

# LIGNES DIRECTRICES

pour la **PRISE EN CHARGE**  
de **L'HÉMOPHILIE** de la **FMH**

---

3<sup>e</sup> édition



**FMH**

FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE  
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA  
FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

© 2020 Fédération mondiale de l'hémophilie. *Haemophilia* © 2020 John Wiley & Sons Ltd

Comment citer ce document : Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la FMH, 3e édition. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

Pour obtenir l'autorisation de réimpression, de redistribution ou de traduction de la présente publication, merci de bien vouloir contacter le service Recherche et Éducation de la FMH à l'adresse ci-dessous.

Pour des questions sur les lignes directrices, veuillez nous contacter à l'adresse [TreatmentGuidelines@wfh.org](mailto:TreatmentGuidelines@wfh.org)

Note : la présente publication est uniquement disponible à titre indicatif. La Fédération mondiale de l'hémophilie ne recommande aucun produit thérapeutique ou fabricant en particulier. La mention d'un nom de produit ne constitue pas une recommandation de la part de la Fédération mondiale de l'hémophilie. La Fédération mondiale de l'hémophilie n'est pas une agence régulatrice et ne peut émettre de recommandations relatives à la sécurité de fabrication de produits sanguins spécifiques. Pour recommander un produit en particulier, les autorités régulatrices du pays concerné doivent fonder leurs conclusions sur la législation nationale, les politiques de santé du pays et les bonnes pratiques cliniques.

La FMH tient à remercier Olivia Romero-Lux pour la traduction des lignes directrices en français, ainsi qu'Annie Borel Derlon, Gaëtan Dupont et Thomas Sannié pour leur révision de la traduction.

Fédération mondiale de l'hémophilie  
1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1200  
Montréal, Québec  
H3G 1T7 Canada  
Tél. : (514) 875-7944  
Télec. : (514) 875-8916  
Courriel : [wfh@wfh.org](mailto:wfh@wfh.org)  
[www.wfh.org](http://www.wfh.org)

# Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la FMH, 3<sup>e</sup> édition

Alok Srivastava<sup>1</sup> | Elena Santagostino<sup>2</sup> | Alison Dougall<sup>3</sup> | Steve Kitchen<sup>4</sup> | Megan Sutherland<sup>5</sup> | Steven W. Pipe<sup>6</sup> | Manuel Carcao<sup>7</sup> | Johnny Mahlangu<sup>8</sup> | Margaret V. Ragni<sup>9</sup> | Jerzy Windyga<sup>10</sup> | Adolfo Llinás<sup>11</sup> | Nicholas J. Goddard<sup>12</sup> | Richa Mohan<sup>13</sup> | Pradeep M. Poonnoose<sup>14</sup> | Brian M. Feldman<sup>15</sup> | Sandra Zelman Lewis<sup>16</sup> | H. Marijke van den Berg<sup>17</sup> | Glenn F. Pierce<sup>18</sup> | au nom des panélistes et des co-auteurs des Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la FMH\*

<sup>1</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

<sup>2</sup>A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre, IRCCS Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milan, Italie, et Sobi, Bâle, Suisse

<sup>3</sup>Special Care Dentistry Division of Child and Public Dental Health, School of Dental Science, Trinity College Dublin, Dublin Dental University Hospital, Dublin, Irlande

<sup>4</sup>Department of Coagulation, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Royaume-Uni

<sup>5</sup>Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, Royaume-Uni

<sup>6</sup>Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, États-Unis

<sup>7</sup>Department of Paediatrics, University of Toronto, Division of Haematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

<sup>8</sup>Department of Molecular Medicine and Haematology, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburg, Afrique du Sud

<sup>9</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis

<sup>10</sup>Department of Hemostasis Disorders and Internal Medicine, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Varsovie, Pologne

<sup>11</sup>Fundacion Santa Fe de Bogota, et Universidad de los Andes, Bogota, Colombie

<sup>12</sup>Department of Trauma and Orthopaedics, Royal Free Hospital, Londres, Royaume-Uni

<sup>13</sup>Empowering Minds Society for Research and Development, New Delhi, Inde

<sup>14</sup>Department of Orthopaedics, Christian Medical College, Vellore, Inde

<sup>15</sup>Division of Rheumatology, Department of Paediatrics, University of Toronto, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

<sup>16</sup>EBQ Consulting, LLC, Northbrook, Illinois, États-Unis

<sup>17</sup>PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, Pays-Bas

<sup>18</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

**Adresse postale :** Fédération mondiale de l'hémophilie, 1425, boul. René-Lévesque Ouest, bureau 1200, Montréal, QC, H3G 1T7, Canada.  
**Courriel :** TreatmentGuidelines@WFH.org

\*Abdelaziz Al Sharif (Amman, Jordanie), Manuel A. Baarslag (Bemmel, Pays-Bas), Lisa Bagley (Londres, Royaume-Uni), Erik Berntorp (Malmö Centre for Thrombosis and Haemostasis, Lund University, Malmö, Suède), Greig Blamey (Adult Bleeding Disorders Clinic, Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, MB, Canada), Mark Brooker (ancien membre de la Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada), Francisco de Paula Careta (Department of Pharmacy and Nutrition, Federal University of Espirito Santo Alegre, ES, Brésil), Kim Chew (Kuala Lumpur, Malaisie), Donna Coffin (Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada), Carlos D. De Brasi (Instituto de Investigaciones Hematológicas et Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentine), Piet de Kleijn (Van Creveldklinik, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays-Bas), Gerard Dolan (Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni), Vincent Dumez (Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada), Gaëtan Dupont (Lyon, France), Carmen Escuriola Ettingshausen (Haemophilia Centre Rhein Main, Frankfurt-Mörfelden, Allemagne), Melanie M. Golob (EBQ Consulting, LLC, Olympia, WA, États-Unis), Emna Gouider (University of Tunis El Manar, Aziza Othmana Hospital, Tunis, Tunisie), Lucy T. Henry (Ottawa, ON, Canada), Debbie Hum (Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada), Mathieu Jackson (Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada), Radoslaw Kaczmarek (Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, États-Unis), Kate Khair (Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Royaume-Uni), Barbara A. Konkle (Bloodworks Northwest and Division of Hematology, University of Washington, Seattle, WA, États-Unis), Rolf C. R. Ljung (Department of Clinical Sciences – Pediatrics, Lund University, Lund, Suède), Silmara A. de Lima Montalvão (INCT do Sangue Hemocentro, University of Campinas, Campinas, SP, Brésil), Augustas Nedzinskas (Ariogala, Lituanie), Sonia O' Hara (HCD Economics, Chester, Royaume-Uni), Margareth C. Ozele (INCT do Sangue Hemocentro, University of Campinas, Campinas, SP, Brésil), Gianluigi Pasta (Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Pavie, Italie), David Enrique Preza Hernández (Mexico, Mexique), Bradley Rayner (Cape Town, Afrique du Sud), Fiona Robinson (Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada), R. Sathyanarayanan (Chennai, Inde), Thomas J. Schofield (EBQ Consulting, LLC, Santa Monica, CA, États-Unis), Andrew Selvaggi (Melbourne, Australie), Shrimati Shetty (ICMR–National Institute of Immunohaematology, KEM Hospital, Mumbai, Inde), Maura Sostack (EBQ Consulting, LLC, Philadelphie, PA, États-Unis), Alison Street (Monash University, Melbourne, Australie), Ekawat Suwantaraj (Bangkok, Thaïlande), Claude Tayou Tagny (Department of Hematology, University of Yaounde I et University Teaching Hospital of Yaoundé, Yaoundé, Cameroun), Pierre Toulon (Université Côte d'Azur et Hôpital Pasteur – CHU Nice, Nice, France).

©2020 Fédération mondiale de l'hémophilie. Haemophilia © 2020 John Wiley & Sons Ltd

## RÉSUMÉ

Cette nouvelle édition des lignes directrices de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) pour la prise en charge de l'hémophilie arrive à un moment passionnant de l'histoire du diagnostic et du traitement de cette pathologie. Depuis la publication de la deuxième édition en 2012, de très importantes avancées ont été enregistrées dans plusieurs domaines de la prise en charge de l'hémophilie, notamment dans l'évaluation génétique et les traitements innovants, comme les facteurs VIII et IX à demi-vie prolongée, l'anticorps bispécifique et les médicaments visant à rééquilibrer l'hémostase actuellement en cours de développement clinique. Toutes ces avancées thérapeutiques ont permis d'améliorer l'hémostase de façon absolument inédite. Le contrôle des traitements par les laboratoires est plus précis et il est admis que la prophylaxie est le seul moyen de faire face aux saignements récurrents. Il existe aujourd'hui des traitements extrêmement efficaces pour les patients avec inhibiteurs. Réalisée à l'aide d'instruments clinimétriques validés, l'évaluation des résultats obtenus est fortement préconisée et largement mise en œuvre. Cette nouvelle édition reprend l'ensemble des progrès enregistrés, avec de nouveaux chapitres consacrés à plusieurs de ces sujets. Un nouveau chapitre sur les principes des soins vise à fournir un

cadre pour le développement d'un système de prise en charge globale de l'hémophilie, incluant la question de l'assertivité et de l'autonomisation des personnes atteintes d'hémophilie. Les recommandations publiées dans la présente édition ont toutes été élaborées selon une méthodologie fondée sur des éléments probants scientifiques et un consensus impliquant des professionnels de santé et des personnes atteintes d'hémophilie, considérées comme des experts. Les présentes lignes directrices s'adressent avant tout aux professionnels de santé, mais elles peuvent également s'avérer utiles pour les personnes atteintes d'hémophilie, ainsi que pour les associations de patients.

### Mots clés

troubles de la coagulation, hémophilie, lignes directrices pour la prise en charge, nouveaux produits relatifs à l'hémostase, résultats, traitement

**La troisième édition des Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la FMH a été approuvée par l'Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, le Consortium européen de l'hémophilie et la National Hemophilia Foundation (États-Unis).**

## CLAUSE DE NON-RESPONSABILITÉ DE LA FMH

La Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) ne recommande aucun produit ou fabricant en particulier. La simple mention d'une marque ne constitue d'aucune façon une recommandation émise par la FMH. La FMH ne pratique pas la médecine et ne recommande en aucun cas un traitement quelconque à des personnes en particulier. Les lignes directrices visent à fournir des informations d'ordre général et sont fondées sur des recherches au niveau d'une population. Elles ne sont pas destinées à la prise en charge d'un individu précis. Les lignes directrices ne se substituent pas aux soins et aux conseils dispensés par les professionnels de santé, ni aux informations fournies par les notices jointes aux médicaments, mais ont pour objectif d'éduquer et d'informer aussi bien les patients, les aidants que les professionnels de santé sur le processus décisionnel partagé.

En outre, les lignes directrices peuvent ponctuellement sembler incomplètes ou imprécises. En effet, de nouvelles études de recherche peuvent avoir été publiées ou de nouveaux traitements, dispositifs ou indications approuvés après la date limite d'inclusion de tout élément dans le présent document. Grâce à un examen systématique et exhaustif de la littérature, les lignes directrices de la FMH relatives à la pratique clinique basée sur la connaissance d'éléments probants intègrent des

données provenant de publications revues par un comité de lecture constitué de pairs. Bien que de telles publications satisfassent aux conditions requises pour l'inclusion dans les présentes lignes directrices et que la FMH ait estimé qu'il s'agissait des meilleurs éléments probants disponibles pour une information clinique au moment de la publication du présent document, la qualité et la rigueur méthodologique des éléments inclus peuvent varier.

La FMH, ses dirigeants, ses comités, ses membres, ses collaborateurs, ainsi que les auteurs et les réviseurs des lignes directrices (ci-après « les Parties de la FMH ») déclinent toute responsabilité quant à l'exactitude ou l'exhaustivité des contenus et rejettent toute garantie, expresse ou tacite. Les Parties de la FMH déclinent par ailleurs toute responsabilité pour tout dommage, quel qu'il soit (y compris et sans s'y limiter, tout dommage direct, indirect, accessoire, punitif ou consécutif) découlant de l'utilisation, de l'incapacité d'utilisation ou des résultats de l'utilisation d'une ligne directrice, de toute référence, tout équipement, toute information ou procédure figurant dans lesdites lignes, sur la base de toute thèse juridique quelle qu'elle soit et qu'il y ait eu ou non un avis sur la possibilité de tels dommages.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>	<b>1.10 Principe 10 : Prise en charge des complications musculo-squelettiques</b> .....	<b>18</b>
<b>Chapitre 1 : Principes des soins</b> .....	<b>11</b>	<b>1.11 Principe 11 : Prise en charge de conditions spécifiques et des comorbidités</b> .....	<b>19</b>
<b>1.1 Principe 1 : Coordination nationale et offre de soins dans le domaine de l'hémophilie</b> .....	<b>11</b>	Porteuses de l'hémophilie .....	19
Prise en charge globale de l'hémophilie .....	12	Interventions chirurgicales et procédures invasives .....	19
Réseau de centres de traitement de l'hémophilie ...	12	Prise en charge des comorbidités .....	19
Registre national de patients .....	12	Complications liées à l'âge.....	19
Approvisionnement national ou régional des traitements de l'hémophilie.....	12	Prise en charge des infections transfusionnelles ....	20
<b>1.2 Principe 2 : Accès aux concentrés de facteur de coagulation, à d'autres médicaments hémostatiques et à d'autres traitements curatifs</b> 14		<b>1.12 Principe 12 : Évaluation des résultats</b> .....	<b>20</b>
Des concentrés de facteur de coagulation sûrs et efficaces .....	14	<b>Bibliographie</b> .....	<b>20</b>
Thérapies émergentes et possibles traitements curatifs .....	14	<b>Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie</b> .....	<b>23</b>
<b>1.3 Principe 3 : Services de laboratoire et diagnostic génétique de l'hémophilie</b> .....	<b>14</b>	<b>2.1 Introduction</b> .....	<b>23</b>
Tests et diagnostic en laboratoire .....	14	Hémophilie A et B .....	23
Évaluation génétique de l'hémophilie.....	15	Diagnostic clinique .....	24
<b>1.4 Principe 4 : Éducation et formation dans la prise en charge de l'hémophilie</b> .....	<b>15</b>	Manifestations hémorragiques .....	24
Recrutement de spécialistes médicaux.....	15	Éducation des patients et des aidants.....	24
<b>1.5 Principe 5 : Recherche épidémiologique et clinique</b> .....	<b>16</b>	<b>2.2 Prise en charge globale</b> .....	<b>25</b>
<b>1.6 Principe 6 : Hémorragies aiguës et urgentes</b> .....	<b>16</b>	Principales composantes d'une prise en charge globale.....	25
<b>1.7 Principe 7 : Prise en charge pluridisciplinaire de l'hémophilie</b> .....	<b>17</b>	Équipe responsable de la prise en charge globale ...	26
Autogestion et autonomisation du patient .....	17	Fonctions d'un programme de prise en charge globale.....	27
Transition du service pédiatrique au service des adultes .....	17	<b>2.3 Exercice et activité physique</b> .....	<b>29</b>
<b>1.8 Principe 8 : Traitement préventif régulier (prophylaxie)</b> .....	<b>18</b>	<b>2.4 Prise en charge complémentaire</b> .....	<b>30</b>
<b>1.9 Principe 9 : Prise en charge des patients avec inhibiteurs</b> .....	<b>18</b>	<b>2.5 Traitement à domicile</b> .....	<b>31</b>
		Traitement avec facteur de remplacement.....	31
		Nouveaux traitements de la coagulation .....	32
		Autogestion.....	32
		Dispositifs d'accès veineux central .....	34
		<b>2.6 Prise en charge de la douleur</b> .....	<b>35</b>
		Douleur causée par l'accès veineux.....	35
		Douleur causée par un saignement articulaire ou musculaire .....	35

Douleur ressentie après une intervention chirurgicale.....	35	<b>Bibliographie</b> .....	69
Douleur due à l'arthropathie hémophilique chronique.....	35	<b>Chapitre 5 : Agents hémostatiques</b> .....	73
Douleur dentaire .....	36	<b>5.1 Introduction</b> .....	73
<b>2.7 Soins et prise en charge dentaires</b> .....	36	<b>5.2 Choix de produits</b> .....	74
Soins dentaires .....	37	Sécurité et qualité .....	74
Chirurgie dentaire et procédures invasives .....	37	Efficacité.....	75
<b>2.8 Transition du service pédiatrique au service des adultes</b> .....	39	<b>5.3 Concentrés de facteur de coagulation (CFC)</b> .....	75
<b>Bibliographie</b> .....	40	Concentrés de facteur VIII .....	75
<b>Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire</b> .....	43	Concentrés de facteur IX .....	77
<b>3.1 Introduction</b> .....	43	Produits à demi-vie prolongée.....	79
<b>3.2 Tests réalisés par les laboratoires d'analyse de la coagulation</b> .....	43	<b>5.4 Agents de contournement</b> .....	81
Principes diagnostiques.....	43	Facteur VII activé recombinant (rFVIIa) .....	81
Aspects techniques.....	44	Concentré de complexe de prothrombine activé (aPCC) .....	81
Surveillance suivant l'injection de facteur VIII ou IX.....	49	<b>5.5 Autres produits plasmatiques</b> .....	81
Personnel compétent.....	55	Plasma frais congelé.....	82
<b>3.3 Utilisation du matériel et des réactifs appropriés</b> .....	55	Cryoprécipité .....	82
Matériel .....	55	<b>5.6 Autres options pharmacologiques</b> .....	82
Réactifs.....	55	Desmopressine (DDAVP).....	83
<b>3.4 Assurance qualité</b> .....	55	Acide tranexamique .....	85
Contrôle de la qualité interne .....	56	Acide epsilon-aminocaproïque.....	85
Évaluation externe de la qualité .....	56	<b>5.7 Traitements sans facteur de remplacement</b> .....	86
<b>Bibliographie</b> .....	56	Raison du développement et mécanismes d'action.....	86
<b>Chapitre 4 : Évaluation génétique</b> .....	60	Traitement de substitution .....	86
<b>4.1 Introduction</b> .....	60	Agents de rééquilibrage de l'hémostase .....	86
<b>4.2 Indications pour une évaluation génétique</b> .....	61	<b>Bibliographie</b> .....	87
<b>4.3 Stratégie pour le test génétique de probands</b> .....	63	<b>Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie</b> .....	90
<b>4.4 Techniques pour l'évaluation génétique</b> .....	64	<b>6.1 Introduction</b> .....	90
<b>4.5 Classification et description des variantes</b> .....	66	Traitement avec facteur de remplacement à demi-vie standard .....	91
<b>4.6 Comptes rendus d'interprétation</b> .....	66	Traitement par facteur de remplacement à demi-vie prolongée.....	91
<b>4.7 Stratégies si la variante pathogène n'est pas détectée</b> .....	67	Traitement sans facteur de remplacement.....	91
<b>4.8 Assurance de la qualité</b> .....	68	Définitions et concepts de base en matière de prophylaxie avec concentrés de facteur de coagulation .....	91
		Initiation de la prophylaxie : calendrier et approche.....	92

