mise en place d'une prophylaxie doit être discutée²³⁵.

6.b.i.2.3 Cas du pontage coronarien

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 âge²⁴². 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 hémophiles 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.

Dans le sous-groupe de patients français du registre COCHE avec FA, les saignements étaient significativement influencés par la sévérité de l'hémophilie et chez les patients qui avaient un score HAS-BLED ≥ 3 ¹³⁸.

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 afin de déterminer le traitement optimal dans la population générale. Dans la population générale masculine avec FA, les recommandations internationales proposent une anticoagulation en prévention de l'AVC si le score CHA2DS2-VASc est ≥ 1 chez les hommes et ≥ 2 chez les femmes. L'anticoagulation est associée avec 2/3 de réduction de risque d'AVC et une réduction des décès d'un quart²⁴³. Il n'y a aucune preuve que le recours à ces scores soit utile pour guider le traitement dans la population hémophile²⁴⁴, il est cependant utilisé par la plupart des équipes. 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 2020 et fait appel aux anticoagulants oraux directs (AOD) ou aux AVK²⁴⁵. 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. Les anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) sont disponibles et largement utilisés dans la FA pour la population générale. Les AOD sont maintenant en première ligne pour la population générale du fait de leur efficacité, facilité d'utilisation et du fait du risque d'hémorragie intra cérébrale diminué de moitié²⁴³. Les antiplaquettaires ne sont plus recommandés dans la population générale pour réduire le risque d'AVC dans la FA. Les avis d'experts les plus récents privilégient plutôt les AOD aux AVK du fait de la diminution du risque d'hémorragie cérébrale^{138,221}. Par ailleurs, une prophylaxie thérapeutique substitutive par FVIII ou FIX est proposée pour les formes les plus sévères.

Pour les patients ayant une hémophilie dont le score CHA2DS2VASc est égal à 1, souvent a pu être proposé l'utilisation d'un simple antiplaquettaire mais sans prendre en compte l'âge et le score hémorragique : Guillet et al proposent chez des patients avec score HAS-BLED ≥ 3 ou ceux atteints d'hémophilie sévère sans prophylaxie, qu'un seul antiplaquettaire puisse être envisagé¹³⁸.

Dans la population générale, le traitement anti thrombotique peut être proposé dès lors que le CHA2DS2VASc est à 1 et prescrit systématiquement si le CHA2DS2VASc est ≥ 2 . 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 hémorragique²⁴⁶. Chez les hémophiles sévères, le traitement anticoagulant doit être discuté de façon 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 ^{229,235}. 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 cas²⁴⁶. Bien entendu dans tous les cas, le rapport bénéfice/risque doit être posé²⁴⁷. 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. Pour un traitement anticoagulant, le taux résiduel en FVIII/FIX devrait être ≥ 30 %, ce qui semble assez difficile à obtenir même avec des concentrés à demi-vie prolongée, 20 % pourrait être suffisant d'après les résultats de l'étude COCHE où la fréquence des

saignements majeurs était comparable chez les hémophiles avec un taux $\geq 20\%$ et chez les patients contrôles¹³⁸.

Pour certaines équipes, il serait souhaitable d'évaluer l'efficacité de faibles doses d'AOD chez des patients ayant une hémophilie en FA²²¹.

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 hémophile²⁴⁸ 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. La cardioversion a également pu être proposée, cette technique a généralement plus de succès si la FA est récente. Elle a été rapportée par van der Valk et al dans 8 procédures dont 5 patients avec une hémophilie²⁴⁹. Tous les patients ont obtenu un rythme sinusal.

En conclusion, la prise en charge de la FA est un challenge qui nécessite une coopération très étroite entre l'équipe du CRC-MHR et le cardiologue référent.

A noter que le risque de récurrence d'événement cardiovasculaire est indépendant de la sévérité de l'hémophilie et de la prophylaxie¹³⁸.

6.b.ii Maladie rénale

Le nombre de patients hémophiles atteints de maladie rénale augmente²⁵⁰, c'est en partie dû à l'allongement de l'espérance de vie²²². 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)²⁰⁴. 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, les AINS..., le saignement rénal, la lithiase rénale²⁵¹.

Une étude récente suggère un rôle protecteur de la prophylaxie en réduisant l'hématurie macroscopique, fréquente chez l'hémophile, et en conséquence limiter une altération de la fonction rénale²⁵².

Des cas d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une obstruction tubulaire ou à une nécrose corticale secondaires à un saignement rénal traité par des agents anti fibrinolytiques ont été rapportés²⁵³. 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 péritonéale²⁰⁴, 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 méthodes²⁵¹. 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 FAH²⁵¹. 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 péritonite²²³, d'infection du cathéter péritonéal spécialement chez les patients séropositifs pour le VIH²⁵¹. Un autre challenge est l'obtention d'un accès vasculaire de bonne qualité, fiable et durable. 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 rénales²⁵¹.

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 âge²⁵⁴. Une étude américaine récente suggère cependant qu'un tiers des hémophiles adultes traités présenteraient des critères

de dépression²⁵⁵. Une étude récente de Soucie aux USA a montré chez 1592 hémophiles d'âge moyen (45-64 ans) et chez 645 plus âgés ≥ 65 ans des taux d'anxiété et de dépression plus élevés que dans la population générale. La plus forte prévalence est retrouvée chez les hémophiles sévères, probablement en rapport avec des douleurs chroniques, un handicap physique, une contamination par HCV et/ou HIV²⁵⁶.

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 troubles neurologiques à type de maladie de Parkinson, épilepsie, démence²⁵⁷. Aucun élément ne permet de dire que les hémophiles développent plus de démence que la population générale²⁵⁴.

Chez les hémophiles âgés, les troubles sexuels peuvent être augmentés par les problèmes médicaux et psychologiques liés à la maladie²²⁵. 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 développée²⁵⁸. Ces patients âgés ont en général des taux annuels de saignement élevés, ce qui encourage le recours à une prophylaxie²⁵⁸ 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 prophylaxie²⁵⁸.

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 traitement²⁵⁹.

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.

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 ont pu préférer 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'instant²⁵⁹. D'autres auteurs mettent en avant le risque minoré de complications hémorragiques majeures notamment intracérébrales sous AOD par rapport aux AVK²³⁵. 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 IX²⁵⁹.

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 thrombotique²⁵⁹.

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^{225,260}. 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 risque²⁶¹. 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 ans²⁶². 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 cancer²¹⁰.

Conclusion :

L'allongement de l'espérance de vie et le développement de comorbidités liées à l'âge dans la population hémophile nécessitent le recours à une expertise multidisciplinaire croissante faisant appel à d'autres référents au sein du CRC-MHR 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^{213,225}. 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. L'EUHASS a collecté des données depuis 2008 sur le diagnostic de nouveaux cancers dans la population avec troubles hémorragiques à travers 92 CTH dans 26 pays européens dont 20 414 hémophiles A et B, chez ces patients ont été retrouvés 436 cancers dont 53 prostatiques²⁶³.

L'incidence des décès due à des cancers non hépatiques est maintenant similaire à celle de la population masculine néerlandaise²⁰³. Dans la population hémophile néerlandaise 13% des patients hémophiles de plus de 50 ans ont un cancer²⁰³. 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. Une étude rétrospective décrit la prise en charge de 86 biopsies de la prostate et 50 patients traités pour un cancer de la prostate en France²⁶⁴ : un saignement est survenu dans 12,8 % des cas après arrêt de la prévention recommandant une prophylaxie d'au moins 7 jours. Concernant les biopsies de prostate, une autre étude rétrospective française considère que ce traitement par FAH ne justifie pas d'une hospitalisation de plus de 24 heures et qu'un traitement à domicile pendant 5 à 7 jours peut être envisagé sans risque accru pour le patient²⁶⁵. La chirurgie de prostate doit être considérée comme à haut risque hémorragique avec une prophylaxie post-opératoire longue qui doit aussi être proposée lors de radiothérapie et/ou curiethérapie.

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 Hemocult 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 charge²⁶⁶. 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 générale²⁶⁷.

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^{266,268}. 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 cancer²⁶⁸. 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 coloscopie²²⁵. 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 éliminé²⁶⁶.

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 : hémospemie 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^{225,268}. 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 groupes²⁶⁹. L'étude française de Gautier et al montre que les biopsies de la prostate et les traitements invasifs du cancer de la prostate doivent être considérés comme à risque hémorragique élevé et traités sur des durées suffisamment longues.

Chez l'hémophile mineur, en l'absence de pathologie 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 hématologiques²⁷⁰. 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 %) ²⁷¹. Mannucci *et al* propose dans ce contexte la mise en place d'une prophylaxie lorsque le taux plaquettaire est inférieur à 30 Giga/L ²²⁹ et une transfusion de concentrés plaquettaires est indiquée.

Radiothérapie :

Il n'y 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 retenue ²⁷¹.

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 générale ²²⁹. Pour la WFH lors des dernières recommandations, la prévention ne serait pas nécessaire. Cependant si elle est indiquée, elle doit être effectuée selon les mêmes modalités que dans la population générale ⁴⁶.

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 proposée ²²⁹.

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.

6.b.vi Inhibiteurs dans la population gériatrique

La plupart des inhibiteurs surviennent précocement dans la vie chez les hémophiles sévères et est globalement considérée comme ayant un impact négatif sur l'espérance de vie. 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 ans ²⁶².

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 ²¹⁰. Récemment, Astermark *et al*, n'a pas identifié de survenue tardive d'inhibiteurs chez des patients âgés de plus de 40 ans ayant une HA ou aussi HB : pour l'HA sévère, elle est de 2,37 entre 40 et 49 ans, 1,25 (50-59) et 1,45 (60+), la fréquence est globalement plus élevée pour l'HA modérée (5,77, 6,59, 4,69) ; aucun inhibiteur n'a été retrouvé pour l'HB ²⁷². Récemment, le groupe européen INSIGHT décrit un risque augmenté par 4 (1,1-14,3) de survenue d'inhibiteur tardif, notamment en cas de traitement intensif pas forcément chirurgical (OR 4,5, 1,2-16,6) et insiste sur la prudence lors de l'administration de concentrés de facteurs tout au long de la vie ²⁷³.

Le risque d'inhibiteur lié à des traitements intensifs notamment en cas de chirurgie doit toujours être évalué dans la prise de décision ²⁷⁴.

6.c Femmes et hémophilie

6.c.i Diagnostic génétique du statut de conductrice d'hémophilie

L'HA ou l'HB est une maladie génétique liée à une mutation du gène codant pour le FVIII (ou le FIX) sur le chromosome X. Une femme porteuse du gène muté est appelée conductrice. Il y a 50 % de risque qu'un enfant issu d'une mère conductrice d'hémophilie hérite de la variation génétique familiale. Les garçons qui héritent de la mutation présentent une hémophilie de la même sévérité que les autres sujets masculins de la famille. Les filles qui héritent de la mutation sont conductrices de l'hémophilie familiale et peuvent dans 20 à 30 % des cas avoir également un déficit en facteur, le plus souvent mineur, elles sont alors également qualifiées comme atteintes d'hémophilie.

On appelle conductrice obligatoire : une fille d'un père hémophile, une sœur d'hémophile ayant elle-même un enfant hémophile, une mère ayant plus d'un enfant hémophile et une mère d'hémophile lorsqu'il existe une autre personne hémophile du côté maternel.

Dès lors qu'il y a une personne avec hémophilie dans une famille, une enquête familiale doit être proposée à toutes les personnes apparentées à risque d'être atteintes d'hémophilie ou d'être porteuses de la mutation afin de bénéficier de dosages de FVIII ou FIX à la recherche d'un déficit et d'un conseil génétique et de tests génétiques.

Un taux normal de FVIII ou de FIX n'élimine pas un statut de conductrice d'hémophilie et donc le risque de transmettre la variation génétique à la descendance. Un rapport FVIII/taux d'antigène Willebrand normal peut être abaissé chez certaines femmes conductrices d'HA, mais s'il est normal, cela n'élimine pas un statut de conductrice. Le diagnostic de conductrice repose donc uniquement sur une analyse en génétique moléculaire du gène *F8* ou *F9* à la recherche de l'anomalie responsable de l'hémophilie familiale.

