

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HEMOPHILIE

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

Argumentaire

2023



Sommaire

1 - Préambule	5
2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins	5
3 – Méthode de travail	5
3.a Méthode globale d'élaboration du PNDS	5
3.b Recherche documentaire	5

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 Constitutionnelles
DDAVP	Desmopressine
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
EMA	European Medicine Agency
ETP	Education Thérapeutique du Patient
ETV	Événement thrombotique veineux
FA	Fibrillation atriale
FAH	Facteurs anti-hémophiliques
FVIII	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
PND	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 - Préambule

Une première version du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur l'hémophilie a été publiée en 2019 et est ici actualisée selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic de soins pour les maladies rares » publiée par la HAS en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques pour la rédaction du PNDS.

2 - Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce 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.

3 – Méthode de travail

3.a Méthode globale d'élaboration du PNDS

Le PNDS a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic de soins pour les maladies rares » publiée par la HAS en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Ce travail a été coordonné par le Dr Marc TROSSAERT (Nantes), le Dr Valérie CHAMOULARD (Lyon) sous la direction du Pr Yesim DARGAUD (Coordonnatrice du Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation). La liste des rédacteurs et relecteurs ainsi que les modalités de concertation sont disponibles en annexe 1.

3.b Recherche documentaire

La recherche documentaire et la sélection des articles sont décrites dans l'annexe 2.

Pour cette version actualisée du PNDS 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. Kreuth IV: 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 rIX-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 rIX-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 1 : Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Marc TROSSAERT (Nantes), le Dr Valérie CHAMOUARD (Lyon) avec l'aide de Marie-Catherine GUIMARAES (Lyon) sous la direction du Pr 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 CHAMOUARD, 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 CHAMOUARD	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 CHAMOUARD Marie-Catherine GUIMARAES	Rédaction et relecture du document
23 au 24 Février 2023	Lyon	Dr Marc TROSSAERT Dr Valérie CHAMOUARD 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 2. 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

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, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2010; **8**(9): 2063-5.
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, Stehbens JA. The reactions of families to childhood leukemia. An evaluation of a program of emotional management. *Clin Pediatr (Phila)* 1973; **12**(4): 210-4.
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. Leissinger 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, Kruip 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 2017 Jun 15 2017; 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, Verheyde JC, Crozet C, et al. Perception des signes précoces d'hémarthrose : vers une sémiologie personnelle issue des patients hémophiles sentinelles. *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ* 2014; **6**(2): 20106
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. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia* 2013; **19**(5): 790-8.
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, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruip 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 VIIa 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/2018/761083s002s004l1.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. Joussetme 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 Lijdt 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, Amessee 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, Beijlvelt-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. Pruett 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 rondo-raptivon 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/>