Intensité de la prophylaxie .....	93	Soins complémentaires.....	110
<b>6.2 Avantages de la prophylaxie .....</b>	<b>93</b>	Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle .....	111
Prophylaxie par traitement avec facteur de remplacement.....	93	Arthrocentèse.....	111
Prophylaxie par traitement sans facteur de remplacement .....	94	<b>7.3 Hémorragie du système nerveux central et   hémorragie intracrânienne .....</b>	<b>112</b>
<b>6.3 Prophylaxie avec facteur à demi-vie standard.....</b>	<b>94</b>	<b>7.4 Hémorragie au niveau de la gorge et du cou .....</b>	<b>112</b>
Horaire d'administration des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie standard .....	95	<b>7.5 Hémorragie gastro-intestinale/abdominale.....</b>	<b>113</b>
<b>6.4 Prophylaxie avec facteur à demi-vie prolongée ...</b>	<b>95</b>	<b>7.6 Hémorragie rénale.....</b>	<b>114</b>
Demi-vie/clairance .....	96	<b>7.7 Hémorragie ophtalmique.....</b>	<b>114</b>
Fréquence d'administration.....	96	<b>7.8 Hémorragie buccale.....</b>	<b>115</b>
Horaire d'administration des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée .....	97	<b>7.9 Épistaxis.....</b>	<b>116</b>
<b>6.5 Prophylaxie par traitement sans facteur de   remplacement .....</b>	<b>97</b>	<b>7.10 Lacérations et abrasions .....</b>	<b>118</b>
<b>6.6 Protocoles prophylactiques fixes/non   individualisés .....</b>	<b>98</b>	<b>7.11 Hémorragie des tissus mous.....</b>	<b>118</b>
Protocoles prophylactiques avec facteur à demi- vie standard « universels ».....	98	<b>7.12 Modèles pratiques des concentrés de facteur   de coagulation.....</b>	<b>118</b>
<b>6.7 Protocoles prophylactiques individualisés .....</b>	<b>99</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>118</b>
Variables ayant une incidence sur le phénotype hémorragique.....	101	<b>Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de   coagulation.....</b>	<b>120</b>
<b>6.8 Adhésion et éducation thérapeutique du   patient/de l'aidant .....</b>	<b>102</b>	<b>8.1 Introduction .....</b>	<b>120</b>
<b>6.9 Aspects économiques de la prophylaxie .....</b>	<b>103</b>	Éducation thérapeutique du patient et des aidants.....	121
<b>6.10 Prophylaxie à faible dose pour les patients   ayant un accès limité aux concentrés de facteur   de coagulation.....</b>	<b>103</b>	<b>8.2 Dépistage des inhibiteurs.....</b>	<b>121</b>
<b>6.11 Nouvelles définitions de la prophylaxie.....</b>	<b>104</b>	<b>8.3 Hémophilie A et inhibiteurs du facteur VIII ....</b>	<b>123</b>
<b>6.12 Enjeux de recherche auxquels il convient   encore de répondre .....</b>	<b>104</b>	Facteurs de risque génétiques et environnementaux .....	123
<b>Bibliographie.....</b>	<b>104</b>	Incidence des inhibiteurs.....	123
<b>Chapitre 7 : Traitement des hémorragies   particulières.....</b>	<b>107</b>	Fardeau de la maladie.....	123
<b>7.1 Introduction .....</b>	<b>107</b>	Prise en charge des saignements .....	124
Éducation des patients et des aidants .....	108	Chirurgie et procédures invasives .....	128
<b>7.2 Hémorragies articulaires .....</b>	<b>108</b>	Induction de la tolérance immune .....	129
Traitement avec facteur de remplacement.....	108	Prophylaxie par facteur VIII après induction de la tolérance immune .....	130
Prise en charge de la douleur.....	109	Changement de produit.....	130
		<b>8.4 Hémophilie B et inhibiteurs du facteur IX .....</b>	<b>131</b>
		Facteurs de risque génétiques et environnementaux .....	131
		Incidence des inhibiteurs.....	131
		Fardeau de la maladie.....	131
		Prise en charge des saignements .....	132

Induction de la tolérance immune .....	133	Hypertension .....	155
Prophylaxie par facteur IX après induction de la tolérance immune .....	134	Maladies des artères coronaires .....	155
Chirurgie et procédures invasives .....	134	Enjeux psychosociaux liés à l'âge .....	157
Changement de produit.....	135	<b>Bibliographie.....</b>	<b>157</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>135</b>	<b>Chapitre 10 : Complications</b>	
<b>Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la</b>		<b>musculo-squelettiques.....</b>	<b>160</b>
<b>prise en charge .....</b>	<b>138</b>	<b>10.1 Introduction .....</b>	<b>160</b>
<b>9.1 Introduction .....</b>	<b>138</b>	Éducation thérapeutique du patient et des aidants.....	160
<b>9.2 Porteuses.....</b>	<b>138</b>	<b>10.2 Synovite .....</b>	<b>161</b>
Transmission de l'hémophilie.....	138	Traitement de la synovite chronique .....	161
Taux de facteur chez les porteuses .....	139	<b>10.3 Arthropathie hémophilique .....</b>	<b>163</b>
Dosage du facteur chez les porteuses.....	139	Traitement de l'arthropathie hémophilique chronique.....	163
Symptômes hémorragiques.....	139	<b>10.4 Hémorragies musculaires.....</b>	<b>165</b>
Conseil génétique .....	139	Traitement avec facteur de remplacement .....	165
Soutien psychosocial.....	140	Prise en charge et surveillance clinique .....	166
Tests génétiques.....	140	Syndrome de loge .....	166
Diagnostic prénatal.....	140	Kinésithérapie et rééducation après un saignement musculaire .....	167
Grossesse et planification prénatale .....	140	Hémorragie de l'ilio-psoas .....	167
Travail et accouchement .....	141	<b>10.5 Pseudotumeurs .....</b>	<b>167</b>
Prise en charge post-partum .....	141	<b>10.6 Fractures.....</b>	<b>168</b>
Dépistage des nouveau-nés .....	142	<b>10.7 Chirurgie orthopédique chez les personnes</b> <b>atteintes d'hémophilie.....</b>	<b>169</b>
Prise en charge des fausses couches.....	142	<b>10.8 Remplacement d'une articulation.....</b>	<b>170</b>
<b>9.3 Circoncision.....</b>	<b>142</b>	Hémostase pendant la période périopératoire.....	170
<b>9.4 Vaccinations.....</b>	<b>143</b>	Considérations chirurgicales.....	170
<b>9.5 Chirurgie et procédures invasives.....</b>	<b>144</b>	Kinésithérapie postopératoire.....	171
<b>9.6 Sexualité .....</b>	<b>147</b>	Complications et considérations à long terme.....	171
<b>9.7 Enjeux psychosociaux.....</b>	<b>148</b>	<b>10.9 Répercussions psychosociales des</b> <b>complications musculo-squelettiques .....</b>	<b>171</b>
<b>9.8 Comorbidités .....</b>	<b>148</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>172</b>
Cancer/malignité.....	149	<b>Chapitre 11 : Évaluation des résultats.....</b>	<b>176</b>
Accident vasculaire cérébral (AVC).....	150	<b>11.1 Introduction .....</b>	<b>176</b>
Fibrillation auriculaire.....	150	Objectifs de l'évaluation des résultats.....	176
Thrombose/thromboembolie veineuse .....	151	<b>11.2 Évaluation des résultats dans le domaine de</b> <b>l'hémophilie.....</b>	<b>176</b>
Syndrome métabolique.....	152	Fréquence des saignements.....	177
Diabète sucré .....	153		
Maladie rénale.....	153		
Ostéoporose.....	154		
Maladie articulaire dégénérative.....	154		
<b>9.9 Enjeux médicaux dans la population âgée.....</b>	<b>154</b>		

Évaluation de la douleur dans le domaine de l'hémophilie .....	177	Processus de travail et de suivi du panel d'experts.....	190
Domaines permettant d'évaluer les répercussions des saignements sur l'appareil locomoteur et d'autres systèmes.....	178	Financement .....	191
<b>11.3 Structures et fonctions corporelles .....</b>	<b>179</b>	<b>12.3 Production d'éléments probants .....</b>	<b>191</b>
Mesures recommandées relatives à la structure et aux fonctions corporelles dans le domaine de l'hémophilie .....	179	Critères d'éligibilité des études.....	191
<b>11.4 Activités et participation.....</b>	<b>181</b>	Extraction des données et élaboration de tableaux des éléments probants.....	192
Instruments recommandés pour mesurer les activités et la participation .....	183	<b>12.4 Obtention d'un consensus formel grâce à la technique Delphi .....</b>	<b>193</b>
<b>11.5 Facteurs environnementaux et personnels .....</b>	<b>183</b>	Procédures et règles de départ.....	193
Facteurs environnementaux.....	183	Enquêtes Delphi .....	193
Facteurs personnels.....	183	Exceptions faites à la procédure.....	194
<b>11.6 Facteurs économiques.....</b>	<b>184</b>	<b>12.5 Finalisation des recommandations et élaboration des manuscrits .....</b>	<b>194</b>
Coûts directs.....	184	Vérification et finalisation.....	194
Coûts indirects.....	184	<b>12.6 Limites méthodologiques.....</b>	<b>194</b>
<b>11.7 Qualité de vie liée à la santé.....</b>	<b>184</b>	<b>12.7 Mises à jour futures .....</b>	<b>195</b>
Instruments les plus utilisés pour mesurer la qualité de vie liée à la santé .....	184	<b>12.8 Conclusion.....</b>	<b>195</b>
<b>11.8 Résultats rapportés par les patients .....</b>	<b>185</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>195</b>
<b>11.9 Ensemble de mesures de base à utiliser sur le plan clinique ou dans le cadre de la recherche ..</b>	<b>185</b>	<b>Remerciements.....</b>	<b>197</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>186</b>	Contributions des auteurs.....	197
<b>Chapitre 12 : Méthodologie.....</b>	<b>189</b>	Panélistes.....	197
<b>12.1 Contexte .....</b>	<b>189</b>	Autres.....	197
<b>12.2 Méthodologie.....</b>	<b>189</b>	Équipe chargée du projet des lignes directrices....	198
Composition du panel d'experts : structure et examen .....	190	Groupe de travail sur les lignes directrices.....	198
		Réviseurs .....	199
		Réviseurs exécutifs de la FMH .....	199
		Réviseurs externes .....	199
		Déclaration de conflit d'intérêts.....	199
		<b>Acronymes et abréviations.....</b>	<b>200</b>

## LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

<b>Tableau 1-1</b> Rôle des centres de traitement intégré de l'hémophilie et des centres de traitement de l'hémophilie.....	13	<b>Tableau 2-2</b> Sites de saignement chez les personnes atteintes d'hémophilie .....	25
<b>Tableau 2-1</b> Corrélation entre la gravité du saignement et le taux de facteur de coagulation.....	24	<b>Tableau 2-3</b> Fréquence approximative des différents sites de saignement .....	25
		<b>Tableau 2-4</b> Stratégies de prise en charge de la douleur pour les personnes atteintes d'hémophilie .....	34

<b>Tableau 3-1</b> Interprétation des tests de dépistage.....	46	<b>Tableau 8-1</b> Indications pour le dépistage des inhibiteurs .....	121
<b>Tableau 3-2</b> Publications contenant des données relatives aux différents tests de dosage du facteur VIII en présence de concentrés de facteur VIII recombinants et modifiés .....	50	<b>Tableau 8-2</b> Facteurs de risque potentiel de survenue d'inhibiteurs .....	123
<b>Tableau 3-3</b> Publications contenant des données relatives aux différents tests de dosage du facteur IX en présence de concentrés de facteur IX recombinants et modifiés .....	50	<b>Tableau 8-3</b> Traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs .....	124
<b>Tableau 6-1</b> Prophylaxie conventionnelle de l'hémophilie A ou B définie en fonction du moment où elle est initiée.....	92	<b>Tableau 8-4</b> Traitement séquentiel alternant les agents de contournement de facteur VII activé recombinant et de concentré de complexe de prothrombine activé .....	126
<b>Tableau 6-2</b> Prophylaxie conventionnelle avec facteur de coagulation à demi-vie standard définie en fonction de son intensité .....	92	<b>Tableau 8-5</b> Traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs.....	134
<b>Tableau 6-3</b> Variables affectant les taux de facteur (à demi-vie standard et prolongée) chez les personnes atteintes d'hémophilie .....	95	<b>Tableau 9-1</b> Définition de la pertinence de l'hémostase pour les procédures chirurgicales .....	145
<b>Tableau 6-4</b> Avantages reconnus des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée .....	96	<b>Figure 11-1</b> Modèle de la Classification internationale du fonctionnement .....	178
<b>Tableau 6-5</b> Avantages et inconvénients des protocoles fixes ou « universels » avec facteur à demi-vie standard.....	98	<b>Tableau 11-1</b> Score radiologique de Pettersson.....	179
<b>Tableau 6-6</b> Prophylaxie individualisée en fonction des besoins du patient .....	100	<b>Figure 11-2</b> Hemophilia Joint Health Score 2.1 – Fiche de synthèse .....	180
<b>Tableau 6-7</b> Facteurs affectant le phénotype hémorragique et contribuant à la variabilité phénotypique interpatient .....	101	<b>Tableau 11-2</b> Échelle d'évaluation de l'arthropathie hémophilique par IRM de l'IPSG .....	181
<b>Tableau 6-8</b> Principales conditions pour une prophylaxie efficace .....	102	<b>Tableau 11-3</b> Méthode d'évaluation HEAD-US .....	182
<b>Tableau 7-1</b> Définitions des réponses au traitement de l'hémarthrose.....	109	<b>Tableau 11-4</b> Haemophilia Activities List (HAL ou Liste d'activités chez l'hémophile) 2005 .....	182
<b>Tableau 7-2</b> Modèles pratiques : taux maximal du facteur plasmatique et durée d'administration.....	117	<b>Tableau 11-5</b> Haemophilia Activities List – Pediatric (PedHAL ou Liste d'activités chez l'enfant hémophile) .....	182
		<b>Tableau 11-6</b> Functional Independence Score in Hemophilia (FISH ou Score relatif à l'autonomie fonctionnelle chez l'hémophile) .....	183
		<b>Tableau 11-7</b> EQ-5D .....	184
		<b>Tableau 11-8</b> 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36).....	184

# INTRODUCTION

Alok Srivastava<sup>1</sup> | Alain Weill<sup>2</sup> | Glenn F. Pierce<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

<sup>2</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

Avec plus d'un million d'exemplaires imprimés et téléchargés, une diffusion en six langues et plus de 1 000 citations dans des articles révisés par des pairs depuis sa publication en 2012, la deuxième édition des Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) constitue une ressource destinée à la pratique clinique et a largement aidé les professionnels de santé et les personnes atteintes d'hémophilie. Approuvées par l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), les lignes directrices de la FMH ont également été les premières à être acceptées par le *National Guideline Clearinghouse* (NGC), anciennement géré par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) du Ministère américain de la santé et des services sociaux (<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>).

Au cours des cinq dernières années, des progrès sans précédent ont certes été réalisés dans le développement de nouvelles solutions thérapeutiques pour l'hémophilie. Toutefois, de nombreux principes régissant la planification et la philosophie du traitement de l'hémophilie ont également été bouleversés. Dans le domaine de l'hémophilie, les progrès enregistrés en matière d'analyse génétique et un accès élargi à de telles technologies ont changé la donne ; la génétique ne se limite plus au champ de la recherche pure mais est partie intégrante de la prise en charge des patients et de leur famille. L'arrivée de nouveaux concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée n'a pas seulement réduit le fardeau de la maladie pour les patients ; plus important encore, ces concentrés ont permis de maintenir les taux de facteur résiduels à un niveau plus élevé qu'avec les concentrés standards. Le seuil de sécurité hémostatique a été relevé à un niveau encore plus important avec l'introduction des agents hémostatiques sans facteur de remplacement, comme le traitement innovant à base d'anticorps monoclonal bispécifique. Cet agent permet de hausser le taux de facteur VIII à 15 % environ, avec une administration par voie sous-cutanée et à une fréquence nettement moins importante qu'avec les concentrés de facteur de coagulation. Les personnes atteintes d'hémophilie traitées avec ces nouvelles options thérapeutiques sont à présent en mesure de participer à un plus grand nombre d'activités que

par le passé, sans crainte de saigner. En outre, l'évaluation structurée des résultats reste un aspect relativement peu développé dans la prise en charge de l'hémophilie. L'accent a donc été mis ces dernières années sur l'intégration de cet aspect dans la prise en charge standard de l'hémophilie. Plusieurs instruments clinimétriques sont à présent utilisés pour évaluer et documenter de façon normalisée les résultats hémostatiques et musculo-squelettiques.

Pour reconnaître ces avancées et les ancrer plus fermement dans la pratique clinique, plusieurs modifications ont été apportées à la troisième édition des lignes directrices. De nouveaux chapitres ont ainsi été ajoutés afin d'aborder de façon détaillée les sujets suivants : évaluation génétique, prophylaxie avec des agents hémostatiques pour prévenir les saignements, gestion des inhibiteurs et évaluation des résultats. Un autre chapitre définit les principes de la prise en charge de l'hémophilie en fournissant des repères ambitieux propres à faire évoluer l'offre de soins, en fonction des conditions locales.

Il convient de souligner certains changements sémantiques figurant dans la présente édition. L'utilisation du terme « ponctuel » plutôt que « à la demande » décrit tout traitement hémostatique administré après une hémorragie, le terme reflétant mieux le concept de cette pratique. Conformément à la définition fournie par le Comité de standardisation scientifique de l'ISTH, le terme « jour d'exposition » a été remplacé par le mot « exposition » afin d'englober toutes les doses de concentrés de facteur de coagulation administrées en 24 heures.

Afin d'éviter autant que possible tout biais, une méthodologie rigoureuse basée sur le consensus a été adoptée lors de l'élaboration des recommandations finales des présentes lignes directrices. Un expert indépendant en méthodologie et processus, sans lien avec le domaine abordé, a été désigné pour accompagner un responsable des contenus. Toutes les recommandations ont été fondées sur l'examen systématique et exhaustif de la littérature scientifique pertinente et ont été élaborées selon l'approche Delphi modifiée anonyme. Les recommandations sont par conséquent fondées sur un consensus et sur des données probantes. Il est important de noter que les panels Delphi sont constitués non seulement

d'experts de la prise en charge de l'hémophilie et des spécialités cliniques connexes, mais également de patients experts qui ont également eu la possibilité d'examiner les manuscrits et la littérature et de voter sur les recommandations. Toutes ces étapes sont décrites en détail dans le chapitre Méthodologie.

Il est également important de noter que la version finale des projets de chapitres a été revue en interne, à la fois par l'ensemble des membres du panel et au sein de la FMH, ainsi que par des experts externes avant d'être soumise pour publication. Tous ces réviseurs sont cités à la fin des lignes directrices, tout comme de nombreuses autres personnes dont la contribution a été précieuse pour l'élaboration du présent document. Pour finir, le journal a procédé, avant publication, à une dernière révision par l'intermédiaire d'un comité indépendant de lecture. Il est également important de signaler que les lignes directrices ont été approuvées par l'*Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis*, le Consortium européen de l'hémophilie et la *National Hemophilia Foundation* (États-Unis).

Grâce à toutes ces modifications, les lignes directrices se sont étoffées par rapport à l'édition précédente. Toutefois, afin qu'elles restent lisibles pour tous, le texte reste structuré, avec des phrases courtes et des listes à puces. Les explications ou les descriptions détaillées des mécanismes sous-jacents aux

données initiales ont été évitées. Toutefois, toutes les sources bibliographiques pertinentes figurent à chaque fin de chapitre.