L'étude génétique est réalisée à la demande de la femme, de préférence en amont d'une première grossesse, à l'âge de majorité, afin que chaque femme puisse connaître sa possibilité de transmission de l'hémophilie familiale. Cette recherche et son rendu permettent d'expliquer la maladie, sa prise en charge, les étapes d'accompagnement et de suivi des grossesses, et les précautions à mettre en place pour la sécurisation de l'accouchement. Dans les formes les plus sévères d'hémophilie, la femme conductrice est informée des possibilités d'accès et de modalités du diagnostic préimplantatoire (DPI) ou du diagnostic prénatal (DPN). En cas de déficit en FVIII ou FIX dépisté dans l'enfance, le diagnostic génétique chez une fille hémophile de moins de 18 ans peut être proposé dans le cadre du bilan de prise en charge. Il n'est pas systématique mais, si l'anomalie génétique n'a pas encore été identifiée dans la famille, il peut permettre l'identification des autres conductrices apparentées. Elle est le plus souvent réalisée à la majorité en l'absence d'étude antérieure.

Les filles/femmes avec hémophilie sévère ou modérée sont très rares car en lien avec des anomalies génétiques exceptionnelles ou intriquées, telles que qu'une lyonisation extrême, une aberration structurelle ou numérique du chromosome X (Syndrome de Turner, syndrome de Swyer, certaines translocations), une homozygotie ou une double hétérozygotie.

En parallèle de l'information transmise par les personnes concernées au sein des familles sur l'intérêt à se faire dépister, des enquêtes familiales menées par les centres spécialistes en hémophilie (CRC-MHR), les acteurs de première ligne tels que les médecins généralistes, sages-femmes, gynécologues, pédiatres, dentistes ont un rôle crucial pour favoriser un diagnostic génétique précoce des conductrices d'hémophilie pour les orienter vers un CRC-MHR, si cela n'a pas encore eu lieu.

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 tous les apparentés possiblement concernés au sein des familles, par les personnes porteuses d'une mutation responsable d'hémophilie.

Toute femme conductrice doit avoir une évaluation de son phénotype hémorragique. Si le taux de FVIII ou FIX est inférieur à 40 %, elle sera prise en charge et suivie comme tout patient hémophile¹.

6.c.ii Manifestations hémorragiques

6.c.ii.1 Diagnostic d'hémophilie chez une conductrice d'hémophilie

Chez la femme, la lyonisation est la conséquence d'un processus de méthylation aléatoire dans chaque cellule au début de l'embryogenèse conduisant à une expression d'un seul allèle parental, soit l'allèle maternel, soit l'allèle paternel²⁷⁵. Dans chaque cellule, l'expression de FVIII ou FIX dépend de l'allèle exprimé, muté ou non muté. En général une femme conductrice aura environ 50 % de ses cellules exprimant l'allèle d'origine paternelle et 50 % celui d'origine maternelle. Parfois le chromosome X muté est exprimé de façon prépondérante, pouvant causer un déficit en FVIII ou FIX. A l'inverse, des taux normaux de FVIII ou FIX sont retrouvés si le chromosome non muté s'exprime majoritairement.

Le diagnostic d'hémophilie par la mise en évidence d'un déficit en FVIII ou FIX peut être tardif. En effet, en l'absence de symptomatologie hémorragique ou de chirurgie, il n'est parfois réalisé que lors du diagnostic génétique de conductrice à l'âge adulte. Le retard au diagnostic d'hémophilie chez une petite fille peut être responsable d'une perte de chance de prise en charge adaptée en cas d'interventions chirurgicales, d'extraction dentaire, et lors des premières règles. Il est donc utile de doser précocement les taux de FVIII ou FIX à la recherche d'un déficit, indépendamment d'un test génétique, chez toute petite fille potentiellement conductrice. Selon la nouvelle nomenclature de l'ISTH, les filles/femmes sont dites atteintes d'hémophilie si le taux de FVIII ou FIX est $< 40\%$ ¹. Selon le taux, elles seront qualifiées atteintes d'hémophilie mineure ($>5- <40\%$), modérée (1-5 %) ou sévère ($< 1\%$). Rappelons que des formes mineures d'hémophilie sont retrouvées chez environ un tiers des conductrices d'hémophilie et doivent donc systématiquement être recherchées dans les familles.²⁷⁶

Si une petite fille à risque d'être atteinte d'HA des taux normaux de FVIII ou FIX, il est néanmoins nécessaire de s'assurer de l'absence de symptômes hémorragiques, notamment lors de la ménarche. Les filles/femmes conductrices avec un taux de FVIII ou FIX supérieur ou égal à 40 % sont appelées conductrices « symptomatiques » ou conductrices asymptomatiques » selon la présence ou non de manifestations hémorragiques.

La compréhension entre diagnostic génétique et diagnostic d'hémophilie n'est pas toujours simple à appréhender pour les familles/patientes et même pour les professionnels de santé non spécialistes. Cela justifie parfois plusieurs échanges ou consultations avec l'équipe pluridisciplinaire du CRC-MHR afin que chaque personne concernée et ses aidants ait une bonne prise de conscience des enjeux.

Certaines circonstances interfèrent avec les taux de FVIII (élévation en cas de syndrome inflammatoire, d'infection, de grossesse, ...) ou de FIX (taux plus bas les premiers mois de vie en raison de l'immaturité hépatique, très discrète élévation lors de la grossesse, ...) et doivent être prises en compte pour interpréter les résultats.

6.c.ii.2 Phénotype hémorragique des conductrices d'hémophilie

Comme chez l'homme, 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 hémophiles (ayant un taux de FAH $< 40\%$ par rapport à celles dont un taux de facteur était $\geq 60\%$). De façon plus inattendue, les femmes présentant des taux de facteur de coagulation entre 41 et 60 % avaient également une tendance hémorragique plus élevée²⁷⁷. Des études, ont souligné l'absence de corrélation entre le profil clinique hémorragique et les taux de facteur observés²⁷⁸⁻²⁸⁰, 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'HA selon les circonstances (traitement hormonal, grossesse, ...), l'âge tardif du dosage des facteurs. Enfin, curieusement, certaines études montrent que certaines femmes conductrices avec un taux de FVIII ou FIX considéré comme normal peuvent présenter des manifestations hémorragiques supérieures aux populations témoins indemnes de mutation¹.

En revanche, l'étude des scores cliniques hémorragiques chez les conductrices d'HA et B a montré des scores augmentés par rapport aux témoins²⁷⁸. 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 supérieur²⁸⁰. 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, $p < 0,0001$). Dans cette étude, et contrairement à ce qui est précédemment suggéré, il existait une corrélation négative faible mais significative entre le score ISTH-BAT et le taux de facteur (r^2 de Spearman = 0,36, $p < 0,001$)⁶.

Alors qu'une étude n'a révélé aucun impact du type de mutation du gène F8 sur les taux de FVIII chez les conductrices²⁸¹, une autre étude a montré que les conductrices hétérozygotes, quel que soit leur taux de facteur, couraient un risque accru de saignements si la mutation était responsable d'une hémophilie sévère chez les apparentés masculins²⁷⁹.

Dans tous les cas, étant donné les variations individuelles possibles du phénotype hémorragique et des taux de facteur, notamment de FVIII, ces paramètres cliniques et biologiques doivent être réévalués régulièrement au cours du suivi.

6.c.ii.3 Types d'épisodes hémorragiques

Les saignements menstruels anormaux (SUA), les saignements consécutifs à une extraction dentaire et les hémorragies du post-partum sont les événements les plus fréquemment rapportés chez les conductrices hémophiles⁶. Ont également été décrits des épistaxis, des ecchymoses faciles, des saignements postopératoires et plus rarement des saignements articulaires^{277,280}.

6.c.ii.4 Saignements menstruels abondants

Dans une étude prospective, les saignements menstruels anormaux étaient retrouvés chez 64 % des 168 conductrices, avec ou sans déficit en facteur⁶. 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 60 %. 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 éducation thérapeutique des jeunes filles et leurs familles sur le cycle menstruel normal ou les signes évocateurs de SUA est utile au préalable de la ménarche. Les critères permettant de différencier des règles normales des SUA sont expliqués, notamment une durée des règles supérieure à 7 jours, la nécessité de changer les protections plus fréquemment que toutes les 2 heures ou besoin de les doubler, la présence de caillots d'une taille supérieure à une pièce de 1 euro ou débordements nocturnes. Une prise en charge spécifique anticipée permet de s'assurer qu'une évaluation du taux de facteur et du score clinique hémorragique des conductrices potentielles et obligatoires a bien été réalisée. Un suivi des premiers cycles permet d'identifier les jeunes filles présentant des saignements utérins anormaux. L'évaluation de la perte de sang est facilitée par l'utilisation du score PBAC²⁸². 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 et de proposer d'autres solutions antalgiques.

Les antifibrinolytiques (type AT) sont très utiles et efficaces pour contrôler les saignements menstruels abondants et une prescription est proposée avant la ménarche afin de pouvoir disposer sans attendre du traitement à domicile si besoin. 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'HB, desmopressine ou FVIII pour les conductrices d'HA^{157,283}. L'évolution des symptômes au cours du temps et des cycles conduit à évaluer sur le long terme le bon contrôle des saignements. L'impact des SUA sur la qualité de vie est majeur et souvent sous-estimé. Il peut nécessiter un soutien régulier. La création de structures dédiées multidisciplinaires ou de collaborations étroites entre hémostasiens et gynécologues contribuent à l'harmonisation des parcours de soins pour ces femmes et favorisent une meilleure prise en charge.

6.c.ii.5 Traitement et prévention des saignements chez les conductrices d'hémophilie

Selon la sévérité du déficit en FVIII ou FIX, la prise en charge des femmes hémophiles doit être identique à celles des hommes concernés par l'hémophilie : remise d'une carte et d'un carnet de maladie hémorragique, consultations régulières en CRC-MHR, correction de l'hémostase pour un traumatisme ou avant une intervention chirurgicale ou des extractions dentaires. Une attention particulière devra être portée aux événements gynécologiques et obstétricaux.

De la même façon, le traitement et la prévention des accidents hémorragiques est fonction du taux de FAH et semblable à celui décrit dans le chapitre ad-hoc.

En raison de l'évolution possible des taux de facteurs durant la vie, principalement pour le FVIII, il est conseillé de contrôler si possible ce taux avant d'établir une conduite à tenir pour une prise en charge notamment chirurgicale. Certains déficits mineurs pouvant se corriger sous l'effet de certains traitements hormonaux, avec l'âge...

6.c.ii.6 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])²⁸⁴.

6.c.ii.7 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 a montré que les scores médians étaient significativement plus faibles pour les domaines de la «douleur» et de la «santé générale» chez 42 conductrices d'HA obligatoires ou génétiquement confirmés, âgés de 18 à 60 ans, comparées à 36 sujets témoins²⁸⁵. Deux autres études ont étudié plus spécifiquement la qualité de vie liée à la santé et les signes hémorragiques. Dans une étude, le sous-groupe de conductrices présentant une tendance accrue aux saignements présentait des scores plus faibles que les témoins en ce qui concerne les domaines de la santé générale, du fonctionnement social et de la santé mentale. La composante mentale globale était significativement plus faible dans ce sous-groupe de conductrices avec saignements accrus que chez les témoins²⁷⁸. Dans l'autre, il n'y avait pas de corrélation entre les scores de qualité de vie (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 et le rôle physique, la douleur corporelle, l'état de santé général, la vitalité, le rôle émotionnel et le résumé de la composante physique²⁸⁶.

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,
- Le suivi durant la grossesse avec l'évaluation des taux de FVIII/IX, la recherche de carence en fer et/ou d'anémie gestationnelle
- La prise en charge pluridisciplinaire de la mère et de l'enfant à naître lors de l'accouchement,
- 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. chapitres ad-hoc) et informer les femmes des options qui s'offrent à elles.

Le diagnostic prénatal :

En cas de grossesse et d'antécédents d'HA ou d'HB sévère (biologiquement ou cliniquement)^{287,288}, le couple peut, s'il le souhaite, bénéficier, d'un diagnostic prénatal (DPN). L'indication de ce DPN doit prendre en compte la sévérité de la maladie, le vécu de l'hémophilie familiale et les souhaits du couple quant à la poursuite de la grossesse. Ceci se fait en partenariat entre le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) et le CRC-MHR. Il n'est le plus souvent pas proposé de DPN dans l'hémophilie mineure ou modérée. La première étape du diagnostic prénatal est un diagnostic non invasif de sexe sur ADN libre d'origine fœtale, qui est effectué à partir d'un prélèvement de 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, 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.