Nous espérons que les cliniciens chargés des soins, à qui sont principalement destinées les présentes lignes directrices, les trouveront encore plus utiles que celles des éditions précédentes. Elles peuvent également servir de support pédagogique, d'outil de plaidoyer et de décision dans le cadre de la prise en charge de l'hémophilie et de l'offre de soins. En outre, elles devraient permettre d'identifier des lacunes dans les données probantes sur lesquelles sont fondées les recommandations et orienter ainsi la recherche clinique dans ces domaines. Tout comme par le passé, la version électronique des présentes lignes directrices est disponible sur le site Internet de la FMH (<https://www.wfh.org/fr/>). Ces lignes directrices seront mises à jour, complétées ou modifiées au fur et à mesure que de nouvelles données ou de nouveaux éléments probants seront disponibles. Le contenu des lignes directrices restera ainsi à jour et tiendra compte des progrès escomptés dans les prochaines années, notamment dans le domaine de la thérapie génique appliquée à l'hémophilie, qui devront être inclus de façon plus détaillée une fois finalisés les essais cliniques en cours et obtenue l'homologation des produits.

# 1 PRINCIPES DES SOINS

Alok Srivastava<sup>1</sup> | Gerard Dolan<sup>2</sup> | Lisa Bagley<sup>3</sup> | Margareth C. Ozelo<sup>4</sup> | Emna Gouider<sup>5</sup> | Debbie Hum<sup>6</sup> | Steven W. Pipe<sup>7</sup> | Bradley Rayner<sup>8</sup> | Alison Street<sup>9</sup> | Glenn F. Pierce<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

<sup>2</sup>Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

<sup>3</sup> Londres, Royaume-Uni

<sup>4</sup>INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, Campinas, SP, Brésil

<sup>5</sup>Medical School, University of Tunis El Manar, Hemophilia Centre, Aziza Othmana Hospital, Tunis, Tunisie

<sup>6</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>7</sup>Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, États-Unis

<sup>8</sup>Cape Town, Afrique du Sud

<sup>9</sup>Monash University, Melbourne, Victoria, Australie

## Introduction

- Les présents principes de soins visent à fournir des orientations pertinentes au niveau mondial, fondées sur les connaissances scientifiques actuelles et les meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement de l'hémophilie, telles qu'identifiées par le panel d'experts chargé des lignes directrices de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). Ils comprennent des concepts, des exigences et des priorités de base pour l'offre de soins et la prise en charge de l'hémophilie, qui, ensemble, constituent le cadre de mise en œuvre et d'avancement des programmes de traitement de l'hémophilie.
- Les présents principes s'appuient sur les principes originaux définis par la FMH et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1990<sup>1</sup> et sur les lignes directrices et les recommandations émises conjointement par la FMH, l'OMS et l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) en 2002<sup>2</sup>.
- Les présents principes intègrent les composantes essentielles des soins intégrés<sup>3</sup>, ainsi que des soins de santé primaires fondés sur les notions suivantes : répondre aux besoins de santé des personnes tout au long de leur vie grâce à des services complets de prévention, de soins curatifs et de réadaptation ainsi que de soins palliatifs ; s'attaquer aux déterminants plus larges de la santé par une politique et une action transversales impliquant toutes les parties prenantes concernées et permettant aux communautés locales de renforcer les soins de santé primaires ; et donner aux individus, aux familles et aux communautés les moyens de prendre en charge leur propre santé<sup>4</sup>.
- En outre, de tels principes s'alignent sur le modèle de prise en charge des maladies chroniques, qui souligne la nécessité de passer d'une prise en charge *a posteriori* des épisodes aigus à une approche longitudinale, préventive, communautaire et intégrée<sup>5</sup>.
- Outre l'orientation de la pratique clinique, les présents principes de soins peuvent également servir de base de référence commune pour les associations de patients, les professionnels de santé, les personnels administratifs de santé et les responsables politiques ; ces principes de soins communs facilitent la discussion et la collaboration visant à décider de l'allocation des ressources pour les programmes relatifs à l'hémophilie et à établir des priorités afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles compte tenu des ressources disponibles.
- Les principes de soins visent à une prise en charge optimale de l'hémophilie, l'objectif étant que les patients aient accès à des services de santé adéquats, pérennes et de grande qualité, ainsi qu'à des soins complets ; toutefois, il convient également de reconnaître que la pertinence des soins dépend des priorités et des capacités de chaque pays à un moment donné.

### 1.1 | Principe 1 : Coordination nationale et offre de soins dans le domaine de l'hémophilie

- Chez les personnes atteintes d'hémophilie, la qualité des résultats dépend d'une offre de soins coordonnée, administrée par l'intermédiaire d'une organisation dédiée et intégrée au système de santé existant<sup>2,6-8</sup>.
- Pour un traitement optimal de l'hémophilie, une telle offre doit inclure les éléments clés suivants<sup>2</sup> :
  - une prise en charge globale avec des soins prodigués par une équipe pluridisciplinaire ;

- un réseau national ou régional de centres de traitement de l'hémophilie (CTH) ;
- un registre national des patients atteints d'hémophilie ;
- des procédures rigoureuses d'approvisionnement et de distribution de thérapies sûres et efficaces, notamment de concentrés de facteur de coagulation (CFC) et d'autres types de produits hémostatiques utilisés dans le traitement de l'hémophilie ;
- un accès équitable auxdits services et traitements<sup>9</sup> ; et
- la reconnaissance de diversités socio-économiques et culturelles au sein d'une communauté, d'une région ou d'un pays donné.

### Prise en charge globale de l'hémophilie

- Il convient de disposer de centres de traitement s'appuyant sur un modèle de prise en charge globale et multidisciplinaire afin que les personnes atteintes d'hémophilie puissent accéder à l'ensemble des spécialités cliniques et à des services de laboratoire adaptés<sup>6</sup>.
- Voir Principe 7 : Prise en charge pluridisciplinaire de l'hémophilie et Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie.

### Réseau de centres de traitement de l'hémophilie

- La meilleure façon de diagnostiquer et de prendre en charge l'hémophilie est par la mise en place de centres de traitement de l'hémophilie dédiés, qui s'appuient sur l'application de protocoles de soins et la mise en œuvre d'activités d'audit et de contrôle de qualité clairement définis<sup>2</sup>.
- Les hôpitaux dispensant des soins cliniques aux personnes atteintes d'hémophilie sont fortement encouragés à demander aux autorités sanitaires locales de les certifier officiellement comme centre de traitement de l'hémophilie (CTH) ou, le cas échéant, centre de traitement intégré de l'hémophilie<sup>6,9</sup> (voir tableau 1-1).
- Ces centres peuvent également répondre aux besoins des patients atteints d'autres troubles congénitaux de la coagulation.

### Registre national de patients

- Chaque pays devrait disposer d'un registre national des patients atteints d'hémophilie, avec une collecte de données standardisées par tous les centres de traitement de l'hémophilie et une administration centralisée par un organisme national agréé, ou participer à un registre multinational ou international<sup>10-13</sup>.

- Le Registre mondial des troubles de la coagulation (RMTC) de la FMH fournit une plateforme en ligne par l'entremise de laquelle un réseau de centres de traitement de l'hémophilie collecte des données uniformes et normalisées afin d'assurer un suivi des traitements et de la prise en charge des patients ainsi que des résultats obtenus, permettant ainsi d'orienter la pratique clinique<sup>13</sup>. Ce registre peut être utilisé comme registre de patients par certains ou l'ensemble des CTH d'un même pays.
- Les registres de patients permettent de collecter des données précises sur les personnes atteintes d'hémophilie, leur traitement et les résultats obtenus, notamment le degré de sévérité, le type de traitement, les épisodes hémorragiques, les effets indésirables, la présence ou non d'inhibiteurs, le capital articulaire, les comorbidités et la qualité de vie.
- Les données des registres permettent d'analyser la qualité de l'offre de soins et peuvent être utilisées pour évaluer les services fournis par les laboratoires, ainsi que les pratiques cliniques, afin *in fine* de permettre une prise en charge optimale et une meilleure planification et allocation des ressources<sup>6</sup>.
- Les registres de patients peuvent aider à mieux comprendre les variations dans la prise en charge de l'hémophilie, analyser des modèles de prise en charge, notamment par la pertinence et les disparités dans l'offre et la qualité des soins, déterminer les facteurs qui influencent le pronostic et la qualité de vie et fournir des éléments probants sur l'utilisation des ressources<sup>14</sup>.
- Il est nécessaire d'adopter des mesures appropriées pour préserver la confidentialité des données et respecter les droits individuels<sup>10</sup>, conformément à la législation nationale et aux bonnes pratiques en matière d'éthique<sup>6</sup>.
- Il est important de veiller à ce que le patient et/ou son représentant légal (pour les mineurs) comprenne l'objet du registre et l'utilisation qui en est faite et donne un consentement éclairé et par écrit préalablement à la collecte et au partage des données personnelles du patient<sup>10,15</sup>.
- Voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie et Chapitre 11 : Évaluation des résultats.

### Approvisionnement national ou régional des traitements de l'hémophilie

- Chez les personnes atteintes d'hémophilie, les résultats obtenus dépendent fortement de la disponibilité durable et en quantité suffisante de concentrés de facteur de coagulation<sup>16</sup>. Pour garantir un accès fiable aux concentrés de facteur de coagulation et à d'autres médicaments hémostatiques sûrs et efficaces pour les personnes atteintes d'hémophilie, chaque pays doit établir un système

d'approvisionnement et de distribution des médicaments antihémophiliques<sup>2</sup>.

- Le traitement de l'hémophilie repose sur des médicaments essentiels qui peuvent sauver la vie et qui sont relativement chers par rapport aux médicaments utilisés pour traiter d'autres pathologies.
- La mise en place d'un système d'appel d'offres national ou d'un système multinational d'achat de concentrés de facteur de coagulation peut permettre la sélection des meilleurs traitements au meilleur prix<sup>17</sup>.
- Pour de tels appels d'offres, le processus décisionnel se fait sous l'égide de l'autorité pertinente (en règle générale, le Ministère de la santé ou toute autre autorité de santé) et

devrait intégrer des cliniciens spécialisés en hémophilie et des représentants de patients experts<sup>9</sup>.

- Le *Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates* de la FMH décrit les différents systèmes d'appels d'offres et de passation de marché public dans le monde et explique comment établir un tel système et mettre en œuvre une telle procédure<sup>17</sup>.
- Voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie et Chapitre 5 : Agents hémostatiques.

**TABLEAU 1-1** Rôle des centres de traitement intégré de l'hémophilie et des centres de traitement de l'hémophilie<sup>6</sup>

Centre de traitement intégré de l'hémophilie	Centre de traitement de l'hémophilie (CTH)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir un service 24 h/24 avec un personnel expérimenté</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir un service 24 h/24 avec une prise en charge hématologique</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir une prise en charge des inhibiteurs et de la tolérance immune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispenser des soins en matière d'inhibiteurs et de tolérance immune, en coopération avec le centre de traitement intégré de l'hémophilie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir des concentrés de facteur de coagulation et d'autres agents hémostatiques sûrs et efficaces</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir des concentrés de facteur de coagulation et d'autres agents hémostatiques sûrs et efficaces</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assurer la liaison avec les différentes parties prenantes, comme des visites dans l'établissement scolaire ou au domicile de la famille</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donner un accès au personnel infirmier, aux services de kinésithérapie, aux travailleurs sociaux, aux services gynécologiques/obstétriques</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposer de services de laboratoire 24 h/24, offrant une large gamme de tests</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir un conseil génétique préliminaire avant d'adresser le patient à un centre de traitement intégré de l'hémophilie pour une évaluation complète</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donner un accès au personnel infirmier, aux services de kinésithérapie, aux travailleurs sociaux, aux services dentaires, gynécologiques/obstétriques et psychosociaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir un accès à l'offre de soins dans le domaine du VIH et de l'hépatite C, par l'entremise d'un centre de traitement intégré de l'hémophilie, si nécessaire</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir des soins dans le domaine du VIH et de l'hépatite C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proposer un suivi régulier et un traitement à domicile, en coopération avec un centre de traitement intégré de l'hémophilie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disposer d'un accès à un laboratoire en génétique et d'un service de conseil en génétique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir une prophylaxie en coopération avec un centre de traitement intégré de l'hémophilie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournir un traitement à domicile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenir à jour des registres fiables</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tenir à jour des registres fiables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispenser des programmes pédagogiques d'ordre médical</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispenser des programmes pédagogiques d'ordre médical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Collaborer avec d'autres centres de traitement de l'hémophilie dans le domaine de la recherche et l'échange de bonnes pratiques</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Initier la recherche et y participer</li> </ul>	

Abréviations : CFC, concentrés de facteur de coagulation ; VIH, virus de l'immunodéficience humaine ; CTH, centre de traitement de l'hémophilie.

## 1.2 | Principe 2 : Accès aux concentrés de facteur de coagulation, à d'autres médicaments hémostatiques et à d'autres traitements curatifs

### Des concentrés de facteur de coagulation sûrs et efficaces

- Les personnes atteintes d'hémophilie doivent avoir accès à un traitement sûr et efficace, avec une efficacité optimale pour prévenir tout saignement et faire face à tout épisode hémorragique post-traumatique ou spontané. Dans de nombreux cas, cela signifie un traitement avec des concentrés de facteur de coagulation bien précis ou des médicaments hémostatiques.
- Les concentrés de facteur de coagulation dérivés d'un plasma ayant fait l'objet d'une inactivation virale ou recombinants, ainsi que les autres médicaments hémostatiques, le cas échéant, peuvent être utilisés pour traiter les saignements ou mettre en place une prophylaxie chez les personnes atteintes d'hémophilie<sup>16</sup>.
- La prophylaxie est la prise en charge de référence des personnes atteintes d'hémophilie sévère. Elle l'est également pour certaines personnes atteintes d'une forme modérée, ou pour celles atteintes d'un autre trouble congénital de la coagulation associé à un phénotype de saignement aigu et/ou un risque élevé de saignement spontané mettant leur vie en danger.
- Dans la prise en charge de l'hémophilie, une utilisation ponctuelle de concentrés de facteur de coagulation ne peut constituer une option à long terme, dans la mesure où elle ne modifie pas l'histoire naturelle des saignements spontanés et des complications connexes<sup>18,19</sup>.
- Avec le *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates* de la FMH, il convient de tenir compte, pour chaque pays, du système de santé et des procédures de passation de marché pour des traitements antihémophiliques<sup>16</sup>.
- La liste du Registre en ligne des concentrés de facteur de coagulation de la FMH inclut les concentrés de facteur de coagulation recombinants et dérivés du plasma actuellement disponibles et les détails connexes<sup>20</sup>.
- Voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques et Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie.

### Thérapies émergentes et possibles traitements curatifs

- Les thérapies émergentes en cours de développement proposant un mode d'administration alternatif (par exemple, par voie sous-cutanée) et de nouvelles cibles

pourraient permettre de s'affranchir des limites inhérentes aux traitements standards avec facteur de remplacement (à savoir, administration par voie intraveineuse, demi-vie courte, risque d'inhibiteurs). De telles thérapies émergentes offrent de meilleures perspectives pharmacocinétiques, avec une fréquence d'administration plus faible (par exemple, une fois par mois) ; elles peuvent donc réduire le fardeau du traitement et renforcer son adhésion thérapeutique. Les différentes thérapies sont présentées aux Chapitre 5 : Agents hémostatiques, au Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie et au Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation.

- Dans le domaine de l'hémophilie, la thérapie génique a progressé de façon significative, au point qu'une autorisation de mise sur le marché devrait intervenir très prochainement. Plusieurs essais cliniques en hémophilie A et B ont obtenu des résultats prometteurs, s'agissant notamment de la sécurité du traitement<sup>21,22</sup>.
- Pour certaines personnes atteintes d'hémophilie, la thérapie génique devrait permettre d'espérer et d'obtenir de bien meilleurs résultats et une meilleure qualité de vie qu'avec les traitements antihémophiliques actuellement disponibles. Il conviendra d'évaluer les résultats sur le long terme dans le cadre d'essais cliniques et de registres.
- Étant donné l'évolution permanente du paysage thérapeutique dans le domaine de l'hémophilie, il est important de mettre en place des systèmes de suivi continu des progrès enregistrés par les thérapies émergentes et la thérapie génique et de les rendre disponibles dès l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché par les autorités de régulation.
- Voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques, Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie et Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation.

## 1.3 | Principe 3 : Services de laboratoire et diagnostic génétique de l'hémophilie

### Tests et diagnostic en laboratoire

- Pour le diagnostic et le traitement de l'hémophilie, il est nécessaire de disposer d'infrastructures de laboratoire, ainsi que d'équipes compétentes et des ressources adéquates, afin de mener à bien des dosages de facteurs et d'autres tests de coagulation.
- Le dépistage et les tests visant à détecter la présence d'inhibiteurs, qui constitue aujourd'hui la complication la plus importante de l'hémophilie, sont essentiels pour

être en mesure de pouvoir traiter et parvenir à éradiquer lesdits inhibiteurs<sup>23</sup> dans le cadre d'un programme de prise en charge globale de l'hémophilie ; toutefois, la plupart des centres dans le monde ne disposent malheureusement pas de capacités de dépistage des inhibiteurs.

- Dans de nombreux pays où les ressources sont limitées, les centres et les hôpitaux manquent des technologies et des capacités adéquates pour diagnostiquer l'hémophilie. Créer ou renforcer les capacités des laboratoires afin de pouvoir réaliser des dosages de facteurs de qualité est donc une priorité importante<sup>8</sup>.
- Les laboratoires chargés des dosages de facteurs doivent disposer d'un personnel formé et de ressources appropriées, notamment de réactifs adéquats.
- Ces laboratoires devraient idéalement être en mesure de fournir un service continu pour réaliser des tests et des dosages de facteurs, ainsi que des tests de dépistage des inhibiteurs en temps opportun<sup>6</sup>.
- Il est indispensable que les équipes cliniques et des laboratoires communiquent de façon efficace lors de la demande d'examen, afin de veiller à ce que les tests soient réalisés correctement et que les résultats soient évalués de façon adéquate et qu'ils soient bien compris<sup>24</sup>.
- Tous les laboratoires d'analyse de la coagulation devraient mettre en œuvre des programmes d'assurance de la qualité et faire l'objet d'une évaluation externe de la qualité.
- Voir Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire – Assurance qualité.

### Évaluation génétique de l'hémophilie

- L'évaluation génétique de l'hémophilie est importante pour définir la biologie de la maladie, poser le diagnostic dans les cas les plus complexes, prévoir le risque de survenue d'inhibiteur et fournir un diagnostic prénatal, selon que de besoin. Dans la mesure du possible, l'analyse du génotype devrait être proposée à tous les patients atteints d'hémophilie<sup>9</sup> (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie et Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire).
- Les tests génétiques ne permettront pas toujours d'identifier la variante sous-jacente associée au phénotype. Il convient de souligner cette éventualité à la personne atteinte d'hémophilie qui pourrait être testée.
- S'agissant du diagnostic génétique, la communication entre l'équipe clinique et l'équipe chargée des analyses en laboratoire est un élément indispensable.
- Les progrès dans les technologies de biologie moléculaire sont de plus en plus intégrés dans de nombreux laboratoires de diagnostic génétique. Le profilage complet des gènes

des facteurs VIII et IX est effectué par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ou séquençage de la prochaine génération<sup>25-29</sup>. Le recours à de telles techniques évolue et se renforce sur le plan international. L'approche et l'utilisation d'une technique ou d'une autre dépendent de l'expertise technique et des ressources disponibles. Le conseil génétique doit comprendre une discussion approfondie sur la possibilité de découvrir des informations fortuites dans des gènes autres que les facteurs VIII et IX, en fonction des méthodes utilisées pour l'évaluation.

- Voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie, Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire, Chapitre 4 : Évaluation génétique, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge.

## 1.4 | Principe 4 : Éducation et formation dans la prise en charge de l'hémophilie

### Recrutement de spécialistes médicaux

- L'hémophilie étant une maladie rare dont le fardeau dépend grandement de la mise en place d'une offre de soins spécialisés<sup>30</sup>, il est indispensable de recruter et de former des spécialistes dans le domaine de la prise en charge de l'hémophilie, afin de définir, maintenir et améliorer les normes de soins, et réduire ainsi la morbidité et la mortalité des personnes atteintes d'hémophilie, quelles que soient les ressources à disposition dans le pays.
- Pour garantir une offre de soins durable et de qualité, il est essentiel de recruter des médecins, des hématologues et des scientifiques dans le domaine de la thrombose et de l'hémostase, ainsi que des spécialistes de laboratoire, des infirmiers, des kinésithérapeutes, des ergothérapeutes et des spécialistes de la santé musculo-squelettique (par exemple, chirurgiens orthopédiques, rhumatologues et kinésithérapeutes), des dentistes et des experts du champ psychosocial. Toutes ces spécialités font partie intégrante des soins pluridisciplinaires intégrés de l'hémophilie et impliquent une formation initiale et continue en la matière.
- Il est également important de former les spécialistes de l'hémophilie à répondre aux questions médicales et de santé plus spécifiques que peuvent avoir certains patients.
- Le mentorat et les bourses sont des moyens précieux et efficaces d'attirer et de fidéliser les professionnels de santé afin qu'ils exercent dans le domaine de l'hémophilie.
- Une approche coordonnée, visant à renforcer l'expertise clinique dans le domaine de l'hémophilie (à savoir,

formation continue, formation ponctuelle et programme de bourses) en fonction des besoins et des priorités sur le plan local, régional et/ou national, est la clé de la pérennisation et de l'amélioration des normes de soins.

- La collaboration entre les centres situés dans des pays aux ressources limitées et ceux dans les pays mieux dotés, ainsi que le soutien d'organismes reconnus par les spécialistes, sont des moyens efficaces de faire progresser les connaissances, l'expertise et les normes de soins dans le domaine de l'hémophilie<sup>8</sup>.
- La FMH travaille dans de nombreux pays pour développer et renforcer les capacités sur le plan local, régional et national en matière de diagnostic en laboratoire et de traitement de l'hémophilie, grâce à son programme de jumelages médicaux, son programme d'aide humanitaire<sup>31</sup> et ses ateliers d'éducation et de formation pluridisciplinaires destinés aux professionnels de santé<sup>32</sup>.
- Voir Principe 7 : Prise en charge pluridisciplinaire de l'hémophilie et Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie.

### 1.5 | Principe 5 : Recherche épidémiologique et clinique

- Fondée sur des données probantes, la recherche sur l'hémophilie est indispensable, mais freinée par des obstacles importants dus à la taille limitée de la population de patients.
- Dans la mesure où la plupart des aspects de la prise en charge clinique sont empiriques et manquent de preuves de haut niveau, il convient de mettre en œuvre des études bien conçues afin de générer les éléments probants nécessaires pour évaluer les pratiques actuelles<sup>8</sup>. Un dispositif fondamental commun, tel que la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) de l'OMS, garantit que les disciplines sont bien associées selon les mêmes paramètres.
- Étant donné les différences de priorités dans la pratique à travers le monde, il est important de promouvoir une recherche clinique pertinente sur le plan local.
- La normalisation de l'évaluation des résultats permettra une comparaison constructive des différentes études<sup>33</sup>.
- La recherche clinique sur l'hémophilie se concentre en priorité sur l'optimisation des traitements avec facteur de remplacement, sur une meilleure compréhension et prévention de la formation d'inhibiteurs, et sur la collecte des données cliniques relatives aux thérapies et aux pratiques cliniques existantes en matière d'hémophilie, aux nouvelles thérapies comme les concentrés de facteur de coagulation

à demi-vie prolongée, aux traitements sans facteur de remplacement et à la possible thérapie génique.

- Les registres de patients, intégrant une collaboration nationale et internationale aussi bien à l'échelle des centres que des pays, sont un moyen efficace de mettre en commun les données afin d'obtenir la taille d'échantillon requise pour mener des recherches cliniques sur des maladies rares comme l'hémophilie.
- Le Registre mondial des troubles de la coagulation de la FMH permet aux chercheurs d'aborder les questions importantes relatives à la prise en charge des patients, de comparer l'offre de soins d'un pays à l'autre et d'utiliser les données probantes pour mener des actions de plaidoyer visant à améliorer la prise en charge de l'hémophilie<sup>13</sup>.
- Voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques, Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation et Chapitre 11 : Évaluation des résultats.

### 1.6 | Principe 6 : Hémorragies aiguës et urgentes

- Dans les situations critiques, les personnes atteintes d'hémophilie ont besoin d'un accès immédiat aux médicaments et aux traitements d'urgence, ainsi qu'aux soins spécialisés des services d'urgence des hôpitaux<sup>6</sup>. Le manque d'expérience et de connaissance de la prise en charge de l'hémophilie chez les professionnels de santé, notamment au sein des services d'urgence, peut entraîner de graves complications en lien avec leur traitement<sup>8,34</sup>.
- Il est donc essentiel de mettre en place des systèmes accessibles 24 heures sur 24 pour la prise en charge des complications graves engageant le pronostic vital ou entraînant des risques articulaires<sup>8</sup>.
- Les centres de traitement devraient élaborer des protocoles de soins d'urgence pour les personnes atteintes d'hémophilie, y compris pour les personnes avec inhibiteurs, qui incluent la prise en charge de complications graves, telles que les hémorragies intracrâniennes et d'autres types d'hémorragies et de traumatismes internes majeurs<sup>8</sup> (voir Principe 9 : Prise en charge des patients avec inhibiteurs).
- Les personnes atteintes d'hémophilie ne doivent pas attendre dans les services d'urgence et doivent être évaluées immédiatement, même pour des complications moins graves qui peuvent se détériorer en attendant le médecin. Il est indispensable d'intervenir rapidement<sup>8</sup>.
- Les médecins généralistes et le personnel des CTH doivent être prêts à faire face aux situations d'urgence et à fournir des conseils et un soutien spécialisé sans délai<sup>6</sup>.

- L'utilisation de bases de données nationales en ligne ou du RMTC pour saisir des informations sur les traitements et l'état de santé des patients permet une meilleure prise en charge à long terme des personnes atteintes d'hémophilie, et le recours à des appareils numériques mobiles aide les patients à transmettre leurs épisodes hémorragiques à leur CTH en temps réel<sup>8</sup>.
- Voir Principe 7 : Prise en charge pluridisciplinaire de l'hémophilie et Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie.

### 1.7 | Principe 7 : Prise en charge pluridisciplinaire de l'hémophilie

- La prise en charge optimale des personnes atteintes d'hémophilie, notamment de celles présentant des formes sévères, nécessite un ensemble de soins et de traitements dispensés par une équipe pluridisciplinaire.
- Afin de garantir les meilleurs résultats en termes de santé et de qualité de vie pour les personnes atteintes d'hémophilie, les priorités en matière de traitements et de soins sont les suivantes<sup>6,8</sup> :
  - prévention des hémorragies et des lésions articulaires ;
  - prise en charge rapide des épisodes hémorragiques, comprenant de la kinésithérapie et de la rééducation ;
  - prise en charge d'urgence adaptée ;
  - gestion adaptée de la douleur ;
  - prise en charge des complications musculo-squelettiques et des inhibiteurs ;
  - prise en charge des comorbidités ;
  - évaluation psychosociale régulière et soutien, selon que de besoin ; et
  - formation continue sur le traitement et la gestion autonome des soins pour les personnes atteintes d'hémophilie et leur famille.

#### Autogestion et autonomisation du patient

- En hémophilie, l'autogestion, à savoir la capacité du patient à gérer au quotidien sa santé et ses soins<sup>5</sup>, est essentielle. Les personnes atteintes d'hémophilie doivent être capables de contrôler les symptômes hémorragiques afin de préserver leur santé, leur intégrité articulaire et leur autonomie fonctionnelle<sup>2</sup>. L'autogestion leur permet de minimiser les conséquences à court et à long terme de la pathologie et peut contribuer à donner un sentiment de normalité et de contrôle<sup>35</sup>.
- En hémophilie, l'autogestion consiste principalement à<sup>35</sup> :
  - reconnaître un saignement ;
  - tenir un journal des saignements et des traitements ;
  - s'autoadministrer des concentrés de facteur de coagulation ou d'autres produits hémostatiques ;
  - prendre soin de soi (nutrition, activité physique) et gérer les médicaments (tenir un journal, observer les routines, assurer un approvisionnement approprié, stocker correctement, reconstituer et administrer les médicaments) ;
  - gérer la douleur ;
  - gérer les risques ; et
  - rendre compte des résultats et les documenter.
- Les associations de défense de patients ont joué un rôle central dans l'amélioration de la prise en charge de l'hémophilie dans le monde. Il est par conséquent indispensable d'encourager et de soutenir ces associations afin que tous les aspects de la prise en charge soient couverts par le système de santé, en mettant l'accent sur l'autonomisation du patient et en collaborant avec d'autres organismes pour faire progresser l'offre de soins.
- Voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie, Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation, Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge et Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques.

#### Transition du service pédiatrique au service des adultes

- Le passage du service pédiatrique au service des adultes, au cours duquel les adolescents et les jeunes adultes prennent progressivement en charge la responsabilité de leur propre santé et la gestion de l'hémophilie, peut être une période complexe pour les patients et leur famille<sup>36</sup>.
- L'adhésion au traitement est remise en cause à deux moments clés de la vie : lorsque le patient commence l'autotraitement et lorsqu'il quitte le domicile des parents et prend totalement en charge ses soins<sup>37</sup>.
- La prise en charge globale de l'hémophilie doit donc intégrer une démarche permettant au patient de prendre conscience d'une transition progressive qui commence au tout début de l'adolescence<sup>38</sup>, ainsi que d'acquérir des compétences de gestion de soins efficaces pour lui, notamment une capacité d'adaptation sur le plan psychosocial<sup>37</sup>.
- Les professionnels de santé, aussi bien pédiatriques que chez les adultes, doivent tenir compte des besoins individuels du patient et de sa famille afin d'assurer une transition en douceur et veiller à offrir la meilleure prise en charge possible pendant cette période<sup>36</sup>.

- L'implication dès le début du processus de transition des adolescents et de leurs aidants permet d'accepter et de mieux comprendre ce passage du service pédiatrique au service des adultes, notamment par l'appropriation d'une prise en charge et d'un processus décisionnel sur le plan médical<sup>39</sup>.
- Voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Transition du service pédiatrique au service des adultes et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Enjeux psychosociaux.

### 1.8 | Principe 8 : Traitement préventif régulier (prophylaxie)

- Le traitement standard pour tous les patients atteints d'hémophilie sévère consiste à s'injecter régulièrement de façon préventive (autrement dit une prophylaxie) des concentrés de facteur de coagulation ou d'autres produits hémostatiques, afin d'éviter tout saignement. Cette prophylaxie doit être démarrée à un jeune âge (avant trois ans) afin de prévenir les complications musculo-squelettiques dues à des saignements musculaires et articulaires répétés<sup>40</sup>.
- Le traitement ponctuel (« à la demande ») par substitution de facteur de coagulation ne doit plus être considéré comme une alternative thérapeutique à long terme.
- L'adhésion thérapeutique sera d'autant plus forte que la prophylaxie est organisée à domicile. Cela permet aux personnes atteintes d'hémophilie d'avoir une vie relativement normale. La mise en place d'une prophylaxie à domicile doit s'accompagner d'une formation du patient, de la famille et des professionnels de santé aux bénéfices de la prophylaxie et à l'importance de l'adhésion au traitement<sup>35,37,41</sup>.
- La prophylaxie chez les jeunes enfants peut être le meilleur moyen pour un pays de commencer à mettre en œuvre une prophylaxie universelle chez toutes les personnes atteintes d'hémophilie<sup>8</sup>.
- Voir Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie et Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques.

### 1.9 | Principe 9 : Prise en charge des patients avec inhibiteurs

- Chez les personnes atteintes d'hémophilie A<sup>23</sup>, notamment lorsqu'elles sont le plus à risque de développer des inhibiteurs, soit au cours des 20 premières expositions

aux concentrés de facteur de coagulation (une exposition correspondant à l'administration de concentrés de facteur de coagulation sur une période de 24 heures<sup>8,42</sup>), puis jusqu'à 75 expositions<sup>43</sup>, il convient de suivre systématiquement l'apparition éventuelle d'inhibiteurs et, le cas échéant, d'assurer une prise en charge globale.

- À l'heure actuelle, la manière la plus efficace d'éradiquer les inhibiteurs est de mettre en œuvre le traitement par induction de la tolérance immune (ITI).
- Les patients qui développent des inhibiteurs devraient avoir accès à l'ITI et à des agents hémostatiques permettant de contrôler les saignements, ainsi qu'à la chirurgie, selon que de besoin, dans des centres spécialisés ayant l'expérience requise<sup>9,23</sup>.
- Des agents de contournement et d'autres médicaments pertinents devraient être mis à disposition des patients ne répondant pas à l'administration de fortes doses de facteur ou à l'ITI<sup>23,40,44</sup>.
- Compte tenu du coût et des autres contraintes liés au traitement actuel, il est nécessaire d'encourager la recherche et l'innovation visant à la prévention et au traitement des inhibiteurs<sup>8</sup>.
- Voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques et Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation.

### 1.10 | Principe 10 : Prise en charge des complications musculo-squelettiques

- La prévention et le traitement des complications musculo-squelettiques chez les personnes atteintes d'hémophilie sont importants pour leur santé, leur autonomie et leur qualité de vie.
- À chaque hémorragie musculo-squelettique, le traitement adéquat comprend, en règle générale, l'association d'un traitement avec facteur de remplacement et d'une prise en charge par un kinésithérapeute expérimenté afin d'obtenir un rétablissement fonctionnel complet<sup>45</sup>.
- Les personnes atteintes d'hémophilie devraient également pouvoir consulter des spécialistes de la santé musculo-squelettique (à savoir, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, spécialistes de la médecine physique ou experts en réadaptation, rhumatologues, orthopédistes, chirurgiens orthopédiques) ayant une expérience de l'hémophilie, pour procéder à des évaluations annuelles de l'appareil locomoteur et à un suivi longitudinal de leurs résultats en matière musculo-squelettique, et prendre des mesures préventives ou correctives, selon que de besoin.

- En cas de complications musculo-squelettiques, il est parfois nécessaire de procéder à des interventions chirurgicales si les autres mesures ne soulagent pas suffisamment la douleur et n'améliorent pas les capacités fonctionnelles. Les chirurgiens orthopédiques doivent avoir une formation spécifique pour la prise en charge chirurgicale des patients atteints d'hémophilie.
- Voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie et Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques.

### 1.11 | Principe 11 : Prise en charge de conditions spécifiques et des comorbidités

- Les personnes atteintes d'hémophilie et leur famille doivent parfois faire face à des complications et à des problématiques à certains moments de la vie. Il convient d'intégrer dans les programmes nationaux pour l'hémophilie le traitement et la prise en charge de ces personnes.

#### Porteuses de l'hémophilie

- À l'instar des hommes atteints d'hémophilie, certaines porteuses de l'hémophilie peuvent avoir des problèmes hémorragiques, notamment des saignements articulaires. Par ailleurs, ces personnes porteuses peuvent connaître des problèmes spécifiques aux femmes, comme des saignements menstruels prolongés et abondants<sup>46-49</sup>. Les porteuses symptomatiques sont considérées comme atteintes d'hémophilie mineure ou modérée. Il est donc important d'intégrer un gynécologue dans l'équipe pluridisciplinaire pour la prise en charge des porteuses.
- L'existence des porteuses peut être fortement impactée à différents niveaux et il est par conséquent nécessaire de proposer des soins spécialisés spécifiques à ces femmes en matière de procréation, notamment un conseil génétique, des tests génétiques, un planning et un diagnostic prénatal, un dépistage néonatal et un accompagnement psychosocial.
- Voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Porteuses.

#### Interventions chirurgicales et procédures invasives

- Les interventions chirurgicales et autres procédures invasives présentent des risques particuliers pour les patients atteints d'hémophilie ; toutefois, de telles interventions peuvent être réalisées de façon sécurisée à condition de disposer d'un soutien adapté des laboratoires, de planifier minutieusement l'intervention, d'avoir une hémostase adéquate et de

- disposer de quantités suffisantes de concentrés de facteur de coagulation et d'autres produits hémostatiques au cours de l'intervention et en phase postopératoire. Après l'intervention, il convient également de leur donner accès à des services de rééducation et de réadaptation de qualité.
- Par conséquent, les centres de traitement et les hôpitaux devraient mettre en place des protocoles garantissant aux personnes atteintes d'hémophilie, avec ou sans inhibiteurs, un accès rapide à de tels services, aussi bien en cas d'intervention d'urgence que de chirurgie réparatrice programmée.
- Voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives.

#### Prise en charge des comorbidités

- L'augmentation de l'espérance de vie chez les adultes atteints d'hémophilie a entraîné une hausse des troubles liés à l'âge, comme les maladies cardiovasculaires ou l'hypertension. D'autres facteurs de risque cardiovasculaires sont également de plus en plus souvent signalés<sup>50-54</sup>.
- Le traitement des comorbidités, notamment des maladies cardiovasculaires, est l'un des principaux défis à relever<sup>50</sup>.
- Bien que la plupart des données suggèrent que l'hémophilie, du moins dans sa forme sévère, protège partiellement contre l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et la thromboembolie veineuse, certains facteurs de risque cardiovasculaires typiques peuvent toujours survenir et provoquer des complications, malgré le trouble de la coagulation<sup>50,55</sup>.
- Les personnes atteintes d'hémophilie courent les mêmes risques, voire plus de risques, d'obésité, d'hypertension et de diabète que la population générale<sup>50</sup>.
- Il est nécessaire de mettre en œuvre des stratégies de prévention pour identifier les personnes atteintes d'hémophilie courant le risque le plus élevé de développer une maladie cardiovasculaire à l'âge adulte<sup>56</sup>.
- Voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Comorbidités.

#### Complications liées à l'âge

- En vieillissant, les personnes atteintes d'hémophilie ont besoin d'être éduquées et il convient de leur proposer des stratégies de prévention pour réduire les risques et les répercussions des morbidités liées à l'âge.
- L'équipe responsable de la prise en charge de l'hémophilie doit être étroitement impliquée dans la planification et la prise en charge des soins spécialisés pour les personnes atteintes d'hémophilie présentant des comorbidités et des complications liées au vieillissement, afin d'encourager

une consultation ouverte et un accord sur les soins à mettre en œuvre.

- Les patients âgés atteints d'hémophilie doivent être pris en charge de la même manière que les personnes âgées dans la population générale, à l'exception de la nécessaire correction de l'hémostase avec des concentrés de facteur de coagulation<sup>50</sup>.
- Les services spécialisés doivent être qualifiés dans la prise en charge des saignements et des besoins spécifiques des personnes atteintes d'hémophilie<sup>8</sup>.
- Voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Enjeux médicaux dans la population âgée.