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

- Prélèvement de villosités choriales (appelée aussi choriocentèse ou biopsie de trophoblaste) 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. Cette méthode est exceptionnelle aujourd'hui. Le risque de fausse-couche lié à ce prélèvement varie entre 1 et 5 %,

En cas de taux de FVIII ou FIX < 50 %, une correction de la coagulation pour encadrer la ponction est nécessaire. Le résultat du DPN est obtenu en 1 à 4 semaines et est rendu par le généticien lors d'une consultation. En cas de fœtus atteint d'une forme sévère d'hémophilie, le couple peut décider de poursuivre la grossesse ou de demander une interruption médicale de grossesse (IMG) qui sera soumise en réunion de CPDPN.

Le diagnostic pré-implantatoire :

Un DPI, alternative à un DPN, peut être proposé. Il consiste à dépister l'anomalie génétique ou l'allèle transmis sur l'embryon in vitro 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 des embryons indemnes de la forme sévère de la maladie 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 5 centres de DPI en France (Grenoble, 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) néanmoins mais peut quelques fois ne pas atteindre le seuil hémostatique de 50%, il doit donc être vérifié. Le taux de FIX n'augmente que peu ou pas et doit donc aussi être vérifié.

En prévision de l'accouchement, chez les femmes hémophiles il est donc important de vérifier le taux de facteur en fin de 2ème trimestre et éventuellement vers la 34^{ème} semaine d'aménorrhée s'il n'est pas normalisé avant. Ce résultat biologique permet de préparer l'accouchement et le protocole à visée hémostatique adapté. Un dosage sera à effectuer plus précocement en cas de geste invasif (amniocentèse par exemple...).

Lorsque le taux de FVIII ou IX de la mère est inférieur à 50 %, un traitement hémostatique devra être mis en place pour couvrir l'accouchement (voie basse ou césarienne) afin d'éviter les complications hémorragiques, soit par desmopressine (après clampage du cordon) chez les patientes « bonnes répondeuses », soit par injections de concentrés de FVIII ou FIX. La recherche d'une carence en fer et/ou d'une anémie gestationnelle doit être suffisamment précoce pour avoir le temps de corriger ces paramètres et favoriser un taux d'hémoglobine le meilleur possible en pré-partum.

6.c.iii.3 Prise en charge pluridisciplinaire

Au début de chaque grossesse, toute femme conductrice d'hémophilie doit consulter au CRC-MHR 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, la sage-femme, l'hématologue référent, l'anesthésiste, le pédiatre, le biologiste et le pharmacien. Un protocole écrit de prise en charge de l'accouchement est établi au début du troisième trimestre de la grossesse et est éventuellement mis à jour selon les derniers taux de FVIII ou FIX retrouvés en pré-partum. **Il est réactualisé à chaque grossesse.** Afin de répondre à des indications éventuelles de traitements substitutifs pour la mère ou le nouveau-né, la maternité doit s'assurer au préalable de la disponibilité de FAH avant 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).

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

Le suivi régulier de la grossesse doit être assuré par un gynéco-obstétricien. La naissance d'un enfant hémophile ou susceptible d'être hémophile (fille ou garçon) 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-MHR, CTH et doit être planifiée. Le taux de FVIII ou FIX en début de 3ème trimestre permet d'adapter la faisabilité d'une anesthésie locorégionale et la nécessité de correction de la coagulation pour l'accouchement. Une anesthésie locorégionale présente un risque de saignement local (risque potentiel d'hématome spinal). Dans le cas d'une anesthésie péridurale le risque de saignement persiste jusqu'au retrait du cathéter et dans les heures suivantes, alors qu'il reste limité au temps de l'injection dans le cas d'une anesthésie épidurale (rachianesthésie avec injection seule, sans pose de cathéter). Un taux de FVIII ou FIX au moins supérieur à 50 % (spontané ou possiblement après traitement substitutif) est donc nécessaire pour permettre une anesthésie locorégionale lors de sa pose et le cas échéant jusqu'aux heures suivant son retrait. Si le taux de FVIII ou FIX est inférieur à 50 % et qu'aucun traitement substitutif par FAH n'est instauré, l'anesthésie locorégionale est contre-indiquée et ne sera pas réalisée) 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.

Les hémorragies du post-partum primaires (dans les 24 heures suivant l'accouchement) ou secondaires entre 24h et 6 semaines après l'accouchement) sont plus fréquentes chez les conductrices d'hémophilie par rapport à une population contrôlée²⁸⁰. Le taux de FVIII ou FIX nécessaire pour prévenir les risques d'hémorragie du post partum n'est pas clairement établi. Il est recommandé de mettre en place un traitement correctif systématique préventif pour l'accouchement lorsque le taux de FAH est inférieur à

50 %²⁸⁹. Pour les conductrices d'HA 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 rapportés²⁹⁰. 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, la desmopressine est vraisemblablement dénué de risque pour l'enfant allaité. Néanmoins, le respect d'une restriction hydrique limitant les apports hydriques à 750 cc-1 L/jour peut théoriquement rendre son utilisation délicate avec l'allaitement si le traitement est maintenu plusieurs jours en postpartum immédiat.

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. Les données robustes manquent sur l'intérêt des antifibrinolytiques en prévention des hémorragies du post-partum chez les conductrices mais ceux-ci sont néanmoins de plus souvent prescrits, notamment pour les femmes ayant une hémophilie ou des scores cliniques hémorragiques élevés.

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 extra crânienne (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 %)^{122,291-293}. 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. Cependant, il s'agit d'études relativement anciennes dans lesquelles la prise en charge des patientes et l'établissement de protocole de traitement à visée hémostatique était moins systématique qu'aujourd'hui en France. Dans ces études, il paraissait clair que l'accouchement instrumental est associé à un risque augmenté d'hémorragie intra et extra crânienne, 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^{294,295}. Dans une revue de la littérature, Kulkarni et Luscher rapportent les modalités d'accouchement chez 47 hémophiles avec hémorragie intracrânienne²⁹². Vingt-deux sur 47 et 19/47 étaient survenues après un accouchement par voie basse, spontané, non compliqué, 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 modérée²⁹⁶. 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.

En conclusion, 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 autorisée, ce d'autant que la césarienne n'est pas dénuée de risque materno-foetal. Cependant, l'accouchement doit évidemment être le moins traumatique possible. Des consignes concernant les manœuvres instrumentales peuvent être données (en particulier concernant l'utilisation de ventouse, éventuellement à moduler en fonction de la sévérité de l'hémophilie de l'enfant à naître) ? Un recours précoce à la césarienne devra donc être toujours discuté devant toute difficulté potentielle de la voie basse²⁹⁷.

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.

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

L'enfant à naître, quel que soit son sexe, doit être considéré comme susceptible d'être hémophile jusqu'à preuve du contraire. En cas d'hémophilie sévère, la survenue d'une hémorragie 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...) ²⁹⁸.

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.

Dès la naissance, surtout en cas d'hémophilie sévère et modérée et surtout si le diagnostic de l'enfant à naître n'a pas été établi par DPN, 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). Dans ce dernier cas, ce prélèvement sera suivi d'une compression manuelle prolongée (10 minutes) et de la mise en place d'un pansement compressif durant 24 heures.

En cas de naissance d'un enfant susceptible d'être porteur d'une hémophilie mineure, aucune recommandation robuste n'est aujourd'hui disponible. En fonction de la sévérité (modérée ou mineure) de l'hémophilie dans la famille, des antécédents familiaux, du contexte social..., les mesures préventives peuvent aller de mesures proches de celles adoptées pour une forme sévère de la maladie (maternité niveau 2 ou 3, prélèvement à la naissance) à une prise en charge allégée. Dans tous les cas, la coordination multidisciplinaire entre CRC-MHR, obstétriciens, pédiatres, sages-femmes... est essentielle et un protocole devra être adressé aux équipes de la maternité.

A noter que pour l'HB, étant donné la diminution physiologique du taux de FIX à la naissance, tout dosage de FIX inférieur à 40 % à la naissance devra être contrôlé systématiquement entre 3 et 6 mois quel que soit le degré de sévérité de l'hémophilie familiale. En effet, à la naissance, des taux de FIX aux alentours de 20% peuvent être parfaitement normaux, surtout en cas de prématurité.

Concernant les formes mineures d'HA, l'augmentation naturelle des taux de FVIII et facteur de Willebrand chez le nouveau-né ne permet pas toujours d'infirmier ou affirmer le diagnostic à la maternité et peut nécessiter un dosage à distance.

Un nouveau-né susceptible d'être hémophile doit bénéficier d'un examen clinique minutieux, surtout dans l'hémophilie sévère et modérée 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 ^{122,143}. 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 (naissance, J3 et à M1) 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 (tels que, classiquement, les injections intramusculaires) sont à éviter. 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.

Aucun geste chirurgical non urgent (circoncision par exemple) ne doit être réalisé. 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^{157,299,300}. De la même façon, toute chirurgie urgente doit être organisée en collaboration avec le médecin du CRH, CRC-MHR, CTH afin de discuter du traitement par FAH.

La place de l'imagerie^{157,299-305} :

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. En effet, une ETF peut être normale même en cas d'HIC vraie. Seul le scanner cérébral pose le diagnostic, 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^{295,299,300,306,307} :

Le nouveau-né prématuré est à risque de saignement important, risque en partie lié à l'imaturité 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^{299,308,309} :

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, en cas d'hémophilie sévère et/ou modérée 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. Dans les autres cas, forme mineure d'hémophilie ou conductrice, la durée d'observation pourra être modulée en fonction de l'histoire familiale, de la compréhension de la famille et de l'évolution clinique et des facteurs de risque (obstétrical ou néonatal). Dans tous les cas, avant la sortie de maternité un rendez-vous doit être organisé avec le CRC-MHR 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 basal 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'HA 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 générale³¹⁰. Un traitement par antifibrinolytiques peut être mis en place associé à la

desmopressine ou des injections de concentrés de FVIII chez les conductrices d'HA à taux bas ou de FIX chez les conductrices d'HB à taux bas.

Chez les patientes présentant un taux de FAH diminué à l'état basal, une surveillance régulière du taux de FVIII/IX et du taux d'hémoglobine et du bilan martial est recommandée 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 - Tél. : 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 deux dimensions : 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).

Selon l'HAS, les finalités spécifiques de l'éducation thérapeutique sont :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins, parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité visant à sauvegarder la vie du patient ;
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation (compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques).

Tout programme d'éducation thérapeutique du patient personnalisé doit prendre en compte ces deux dimensions tant dans l'analyse des besoins, de la motivation du patient et de sa réceptivité à la proposition ETP, que dans la négociation des compétences à acquérir et à soutenir dans le temps.

On considère qu'une compétence recouvre l'ensemble des acquisitions cognitives, gestuelles, psycho affectives qui permettent à une personne de mobiliser, exercer et acquérir la compétence. 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'HA été mise en place pour la 2^{ème} fois en 1974 en collaboration entre des professionnels de santé et l'Association française des hémophiles

(AFH). La publication en 2007 du rapport de la HAS a ouvert une réflexion sur les pratiques de l'ETP en hémophilie. 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 a fait apparaître le patient-parent ressource (PPR) dans la démarche d'ETP avec un rôle bien défini. 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 ou collectives. Elles ont le plus souvent lieu à l'hôpital et des stages d'ETP (weekend ou journée) sont parfois organisés en partenariat avec l'AFH. 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. 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. 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 :

- 1) Se surveiller : 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.
- 2) Se traiter : 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 des personnes (patients et/ou famille) nécessite des séances pratiques spécifiques à la technique du soin.
- 3) Décider : compétences relevant des urgences et de l'organisation pour y faire face.
- 4) Prévenir et adapter : 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.
- 5) Informer : compétences relevant de l'expression de ses besoins, de l'information aux autres (vie personnelle, sociale, professionnelle...). Cette compétence est essentielle envers le milieu familial, sanitaire, social et professionnel.
- 6) Préserver sa place : 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, de maintenir un tissu relationnel et 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 la forme 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, médecin 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 toute personne prise en charge dans un CRC. Elle concerne les patients comme les proches. L'ETP dans l'hémophilie est également complémentaire des soins avec lesquels elle est devenue profondément indissociable. Le parcours ETP du patient est évolutif selon son âge, ses besoins, les progrès thérapeutiques et les changements dans sa prise en charge. Des reprises éducatives sont donc à prévoir et à adapter au fil du temps. Les démarches ETP se font en coopération entre le CRC et l'AFH, qui peut mener des actions de manière indépendante.