### Prise en charge des infections transfusionnelles

- Par le passé, les infections transmises par transfusion, notamment celles dues aux virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C, ont constitué des complications majeures dans le traitement de l'hémophilie.
- Il est absolument impératif de veiller à ce que les traitements avec facteur de remplacement administrés fassent l'objet d'un contrôle minutieux et que tout virus soit inactivé afin d'éviter tout risque de transmission virale.
- Étant donné l'efficacité des traitements antiviraux actuels pour les deux affections susmentionnées et bien que la prise en charge de ces affections ne fasse pas l'objet d'un traitement plus approfondi dans les présentes lignes directrices, il est important que les services pertinents soient accessibles à tous les patients atteints d'hémophilie qui en ont besoin<sup>57</sup>.

## 1.12 | Principe 12 : Évaluation des résultats

- Dans la prise en charge de l'hémophilie, l'évaluation des résultats correspond à l'utilisation d'outils spécifiques conçus pour suivre l'évolution de la maladie chez un patient et pour mesurer les conséquences de la pathologie et de son traitement (à savoir, l'efficacité du traitement hémostatique et les complications associées)<sup>33</sup>.
- Pour veiller à ce que toutes les répercussions de la maladie soient bien évaluées, il convient d'appliquer à l'évaluation des résultats le modèle de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé de l'OMS<sup>58,59</sup>.
- Il est nécessaire qu'une évaluation standardisée et validée des résultats de la prise en charge clinique de chaque patient soit réalisée afin d'estimer la qualité des soins fournis et aux fins de recherche ou de plaidoyer<sup>33</sup>.

- L'indicateur le plus important pour estimer l'efficacité du traitement hémostatique est la fréquence des saignements, notamment des hémorragies musculaires et articulaires. La fréquence des saignements est le critère principal pour définir le traitement et est également utilisée pour prévoir les résultats à long terme sur le plan musculo-squelettique<sup>6</sup>.
- En matière de traitement de l'hémophilie, les répercussions des saignements sur le système musculo-squelettique et les autres systèmes sont mesurées à plusieurs niveaux, notamment au niveau de la structure et des fonctions du corps, des activités et de la participation du patient. Tous ces paramètres peuvent être affectés par des facteurs contextuels, notamment des facteurs environnementaux, personnels et économiques<sup>33</sup>.
- Divers outils cliniques et d'imagerie sont utilisés pour évaluer l'état des articulations, ainsi que des groupes musculaires spécifiques. Les mesures des activités et de la participation du patient se font sous forme d'autodéclarations ou d'observations<sup>6,60</sup>.
- Le développement continu d'outils de mesure et d'évaluation spécifiques à l'hémophilie offre aux cliniciens et aux patients la possibilité de mieux comprendre et évaluer la nature des déficiences et des limitations fonctionnelles associées à cette pathologie<sup>8,60</sup>.
- Ces dernières années, les autorités sanitaires, notamment les instances chargées de l'évaluation des technologies de la santé, s'appuient de plus en plus sur les résultats communiqués par les patients pour évaluer les avantages des interventions sanitaires<sup>61</sup>.
- Malgré la disponibilité de nombreux outils d'évaluation, il reste à définir un ensemble de références permettant d'évaluer les résultats dans le domaine de l'hémophilie. Cet ensemble devrait de préférence s'appliquer aux réalités cliniques et culturelles de la prise en charge de l'hémophilie dans le monde entier<sup>12,13</sup>.
- Voir Chapitre 11 : Évaluation des résultats.

## Bibliographie

1. WHO Hereditary Diseases Programme. *Report of a Joint WHO/WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia*, Geneva, 26-28 March 1990. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60986>. Accessed January 14, 2020.
2. WHO Human Genetics Programme. *Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting*, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. London, UK: World Health Organization; 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed January 14, 2020.
3. World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. [https://www.who.int/whr/2003/en/whr03\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1). Accessed January 14, 2020.

4. Global Conference on Primary Health Care. *Global Conference on Primary Health Care: Declaration of Astana*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf>. Accessed January 14, 2020.
5. WHO Regional Office for Europe, Health Services Delivery Programme. *Integrated Care Models: An Overview (Working Document)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. <https://web-prod.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>. Accessed January 14, 2020.
6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
7. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000;6(3):131-134.
8. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
9. Council of Europe, Committee of Ministers. *Resolution CM/Res(2017)43 on Principles Concerning Haemophilia Therapies (Replacing Resolution CM/Res(2015)3)*. Council of Europe, Committee of Ministers: Strasbourg, France; 2017. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution\\_cm\\_res\\_2017\\_43\\_on\\_principles\\_concerning\\_haemophilia\\_therapies.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2017_43_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf). Accessed November 14, 2019.
10. Evatt B. *Guide to Developing a National Patient Registry*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1288.pdf>. Accessed November 14, 2019.
11. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, et al. The growing number of hemophilia registries: quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):492-501.
12. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
13. World Federation of Hemophilia. *World Bleeding Disorders Registry*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia website; 2019. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed October 22, 2019.
14. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*. 2019;24(1):39-48.
15. European Medicines Agency, Pharmacovigilance and Epidemiology and Regulatory and Science Management Departments. *Report on Haemophilia Registries—Workshop 8 June 2018*. London, UK: European Medicines Agency; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf). Accessed April 18, 2020.
16. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed November 14, 2019.
17. O'Mahony B. *Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1294.pdf>. Accessed October 24, 2019.
18. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
19. van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017;23(4):494-496.
20. World Federation of Hemophilia. *WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2019. <https://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>. Accessed September 25, 2019.
21. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40.
22. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2215-2227.
23. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):66.
24. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):21-29.
25. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
26. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
27. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
28. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
29. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
30. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
31. Pierce GF, Haffar A, Ampartzidis G, et al. First-year results of an expanded humanitarian aid programme for haemophilia in resource-constrained countries. *Haemophilia*. 2018;24(2):229-235.
32. Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):555-560.
33. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
34. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(3):e126-e131.
35. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
36. 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):784-793.
37. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
38. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):848-857.
39. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
40. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-398.
41. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016;22(4):499-506.
42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
43. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.

45. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
46. 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):223-228.
47. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
48. Osoli M, Donfield SM, Carlsson KS, et al. Joint comorbidities among Swedish carriers of haemophilia: a register-based cohort study over 22 years. *Haemophilia*. 2019;25(5):845-850.
49. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
50. 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-S52.
51. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
52. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016;53(1):35-39.
53. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
54. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
55. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv*. 2018;2(11):1325-1333.
56. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
57. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia*. 2017;23(2):180-181.
58. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. World Health Organization; 2001. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
59. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. New York, United States: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
60. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):184-192.
61. Porter I, Goncalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 2016;5(5):507-519.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

## 2 PRISE EN CHARGE GLOBALE DE L'HÉMOPHILIE

Elena Santagostino<sup>1</sup> | Alison Dougall<sup>2</sup> | Mathieu Jackson<sup>3</sup> | Kate Khair<sup>4</sup> | Richa Mohan<sup>5</sup> | Kim Chew<sup>6</sup> | Augustas Nedzinskas<sup>7</sup> | Margareth C. Ozelo<sup>8</sup> | H. Marijke van den Berg<sup>9</sup> | Glenn F. Pierce<sup>10</sup> | Alok Srivastava<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milan, Italie, et Sobi, Bâle, Suisse

<sup>2</sup>Special Care Dentistry Division of Child and Public Dental Health, School of Dental Science, Trinity College Dublin, Dublin Dental University Hospital, Dublin, Irlande

<sup>3</sup>Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>4</sup>Centre for Outcomes and Experience Research in Child Health, Illness and Disability Research Unit (ORCHID) et Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Royaume-Uni

<sup>5</sup>Empowering Minds Society for Research and Development, New Delhi, Inde

<sup>6</sup>Kuala Lumpur, Malaisie

<sup>7</sup>Ariogala, Lituanie

<sup>8</sup>INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, Campinas, SP, Brésil

<sup>9</sup>PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, Pays-Bas

<sup>10</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>11</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle .**

### 2.1 | Introduction

- L'hémophilie est un trouble congénital rare de la coagulation lié au chromosome X, caractérisé par un déficit en facteur VIII (FVIII), appelé hémophilie A, ou en facteur IX (FIX), appelé hémophilie B. Les déficits en facteur sont le résultat de variantes pathogènes dans les gènes *F8* et *F9* du facteur de coagulation.
- Sur la base des données figurant dans les registres nationaux de patients les plus fiables disponibles et des sondages mondiaux annuels de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH), les meilleures estimations de la prévalence de l'hémophilie indiquent que le nombre escompté d'hommes atteints d'hémophilie dans le monde s'élève à 1 125 000, la majorité n'étant pas diagnostiqués, notamment 418 000 hommes environ atteints d'hémophilie sévère<sup>1</sup>.

#### Hémophilie A et B

- L'hémophilie A est beaucoup plus fréquente que l'hémophilie B. L'hémophilie A représente 80 à 85 % de tous les cas d'hémophilie ; l'hémophilie B représente 15 à 20 % de tous les cas d'hémophilie. La prévalence est

estimée à 17,1 cas pour 100 000 hommes pour toutes les formes d'hémophilie A (6,0 cas pour la forme sévère) et à 3,8 cas pour 100 000 hommes pour toutes les formes d'hémophilie B (1,1 cas pour la forme sévère)<sup>1</sup>. La prévalence à la naissance est estimée à 24,6 cas pour 100 000 hommes pour toutes les formes d'hémophilie A (9,5 cas pour la forme sévère) et à 5,0 cas pour 100 000 hommes pour toutes les formes d'hémophilie B (1,5 cas pour la forme sévère)<sup>1</sup>.

- L'hémophilie est généralement héritée par un chromosome X présentant une mutation du gène *F8* ou *F9*. Cependant, les gènes *F8* et *F9* sont tous deux sujets à de nouvelles mutations, et environ 30 % de tous les cas résultent de variations génétiques spontanées. Des études prospectives indiquent que plus de 50 % des personnes chez qui l'on vient de diagnostiquer une hémophilie sévère n'ont aucun antécédent familial d'hémophilie<sup>2,3</sup>.
- L'hémophilie ne touche généralement que les hommes qui héritent d'un chromosome X maternel affecté. Les femmes atteintes d'hémophilie (FVIII ou FIX < 40 UI/dl) sont rares ; dans ce cas, les deux chromosomes X sont affectés ou l'un est affecté et l'autre inactivé. Une femme dont l'un des chromosomes X est affecté est dite porteuse de l'hémophilie<sup>4</sup>.
- Les hémorragies, les complications musculo-squelettiques et autres séquelles de l'hémophilie surviennent généralement chez les hommes hémophiles, mais peuvent également survenir chez certaines des porteuses. Le taux de facteur pouvant être normal ou varier chez les porteuses, les

symptômes et les complications en lien avec l'hémophilie sont, par conséquent, moins fréquents et sont souvent négligés et sous-diagnostiqués ; les saignements articulaires chez les porteuses restent souvent méconnus, ce qui entraîne de moins bons résultats articulaires faute de diagnostic. Il est nécessaire d'améliorer ce diagnostic et de prendre en charge les problèmes hémorragiques chez les porteuses (voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Porteuses).

### Diagnostic clinique

- L'hémophilie doit être envisagée chez les personnes présentant l'un des symptômes suivants :
  - ecchymoses faciles ;
  - saignements « spontanés » (à savoir, saignements sans raison apparente), notamment dans les articulations, les muscles et les tissus mous ;
  - saignements excessifs à la suite d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale.
- Les symptômes précoces de saignements articulaires chez de jeunes enfants sont un indicateur clé d'une hémophilie sévère<sup>5</sup> (voir aussi « Manifestations hémorragiques », plus bas).
- En cas de suspicion d'hémophilie, le clinicien doit établir les antécédents hémorragiques du patient et les antécédents familiaux de saignements anormaux ou inexplicables subis par la fratrie ou par les membres de sexe masculin de sa famille maternelle (à savoir, son cousin maternel, son oncle ou son grand-père) pour évaluer les schémas de transmission et aider au diagnostic.
- Il est indispensable de procéder à un diagnostic précis de l'hémophilie pour fournir une prise en charge appropriée. Un diagnostic définitif de l'hémophilie est fondé sur un dosage de facteur visant à démontrer une déficience en facteur VIII ou IX.
- Voir Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire et Chapitre 4 : Évaluation génétique.

### Manifestations hémorragiques

- Le phénotype caractéristique de l'hémophilie est la tendance au saignement. La sévérité des manifestations hémorragiques est en corrélation avec le degré du déficit en facteur de coagulation (voir tableau 2-1).
- Les personnes atteintes d'hémophilie mineure n'ont pas nécessairement de problèmes hémorragiques inhabituels ou prolongés jusqu'à ce qu'elles subissent un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
- Les personnes atteintes d'hémophilie sévère présentent le plus souvent des saignements dans les articulations, les muscles et les organes internes (voir tableaux 2-2 et 2-3).
- Chez les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans atteints d'hémophilie sévère, les types d'hémorragies les plus courants sont<sup>6,7</sup> :
  - saignements des tissus mous et intramusculaires ;
  - saignements associés à une procédure médicale (par exemple, ponction veineuse, pose d'un cathéter central, circoncision, piqûre au talon pour test néonatal) ;
  - saignements muco-cutanés (par exemple, dans la bouche, le nez) ;
  - saignements extracrâniens.
- Certains types de saignements peuvent mettre la vie du patient en danger et nécessitent un traitement et une prise en charge médicale immédiats.
- Voir tableau 2-2 et Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières.

### Éducation des patients et des aidants

- Les personnes atteintes d'hémophilie, leur famille et leurs principaux aidants doivent bénéficier d'une formation complète sur la prise en charge de l'hémophilie, notamment sur la prévention et le traitement des saignements, la gestion des complications musculo-squelettiques, ainsi qu'une formation sur les compétences essentielles pour l'autogestion, notamment la reconnaissance des saignements,

**TABLEAU 2-1** Corrélation entre la gravité du saignement et le taux de facteur de coagulation<sup>8</sup>

Gravité	Taux de facteur de coagulation	Épisodes hémorragiques
<b>Sévère</b>	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) ou < 1 % du taux normal	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles, principalement en l'absence de cause hémorragique identifiable
<b>Modérée</b>	1 à 5 UI/dl (0,01 à 0,05 UI/ml) ou 1 à 5 % du taux normal	Saignement spontané occasionnel ; saignement prolongé lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale
<b>Mineure</b>	5 à 40 UI/dl (0,05 à 0,40 UI/ml) ou 5 à < 40 % du taux normal	Hémorragie lors d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale ; saignement spontané rare

l'autotraitement, la tenue d'un carnet de santé, les soins dentaires et la gestion des risques<sup>10,11</sup> (voir 2.5 Traitement à domicile – Autogestion, plus bas).

## 2.2 | Prise en charge globale

- La prise en charge globale implique la dispensation de services médicaux pluridisciplinaires pour poser un diagnostic, traiter et prendre en charge la pathologie et ses complications. Ces services sont généralement dispensés par un centre de traitement de l'hémophilie ou un centre de traitement intégré de l'hémophilie, comme décrit au Chapitre 1 : Principes des soins – Principe 1 : Coordination nationale et offre de soins dans le domaine de l'hémophilie. La prise en charge globale doit veiller au bon état de santé physique, au bien-être psychosocial et à une bonne qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie et permettre de réduire la morbidité et la mortalité<sup>11-13</sup>. Cette prise en charge englobe également la famille, notamment le diagnostic et la prise en charge des porteuses<sup>11,14</sup>.

### Principales composantes d'une prise en charge globale

- L'hémophilie est une maladie héréditaire rare, complexe à diagnostiquer et à prendre en charge. Une prise en charge optimale, notamment pour les personnes atteintes de la forme sévère, va bien au-delà du traitement des saignements aigus.
- En matière de traitement et d'offre de soins en hémophilie, les priorités sont les suivantes<sup>10,11</sup> :
  - prévention des saignements et des lésions articulaires ;
  - prise en charge rapide des épisodes hémorragiques, notamment kinésithérapie et réadaptation après des saignements articulaires ;
  - gestion de la douleur ;
  - prise en charge des complications musculo-squelettiques ;
  - prévention et prise en charge des inhibiteurs ;
  - gestion des comorbidités ;
  - soins dentaires ;
  - évaluation de la qualité de vie et soutien psychosocial ;
  - conseil et diagnostic génétiques ;
  - éducation et soutien des patients et des aidants.
- Les soins d'urgence doivent être disponibles à tout moment, avec les services et ressources essentiels comme suit<sup>10,11</sup> :

**TABLEAU 2-2 Sites de saignement chez les personnes atteintes d'hémophilie<sup>9</sup>**

<b>Grave</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• articulations (hémarthrose)</li> <li>• muscles, notamment les loges profondes (muscle ilio-psoas, mollet et avant-bras)</li> <li>• membranes muqueuses dans la bouche, la gencive, le nez et les voies génito-urinaires</li> </ul>
<b>Risque vital</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intracrânien</li> <li>• cou/gorge</li> <li>• gastro-intestinal</li> </ul>

**TABLEAU 2-3 Fréquence approximative des différents sites de saignement**

Site de saignement	Fréquence approximative
Articulations	70 à 80 %
<ul style="list-style-type: none"> <li>• fréquence plus élevée dans les articulations de type charnière : chevilles, genoux, coudes</li> <li>• fréquence moins élevée dans les articulations de type pivot : épaules, poignets, hanches</li> </ul>	
Muscles	10 à 20 %
Autres saignements majeurs	5 à 10 %
Système nerveux central	< 5 %

- services d'analyse de la coagulation en laboratoire ayant la capacité d'effectuer des dosages de facteurs de coagulation et un dépistage des inhibiteurs exact et précis ;
- mise à disposition de concentrés de facteur de coagulation (CFC), dérivés du plasma et ayant fait l'objet d'une inactivation virale ou recombinants, ainsi que d'agents hémostatiques comme la desmopressine (DDAVP) et d'agents antifibrinolytiques (acide tranexamique ou acide epsilon-aminocaproïque), lorsqu'ils sont disponibles ;
- mise à disposition de composants sanguins sûrs, comme du plasma frais congelé et du cryoprécipité, s'ils ont été correctement sélectionnés, testés et/ou viralement inactivés lorsque les concentrés de facteur de coagulation ne sont pas disponibles ;
- pose de plâtres et/ou d'attelles et mise à disposition d'aides à la mobilité/au soutien, selon que de besoin.
- Voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques.

## Équipe responsable de la prise en charge globale

- Conformément aux protocoles et aux pratiques acceptés, ainsi qu'aux normes nationales de soins, si elles existent, mieux vaut disposer d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé ayant une expérience et une expertise dans le domaine de l'hémophilie pour répondre aux besoins très variés des personnes atteintes d'hémophilie et de leur famille<sup>10,15,16</sup>.