7.c Période de transition enfant/adulte

Période de transition enfant/adulte³¹¹⁻³²⁶ :

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 ou professionnel sera également à évoquer dans la décision partagée au début de la mise en place de la transition (cf. chapitre 7.e). Cet élément est important et sera à prendre en compte à la fois dans le changement que cela peut occasionner pour l'adolescent mais aussi dans l'organisation des soins si l'adolescent à un projet scolaire ou professionnel dans une autre ville.

- Mise en place de consultations spécifiques et d'un programme d'éducation thérapeutique dédié à la transition. Du fait des changements scolaires et/ou professionnels, 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-MHR 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

Introduction³²⁷⁻³³³ :

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

Introduction :

L'activité physique désigne tous les mouvements que l'on effectue notamment dans le cadre des loisirs, sur le lieu de travail ou pour se déplacer d'un endroit à l'autre³³⁴. L'activité sportive, quant à elle, peut se définir comme une forme particulière d'activité physique où les participants adhèrent à un ensemble commun de règles et dans laquelle un objectif, le plus souvent de performance, est clairement défini³³⁵. Du fait des complications ostéoarticulaires possibles dans l'hémophilie, le maintien d'une activité physique régulière fait partie intégrante de la prise en charge de la pathologie.

La sédentarisation globale de l'activité professionnelle et de certaines activités ludiques chez l'enfant a 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 semaine³³⁴. Chez le patient hémophile, cette recommandation doit être encouragée pour le maintien du capital ostéoarticulaire³³⁶. Cependant, la reprise d'une activité physique régulière chez l'hémophile doit être précédée d'une évaluation ostéoarticulaire et générale par un professionnel de santé (kinésithérapeute ou enseignant en activité physique adaptée (EAPA)) qualifié en raison des risques encourus.

La pratique d'une activité physique régulière permet³³⁷ :

- De maintenir une trophicité musculaire, tendineuse et ligamentaire garante de la stabilité articulaire même en présence d'une arthropathie hémophilique évoluée ;
- De diminuer l'intensité des douleurs musculosquelettiques chroniques ;
- 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 prévenir le risque de fragilité osseuse et de fracture qui est augmenté de manière significative chez le patient hémophile ;
- D'améliorer l'autonomie des patients par l'amélioration de la proprioception et de la mobilité générale ;
- 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 en favorisant notamment l'intégration sociale.

Compte tenu de l'impact ostéoarticulaire de l'hémophilie, il est recommandé en s'inspirant des recommandations proposées à toutes populations³³⁴ :

- Au moins 60 minutes par jour d'activité physique **pour les enfants à partir de 6 ans**,
- Au moins 2 h 30 par semaine d'activité physique d'intensité modérée avec en complément une activité de renforcement musculaire 2 fois 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. 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 ostéoarticulaire** : 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 ostéoarticulaires 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 ostéoarticulaire 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 réfléchi 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 : « faibles risques » ; « risques modérés » ; « risque élevés »³³⁸ :

- **La catégorie « faibles risques »** 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 « risques modérés »** 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 « risques élevés »** 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^{339,340}. 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^{341,342}. 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 raison³⁴³. 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 enfants³⁴⁴. 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'hémophilie³⁴⁵.

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^{346,347}.

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'écoule³⁴⁸. 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^{349,350}. Cette perception subjective de compétences est elle-même le reflet de ce que les parents et les enseignants pensent^{351,352}. 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^{353,354}. 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 prestigieuses³⁵⁵.

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'établissement³⁵⁶. Ce manque de formation est réel et régulièrement rappelé³⁵⁹. Lutter contre le manque de connaissance contribue à garantir la pleine atteinte des objectifs de l'école inclusive³⁵⁷, 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. L'arrivée des FIX à demi-vie prolongée a permis d'améliorer la qualité de vie des patients en espaçant les injections mais n'ont pas encore permis d'améliorer l'efficacité de la prophylaxie puisque les taux résiduels visés ne permettent pas de supprimer les accidents hémorragiques et en particulier les hémarthroses, sources d'arthropathie invalidante. Les résultats étaient nettement moins probants avec les molécules de FVIII à demi-vie allongés disponibles sur le marché. L'efanesoctocog alfa est un FVIII recombinant dont la structure complexe, associe trois stratégies différentes pour prolonger efficacement sa demi-vie à 43,3 heures comparée à 11 h pour le FVIII standard. L'étude pivot de phase III vient d'être publiée en janvier 2023³⁵⁸. Ainsi, une injection hebdomadaire d'efanesoctocog permet d'obtenir un taux de FVIII circulant de plus de 40 % pendant plusieurs jours et un taux résiduel de 17 % 7 jours après l'injection. Les résultats de cette étude clinique rapportent une meilleure efficacité de la prophylaxie hebdomadaire avec efanesoctocog comparée à la prophylaxie habituelle.

Différentes pistes sont également à l'étude pour injecter les molécules de FVIII 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 de ces molécules³⁵⁹.

7.f.2 Les traitements non-substitutifs

Le premier médicament de ce groupe était l'emicizumab ; il s'agit d'un anticorps monoclonal mimant l'activité du FVIII activé et permettant d'améliorer la génération de thrombine. Le niveau de correction obtenu n'est pas complet, mais on peut estimer d'après les résultats des études cliniques, qu'il correspond à celui d'une hémophilie mineure^{68,69,184,360}. Ce médicament (HEMLIBRA®) était initialement réservé à l'hémophile A sévère avec et sans inhibiteurs. Ses indications sont en cours d'élargissement pour l'HA modérée/mineure⁶⁶ et à l'HAcquise³⁶¹.

Une autre approche consiste à diminuer la synthèse ou l'activité d'un inhibiteur naturel de la coagulation ayant une activité anticoagulante comme l'antithrombine, le TFPI pour « *Tissue Factor Pathway Inhibitor* », la protéine C activée ou la protéine S). L'objectif de cette stratégie est de contrebalancer l'hypocoagulabilité induite par le déficit en FVIII/FIX par l'hypercoagulabilité induite par le déficit en inhibiteurs de la coagulation. L'inhibition de l'activité du TFPI peut se faire par différentes stratégies : 3 anticorps monoclonaux et 1 aptamère ont été étudiés dans des essais cliniques^{71,362} et celle de l'antithrombine utilise un ARN interférant^{363,364}. 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. Ces principes de rééquilibrage du processus de coagulation sont obtenus par l'administration sous-cutanée des médicaments en développement avec des intervalles entre les injections pouvant atteindre 1 voire 2 mois.

Comme noté précédemment il faut prendre garde aux associations thérapeutiques (agents by-passant et complexe prothrombique activé notamment, mais également FVIII et FIX)³⁶⁵ 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.

Ces médicaments ayant comme objectif de modifier l'équilibre de l'hémostase et améliorer la génération de thrombine en induisant un déficit « contrôlé » des molécules anticoagulantes ne sont pas spécifiques pour l'hémophilie et si les essais cliniques de validation sont réalisés, ils pourraient améliorer la capacité coagulante des patients ayant un déficit rare de coagulation qui ne dispose pas encore de thérapeutique spécifique, comme le déficit sévère en facteur V.

D'autres molécules sont dans des stades de développement plus précoces comme la serpine PC qui inhibe la protéine C activée qui a permis de réduire de 88% la survenue des accidents hémorragiques lors de l'essai de phase 1/2a, sans augmentation des D-dimères et sans autre signal de danger thrombotique (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04073498>)^{366,367}. BT200 ou rondoraptivon pegol est un aptamère qui se lie au domaine A1 du facteur Willebrand et permet d'augmenter les taux de facteur Willebrand et du FVIII endogènes, en modifiant la clairance du facteur Willebrand³⁶⁸. Cette molécule pourrait avoir un intérêt dans la maladie de Willebrand de type 2B ainsi que dans l'HA mineure et chez les femmes hémophiles³⁶⁹.

7.f.3 La thérapie génique

Le principe théorique de la thérapie génique est connu depuis plusieurs années : l'hémophilie est un excellent modèle pour la thérapie génique puisqu'il s'agit d'une pathologie monogénique et le gène impliqué est bien connu. La stratégie actuelle est basée sur l'injection intraveineuse unique d'un vecteur dérivé de virus adéno-associé (AAV) conçu pour délivrer aux hépatocytes le gène du FVIII ou du FIX afin d'induire la synthèse endogène et la sécrétion du facteur de coagulation manquant. Le valoctocogène roxaparvovec et l'étranacogène dezaparvovec sont les premières molécules de thérapie génique pour le traitement de l'HA et B respectivement, qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, en Europe et aux États-Unis³⁷⁰⁻³⁷². Il existe d'autres molécules de thérapie génique en cours de développement dont certains basés sur une autre approche que la vectorisation AAV comme l'édition génomique (gene editing). Les molécules qui vont bientôt arriver sur le marché utilisent un vecteur recombinant dérivé de virus adéno-associé (AAV). L'amélioration des vecteurs viraux génétiquement modifiés et l'optimisation des cassettes d'ADN humain codant pour le FVIII ou le FIX, permettent 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. Une des limites de l'approche actuelle basée sur la vectorisation AAV est l'immunité préexistante chez certains patients hémophiles, comme dans la population générale ; des anticorps dirigés contre les AAV, acquis lors des épisodes infectieux antérieurs, rendent difficile l'utilisation de ces vecteurs viraux. De plus les personnes qui sont traitées par la thérapie génique utilisant les AAV, développent une réaction immunitaire contre le virus, laquelle se manifeste par la présence d'anticorps spécifiques pendant au moins une dizaine d'années, ce qui rend actuellement la ré-administration éventuelle du vecteur impossible, en cas d'échec thérapeutique.

Les essais cliniques récents qui ont permis l'obtention de ces deux AMMs ainsi que ceux évaluant d'autres molécules de thérapie génique montrent une efficacité clinique de la thérapie génique pendant au moins 5 ans après une seule administration d'un vecteur AAV dont la toxicité hépatique potentielle nécessite un suivi attentif des patients pendant la première année. Une augmentation asymptomatique du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) est couramment observée dans la 1^{ère} année après le transfert du gène et un traitement immunosuppresseur, le plus souvent par des corticostéroïdes, peut être nécessaire.

Toutes ces avancées thérapeutiques nous ont propulsés dans une nouvelle ère pour la prise en charge de l'hémophilie. Après les années 1980s marquées par les complications infectieuses graves, le développement des facteurs recombinants a permis d'instaurer des programmes de prophylaxie efficace, mais lourds pour les patients et leurs familles. Après des décennies où les seuls thérapeutiques disponibles étaient des concentrés de facteurs VIII ou IX recombinants et d'origine plasmatique, l'arrivée récente des facteurs à demi-vie prolongée a permis d'améliorer la qualité de vie des patients. L'introduction de nouveaux concepts de traitements non-substitutifs, la possibilité d'administration par voie sous-cutanée sont des avancées majeures et la thérapie génique ouvre de nouvelles perspectives pour cette pathologie grave, invalidante et toujours non curable à ce jour. Compte tenu de ces progrès thérapeutiques remarquables, nous pouvons penser que les jeunes patients hémophiles peuvent actuellement envisager un avenir très différent de celui de leurs aînés, du moins dans nos pays où les patients peuvent accéder à ces thérapeutiques innovantes. Elles nécessiteront un accompagnement éducatif adapté et innovant organisé par les professionnels de santé et l'association française des hémophiles (AFH). Elles vont également nécessiter une adaptation des structures de soins existantes 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 constitutionnelles apparaissant dès la naissance.