## Processus décisionnel et partenariat patient/professionnel de santé

- Les personnes atteintes d'hémophilie sont considérées comme des membres à part entière de l'équipe responsable de la prise en charge globale. En effet, grâce à l'autogestion quotidienne, elles acquièrent une véritable expertise et sont partie intégrante de leur propre prise en charge.
- Il est important d'impliquer les patients (et leurs parents/aidants) dans le processus décisionnel, d'intégrer leurs préférences, leurs valeurs et leurs expériences personnelles<sup>17</sup> et d'obtenir leur accord sur les protocoles thérapeutiques à court et à long terme. Toutes les parties doivent s'engager dans un processus décisionnel véritablement partagé grâce à un dialogue ouvert et pédagogique sur les options thérapeutiques disponibles et les résultats escomptés, notamment les recommandations figurant dans les lignes directrices et fondées sur des éléments probants, les bénéfices et les risques des différentes options, et les éventuelles préoccupations exprimées par le patient et les aidants<sup>18</sup>. Toutes les parties doivent travailler ensemble pour élaborer et actualiser régulièrement le protocole de prise en charge individualisée que le patient/l'aidant peut à tout moment consulter et partager avec toute personne susceptible d'être impliquée dans les soins.
- Les patients jouent un rôle de plus en plus actif au sein de l'équipe responsable de la prise en charge globale ; ce sont des membres à part entière qui s'impliquent également dans le domaine de la recherche, de l'éducation thérapeutique et de la formation des étudiants, ce qui constitue une véritable reconnaissance de leur connaissance et de leur expertise individuelle<sup>17</sup>.

## Équipe pluridisciplinaire

- L'équipe de base est généralement composée d'un directeur médical, d'un infirmier coordonnateur, d'un kinésithérapeute, d'un spécialiste des techniques de laboratoire et d'un conseiller psychosocial, tous ayant suivi une formation spécifique dans le domaine de l'hémophilie.

- Le directeur médical (normalement un hématologue pour enfants et/ou pour adultes ou un médecin ayant une formation et une expertise dans la prise en charge de l'hémophilie et des autres troubles de la coagulation) supervise la prise en charge des patients, notamment en prescrivant des dosages en laboratoire, des traitements et en assurant le suivi de l'état de santé et des besoins des patients.
- L'infirmier coordonnateur doit être formé à la prise en charge des patients atteints d'un trouble de la coagulation. Il coordonne l'offre de soins proposés par l'équipe pluridisciplinaire, forme les patients et leur famille, assure une formation, entre autres, relative au traitement à domicile, évalue l'état des patients et établit les soins d'urgence, le cas échéant.
- Le kinésithérapeute joue un rôle important dans l'éducation des personnes atteintes d'hémophilie et de leurs aidants. Il met en place des mesures de prévention, facilite le rétablissement fonctionnel complet après chaque épisode hémorragique et prodigue des conseils aux patients en matière de santé musculo-squelettique<sup>19</sup>. D'autres spécialistes en la matière (à savoir, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, spécialistes de la médecine physique et de la rééducation, rhumatologues, orthopédistes et chirurgiens orthopédiques) dispensent des traitements spécifiques pour certains troubles musculo-squelettiques précis.
- Le spécialiste des techniques de laboratoire effectue les examens sanguins spécialisés visant à établir le diagnostic et à surveiller l'efficacité d'un traitement, notamment les dosages de facteur, les bilans d'hémostase et le dépistage des inhibiteurs.
- Le conseiller psychosocial (de préférence un assistant social ou un psychologue) procède à l'évaluation de la situation psychosociale, conseille et, le cas échéant, oriente vers des services sociaux.
- Les rôles des membres de l'équipe de base peuvent varier d'un centre à l'autre, en fonction de la disponibilité et de l'expertise des membres du personnel, mais aussi de l'organisation des services du centre.
- L'équipe responsable de la prise en charge globale doit également intégrer un dentiste, ou tout du moins l'accès à des services dentaires dispensés par des dentistes ayant une expérience de l'hémophilie, ainsi que d'autres services spécialisés dans certaines problématiques sanitaires et sociales que les personnes atteintes d'hémophilie et les porteuses pourraient rencontrer, notamment :
  - spécialiste de la douleur chronique ;

- pharmacien ;
- généticien ;
- hépatologue ;
- spécialiste des maladies infectieuses ;
- immunologiste ;
- gynécologue/obstétricien ;
- conseiller en orientation professionnelle.
- Il est parfois nécessaire d'avoir recours à d'autres spécialistes médicaux pour traiter les comorbidités liées, entre autres, à l'âge et au mode de vie (voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Comorbidités).
- Il est indispensable de disposer de protocoles de prise en charge clinique afin de veiller à la continuité des soins en cas de modification de l'équipe responsable de la prise en charge globale<sup>10,15,16</sup>.
- Afin d'encourager l'expertise et l'expérience nécessaires dans le domaine de l'hémophilie, il convient de favoriser les programmes de mentorat et de bourses en vue d'attirer de nouveaux professionnels de santé dans le domaine et de renforcer les connaissances cliniques.

#### **RECOMMANDATION 2.2.1 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande une offre coordonnée de soins complets par une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé ayant une expertise et une expérience dans le domaine de l'hémophilie.**
- **REMARQUE : l'équipe responsable de la prise en charge globale devrait, au minimum, se composer d'un directeur médical, d'un infirmier coordonnateur, de spécialistes de la santé musculo-squelettique, d'un spécialiste des techniques de laboratoire, d'un expert du champ psychosocial, ainsi que du patient et de ses aidants. Les rôles des membres peuvent varier d'un centre à l'autre en fonction de la disponibilité et de l'expertise du personnel qualifié et de l'organisation des services au sein dudit centre. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.2.2 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande la mise à disposition et l'accessibilité des éléments suivants :**
  - **une prise en charge d'urgence 24 heures sur 24 ;**
  - **un laboratoire d'analyse de la coagulation capable de doser les facteurs de coagulation et de dépister les inhibiteurs ;**
  - **des concentrés de facteur de coagulation (CFC) appropriés, dérivés du plasma ou recombinants, ainsi que d'autres agents hémostatiques, comme**

- la desmopressine (DDAVP), l'émicizumab et des antifibrinolytiques ;**
- **des composants sanguins sûrs, comme le plasma congelé frais et le cryoprécipité correctement sélectionnés, testés et/ou viralement inactivés, en cas d'absence de concentrés de facteur de coagulation ;**
- **des plâtres et/ou des attelles pour immobiliser le membre et des aides à la mobilité/au soutien, selon que de besoin ;**
- **d'autres spécialistes afin de répondre à des problématiques sanitaires et sociales que certaines personnes pourraient rencontrer, selon que de besoin. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.2.3 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH suggère l'élaboration de programmes écrits de prise en charge clinique afin d'assurer la continuité des soins en cas de modification de l'équipe responsable de la prise en charge clinique. **BC****

#### **Fonctions d'un programme de prise en charge globale**

- Un programme de prise en charge globale vise à mettre en œuvre les principaux principes d'une offre de soins globale pour l'hémophilie. Les fonctions essentielles sont les suivantes :

##### *Coordination et dispensation de soins*

- Un programme de prise en charge globale permet de coordonner de manière centralisée les soins dispensés par les différents spécialistes de l'équipe pluridisciplinaire issus de plusieurs services, et de fournir des soins aux patients hospitalisés, aussi bien qu'en ambulatoire (consultations de suivi et autres), aux patients et à leur famille.
- Les personnes atteintes d'hémophilie doivent régulièrement faire l'objet d'un suivi et d'une évaluation de leur état de santé et de leurs conditions de vie. Il convient de procéder à au moins une évaluation par an ; les personnes atteintes d'une forme modérée ou mineure peuvent nécessiter un suivi moins fréquent<sup>20</sup>.
- La recommandation vers d'autres services (par exemple, chez un dentiste, un chirurgien, un gynécologue/obstétricien), comprenant la transmission du protocole de prise en charge à l'ensemble des professionnels de santé, est intégrée dans ledit programme, ce qui permet aux patients de bénéficier d'une prise en charge optimale de la part de spécialistes ayant une expertise appropriée en matière d'hémophilie.

La planification et la coordination des procédures doivent impliquer les patients et les aidants, en consultation avec l'ensemble des spécialistes pertinents (par exemple, pour une intervention chirurgicale, l'anesthésiste, le chirurgien et le personnel de l'équipe chirurgicale, notamment le personnel infirmier)<sup>20-22</sup>.

- Il est essentiel de collaborer en permanence avec les patients et les aidants afin d'élaborer, de contrôler et d'affiner le programme de prise en charge globale.

#### **RECOMMANDATION 2.2.4 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande un examen de contrôle pluridisciplinaire comprenant une évaluation hématologique, musculo-squelettique et de la qualité de vie par les membres de l'équipe responsable de la prise en charge globale, au moins une fois par an (tous les six mois pour les enfants).**
- **REMARQUE : les centres de plus petite taille et les médecins généralistes peuvent dispenser des soins primaires et prendre en charge certaines des complications de l'hémophilie, en collaboration étroite avec le centre de traitement intégré de l'hémophilie, notamment pour les patients éloignés du centre de traitement le plus proche. **BC****

#### *Registre de patients et collecte de données*

- Le programme de prise en charge globale facilite la collecte centralisée des données relatives au patient concernant les sites de saignement, les types et les doses de traitement administré, les complications liées au traitement, ainsi que l'évaluation des résultats à long terme, entre autres, sur le plan musculo-squelettique, tout comme les résultats signalés par les patients (par exemple, activités en lien avec les saignements, douleurs aiguës et chroniques, absentéisme scolaire et professionnel, incidence de l'hémophilie sur les activités quotidiennes). Le Registre mondial des troubles de la coagulation (RMTC) de la FMH est une plateforme en ligne utilisée par les centres de traitement de l'hémophilie du monde entier pour collecter des données et suivre ainsi les résultats des patients et orienter la pratique clinique<sup>23</sup>.
- Les dossiers des patients doivent être renseignés, conformément aux réglementations nationales relatives à la confidentialité des données, de préférence dans un registre informatisé des patients régulièrement mis à jour par le personnel clinique désigné à cet effet, avec la participation directe ou indirecte des patients.
- La collecte systématique des données sert également à faciliter le contrôle des services fournis par le centre de traitement de l'hémophilie en vue d'améliorer l'offre de

soins et d'aider le patient à mieux gérer sa pathologie et sa santé.

- Voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge, Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques et Chapitre 11 : Évaluation des résultats.

#### **RECOMMANDATION 2.2.5 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande la collecte systématique des données dans des registres de patients, dans la mesure du possible, afin de constater l'allocation des ressources, soutenir l'amélioration de l'offre de soins et promouvoir la collaboration entre les centres par le partage de données et la recherche. **BC****

#### *Recherche clinique*

- Il convient de mener, dans la mesure du possible, des recherches fondamentales et cliniques sur l'hémophilie. Dans la mesure où le nombre de patients atteints d'hémophilie suivis dans un centre peut être restreint, il est préférable que la recherche clinique se fasse sur plusieurs centres à l'échelle nationale, en lien avec les associations de patients, notamment les organisations nationales membres (ONM) de la FMH.

#### *Soutien et éducation des patients et des aidants*

- Des formations d'éducation au traitement à domicile doivent être offertes, si elles existent, et devraient de préférence inclure la question de l'adhésion au traitement.
- Un soutien continu devrait être apporté aux familles et aux aidants, notamment en identifiant des ressources et/ou en élaborant des stratégies pour leur permettre de s'adapter à la vie avec l'hémophilie.
- Les patients et leur famille peuvent être confrontés à certains obstacles dans la vie quotidienne, en particulier ceux liés à la gestion des hémorragies, notamment :
  - les changements associés aux différents stades de croissance et de développement (dont l'adolescence et le vieillissement) ;
  - l'adhésion à un protocole médical complexe qui nécessite de fréquentes injections par voie intraveineuse tout en devant répondre à d'autres besoins familiaux concurrents<sup>24</sup> ;
  - les problèmes liés à la scolarité et/ou à l'emploi ;
  - les problèmes psychosociaux et de santé mentale ;
  - les problèmes de saignement et les questions de procréation chez les porteuses.
- Un programme de prise en charge globale, élaboré en collaboration avec les associations de patients, contribue

à promouvoir et/ou à faciliter les groupes de soutien aux hémophiles, les ateliers de formation et les activités de loisirs, comme les colonies de vacances.

- Voir 2.5 Traitement à domicile et 2.8 Transition du service pédiatrique au service des adultes, plus bas, et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge.

#### **RECOMMANDATION 2.2.6 :**

- **La FMH recommande qu'une formation adéquate soit offerte aux personnes atteintes d'hémophilie, aux membres de leur famille et aux aidants afin de parvenir à une autogestion et à une compréhension suffisante de la maladie permettant de prévenir les hémorragies et les complications connexes, ainsi que de prévoir chaque étape de la vie. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.2.7 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande de promouvoir et/ou de faciliter les activités de formation et de loisirs, en collaboration avec les associations de patients, afin de donner à ces derniers l'occasion de développer de nouveaux centres d'intérêt et de nouvelles capacités, et d'étoffer leur réseau de soutien avec différents membres de la communauté hémophile. **BC****

### **2.3 | Exercice et activité physique**

- L'activité physique est importante pour promouvoir un développement neuromusculaire normal et une bonne condition physique<sup>19</sup>.
- Les personnes atteintes d'hémophilie peuvent présenter un risque accru de faible densité osseuse par rapport à la population générale, en raison des facteurs de risque, notamment la sévérité de l'hémophilie, l'arthropathie hémophilique, ainsi que l'immobilité qui en résulte<sup>25</sup>. Pour favoriser la santé osseuse, il convient de promouvoir, entre autres, la prévention des hémarthroses, l'exercice régulier et un apport adéquat en vitamine D et en calcium<sup>26,27</sup>.
- Pour les personnes atteintes d'un dysfonctionnement musculo-squelettique important, il convient d'encourager les activités impliquant la mise en charge favorisant le développement et le maintien d'une bonne densité osseuse, sous réserve des capacités articulaires du patient<sup>26</sup>.
- Le choix des activités doit refléter les préférences/intérêts du patient, sa condition physique et ses capacités, le contexte local et les ressources disponibles.

- Les sports sans contact tels que la natation, la marche, le jogging, le golf, le badminton, le tir à l'arc, le cyclisme, l'aviron, la voile et le tennis de table doivent être encouragés.
- Les sports de contact et de collision tels que le football, le hockey, le rugby, la boxe et la lutte, et les activités à grande vitesse telles que les courses de moto-cross et le ski sont déconseillés en raison du risque d'engager le pronostic vital, à moins que la personne ne soit sous prophylaxie adéquate pour la protéger lors de telles activités et qu'elle soit bien informée des risques potentiels.
- Les personnes atteintes d'hémophilie doivent porter un protège-dents sur mesure pour tous les sports de contact afin de prévenir les traumatismes et les blessures aux dents et aux tissus mous de la bouche<sup>28</sup>.
- Les programmes de sports organisés devraient être encouragés par rapport aux activités sportives non structurées où l'équipement de protection et la supervision peuvent faire défaut.
- Idéalement, les personnes atteintes d'hémophilie (ou leurs proches) devraient consulter un kinésithérapeute avant de s'engager dans de nouveaux sports et de nouvelles activités physiques pour discuter de leur pertinence, de l'équipement de protection requis, de la prophylaxie (couverture de facteur et autres mesures) et des aptitudes physiques requises avant de commencer l'activité. Cela est particulièrement important en cas d'hémorragie dans une articulation qui saigne de façon récurrente (appelée articulation cible)<sup>29</sup>.
- Il est important d'éduquer en permanence les patients/aidants sur les implications physiques d'une activité donnée en relation avec l'hémophilie (à savoir, la flexion des articulations, les traumatismes articulaires ou musculaires) afin qu'ils puissent faire des choix éclairés, adapter leur autogestion en conséquence et gérer de manière responsable leur façon de pratiquer des sports et des activités physiques.
- Les articulations cibles peuvent être protégées à l'aide d'appareils orthopédiques ou d'attelles pendant l'activité physique, en particulier en l'absence de couverture par facteur<sup>30,31</sup>.
- Voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières et Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques.

#### **RECOMMANDATION 2.3.1 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande de promouvoir une activité physique régulière et une bonne condition physique, en accordant une attention particulière à la préservation de la santé osseuse, au renforcement musculaire, à la coordination, aux capacités fonctionnelles, à un poids corporel équilibré et à une bonne estime de soi. **BC****

**RECOMMANDATION 2.3.2 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande la promotion de sports sans contact. Les sports de contact et de collision et les activités à grande vitesse doivent être évités, à moins que la personne ne suive un régime prophylactique adéquat pour couvrir de telles activités et qu'elle soit correctement informée des risques potentiels et des autres mesures de protection nécessaires.**
- **REMARQUE : le choix des activités sportives doit tenir compte de la condition physique et des capacités de l'individu, de ses préférences et centres d'intérêt, des coutumes locales et des ressources disponibles. **BC****

**RECOMMANDATION 2.3.3 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande de consulter un kinésithérapeute ou un autre spécialiste de l'appareil locomoteur avant de s'engager dans des sports et des activités physiques afin de discuter de leur pertinence par rapport à l'état de la personne et de ses besoins spécifiques en matière de capacités physiques et/ou d'équipement de protection. **BC****

**2.4 | Prise en charge complémentaire**

- Les traitements complémentaires sont importants dans la prise en charge des saignements, en particulier lorsque les traitements par facteur de coagulation et les agents hémostatiques sont limités (ou indisponibles), et peuvent permettre de réduire les volumes de médicaments nécessaires.
- Les mesures de premiers soins, également appelées « petits moyens », sont un élément clé de la gestion des traitements complémentaires. Outre les concentrés de facteur de coagulation qui visent à augmenter les niveaux de facteur (ou la desmopressine dans le cas de l'hémophilie A mineure), les principes PRICE (protection, repos, glace, compression et élévation), qui font appel aux notions de repos, de pose de glace, de compression et d'élévation pour les blessures, peuvent être utilisés pour les saignements articulaires et musculaires. Il existe une autre approche, POLICE (protection, charge optimale, glace, compression et élévation), qui remplace « repos » par « charge optimale » afin de mettre l'accent sur la nécessité d'équilibrer le repos par une mobilisation précoce et une mise en charge progressive et d'éviter ainsi les complications associées à l'immobilisation<sup>32</sup>. Il est important d'examiner la pertinence de chacune de ces mesures en fonction de la situation.
- Ces dernières années, l'application de glace a fait l'objet d'une controverse, certains pensant qu'elle permet de soulager la douleur aiguë due aux saignements articulaires et de réduire le flux sanguin vers les tissus lésés<sup>33</sup>. Une étude indique que l'effet refroidissant pourrait interférer avec la coagulation et ralentir le processus d'hémostase<sup>34</sup>. Toutefois, d'autres estiment que le soulagement de la douleur grâce à la glace, notamment en cas de douleur aiguë et chronique, ainsi qu'en cas d'absence d'accès aux différents médicaments antihémophiliques, constitue souvent la seule option « thérapeutique »<sup>35-37</sup>.
- Voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Hémorragies articulaires – Soins complémentaires.
- La kinésithérapie et la réadaptation sont particulièrement importantes pour améliorer les capacités fonctionnelles et favoriser le rétablissement pour les personnes ayant eu des saignements musculo-squelettiques et pour celles souffrant d'une arthropathie hémophilique établie<sup>38,39</sup>.
- Voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Hémorragies articulaires – Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle et Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques – Arthropathie hémophilique – Traitement de l'arthropathie hémophilique chronique.
- Les médicaments antifibrinolytiques sont efficaces comme traitement d'appoint pour les saignements des muqueuses et les procédures dentaires invasives (voir 2.7 Soins et prise en charge dentaires, plus bas, et Chapitre 5 : Agents hémostatiques – Autres options pharmacologiques).
- Certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent être utilisés pour traiter l'inflammation des articulations après un saignement aigu et l'arthrite chronique<sup>40</sup> (voir 2.6 Prise en charge de la douleur, plus bas).
- Des techniques complémentaires de gestion de la douleur (par exemple, méditation, distraction, pleine conscience ou musicothérapie) peuvent également être utiles aux personnes atteintes d'arthropathie hémophilique chronique (voir 2.6 Prise en charge de la douleur, plus bas).

**RECOMMANDATION 2.4.1 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie présentant une hémorragie musculaire ou articulaire, la FMH recommande d'appliquer, outre des mesures visant à augmenter le taux de facteur, les principes PRICE (protection, repos, glace, compression et élévation). **BC****

**RECOMMANDATION 2.4.2 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie en cours de rétablissement à la suite d'une hémorragie musculaire ou articulaire, la FMH recommande la reprise progressive**

**des activités physiques sous la supervision d'un kinésithérapeute ayant une expérience de l'hémophilie afin d'évaluer le retour à un développement moteur et une coordination normale.**

- **REMARQUE : s'agissant des enfants atteints d'hémophilie se rétablissant d'une hémorragie musculaire ou articulaire, le kinésithérapeute et la famille doivent rester en contact étroit pour discuter et décider des sports et des activités appropriés pour la rééducation progressive de l'enfant. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.4.3 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie présentant une arthropathie hémophilique établie ou qui se sont rétablies à la suite d'une hémorragie musculo-squelettique, la FMH recommande la mise en œuvre d'activités de kinésithérapie et de rééducation. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.4.4 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande l'utilisation de médicaments antifibrinolytiques (par exemple, acide tranexamique, acide epsilon-aminocaproïque), seule ou en traitement d'appoint, notamment pour contrôler le saignement des muqueuses et en cas de procédures dentaires invasives. **BC****

## **2.5 | Traitement à domicile**

- Le traitement à domicile donne aux personnes atteintes d'hémophilie un accès immédiat aux concentrés de facteur de coagulation, à d'autres traitements de la coagulation et à des agents hémostatiques (par exemple, emicizumab, desmopressine, antifibrinolytiques). Il permet donc un traitement précoce optimal, entraînant une réduction de la douleur, des incapacités et d'une invalidité à long terme, et une diminution significative des taux d'hospitalisation en raison de complications liées aux saignements de l'hémophilie, notamment chez les personnes sous prophylaxie par rapport à un traitement ponctuel<sup>41-43</sup>.
- Grâce au traitement à domicile, les personnes atteintes d'hémophilie bénéficient également d'une meilleure qualité de vie. L'absentéisme scolaire/professionnel diminue de façon significative, il est possible de participer en toute sécurité à une plus grande variété de sports et d'activités physiques, le parcours professionnel est plus stable et voyager devient beaucoup plus facile<sup>44</sup>.
- Le traitement à domicile doit être étroitement supervisé par l'équipe responsable de la prise en charge globale et

ne doit être mis en œuvre qu'après une phase d'éducation et de formation du patient/des aidants<sup>41,42</sup>.

- L'éducation thérapeutique devrait se concentrer sur l'acquisition de connaissances essentielles sur l'hémophilie et les fondamentaux du traitement à domicile, notamment :
  - la reconnaissance des saignements et des complications courantes ;
  - les mesures de premiers soins, également appelées « petits moyens » ;
  - le calcul de la dose ;
  - le stockage, la préparation et l'administration des CFC et/ou d'autres médicaments ;
  - les règles d'asepsie ;
  - la ponction veineuse (ou l'accès par un cathéter veineux central) et l'autoperfusion ou autotraitement ;
  - la tenue du carnet de santé ;
  - le stockage et l'élimination appropriés des aiguilles/épicroaniennes ;
  - les mesures à prendre pour tout matériel utilisé souillé de sang.
- Il est utile d'assurer une formation certifiante au patient/à l'aidant sur le traitement à domicile afin de veiller à ce qu'il soit prêt au moment où le traitement à domicile sera démarré.
- Lors des consultations de suivi, il convient de vérifier régulièrement, avec les patients et leur famille, l'adhésion au traitement, le degré de connaissances et la compréhension du traitement prophylactique et du traitement ponctuel, les techniques de perfusion et la tenue du carnet de santé.
- Voir aussi « Autogestion », plus bas.

### **Traitement avec facteur de remplacement**

- Le traitement à domicile à l'aide de concentrés de facteur de coagulation devrait, de préférence, être réalisé avec des produits sûrs et facilement reconstituables. Les concentrés de facteur de coagulation peuvent être, selon le produit, conservés à température ambiante ou au réfrigérateur. Les personnes atteintes d'hémophilie doivent maîtriser l'autoperfusion afin de réduire le temps consacré au traitement et avoir un meilleur capital articulaire<sup>45</sup>.
- Le traitement à domicile avec des concentrés de facteur de coagulation peut être commencé chez de jeunes enfants ayant un accès veineux adéquat et grâce à des aidants motivés ayant suivi une formation complète. Les enfants plus âgés et les adolescents peuvent apprendre à s'autoperfuser avec l'aide de l'infirmier coordonnateur en hémophilie (ou de l'infirmier libéral qui vient à domicile, le cas échéant) et le soutien de l'entourage.

- Voir « Autogestion », plus bas, et Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie.

### Nouveaux traitements de la coagulation

- Le recours à de nouveaux traitements innovants proposant différentes voies d'administration nécessite une éducation, une formation et une supervision soigneusement planifiées des patients/aidants, notamment une formation spécifique pour ceux qui passent d'un type de traitement à un autre (par exemple, d'un traitement avec facteur de remplacement administré par voie intraveineuse à l'émicizumab, traitement sans facteur de remplacement administré par voie sous-cutanée).
- Les patients et leurs aidants doivent comprendre les différences, les avantages et les risques associés à un traitement particulier. Il est important de leur apprendre à assurer le suivi de leur traitement et de ses effets, à déterminer le moment où il convient de contacter le médecin et/ou le centre de traitement de l'hémophilie (par exemple, en cas d'hémorragie, d'intervention chirurgicale).

### Emicizumab

- Les personnes atteintes d'hémophilie A sous prophylaxie avec l'émicizumab peuvent commencer à se traiter à domicile, après avoir été formées à la technique de l'injection par voie sous-cutanée<sup>46</sup>.
- L'émicizumab et les traitements sans facteur en cours de développement diffèrent des prophylaxies classiques, car ils ne remplacent pas le facteur de coagulation manquant. Ils sont administrés par voie sous-cutanée, et, dans certains cas, peuvent être administrés à une fréquence moindre, une ou deux fois par mois<sup>47</sup>. En outre, contrairement aux traitements avec facteur de remplacement, de tels traitements sont dissociés des taux maximaux et des taux résiduels illustrant la courbe de protection.
- L'administration par voie sous-cutanée de l'émicizumab permet un démarrage plus facile de la prophylaxie chez l'enfant, dès le plus jeune âge, et sans avoir recours à un dispositif d'accès veineux central. L'émicizumab permet d'initier la prophylaxie à la naissance pour protéger les nouveau-nés et les nourrissons chez qui l'on vient de diagnostiquer une hémophilie A sévère ; toutefois, il convient de poursuivre les recherches sur les enfants de moins de 12 mois<sup>48</sup>.
- L'émicizumab n'est pas destiné à traiter des épisodes hémorragiques aigus. Les saignements intercurrents sont traités par l'administration de concentrés de facteur de coagulation (ou d'agents de contournement dans le cas des patients avec inhibiteurs) visant à rééquilibrer l'hémostase.

La prudence s'impose lors du traitement des saignements intercurrents chez les patients sous emicizumab, à qui des concentrés de complexe de prothrombine activé (aPCC) ont été administrés, dans la mesure où certains d'entre eux ont développé une thromboembolie veineuse ou une microangiopathie thrombotique<sup>49</sup>. Veuillez consulter les notices individuelles des médicaments pour les précautions d'emploi et les conseils relatifs à la gestion des risques.

- Voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques, Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie et Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation.

### Autogestion

- L'autogestion met l'accent sur l'autonomie du patient. Par autogestion, on entend la capacité du patient à acquérir les compétences et les connaissances nécessaires pour être en mesure, d'une part, de gérer les soins de façon autonome et, d'autre part, d'appliquer ces connaissances dans sa vie quotidienne, afin de maintenir une bonne condition physique et psychologique<sup>45</sup>. S'agissant des personnes atteintes d'hémophilie, l'autogestion implique une connaissance concrète des mécanismes de saignement et des stratégies de traitement (quand et comment traiter, et quelle dose administrer)<sup>45</sup>.
- Pour les personnes atteintes d'hémophilie, les principales compétences requises en matière d'autogestion sont les suivantes<sup>45</sup> :
  - reconnaissance des saignements ;
  - compétences en matière d'autoperfusion/ autotraitement ;
  - autogestion des soins (à savoir, nutrition et activité physique) et gestion des médicaments (à savoir, tenue du carnet de santé, mise en œuvre des protocoles thérapeutiques, stockage, reconstitution et administration des médicaments) ;
  - gestion de la douleur ; et
  - gestion des risques et conceptualisation du traitement préventif.
- La connaissance des traitements complémentaires appropriés (par exemple, antifibrinolytiques, antalgiques) et des mesures complémentaires (par exemple, principes PRICE) est également importante pour l'autogestion.
- Voir 2.3 Exercice et activité physique, 2.4 Prise en charge complémentaire et 2.5 Traitement à domicile, plus haut, ainsi que 2.6 Prise en charge de la douleur, plus bas.

### Reconnaître un saignement

- Reconnaître un saignement, notamment dans les articulations et les muscles, est une composante essentielle

de l'autogestion, l'objectif étant de traiter rapidement et de réduire ainsi les effets à court et à long terme du saignement. En matière d'hémophilie, le fait de jouer la montre avant de traiter un potentiel saignement ou de rater une injection peut entraîner l'apparition et l'amplification des symptômes hémorragiques, qui non seulement sont douloureux, mais finissent par endommager les articulations.

- Il est important que les membres de la famille et les aidants soient capables de reconnaître les signes subtils d'un saignement chez les jeunes enfants hémophiles ; chez les nourrissons et les jeunes enfants, la prise d'une position antalgique, à savoir la réticence à utiliser un membre, peut être le signe d'un saignement articulaire/musculaire<sup>50</sup>. Les signes et les symptômes des types d'hémorragies les plus courants en matière d'hémophilie<sup>50</sup> sont décrits au Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières et au Chapitre 11 : Évaluation des résultats.
- Pour les personnes sous prophylaxie avec de nouveaux types de traitements de la coagulation, il est important de surveiller et d'évaluer la capacité des patients/aidants à reconnaître les hémorragies importantes et à mettre rapidement en œuvre un traitement ponctuel avec des concentrés de facteur de coagulation ou des agents hémostatiques appropriés.

#### *Autoperfusion et autotraitement*

- Chez les jeunes enfants, les injections ou les perfusions sont normalement administrées par les parents et/ou les personnes qui s'occupent d'eux jusqu'à ce que l'enfant soit suffisamment âgé pour passer à l'autotraitement<sup>51</sup>.
- En règle générale, les enfants hémophiles apprennent à s'autoperfuser ou à s'auto-injecter à la fin de l'enfance ou au début de l'adolescence. L'autoperfusion requiert des compétences et une expertise empiriques, qui s'acquièrent par essais et erreurs, ainsi que par l'éducation et le soutien<sup>45</sup>. S'auto-injecter de façon autonome est complexe, car le patient ne peut utiliser qu'une seule main ; cependant, la plupart des enfants parviennent à s'autoperfuser, au moins une partie du temps, avant l'âge de 12 ans<sup>45</sup>.
- Le fait d'établir une routine, comme l'autoperfusion à heure fixe, peut contribuer de manière significative à l'adhésion au traitement<sup>45</sup>.

#### **RECOMMANDATION 2.5.1 :**

- **Les patients (ou les personnes qui s'occupent des enfants) atteints d'hémophilie doivent apprendre à gérer leur traitement à domicile, être en mesure de reconnaître les saignements et être capables de pratiquer l'autoperfusion, sans compter qu'ils doivent faire l'objet d'un suivi, tout**

**au long de leur vie, quant à leur aptitude à réaliser une injection par voie intraveineuse. **BC****

#### *Gestion autonome des soins et des médicaments*

- La plupart des personnes atteintes d'hémophilie se traitant à domicile, les professionnels de santé comptent sur le patient/l'aidant pour les informer des épisodes hémorragiques, de la fréquence des saignements et du recours au traitement<sup>52</sup>.
- Il est donc important que les patients/aidants gardent une trace des traitements et des saignements, en les consignants dans un carnet de santé papier ou électronique, avec la date et le site de saignement, la dose et le numéro de lot du médicament utilisé, tout effet indésirable, les activités liées aux saignements et tout résultat pertinent.
- Les centres de traitement de l'hémophilie ont désormais la possibilité d'utiliser des carnets de santé électroniques grâce à une application pour téléphone portable, à un dispositif de suivi mobile et sans fil ou à une plateforme en ligne permettant une saisie en temps réel, ainsi qu'une analyse directe des données. Avec de tels outils, les professionnels de santé n'ont plus besoin d'attendre les consultations de suivi au sein des centres de traitement de l'hémophilie pour consulter les carnets de santé<sup>53-56</sup>.
- D'après les études, l'utilisation des carnets de santé électroniques renforce le volume de données collectées, ainsi que l'exhaustivité des informations communiquées<sup>53</sup>. La gestion à distance des données relatives aux patients peut également améliorer le respect du traitement, la qualité de vie des patients, ainsi qu'aider les professionnels de santé à ajuster les protocoles thérapeutiques, tout comme permettre une meilleure communication avec l'équipe soignante<sup>54-56</sup>.

#### **RECOMMANDATION 2.5.2 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, il convient de procéder à une saisie détaillée de toute administration de produit (motif, numéro de lot, nombre d'unités, etc.) en vue, notamment, de personnaliser le protocole de soins. **BC****

#### *Gestion de risques et conceptualisation du traitement préventif*

- Par gestion de risques, on entend la capacité à juger et à évaluer les opportunités et les risques rencontrés dans la vie quotidienne, notamment à gérer les risques qui se présentent et à distinguer la gestion de risques négative de la positive<sup>45</sup>. En outre, le patient doit être capable de faire preuve d'assertivité pour bénéficier de soins adaptés à l'hémophilie avec le soutien du centre de traitement de

l'hémophilie, comme en cas d'urgence, d'intervention chirurgicale ou de procédure dentaire (voir 2.3 Exercice et activité physique, plus haut, 2.7 Soins et prise en charge dentaires, plus bas, et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge).

- En outre, les professionnels de santé peuvent éduquer et guider les personnes atteintes d'hémophilie dans la planification de leur vie quotidienne afin de réduire les risques de saignement. Les stratégies comprennent notamment le fait d'adapter les protocoles thérapeutiques en fonction de nouvelles priorités (par exemple, scolarité et sport), de routines, d'activités et d'événements de la vie<sup>45</sup>.

### Dispositifs d'accès veineux central

- La pose d'un dispositif d'accès veineux central peut permettre un accès veineux stable et durable afin de faciliter les injections. Elle peut être nécessaire pour mettre en œuvre une prophylaxie ou un traitement d'induction de la tolérance immunitaire (ITI) chez les jeunes enfants dont l'accès veineux est problématique<sup>57,58</sup>.
- Les complications et les risques associés à la pose d'un dispositif d'accès veineux central (à savoir, hospitalisation, saignement, infection de la chambre implantable, thrombose, rupture de la tubulure et/ou dysfonctionnement) doivent être soupesés par rapport aux avantages qu'implique la mise en place précoce d'une prophylaxie intensive<sup>59-61</sup>. De nombreux pédiatres et spécialistes de l'hémophilie ont tendance à passer actuellement de la pose de ces dispositifs à une introduction précoce d'une prophylaxie par voie périphérique, à raison d'une fois par semaine, puis en augmentant progressivement la fréquence des injections<sup>62</sup>, tout en renforçant la formation des aidants.
- Par ailleurs, l'emploi de l'émicizumab permet d'éviter le recours à un dispositif d'accès veineux central, et une telle alternative thérapeutique est de plus en plus utilisée par les personnes atteintes de l'hémophilie A dans de nombreux pays (voir Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie).
- Le protocole mis en place pour l'entretien du dispositif d'accès veineux central (mesures d'asepsie), la qualité de l'éducation du patient/de l'aidant et le respect des règles d'utilisation peuvent avoir une incidence sur la fréquence des infections ; il est donc indispensable de suivre les lignes directrices et les protocoles de surveillance de façon rigoureuse afin de réduire d'éventuelles complications<sup>59</sup>.
- Les parents et les aidants doivent apprendre à veiller à la propreté des dispositifs d'accès veineux central en les

rinçant après chaque utilisation afin d'éviter toute infection et toute formation de caillot dans ceux-ci<sup>59</sup>. Les agents fibrinolytiques peuvent être utiles pour éviter de telles complications<sup>60</sup>.

- Il est essentiel de s'assurer que les parents et les aidants comprennent bien tous les tenants et les aboutissants du traitement à domicile et de veiller à ce qu'ils soient aptes à faire face aux problèmes et aux défis qui se présentent habituellement chez les enfants hémophiles à chaque stade de leur développement (voir 2.8 Transition du service pédiatrique au service des adultes, plus bas).
- Pour les patients chez qui l'accès veineux est problématique, il convient d'envisager un traitement sans facteur de remplacement qui s'administre par voie sous-cutanée (voir Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie – Traitement sans facteur de remplacement).

### RECOMMANDATION 2.5.3 :

- **Pour les enfants atteints d'hémophilie, un dispositif d'accès veineux central peut être envisagé afin de faciliter la mise en œuvre précoce d'une prophylaxie visant à éviter les saignements. **BC****

**TABLEAU 2-4** Stratégies de prise en charge de la douleur pour les personnes atteintes d'hémophilie

<b>1</b>	Paracétamol/acétaminophène <i>Si le traitement n'est pas efficace</i> ↓
<b>2</b>	Inhibiteur de la COX-2 <sup>a</sup> (par exemple, célécoxib, méloxicam, nimésulide et autres) ou paracétamol/acétaminophène plus codéine (trois à quatre fois/jour) ou paracétamol/acétaminophène plus tramadol (trois à quatre fois/jour)
<b>3</b>	Morphine : utiliser un produit à libération lente doté d'un écoulement pour une libération rapide. Augmenter le produit à libération lente si le produit à libération rapide est utilisé plus de quatre fois par jour.

*Remarque* : si, pour une raison quelconque, les médicaments ont été arrêtés pendant un certain temps, les patients ayant pris et toléré des médicaments narcotiques à haute dose doivent recommencer à prendre le médicament à une dose plus faible ou prendre un analgésique puissant sous la surveillance d'un médecin.

<sup>a</sup>Les personnes atteintes d'hémophilie et souffrant d'hypertension et d'un dysfonctionnement rénal doivent faire preuve de prudence en utilisant des inhibiteurs de la COX-2.

## 2.6 | Prise en charge de la douleur

- Les douleurs aiguës et chroniques sont fréquentes chez les patients atteints d'hémophilie. L'évaluation adéquate de l'origine de la douleur est essentielle pour une bonne prise en charge<sup>63</sup>.
- Voir aussi Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières.

### RECOMMANDATION 2.6.1 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie souffrant de douleurs aiguës ou chroniques, la FMH recommande l'utilisation d'outils d'évaluation de la douleur adaptés à l'âge visant à déterminer l'origine de la douleur et la prise en charge la plus adéquate. **BC****

### Douleur causée par l'accès veineux

- En général, aucun antalgique n'est prescrit. Le cas échéant, l'application d'un anesthésique, en vaporisateur ou en crème, sur le site de l'accès veineux peut être utile<sup>64-66</sup>.