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 31/12/2022
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

Pour cette version actualisée du PNDH Hémophilie seules les références bibliographiques contributives publiées depuis 2010 sont présentées dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
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. <i>Eur J Anaesthesiol</i> 2018; 35 (2): 96-107.	Recommandations internationales sur l'intérêt d'une prophylaxie anti-thrombotique en chirurgie chez les patients hémophiles	NON	OUI (hématologues, anesthésistes réanimateurs)	NON	Avis d'experts et revue de la littérature concernant la population hémophile	Les auteurs émettent des recommandations sur le suivi biologique des traitements par FVIII en période chirurgicale et sur la prophylaxie par HBPM en période péri-opératoire
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. <i>Haemophilia</i> 2014; 20 (4): e275-9.	Etablir un consensus sur la définition de l'échec d'un traitement ITI	NON	OUI 17 hématologues responsables d'un CT-MHR	NON	Méthode DELPHI	Les auteurs émettent des recommandations sur les critères biologiques et cliniques d'échec de l'ITI
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. <i>Eur J Haematol</i> 2012; 88 (5): 371-9.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques de la mise en place d'une ITI chez les patients hémophiles sévères	NON	OUI Panel d'experts européens (6th Zurich Haemophilia Forum in November 2010)	NON	Comparaison de protocoles ITI précédemment publiés et analyses de cas cliniques	Les auteurs émettent des recommandations sur la mise en place et le suivi clinico-biologiques des ITI

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. <i>Blood Transfus</i> 2020; 18 (2): 143-51.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques de traitement des accidents hémorragiques et des chirurgies chez les patients sous emicizumab	NON	OUI Membres de l'Association italienne des Centres d'Hémophiles	NON	Avis d'experts et revue de la littérature et des cas cliniques	Les auteurs proposent un algorithme sur la prise en charge en urgence des patients HA sévères avec inhibiteur sous emicizumab
Chalmers E, Williams M, Brennan J, Liesner R, Collins P, Richards M. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. <i>Br J Haematol</i> 2011; 154 (2): 208-15.	Management chez les patients hémophiles	OUI	OUI Recherche de mots clés : hémophilie, grossesse et nouveau-né	NON	Avis d'experts des centres d'hémophiles anglais	Les auteurs émettent des recommandations sur la prise en charge du risque hémorragique pendant la grossesse à l'accouchement et la prise en charge du nouveau-né hémophile
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. <i>Haemophilia</i> 2018; 24 (3): 344-7.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques de prise en charge des patients avec inhibiteur sous emicizumab	NON	Membres de la UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation	NON	Avis d'experts	Les auteurs proposent un algorithme sur la prise en charge en urgence des patients HA sévères avec inhibiteur sous emicizumab

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, et al. European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. <i>Haemophilia</i> 2017; 23 (3): 370-5.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques de prise en charge des patients hémophiles traités par FAH	NON	Experts de 36 pays européens réunis en mai 2016	OUI	Avis d'experts	Les auteurs émettent 12 recommandations principales sur les modalités des traitements par FAH
Hart DP, Alamelu J, Bhatnagar N, et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. <i>Haemophilia</i> 2021; 27 (6): 932-7.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques d'instauration d'une ITI chez les patients HA sévères	NON	Membres de la UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation et les pédiatres	NON	Avis d'experts	Les auteurs proposent un algorithme sur les modalités pratiques d'association de l'emicizumab et d'une ITI à faible dose de FVIII
Klamroth R, Ay C, De Moerloose P, et al. Applicability of the European Society of Cardiology Guidelines on the management of acute coronary syndromes to older people with haemophilia A - A modified Delphi consensus by the ADVANCE Working Group. <i>Haemophilia</i> 2023; 29 (1): 21-32.	Etablir un consensus sur la prise en charge des accidents cardio-vasculaires chez les patients hémophiles	OUI	Groupe ADVANCE 20 experts européens	NON	Méthode DELPHI	Par manque d'étude de qualité suffisante les experts proposent une adaptation des guidelines de cardiologie aux patients hémophiles
Makris M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten EP, et al. The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. <i>J Thromb Haemost</i> 2018; 16 (12): 2530-3.	Définition et prise en charge de l'HA mineure	NON	OUI Membres de l'ISTH	NON	Avis d'experts	Les auteurs proposent une définition, les modalités de traitement et le risque de survenue d'un inhibiteur

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Peyvandi F, Berger K, Seitz R, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. <i>Haematologica</i> 2020; 105 (8): 2038-43.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques de prise en charge des patients hémophiles traités par FAH	OUI Medline de 2010 à 2020	Experts de 26 pays européens réunis en 2019	OUI	Avis d'experts et revue de la littérature	Les auteurs émettent 13 recommandations sur les options thérapeutiques sur les FAH dont les demi-vies prolongées et les traitements non substitutifs
Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. http://www.acgs.uk.com/media/774613/haemophilia_a_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf .	Etablir des recommandations sur le diagnostic génétique de l'HA	NON	Membres de la UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation	NON	Avis d'experts	Les auteurs proposent une méthodologie pour le diagnostic génétique de l'HA
Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. http://www.acgs.uk.com/media/774631/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf .	Etablir des recommandations sur le diagnostic génétique de l'HB	NON	Membres de la UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation	NON	Avis d'experts	Les auteurs proposent une méthodologie pour le diagnostic génétique de l'HB
Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. <i>Haemophilia</i> 2020; 26 Suppl 6 : 1-158.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques de traitement des patients hémophiles	OUI	Membres de la WFH	OUI	Avis d'experts Revue de la littérature	Les auteurs décrivent des recommandations sur la prise en charge de l'organisation des soins, des modalités de traitement, du suivi biologique des patients hémophiles

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Population et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Susen S, Gruel Y, Godier A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra((R))): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). <i>Haemophilia</i> 2019; 25 (5): 731-7.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques de traitement des accidents hémorragiques et des chirurgies chez les patients sous emicizumab	NON	Membres de la filière de santé maladies hémorragiques constitutionnelles (MHEMO)	NON	Avis d'experts	Les auteurs proposent un algorithme sur la prise en charge en urgence et en chirurgie des patients HA sévères avec inhibiteur sous emicizumab
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. <i>Haemophilia</i> 2015; 21 (5): 559-67.	Etablir un consensus sur les modalités pratiques de mise en place d'une ITI	NON	Co-auteurs d'un essai clinique (I-ITI Study)	NON	Avis d'experts	Les auteurs établissent des recommandations sur les modalités thérapeutiques, le suivi clinico-biologique d'une ITI chez les patients HA avec inhibiteur
van Galen KPM, d'Oiron R, James P, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. <i>J Thromb Haemost</i> 2021; 19 (8): 1883-7.	Etablir une nouvelle nomenclature pour définir les femmes hémophiles ou conductrices d'hémophilie	OUI	Membres de l'ISTH	NON	Avis d'experts Revue de la littérature	Les auteurs proposent une nouvelle nomenclature pour définir le statut de la femme hémophile ou conductrice d'hémophilie

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Dunn AL. Malignancy in patients with haemophilia: a review of the literature. <i>Haemophilia</i> 2010; 16 (3): 427-36.	Evaluer la prévalence et la caractéristique des pathologies malignes chez les patients hémophiles	Recherche par mots clés (hémophilie, leucémie, cancer, mortalité) sur Medline entre 1966 et 2009	Qualité des publications	Description des cancers dans les populations de patients hémophiles	Revue de la littérature	32 cas de leucémie et 159 tumeurs solides ont été décrites indépendamment des infections VIH ou VHC. Les incidences et prévalences ne peuvent pas être calculées du manque d'information des publications
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. <i>Cardiol Rev</i> 2015; 23 (2): 53-68.	Evaluer le traitement optimal des pathologies cardiovasculaires dans la population hémophile	Recherche par mots clés (hémophilie, maladies et chirurgies cardio-vasculaires,) sur Medline entre 1980 et 2013	Qualité des publications	Description des patients hémophiles avec antécédent cardio-vasculaire et de leur traitement	Revue de la littérature	Le vieillissement de la population hémophile augmente le risque cardio-vasculaire. L'article propose des algorithmes de prise en charge thérapeutique.
Franchini M, Santoro C, Coppola A. Inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia B: a systematic literature review. <i>Thromb Haemost</i> 2016; 116 (1): 201-3.	Evaluer la prévalence et la caractéristiques des inhibiteurs anti-FIX dans la population HB sévères	Recherche par mots clés (HB, inhibiteurs, anaphylaxie, FIX,) sur Medline et SCOPUS entre 1996 et 2015	Qualité des publications	Description des patients HB sévères traités par FIX	Revue de la littérature	La présence d'un inhibiteur anti-FIX concerne environ 10 % des patients HB sévères. Les facteurs de risque restent mal définis à ce jour

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. <i>J Thromb Haemost</i> 2021; 19 Suppl 1 (Suppl 1): 6-20.	Evaluer les causes de mortalités chez les patients HA	Recherche par mots clés (HA, traitement, mortalité, cause des décès) sur Medline, COCHRANE et Clinicaltrials.gov le 17 mars	Qualité des publications 17 publications sélectionnées sur 10 083 identifiées	Taux et cause de mortalité	Revue de la littérature	Les causes de mortalité sont diversement décrites : 32,4 % infections virales, 21,4 % hémorragies, 19,4 % autres causes et 9,9 % cancers
Solimeno LP, Escobar MA, Krassova S, Seremetis S. Major and Minor Classifications for Surgery in People With Hemophilia: A Literature Review. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> 2018; 24 (4): 549-59.	Définir les critères de classification de la chirurgie mineure et de la chirurgie majeure	Recherche par mots clés (hémophilie, chirurgie majeure, chirurgie mineure) sur Medline du 01 janvier 1990 au 11 novembre 2015	Qualité des publications 1 121 publications identifiées et 35 analysées	Classification en chirurgie majeure ou mineure dans les différentes publications	Revue de la littérature	Proposition de classification des chirurgies majeures et mineures

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. <i>Blood</i> 2021; 137 (16): 2231-42.	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une prophylaxie par emicizumab à long terme	Compilation des données issues de l'extension des essais cliniques multicentriques ouverts de phase 3 (HAVEN 1 à 4)	401 patients enfants et adultes avec HA sévère avec ou sans inhibiteur inclus dans les études HAVEN 1-4	OUI	Evaluation des effets secondaires et de l'ABR	Cette étude à long terme confirme que la prophylaxie par emicizumab permet d'obtenir une prévention à long terme des accidents hémorragiques sans nouvel effet secondaire notable sur la période d'extension. A noter la survenue de 3 effets secondaires sévères dans les études pivots
Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. <i>Blood</i> 2014; 124 (23): 3398-408.	Comparer les incidences d'inhibiteur anti-FVIII en fonction du FAH utilisé dans le registre FranceCoag	Etude descriptive à partir du registre FranceCoag	303 HA sévères avec inhibiteur	NON	Sans objet	L'incidence des inhibiteurs est plus élevée chez les patients traités par FVIII issus de lignée BHK
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. <i>Blood</i> 2013; 121 (20): 4046-55.	Evaluer l'influence des modalités de traitement sur l'apparition d'inhibiteur chez les patients non préalablement traités	Etude observationnelle multicentrique	576 patients HA sévères non préalablement traités	NON	Apparition d'inhibiteur anti-FVIII durant les 75 premiers jours d'exposition au traitement par FVIII	Les traitements par fortes doses de FVIII augmentent le risque d'inhibiteur. La prophylaxie par FVIII diminue le risque d'inhibiteur

Tableau 3. Etudes cliniques (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. <i>Blood Adv</i> 2022; 6 (24): 6140-50.	Evaluer les prises en charge des chirurgies des patients sous emicizumab	Compilation des données des essais cliniques multicentriques ouvertes de phase 3 (HAVEN 1 à 4)	233 chirurgies (215 chirurgies mineures et 18 chirurgies majeures)	NON	Survenue d'hémorragie per ou post-opératoire	Les chirurgies mineures et majeures peuvent être effectuées sans risque chez les patients sous emicizumab dans la majorité des cas (65 à 85 %) avec FVIII additionnel
Negrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. <i>Haemophilia</i> 2016; 22 (4): e259-66.	Evaluer l'efficacité hémostatique et la sécurité du rFIX-FP en chirurgie	Etude de phase 3 prospective, non comparative	21 chirurgies chez 19 patients HB sévères ou modérés préalablement traités dont 9 chirurgies présentant un risque hémorragique majeur	OUI	Evaluation des effets secondaires et des hémorragies péri et post-opératoires	Le rFIX-FP a été bien toléré et a permis une hémostase efficace pendant et après la chirurgie
Negrier C, Mahlangu J, Lehle M, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. <i>Lancet Haematol</i> 2023.	Evaluer la sécurité et l'efficacité de l'emicizumab chez les patients HA non sévères sans inhibiteur anti-FVIII	Etude multicentrique ouverte de phase 3 non comparative	72 patients (51 HA modérés et 21 HA mineurs) préalablement traités et suivis pendant 56 semaines	OUI	Evaluation des effets secondaires et de l'ABR	83 % ont eu un effet secondaire dont 21 % en lien avec emicizumab mais ne nécessitant aucun arrêt du traitement. Pas de MAT, 1 accident thromboembolique sans lien avec emicizumab. Réduction de l'ABR à 10.1 avant traitement et 2.3 sous emicizumab

Tableau 3. Etudes cliniques (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. <i>N Engl J Med</i> 2016; 374 (21): 2054-64.	Comparer l'incidence des inhibiteurs anti-FVIII chez les patients HA sévères traités par FVIII d'origine plasmatisque ou recombinante	Etude clinique multicentrique contrôlée randomisée	264 patients HA sévères préalablement traités	OUI	Présence d'inhibiteur anti-FVIII	Incidence d'inhibiteur plus élevée chez les patients traités par FVIII recombinant
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. <i>Blood</i> 2016; 127 (14): 1761-9.	Evaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du rFIX-FP	Etude clinique multicentrique non randomisée avec 2 bras (prophylaxie versus à la demande)	63 patients HB sévères préalablement traités	OUI	Evaluation de l'efficacité hémostatique en comparant la variation intra-individuelle de l'ABR entre les 2 bras (prophylaxie versus à la demande). Incidence des effets secondaires	La demi-vie du rFIX-FP est calculée à 102 heures. Une prophylaxie à 40 UI/kg/semaine ou 75 UI/kg tous les 14 jours a permis d'obtenir un ABR à 0 chez tous les patients précédemment traités à la demande. Pas d'effet secondaire notable ni d'inhibiteur
Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. <i>Haemophilia</i> 2019; 25 (6): 979-87.	Evaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de 2 schémas posologiques d'emicizumab	Etude clinique multicentrique non randomisée avec 2 bras tous les 14 jours versus 28 jours	13 patients HA sévères sans inhibiteur de moins de 12 ans et plus de 3 kg (6 patients traités tous les 14 jours et 7 patients traités tous les 28 jours)	OUI	Evaluation de l'ABR, incidence des effets secondaires et résultats biologiques	La prophylaxie par emicizumab est efficace et bien tolérée dans cette population pédiatrique pour les 2 schémas posologiques

Tableau 3. Etudes cliniques (suite)						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Mahlangu J, Kruse-Jarres R, Wang M, Uguen M, Doral MY, Wright LY, Schmitt C, Levy GG, Shima M, Mancuso ME. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2019 Dec 12;134(24):2127-2138.	Evaluer l'efficacité de l'emicizumab chez les enfants HA sévères avec inhibiteur	Etude observationnelle prospective de phase 3	85 enfants HA sévères avec inhibiteur	OUI	Evaluation de l'ABR	Excellente efficacité de l'emicizumab avec réduction de l'ABR de 99 %.

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

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Site Coordonnateur du CRH	
HOSPICES CIVILS DE LYON	Unité d'Hémostase Clinique/CRC-MHR – Hôpital Louis Pradel 59 boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX
Sites Constitutifs du CRH	
CHU DE NANTES	CRC-MHR - CHU Hôtel-Dieu 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES Cedex 1
APHP	CRC-MHR - Hôpital Bicêtre 78 rue du Général Leclerc 94270 LE KREMLIN BICETRE
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR)	
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

Nom de l'établissement de santé	Coordonnées
Centres de Ressources et de Compétences Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR)	
AP-HM	Hôpital La Timone - Service Hématologie Oncologie Pédiatrique 264 rue Saint Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 09
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 Miletrie 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-MHR – Service d'Hématologie Hôpital Trousseau 37044 TOURS CEDEX 1
Centres de Traitement Maladies Hémorragiques Rares (CT-MHR)	
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 CHAMOULARD (Lyon) avec l'aide de Marie-Catherine GUIMARAES (Lyon) sous la direction du Pr Yesim DARGAUD (Coordonnateur du Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation).

Rédacteurs

Dr Laurent ARDILLON, Médecin Biologiste, Tours
Dr Virginie BARBAY, Médecin Biologiste, Rouen
Dr Christine BIRON-ANDREANI, Médecin Biologiste, Montpellier
Dr Annie BOREL-DERLON, Médecin Biologiste, Caen
Dr Sabine CASTET, Médecin, Bordeaux
Amandine CELLI, Psychologue, Nantes
Pr Hervé CHAMBOST, Pédiatre, Marseille
Dr Valérie CHAMOULARD, Pharmacien Hospitalier, Lyon
Dr Pierre CHAMOUNI, Médecin Biologiste, Rouen
Dr Dominique DESPREZ, Médecin Biologiste, Strasbourg
Dr Roseline D'OIRON, Médecin, Paris
Dr Nicolas DRILLAUD, Médecin Biologiste, Nantes
Dr Laurent FRENZEL, Hématologue, Paris
Dr Mathilde FRETIGNY, Pharmacien Biologiste, Lyon
Dr Birgit FROTSCHER, Médecin, Nancy
Dr Valérie GAY, Médecin Biologiste, Chambéry
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
Pr Aurélien LEBRETON, Médecin, Clermont-Ferrand
Dr Anne LIENHART, Médecin Biologiste, Lyon
Dr Sandrine MEUNIER, Pédiatre, Lyon
Pr Philippe NGUYEN, Hématologue, Reims
Dr Christophe NOUGIER, Pharmacien Biologiste, Lyon
Dr Caroline OUDOT, Pédiatre, Toulouse
Dr Brigitte PAN-PETESCH, Médecin Biologiste, Brest
Pr Claire POUPLARD, Pharmacien Biologiste, Tours
Dr Valérie ROUSSEL-ROBERT, Hématologue, Paris
Dr Marc TROSSAERT, Médecin Biologiste, Nantes
Dr Fabienne VOLOT, Médecin Biologiste, Dijon
Dr Bénédicte WIBAUT, Médecin Biologiste, Lille

Relecteurs

Dr Antoine BABUTY, Médecin Biologiste, Nantes
Charlotte BAGLAN, Enseignante Activité Physique Adaptée, Lyon
Dr Sophie BAYART, Pédiatre, Rennes
Dr Philippe BEURRIER, Médecin interniste, Angers
Pierre BOISSEAU, Ingénieur Hospitalier, Nantes
Dr Annie BOREL-DERLON, Médecin Biologiste, Caen
Dr Véronique CAHOREAU, Pharmacien Hospitalier, Bordeaux
Pr Guillaume CAYLA, Cardiologue, Nîmes
Pr Hervé CHAMBOST, Pédiatre, Marseille
Dr Pierre CHAMOUNI, Médecin Biologiste, Rouen
Dr Emmanuel CHATELUS, Rhumatologue, Strasbourg
Dr Sophie COMBE, Médecin, Paris
Pr Yesim DARGAUD, Hématologue, Lyon
Dr Marc DAUTY, Médecin du Sport et de Médecine Physique et Réadaptation, Nantes
Dr Roseline D'OIRON, Médecin, Paris
Dr Emmanuelle DE RAUCOURT, Médecin Biologiste Paris
Dr Céline FALAISE, Pédiatre, Marseille
Dr Marc FOUASSIER, Médecin Biologiste, Nantes
Dr Birgit FROTSCHER, Médecin, Nancy
Dr Valérie GAY, Médecin Biologiste, Chambéry
Betty GAUTIER, Infirmière, Nantes
Magali GERARD, Kinésithérapeute, Paris
Pr Yves GRUEL, Hématologue, Tours
Dr Emmanuelle JEANPIERRE, Pharmacien Biologiste, Lille
Dr Dominique LASNE, Pharmacien Biologiste, Paris
Pr Aurélien LEBRETON, Médecin Biologiste, Clermont-Ferrand
Dr Gaëlle MELAYE, Biologiste – Génétique, Nantes
Dr Sandrine MEUNIER, Pédiatre, Lyon
Pr Claude NEGRIER, Hématologue, Lyon
Dr Caroline OUDOT, Pédiatre, Toulouse
Dr Nadra OUNNOUGHENE, Hématologue, Paris
Dr Brigitte PAN-PETESCH, Médecin Biologiste, Brest
Isabelle PERRIER, Infirmière, 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
Dr Catherine TERNISIEN, Médecin Biologiste, Nantes
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
Dr Bénédicte WIBAUT, Médecin Biologiste, Lille
Françoise YOUINOU, Infirmière, Nantes

Modalités de concertation

15 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 :

- Octobre 2021 : 13, 15
- Novembre 2021 : 03, 09, 11
- Janvier 2022 : 14, 18
- Février 2022 : 04, 16, 22
- Avril 2022 : 03, 27
- Mai : 17
- Juin 2022 : 10
- Janvier 2023 : 17

Réunions présentielles :

Date	Lieu	Participants	
23 Août 2022	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD	Présentation de la méthodologie de travail HAS et état des lieux de la rédaction
08 au 09 Décembre 2022	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Marie-Catherine GUIMARAES	Rédaction et relecture du document
23 au 24 Février 2023	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOULARD Marie-Catherine GUIMARAES	Relecture et prise en compte des commentaires des relecteurs

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 du centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (<https://www.hemophilie-crh.fr>) 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 ⁵

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	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE
Duration (swelling)	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE
Muscle Atrophy	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE
Crepitus on motion	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE
Flexion Loss	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE
Extension Loss	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE
Joint Pain	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE
Strength	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>	NE	<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

Références Bibliographiques

1. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2021; **19**(8): 1883-7.
2. Minhas HL, Giangrande PL. Presentation of severe haemophilia--a role for accident and emergency doctors? *Emerg Med J* 2001; **18**(4): 246-9.
3. 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.
4. 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.
5. Rodeghiero F, Tostetto 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.
6. 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): 912-8.
7. 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.
8. 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.
9. Lascari AD, Stehens JA. The reactions of families to childhood leukemia. An evaluation of a program of emotional management. *Clin Pediatr (Phila)* 1973; **12**(4): 210-4.
10. 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.
11. 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.
12. Chambost H, Meunier S. [Relevance of early paediatric care for boys with severe haemophilia]. *Arch Pediatr* 2006; **13**(11): 1423-30.
13. Wray J, Maynard L. The needs of families of children with heart disease. *J Dev Behav Pediatr* 2006; **27**(1): 11-7.
14. 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.
15. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia ; <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>. 2012.
16. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. http://www.acgs.uk.com/media/774631/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf.
17. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. http://www.acgs.uk.com/media/774613/haemophilia_a_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf.
18. Johnsen JM, Fletcher SN, Dove A, et al. Results of genetic analysis of 11 341 participants enrolled in the My Life, Our Future hemophilia genotyping initiative in the United States. *J Thromb Haemost* 2022; **20**(9): 2022-34.
19. 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.
20. Note ministérielle N° DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2021/96 : NOTE D'INFORMATION INTERMINISTERIELLE N° DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2021/96 du 3 mai 2021 relative au circuit de dispensation de la spécialité Hemlibra® (emicizumab) indiquée

en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez certains patients atteints d'HA. http://www.womedit-centrefr/portail/gallery_files/site/136/2953/4222/10984pdf 2021.

21. Tengborn L, Blomback M, Berntorp E. Tranexamic acid--an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res* 2015; **135**(2): 231-42.
22. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol* 2006; **25 Suppl 1**: S22-9.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Fischer K, Iorio A, Lassila R, et al. Inhibitor development in non-severe haemophilia across Europe. *Thromb Haemost* 2015; **114**(4): 670-5.
27. Leissingner 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.
28. 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): 220-7.
29. 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.
30. 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.
31. 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): 179-89.
32. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13917_HELIXATE_NEXGEN_PIC_REEV_Avis2_CT13917.pdf.
33. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost* 2018; **44**(6): 578-89.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Prezotti ANL, Frade-Guanaes JO, Yamaguti-Hayakawa GG, Ozelo MC. Immunogenicity of Current and New Therapies for Hemophilia A. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; **15**(8).
40. 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.
41. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virale C. 2018. www.AFEF.asso.fr.
42. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016; **66**(1): 153-94.
43. 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.
44. 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.
45. Abbattista M, Peyvandi F. *J Thromb Haemost* 2023; **21**(3): 546-52.
46. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; **26 Suppl 6**: 1-158.

47. Peyvandi F, Berger K, Seitz R, et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica* 2020; **105**(8): 2038-43.
48. Fontana P, Alberio L, Albisetti M, et al. Management of bleeding events and invasive procedures in patients with haemophilia A without inhibitors treated with emicizumab. *Swiss Med Wkly* 2020; **150**: w20422.
49. Karanth L, Barua A, Kanagasabai S, Nair NS. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **2**(2): CD009824.
50. Preijers T, Schutte LM, Kruij M, et al. Strategies for Individualized Dosing of Clotting Factor Concentrates and Desmopressin in Hemophilia A and B. *Ther Drug Monit* 2019; **41**(2): 192-212.
51. Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009.
52. Makris M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten EP, et al. The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; **16**(12): 2530-3.
53. Schutte LM, Cnossen MH, van Hest RM, et al. Desmopressin treatment combined with clotting factor VIII concentrates in patients with non-severe haemophilia A: protocol for a multicentre single-armed trial, the DAVID study. *BMJ Open* 2019; **9**(4): e022719.
54. 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.
55. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; **14**(2): 361-74.
56. 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.
57. 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): 344-7.
58. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus* 2020; **18**(2): 143-51.
59. 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>
60. 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): 2115-24.
61. 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.
62. 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.
63. 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): 370-5.
64. Oka G, Roussel-Robert V, Levivien C, Lopez I, Pieragostini R. Assessment of the clinical perception, quality of life and satisfaction of patients with severe congenital haemophilia A without inhibitor after 1 year of emicizumab therapy. *Haemophilia* 2023; **ahead of print**.
65. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2019; **25**(6): 979-87.
66. Negrier C, Mahlangu J, Lehle M, et al. Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2023.
67. 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.
68. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; **377**(9): 809-18.

69. 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.
70. Young G. How I treat children with haemophilia and inhibitors. *Br J Haematol* 2019; **186**(3): 400-8.
71. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv* 2022; **6**(11): 3422-32.
72. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost* 2013; **109**(6): 1170-9.
73. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; **13**(5): 606-12.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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 9-80.
78. 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.
79. 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.
80. Gilles JG. Role of anti-idiotypic antibodies in immune tolerance induction. *Haemophilia* 2012; **16**(102): 80-3.
81. Schep SJ, Schutgens REG, Fischer K, Boes ML. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Rev* 2018; **32**(4): 326-38.
82. 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.
83. 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): 2274-82.
84. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; **2**(8044): 933.
85. Brackmann HH, White GC, 2nd, Berntorp E, Andersen T, Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia* 2018; **24 Suppl 3**: 3-14.
86. Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; **119**(6): 1335-44.
87. Escuriola Ettingshausen C, Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014; **20**(3): 333-9.
88. 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.
89. Meeks SL, Chapman RL, Kempton C, Dunn AL. Late immune tolerance induction in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2013; **19**(3): 445-8.
90. 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.
91. 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.
92. DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; **87**(1): 52-7.

93. Hart DP, Alamelu J, Bhatnagar N, et al. Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update. *Haemophilia* 2021; **27**(6): 932-7.
94. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors-A retrospective analysis. *Haemophilia* 2018; **24**(2): 245-52.
95. 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.
96. Dimichele D. The North American Immune Tolerance Registry: contributions to the thirty-year experience with immune tolerance therapy. *Haemophilia* 2009; **15**(1): 320-8.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol* 2014; **165**(5): 600-8.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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**: 21-9.
106. 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.
107. Dawson NJ, Kembell-Cook G, Barrowcliffe TW. Assay discrepancies with highly purified factor VIII concentrates. *Haemostasis* 1989; **19**(3): 131-7.
108. 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.
109. 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.
110. Kitchen S, Gray E, Mertens K. Monitoring of modified factor VIII and IX products. *Haemophilia* 2014; **20 Suppl 4**: 36-42.
111. 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.
112. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia* 2014; **20**(6): 891-7.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. 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-e3.
118. 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.
119. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia* 2018; **24**(2): 186-97.
120. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12**: CD011180.
121. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet* 2016; **388**(10040): 187-97.
122. 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): 207-14.
123. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood* 2021; **137**(16): 2231-42.
124. 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®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2000.
125. Susen S, Gruel Y, Godier A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®)): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia* 2019; **25**(5): 731-7.
126. 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 2014; **6**(2): 20106
127. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; **12 Suppl 3**: 117-21.
128. Gilbert MS. Musculoskeletal manifestations of hemophilia. *Mt Sinai J Med* 1977; **44**(3): 339-58.
129. Cockenpot E, Boutry N, Cotten A. L'hémophilie Chapitre 8 Imagerie musculosquelettique : pathologie générale, book 2 edition 2013 edited by : Anne Cotten.
130. Rodriguez-Merchan EC. Articular Bleeding in Hemophilia. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2016; **16**(1): 21-4.
131. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; **19**(1): e1-47.
132. Ceylan 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.
133. 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.
134. 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): 947-53.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. Guillet B, Cayla G, Lebreton A, et al. Long-Term Antithrombotic Treatments Prescribed for Cardiovascular Diseases in Patients with Hemophilia: Results from the French Registry. *Thromb Haemost* 2021; **121**(3): 287-96.

139. 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.
140. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010; **16**(4): 683-5.
141. Yoffe G, Buchanan GR. Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. *J Pediatr* 1988; **113**(2): 333-6.
142. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008; **140**(4): 378-84.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Babayev R, Eksi MS. Spontaneous thoracic epidural hematoma: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 2016; **32**(1): 181-7.
147. 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): 930-2.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Nice guidelines 2016 (Nationale Institute for health and care excellence) Routine preoperative tests for elective surgery. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng45>.
152. 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): 549-59.
153. 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.
154. 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.
155. SFAR. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; **26**: 720-52.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Stoof SC, Clossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruijff MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2016; **22**(1): 39-45.
160. Hermans C, Apte S, Santagostino E. Invasive procedures in patients with haemophilia: Review of low-dose protocols and experience with extended half-life FVIII and FIX concentrates and non-replacement therapies. *Haemophilia* 2021; **27** Suppl 3: 46-52.
161. Chowdary P, Holmstrom M, Mahlangu JN, et al. Managing surgery in hemophilia with recombinant factor VIII Fc and factor IX Fc: Data on safety and effectiveness from phase 3 pivotal studies. *Res Pract Thromb Haemost* 2022; **6**(5): e12760.
162. Negrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 2016; **22**(4): e259-66.

163. Curtin J, Santagostino E, Karim FA, Li Y, Seifert W, Negrier C. Simplifying surgery in haemophilia B: Low factor IX consumption and infrequent infusions in surgical procedures with rIX-FP. *Thromb Res* 2020; **188**: 85-9.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Hoots WK, Leissinger 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.
168. 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.
169. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation factors. *Haemophilia* 2002; **8**(3): 170-7.
170. Schulman S. Continuous infusion of recombinant factor VIIIa in hemophilic patients with inhibitors: safety, monitoring, and cost effectiveness. *Semin Thromb Hemost* 2000; **26**(4): 421-4.
171. 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.
172. 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-e3.
173. 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.
174. 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): 2183-205.
175. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD006640.
176. 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**: 32-8.
177. SFCO. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale - Recommandations. Juillet 2015. <http://www.societechirorale.com>.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. Valentino LA, Holme PA. Should anti-inhibitor coagulant complex and tranexamic acid be used concomitantly? *Haemophilia* 2015; **21**(6): 709-14.
182. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Konigs C, et al. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia* 2021; **27**(3): e305-e13.
183. Jimenez-Yuste V, Rodriguez-Merchan EC, Matsushita T, Holme PA. Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia* 2021; **27**(4): 519-30.
184. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood* 2017; **130**(23): 2463-8.
185. Nakajima Y, Tonegawa H, Noguchi-Sasaki M, Nogami K. Predicted coagulation potential using an in vitro simulated model of emicizumab prophylaxis and immune tolerance induction therapy in hemophilia A patients with inhibitor. *Int J Hematol* 2021; **113**(6): 789-96.

186. Nakajima Y, Mizumachi K, Shimonishi N, et al. Comparisons of global coagulation potential and bleeding episodes in emicizumab-treated hemophilia A patients and mild hemophilia A patients. *Int J Hematol* 2022; **115**(4): 489-98.
187. Kizilocak H, Marquez-Casas E, Malvar J, Carmona R, Young G. Determining the approximate factor VIII level of patients with severe haemophilia A on emicizumab using in vivo global haemostasis assays. *Haemophilia* 2021; **27**(5): 730-5.
188. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P, Benchikh El Fegoun S, Esbjerg S, Seremetis S. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost* 2019; **17**(9): 1470-7.
189. Administration FaD. Hemlibra Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761083s002s004lbl.pdf. Accessed 16 January 2019. 2018.
190. Agency EM. Hemlibra Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf. Accessed 7 May 2019. 2019.
191. Kruse-Jarres R, Peyvandi F, Oldenburg J, et al. Surgical outcomes in people with hemophilia A taking emicizumab prophylaxis: experience from the HAVEN 1-4 studies. *Blood Adv* 2022; **6**(24): 6140-50.
192. Lefevre CR, Jaffre A, Pontis A, et al. Management of a High-Risk Surgery with Emicizumab and Factor VIII in a Child with a Severe Hemophilia A and Inhibitor. *TH Open* 2021; **5**(2): e163-e5.
193. 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.
194. Afshari A, Fenger-Eriksen C, Monreal M, Verhamme P. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Mechanical prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol* 2018; **35**(2): 112-5.
195. 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-e93.
196. Joussemme C, Chambost H. *Haemophilia* 2010; **16** (Suppl. 4): 22.
197. 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.
198. 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.
199. Hochart A, Falaise C, Huguenin Y, Meunier S. Intramuscular vaccination of haemophiliacs: Is it really a risk for bleeding? *Haemophilia* 2019.
200. 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-e6.
201. Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2018; **24**(2): 283-90.
202. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. *J Thromb Haemost* 2021; **19** Suppl 1(Suppl 1): 6-20.
203. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *J Thromb Haemost* 2021; **19**(3): 645-53.
204. Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The ageing patient with haemophilia. *Eur J Haematol* 2015; **94** Suppl 77: 17-22.
205. Wang JD. Comorbidities of cardiovascular disease and cancer in hemophilia patients. *Thromb J* 2016; **14**(Suppl 1): 34.
206. Schutgens REG, Voskuil M, Mauser-Bunschoten EP. Management of cardiovascular disease in aging persons with haemophilia. *Hamostaseologie* 2017; **37**(3): 196-201.
207. 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.
208. 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.

209. 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.
210. Franchini M, Mannucci PM. Management of Hemophilia in Older Patients. *Drugs Aging* 2017; **34**(12): 881-9.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. Van Der Valk P, Makris M, Fischer K, et al. Reduced cardiovascular morbidity in patients with hemophilia: results of a 5-year multinational prospective study. *Blood Adv* 2022; **6**(3): 902-8.
216. Faghmous I, Nissen F, Kuebler P, Flores C, Patel AM, Pipe SW. Estimating the risk of thrombotic events in people with congenital hemophilia A using US claims data. *J Comp Eff Res* 2021; **10**(18): 1323-36.
217. 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.
218. Sood SL, Cheng D, Shapiro A. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood* 2014; **124**(21): Abstract 2863.
219. 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.
220. 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.
221. Shapiro S, Benson G, Evans G, Harrison C, Mangles S, Makris M. Cardiovascular disease in hereditary haemophilia: The challenges of longevity. *Br J Haematol* 2022; **197**(4): 397-406.
222. 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.
223. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; **2015**: 41-7.
224. 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.
225. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; **89**(2): 197-206.
226. Hassan S, van Balen EC, Smit C, et al. Health and treatment outcomes of patients with hemophilia in the Netherlands, 1972-2019. *J Thromb Haemost* 2021; **19**(10): 2394-406.
227. Day JR, Takemoto C, Sharathkumar A, et al. Associated comorbidities, healthcare utilization & mortality in hospitalized patients with haemophilia in the United States: Contemporary nationally representative estimates. *Haemophilia* 2022; **28**(4): 532-41.
228. Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, et al. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. *Haemophilia* 2021; **27**(2): 253-60.
229. 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.
230. 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**): 23-9.
231. 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): 119-77.
232. 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.

233. 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.

234. 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): 1908-19.

235. Cayla G, Morange PE, Chambost H, Schved JF. Management of cardiovascular disease in haemophilia. *Thromb Res* 2013; **132**(1): 8-14.

236. 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.

237. 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.

238. 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.

239. 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.

240. Klamroth R, Ay C, De Moerloose P, et al. Applicability of the European Society of Cardiology Guidelines on the management of acute coronary syndromes to older people with haemophilia A - A modified Delphi consensus by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* 2023; **29**(1): 21-32.

241. Nagao A, Koganei H, Yamaguchi T, Fukutake K. Successful emicizumab prophylaxis during dual antiplatelet therapy for insertion of drug-eluting stents after acute coronary syndrome: A case report. *Haemophilia* 2021; **27**(4): e549-e50.

242. 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.

243. Hindricks G, Varma N, Kacet S, et al. Daily remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: insights from the pooled patient-level data from three randomized controlled trials (IN-TIME, ECOST, TRUST). *Eur Heart J* 2017; **38**(22): 1749-55.

244. Schutgens RE, Tuinenburg A, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP. Anticoagulation therapy in haemophilia. Managing the unknown. *Hamostaseologie* 2013; **33**(4): 299-304.

245. 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): 2893-962.

246. Schutgens RE, van der Heijden JF, Mauser-Bunschoten EP, Mannucci PM. New concepts for anticoagulant therapy in persons with hemophilia. *Blood* 2016; **128**(20): 2471-4.

247. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol* 2016; **53**(1): 35-9.

248. 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.

249. van der Valk PR, Mauser-Bunschoten EP, van der Heijden JF, Schutgens REG. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Hemophilia or von Willebrand Disease. *TH Open* 2019; **3**(4): e335-e9.

250. Konkle BA, Kessler C, Aledort L, et al. Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. *Haemophilia* 2009; **15**(6): 1197-209.

251. 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.

252. Qvigstad C, Tait RC, de Moerloose P, Holme PA, Group AW. Hematuria in aging men with hemophilia: Association with factor prophylaxis. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; **4**(2): 309-17.

253. 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.

254. 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.
255. Iannone M, Pennick L, Tom A, et al. Prevalence of depression in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2012; **18**(6): 868-74.
256. Soucie JM, Le B, Dupervil B, Poston JN. Prevalence of comorbid conditions among older males with haemophilia receiving care in haemophilia treatment centers in the United States. *Haemophilia* 2022; **28**(6): 986-95.
257. 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.
258. 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.
259. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood* 2016; **128**(2): 178-84.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. Mannucci PM, Makris M. Managing prostatic illness in persons with haemophilia. *Haemophilia* 2022; **28**(3): 369-70.
264. Gautier P, Guillet B, Sigaud M, et al. Prostate biopsy and prostate cancer management in patients with haemophilia: The experience of French Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia* 2022; **28**(3): 437-44.
265. Mesnard B, Drillaud N, Sigaud M, et al. Prostate interventions in patients with mild haemophilia: Safe and feasible. *Haemophilia* 2021; **27**(6): e659-e66.
266. 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.
267. 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.
268. 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.
269. 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.
270. Dunn AL. Malignancy in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2010; **16**(3): 427-36.
271. 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.
272. Astermark J, Ay C, Carvalho M, et al. New Inhibitors in the Ageing Population: A Retrospective, Observational, Cohort Study of New Inhibitors in Older People with Hemophilia. *Thromb Haemost* 2022; **122**(6): 905-12.
273. Abdi A, Eckhardt CL, van Velzen AS, et al. Treatment-related risk factors for inhibitor development in non-severe hemophilia A after 50 cumulative exposure days: A case-control study. *J Thromb Haemost* 2021; **19**(9): 2171-81.
274. 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.
275. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1962; **14**: 135-48.

276. 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.
277. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006; **108**(1): 52-6.
278. 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.
279. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2011; **17**(2): 246-51.
280. 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.
281. 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.
282. 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.
283. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005; **105**(8): 3382.
284. Sramek A, Kriek M, Rosendaal FR. Decreased mortality of ischaemic heart disease among carriers of haemophilia. *Lancet* 2003; **362**(9381): 351-4.
285. 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.
286. 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-e8.
287. 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.
288. Rijnders RJ, Van Der Luijt RB, Peters ED, et al. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003; **23**(13): 1042-4.
289. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; **14**(1): 56-64.
290. 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.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. Ljung R. The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery. *Haemophilia* 2010; **16**(3): 415-9.
295. 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.
296. 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.
297. Leebeek FWG, Duvekot J, Kruij M. How I manage pregnancy in carriers of hemophilia and patients with von Willebrand disease. *Blood* 2020; **136**(19): 2143-50.
298. 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.
299. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001; **112**(2): 264-74.

300. 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.
301. Buchanan GR. Factor concentrate prophylaxis for neonates with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; **21**(4): 254-6.
302. Ljung R, Chambost H, Stain AM, DiMichele D. Haemophilia in the first years of life. *Haemophilia* 2008; **14 Suppl 3**: 188-95.
303. 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.
304. Kenet G, Chan AK, Soucie JM, Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia* 2010; **16 Suppl 5**: 168-75.
305. 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.
306. Gelbart B, Barnes C. Severe haemophilia and extreme prematurity--a case report. *Haemophilia* 2009; **15**(1): 352-4.
307. Kraft KE, Verlaak R, van Heijst AF, Novakova I, Brons PP. Management of haemophilia in three premature infants. *Haemophilia* 2008; **14**(2): 378-80.
308. 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.
309. 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.
310. Nau A, Gillet B, Guillet B, et al. Bleeding complications during pregnancy and delivery in haemophilia carriers and their neonates in Western France: An observational study. *Haemophilia* 2020; **26**(6): 1046-55.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. 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.
316. 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.
317. 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.
318. 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.
319. Schrijvers L, Beijlevelt-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): 1179-83.
320. 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.
321. 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.
322. 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.

323. Young G. From boy to man: recommendations for the transition process in haemophilia. *Haemophilia* 2012; **18 Suppl 5**: 27-32.
324. Durieu I. La transition de la pédiatrie en médecine adulte : un défi à réussir. *Rev Med Int* 2013; **343**(3): 174-6.
325. Miljkovitch R, Morange-Majoux F, Sander E. Psychologie du développement. *Elsevier Masson* 2017.
326. 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.
327. Howell C, Scott K, Patel DR. Sports participation recommendations for patients with bleeding disorders. *Transl Pediatr* 2017; **6**(3): 174-80.
328. 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.
329. 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.
330. 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.
331. 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.
332. Sport, santé bien être : Le site du ministère des Sports www.sports.gouv.fr/pratiques-sportives/sante-bien-etre/Donnees-scientifiques/.
333. How Much Physical Activity Do Adults Need? Centers for Disease Control and Prevention ; <https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/adults/index.htm>.
334. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
335. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/guide_connaissance_ap_sedentarite_vf.pdf.
336. Kikuchi K, Komachi T, Honma Y, Fujitani J. Benefits of physical therapy for people living with hemophilia. *Glob Health Med* 2021; **3**(6): 409-12.
337. Negrier C, Seuser A, Forsyth A, et al. The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity. *Haemophilia* 2013; **19**(4): 487-98.
338. https://stepsforliving.hemophilia.org/resources/physical-activity/playing-it-safe-activity-ratings-chart?title=&field_activity_rating_min_value%5Bmin%5D=1&field_activity_rating_min_value%5Bmax%5D=5&field_activity_rating_max_value%5Bmin%5D=1&field_activity_rating_max_value%5Bmax%5D=5.
339. Blanc P. La scolarisation des enfants handicapés. Rapport au Président de la république. 2011.
340. Pompili B. Rapport sur l'école inclusive. 2015.
341. Taras H, Potts-Datema W. Chronic Health Conditions and Student Performance at School. *Journal of School Health* 2005; **75**(7): 255-66.
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. 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): 201-14.
347. Louvet E, Rohmer O. Les travailleurs handicapés sont-ils perçus comme des travailleurs compétents ? . *Psychologie du Travail et des Organisations* 2000; **16**: 47-62.
348. 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.

349. 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.
350. Wiederkehr V, Darnon C, Chazal S, Guimond S, Martinot D. From social class to self-efficacy: internalization of low social status pupils' school performance. *Social Psychology of Education* 2015; **18**(4): 769-84.
351. Boissicat N, Pansu P, Bouffard T, Cottin F. Relation between perceived scholastic competence and social comparison mechanisms among elementary school children. *Social Psychology of Education*, 2012; **15**(4): 603-14.
352. Dompnier B, Pansu P. La Valeur Sociale des Explications Causales en Contexte Educatif : Autoprésentation des Elèves et Représentation des Enseignants. *Swiss Journal of Psychology* 2010; **69**(1): 39-51.
353. Dompnier B, Pansu P, Bressoux P. Social utility, social desirability and scholastic judgments: Toward a personological model of academic evaluation. *European Journal of Psychology of Education* 2007; **22**(3): 333-50.
354. Lent RW, Brown SD, Hackett G. Contextual Supports and Barriers to Career Choice: A Social Cognitive Analysis. *Journal of Counseling Psychology* 2000; **47**(1): 36-49.
355. Rohmer O, Louvet E. Utilité sociale et réussite universitaire d'étudiants ayant ou non des incapacités motrices : rôles respectifs de la compétence et de l'effort. *Développement Humain, Handicap et Changement Social*, 2014; **20**(3): 65-76. .
356. Hinton D, Kirk S. Teachers' perspectives of supporting pupils with long-term health conditions in mainstream schools: a narrative review of the literature. *Health and Social Care in the Community* 2015; **23**(2): 107-20.
357. Pruettt SR, Chan F. The development and psychometric validation of the Disability Attitude Implicit Association Test. *Rehabilitation Psychology* 2006; **51**(3): 202-13.
358. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* 2023; **388**(4): 310-8.
359. Dargaud Y, Janbain M. Clinical Utility of Subcutaneous Factor VIII Replacement Therapies in Hemophilia A: A Review of the Evidence. *J Blood Med* 2021; **12**: 1031-6.
360. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; **379**(9): 811-22.
361. Shima M, Amano K, Ogawa Y, et al. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2022.
362. Chowdary P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. *Int J Hematol* 2020; **111**(1): 42-50.
363. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost* 2021; **19**(6): 1436-46.
364. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med* 2015; **21**(5): 492-7.
365. Hoffman M. Thrombosis and novel hemophilia therapies: the fine line between clotting and bleeding. *Blood Adv* 2021; **5**(18): 3736.
366. Polderdijk SG, Adams TE, Ivanciu L, Camire RM, Baglin TP, Huntington JA. Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia. *Blood* 2017; **129**(1): 105-13.
367. Polderdijk SGI, Baglin TP, Huntington JA. Targeting activated protein C to treat hemophilia. *Curr Opin Hematol* 2017; **24**(5): 446-52.
368. Ay C, Kovacevic KD, Kraemmer D, et al. von Willebrand Factor-binding aptamer rondoraptivon pegol as treatment for severe and non-severe hemophilia A. *Blood* 2022.
369. Lenting PJ, Kizlik-Manson C, Casari C. Towards novel treatment options in von Willebrand disease. *Haemophilia* 2022; **28 Suppl 4**: 5-10.
370. Pipe SW, Leebeek FW, Recht M, et al. Adults with Severe or Moderately Severe Hemophilia B Receiving Etranacogene Dezaparvovec in the HOPE-B Phase 3 Clinical Trial Continue to Experience a Stable

Increase in Mean Factor IX Activity Levels and Durable Hemostatic Protection after 24 Months' Follow-up. .
64th ASH Annual Meeting 2022: Dec 10-3,

371. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med* 2022; **386**(11): 1013-25.

372. Von Drygalski A, Gomez E, Giermasz A, al. e. Stable and durable factor IX levels in hemophilia B patients over 3 years post etranacogene dezaparvovec gene therapy. *Blood Adv* 2023: in press.

Sites internet d'intérêt

www.hemophilie-crh.fr

www.mhemo.fr

<https://afh.asso.fr/>

www.francecoag.org

<https://wfh.org/fr/>