### RECOMMANDATION 2.6.2 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie souffrant de douleurs, de gêne ou d'anxiété en raison de l'accès veineux, la FMH recommande l'application d'un anesthésique, en vaporisateur ou en crème, sur le site de l'accès veineux. **BC****

### Douleur causée par un saignement articulaire ou musculaire

- Alors que le traitement visant à rétablir l'hémostase doit être administré aussi vite que possible pour stopper le saignement, d'autres médicaments sont souvent nécessaires pour contrôler la douleur (voir tableau 2-4).
- D'autres mesures complémentaires peuvent être nécessaires<sup>40</sup>.
- Voir aussi Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques.

### RECOMMANDATION 2.6.3 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie souffrant de douleurs aiguës dues à un saignement articulaire ou musculaire, la FMH recommande l'administration de concentrés de facteur de coagulation afin de stopper le saignement, d'antalgiques, et la mise en œuvre de toute mesure complémentaire, comme l'immobilisation, la compression et la pose d'une attelle afin de réduire la douleur, le cas échéant. **BC****

### Douleur ressentie après une intervention chirurgicale

- Il faut éviter toute injection d'analgésique par voie intramusculaire.
- La douleur résultant d'une intervention chirurgicale doit être prise en charge en coordination avec l'anesthésiste ou le spécialiste de la douleur.
- Au début, il est possible d'administrer un analgésique narcotique, suivi par un opioïde oral.
- Dès que la douleur diminue, il est possible de prendre du paracétamol/de l'acétaminophène.

### RECOMMANDATION 2.6.4 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie souffrant de douleurs postopératoires, la FMH conseille une prise en charge adaptée de la douleur en coordination avec un anesthésiste ou un spécialiste de la douleur. **BC****

### RECOMMANDATION 2.6.5 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie souffrant de douleurs postopératoires, la FMH recommande le recours aux mêmes analgésiques que ceux prescrits aux patients non hémophiles, notamment, le cas échéant, l'utilisation de morphine par voie intraveineuse ou de tout autre analgésique narcotique, suivie d'un opioïde oral (par exemple, tramadol, codéine, hydrocodone) et de paracétamol/ d'acétaminophène lorsque la douleur diminue.**
- **REMARQUE : à l'exception des inhibiteurs de la COX-2, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints d'hémophilie.**
- **REMARQUE : administrer les analgésiques par voie intramusculaire n'est pas recommandé. **BC****

### Douleur due à l'arthropathie hémophilique chronique

- L'arthropathie hémophilique chronique se développe chez des patients qui n'ont pas été correctement pris en charge et n'ont pas bénéficié d'une rééducation adéquate à la suite d'un saignement articulaire ou musculaire.
- Le traitement comprend la formation fonctionnelle, les adaptations et l'analgésie adéquate, comme suggéré dans le tableau 2-4<sup>19,67-69</sup>.
- Pour traiter l'arthropathie hémophilique chronique, il est possible d'utiliser des analgésiques comme le paracétamol/ l'acétaminophène, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, le tramadol ou des opioïdes<sup>70,71</sup>. Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués chez les personnes

atteintes d'hémophilie<sup>72</sup>. La codéine ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 12 ans.

- Chez les personnes souffrant de douleurs chroniques invalidantes en raison d'une arthropathie hémophilique, une opération orthopédique peut être indiquée<sup>73</sup>.
- Voir Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques – Arthropathie hémophilique.

#### **RECOMMANDATION 2.6.6 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie et d'arthropathie hémophilique chronique ayant besoin d'une prise en charge de la douleur, la FMH recommande une formation fonctionnelle, des adaptations, ainsi que des analgésiques adéquats. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.6.7 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie et d'arthropathie hémophilique chronique, la FMH recommande une formation à la prise en charge de la douleur, notamment l'utilisation de techniques complémentaires (par exemple, méditation, distraction, pleine conscience ou musicothérapie). **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.6.8 :**

- **Pour les enfants et les adultes atteints d'hémophilie ayant des douleurs dues à une arthropathie hémophilique chronique, la FMH recommande d'utiliser du paracétamol/de l'acétaminophène, des inhibiteurs de la COX-2, du tramadol ou de la morphine, et d'éviter les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. La codéine peut être utilisée chez les enfants de plus de 12 ans, mais est contre-indiquée chez les enfants plus jeunes.**
- **REMARQUE : l'utilisation prolongée de tels médicaments peut entraîner des risques de dépendance ou d'accoutumance, ainsi que des lésions organiques, et doit être soigneusement surveillée.**
- **REMARQUE : les personnes souffrant de douleurs persistantes doivent être orientées vers une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.6.9 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie souffrant de douleurs invalidantes dues à une arthropathie hémophilique chronique, la FMH recommande l'orientation vers un spécialiste orthopédique pour envisager une chirurgie orthopédique. **BC****

#### **Douleur dentaire**

- Les personnes atteintes d'hémophilie souffrant de douleurs dentaires doivent toujours être orientées vers une consultation dentaire spécialisée. Il convient de mettre en œuvre des mesures de prise en charge proportionnées (voir tableau 2-4).

#### **RECOMMANDATION 2.6.10 :**

- **Pour les enfants et les adultes atteints d'hémophilie, la FMH recommande une prise en charge provisoire de la douleur dentaire ou orofaciale par une approche proportionnée visant à soulager la douleur et l'orientation du patient vers un spécialiste des soins dentaires pour évaluation. **BC****

## **2.7 | Soins et prise en charge dentaires**

- Chez les personnes atteintes d'hémophilie, une bonne hygiène bucco-dentaire est particulièrement essentielle afin d'éviter l'apparition de toute maladie ou affection bucco-dentaire, telle que la gingivite, les caries et les maladies parodontales qui peuvent provoquer de graves saignements, notamment en cas d'hémophilie sévère ou modérée<sup>74</sup>, et le recours à une procédure chirurgicale dentaire majeure<sup>75</sup>.
- Dans la mesure où un saignement prolongé à la suite d'un soin dentaire peut entraîner des complications graves, voire engager le pronostic vital, les personnes atteintes d'hémophilie constituent une population prioritaire en matière de prévention et de santé bucco-dentaire<sup>74</sup>.
- Il est important de veiller à ce que les personnes atteintes d'hémophilie soient prises en charge sur le plan dentaire, aussi bien en termes de soins que de prévention, dans un centre spécialisé disposant d'une expertise dans la prise en charge spécifique d'une telle population, selon des protocoles de soins dentaires fondés sur des éléments probants<sup>75-77</sup>.
- Voir aussi Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Hémorragie buccale.

#### **RECOMMANDATION 2.7.1 :**

- **Pour les enfants et les adultes atteints d'hémophilie, la FMH recommande que des dispositions soient prises pour assurer l'accès à une prise en charge dentaire, aussi bien en termes de soins que de prévention, dans le cadre d'une prise en charge globale de l'hémophilie. **BC****

**RECOMMANDATION 2.7.2 :**

- Pour les enfants atteints d'hémophilie, la FMH recommande l'orientation vers un centre de soins dentaires désigné au moment de la première éruption dentaire (vers six mois) ou avant 12 mois afin de réduire les complications, la morbidité, les coûts et les répercussions sanitaires et psychosociales associés aux maladies bucco-dentaires chez les personnes atteintes d'hémophilie. **BC**

**RECOMMANDATION 2.7.3 :**

- Pour les adultes atteints d'hémophilie, la FMH recommande de faciliter l'accès à des services et à des procédures dentaires appropriés, avec des évaluations dentaires régulières tout au long de leur vie pour surveiller et préserver leur santé bucco-dentaire en établissant des protocoles. **BC**

**RECOMMANDATION 2.7.4 :**

- Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande de dispenser en priorité des soins dentaires et bucco-dentaires préventifs pour assurer une santé et une hygiène bucco-dentaires optimales afin d'empêcher l'apparition d'une maladie parodontale et de caries, qui prédisposent au saignement des gencives, aux douleurs dentaires, à la perte de dents, aux difficultés de mastication et à des répercussions sociales. **BC**

**Soins dentaires**

- Une bonne hygiène bucco-dentaire est essentielle pour empêcher l'apparition d'une maladie parodontale et de caries, qui prédisposent au saignement des gencives, aux douleurs dentaires, à la perte de dents, aux difficultés de mastication et à des répercussions sociales (par exemple, halitose et mauvaise estime de soi)<sup>76,78</sup>. Cela implique l'utilisation de produits d'hygiène bucco-dentaire et de brosses à dents adaptables aux besoins de chacun<sup>79</sup>.
- Une douleur bucco-dentaire survenant spontanément ou accompagnée d'un gonflement du visage indique généralement l'existence d'une pathologie et/ou d'une infection bucco-dentaire à un stade plus ou moins avancé et doit entraîner une consultation dentaire chez un professionnel compétent. La gestion de la douleur à court terme doit suivre le protocole, comme indiqué (voir 2.6 Prise en charge de la douleur, plus haut), en privilégiant l'administration de paracétamol/d'acétaminophène pour traiter le mal de dents chez l'enfant<sup>77</sup>.

**RECOMMANDATION 2.7.5 :**

- Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande d'éduquer à l'importance d'une bonne hygiène bucco-dentaire pour empêcher toute complication et tout problème dentaire, notamment en donnant des instructions pour un brossage des dents deux fois par jour avec une brosse à texture souple ou moyenne et un dentifrice fluoré pour éliminer la plaque dentaire ; mieux vaut ne pas rincer le dentifrice et le garder en bouche (« cracher mais ne pas rincer ») après le brossage afin d'optimiser les effets du fluor.
- REMARQUE : le fil dentaire ou les brossettes interdentaires doivent être utilisés pour retirer la plaque dentaire.
- REMARQUE : les personnes ayant une limitation d'amplitude du coude ou de l'épaule peuvent utiliser des brosses à dents électriques ou adaptées et des dispositifs d'aide au brossage interdentaire. **BC**

**RECOMMANDATION 2.7.6 :**

- Pour les enfants atteints d'hémophilie ayant moins de six ans, la FMH recommande que les parents/aidants supervisent le brossage des dents. **BC**

**Chirurgie dentaire et procédures invasives**

- Avant toute chirurgie dentaire ou autre procédure invasive dans la cavité buccale, la gestion de l'hémostase doit être planifiée au cas par cas, conformément à l'avis d'un hématologue<sup>80</sup>.
- Les antifibrinolytiques systémiques ou topiques (c'est-à-dire, l'acide tranexamique ou l'acide epsilon-aminocaproïque) sont efficaces comme traitement complémentaire dans la prise en charge des interventions dentaires en pré et postopératoire et peuvent réduire la nécessité d'un traitement avec facteur de remplacement<sup>76,81,82</sup>.
- Les antibiotiques ne doivent être prescrits que s'ils sont cliniquement indiqués pour la prise en charge de l'infection.
- Après une extraction dentaire, il convient d'employer des mesures locales hémostatiques pertinentes, comme la suture de la plaie, les antifibrinolytiques topiques, la cellulose oxydée et la colle de fibrine<sup>82,83</sup>.
- Les patients doivent être invités à signaler immédiatement à l'hématologue/au chirurgien-dentiste tout saignement prolongé et/ou toute difficulté à parler, à déglutir ou à respirer à la suite d'une procédure bucco-dentaire, car cela peut engager le pronostic vital. Les patients non hospitalisés doivent se présenter sans délai aux urgences les plus proches.

- Pour de nombreuses procédures dentaires, il est nécessaire d'avoir recours à une anesthésie locale adaptée, et la plupart des injections dans la cavité buccale peuvent être effectuées en toute sécurité<sup>84,85</sup>.
- Pour les injections buccales intramusculaires qui sont plus risquées, il est parfois nécessaire de prendre des mesures hémostatiques systémiques. De telles mesures doivent être définies avant l'intervention, conformément à l'avis d'un hématologue<sup>80</sup>.
- Les voies d'administration à faible risque telles que l'anesthésie intraligamentaire dentaire ou les infiltrations dentaires sont des alternatives efficaces au bloc du nerf alvéolaire inférieur<sup>84,86</sup>.
- D'autres procédures dentaires non chirurgicales comportent des niveaux variables de risque hémorragique. La plupart des procédures de réparation dentaire, telles que les plombages, sont à faible risque et peuvent être réalisées sans avoir recours à un traitement avec facteur de remplacement.
- Il convient d'utiliser des techniques peu invasives, comme les infiltrations buccales ou les injections intraligamentaires, ainsi que des techniques visant à protéger les tissus mous, et d'appliquer des mesures locales standards pour favoriser l'hémostase des muqueuses.
- Le cas échéant, un détartrage peut être réalisé en ayant recours à des agents antifibrinolytiques<sup>82</sup>.

#### **RECOMMANDATION 2.7.7 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande que toute extraction dentaire ou toute autre procédure invasive dans la cavité buccale (par exemple, pose d'implant dentaire, chirurgie parodontale ou biopsie gingivale) ne soit réalisée que conformément à un protocole individuel de gestion de l'hémostase, en consultation avec un hématologue. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.7.8 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande le recours à l'acide tranexamique systémique ou topique ou à l'acide epsilon-aminocaproïque comme traitement complémentaire des interventions dentaires en pré et postopératoire, afin de réduire le recours à un traitement avec facteur de remplacement. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.7.9 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie nécessitant une extraction dentaire, la FMH recommande des mesures hémostatiques locales. Les procédures habituelles comprennent la suture des plaies, l'utilisation**

**d'antifibrinolytiques topiques, de cellulose oxydée et de colle de fibrine, appliquées selon que de besoin.**

- **REMARQUE : il est conseillé aux patients d'adopter un régime alimentaire non solide et de brosser avec précaution les alentours de la plaie pendant au moins trois à cinq jours après l'intervention afin de ne pas perturber le caillot et de permettre la cicatrisation de la plaie dans l'alvéole dentaire. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.7.10 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande le recours à une anesthésie locale appropriée en cas de procédure dentaire et estime qu'il s'agit d'une démarche essentielle dans la prise en charge de la douleur et de l'anxiété. La plupart des piqûres d'anesthésie dentaire présentent un faible risque pour les patients hémophiles, lorsqu'elles sont administrées par un professionnel de santé dentaire, sous anesthésie locale, avec un vasoconstricteur, et lorsque l'agent est administré lentement avec une aiguille à usage unique de petit calibre. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.7.11 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie nécessitant des injections dentaires intramusculaires plus risquées, généralement dans le cadre d'une intervention chirurgicale bucco-dentaire (comme pour le bloc nerveux alvéolaire inférieur, le bloc nerveux alvéolaire supérieur ou les injections dans le plancher de la bouche ou les tissus vasculaires linguaux), la FMH recommande des mesures hémostatiques systémiques en amont de l'intervention pour éviter tout risque d'hématome. De telles mesures doivent être définies en consultation avec l'hématologue.**
- **REMARQUE : la disponibilité et l'efficacité de voies alternatives à faible risque pour l'administration d'anesthésiques locaux (comme l'anesthésie intraligamentaire ou l'infiltration avec de l'articaine à 4 %) constituent des solutions efficaces au bloc nerveux alvéolaire inférieur et permettent des procédures dentaires sur les molaires primaires et les prémolaires permanentes. **BC****

#### **RECOMMANDATION 2.7.12 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande l'utilisation d'agents antifibrinolytiques comme traitement complémentaire efficace dans la gestion de l'hygiène bucco-dentaire, qui permettent**

**un accès aux soins dentaires réguliers dispensés par un hygiéniste dentaire. **BC****

### **RECOMMANDATION 2.7.13 :**

- **Chez les patients atteints d'hémophilie, la FMH affirme que la présence d'infections à diffusion hématogène n'affecte pas la sécurité du soin dentaire, dans la mesure où des procédures universelles strictes en matière d'infections croisées sont désormais obligatoires dans toutes les disciplines odontologiques, et recommande que leur soit proposé l'ensemble des soins dentaires, indépendamment de l'infectiosité ou du statut immunologique. **BC****

## **2.8 | Transition du service pédiatrique au service des adultes**

- À certains moments de la vie, les personnes atteintes d'hémophilie et leurs aidants passent par des phases de transition qui impliquent un transfert des soins hors du cercle familial, comme à l'entrée à l'école, pour la pratique d'un nouveau sport ou d'une nouvelle activité de loisir, à l'adolescence, au départ du domicile des parents à l'âge adulte, au début d'une relation amoureuse et au moment de faire des choix d'ordre professionnel<sup>51</sup>.
- En règle générale, ce sont les parents et/ou les aidants qui se chargent de la gestion des soins dispensés aux enfants et aux adolescents atteints d'hémophilie, notamment de l'administration du traitement et du maintien de l'adhésion au traitement<sup>51</sup>.
- Deux périodes de transition sont particulièrement délicates pour l'adhésion au traitement : lorsque les adolescents passent à l'autotraitement et lorsque les jeunes adultes quittent le domicile familial et assument l'entière responsabilité de l'autotraitement<sup>51</sup>. De nombreux enfants et adolescents hémophiles sous prophylaxie qui bénéficient d'une offre de soins complets ne connaissent pas les graves séquelles que peut entraîner leur pathologie, ce qui peut déboucher sur une certaine négligence au début de l'âge adulte<sup>87</sup>.
- L'idéal serait que les jeunes hémophiles acquièrent les connaissances et les compétences nécessaires à l'autogestion avant de passer au service des adultes ; toutefois, de nombreux jeunes ont encore besoin de l'aide de leurs parents pour les soins, même à la fin de l'adolescence<sup>87</sup>.
- Il a été constaté que l'adhésion à la prophylaxie était sous-optimale chez de nombreux adolescents (13-17 ans) et jeunes adultes (18-30 ans) atteints d'hémophilie<sup>51</sup>.
- En général, les principaux obstacles à l'adhésion à la prophylaxie sont les suivants : fardeau du traitement jugé trop lourd, saignements rares ou inexistants, accès veineux difficile et impression que la prophylaxie est chronophage et compliquée<sup>51</sup>.
- Chez les adolescents et les jeunes adultes atteints d'hémophilie tout particulièrement, les obstacles à l'adhésion au traitement sont notamment<sup>51</sup> :
  - les symptômes de faible importance ;
  - l'oubli et le manque de compétences de base en matière d'autogestion, comme la mise en place d'une routine de soins ;
  - le manque de connaissances sur l'hémophilie, notamment le faible bénéfice perçu de la prophylaxie ;
  - l'incapacité d'identifier un saignement et de passer à l'action le cas échéant ;
  - le déni de la maladie ;
  - le désir d'être « normal » ;
  - l'impact négatif perçu sur les activités et la vie sociale ;
  - le manque de planification de la transition ;
  - les difficultés en matière d'autotraitement ; et
  - les difficultés de communication avec un centre de traitement de l'hémophilie pour bénéficier des meilleurs soins possibles.
- Le passage à l'âge adulte, qui se traduit par une indépendance accrue (par exemple, le fait de vivre seul ou de déménager pour suivre des études supérieures) et des responsabilités financières, peut être particulièrement difficile pour les jeunes adultes atteints d'hémophilie<sup>88</sup>.
- Les centres de traitement de l'hémophilie et les professionnels de santé peuvent jouer un rôle important en accompagnant les jeunes adultes dans l'adhésion au traitement lors de la transition à l'âge adulte, et en veillant à ce que l'éducation des patients englobe les connaissances et les compétences techniques, ainsi que l'acquisition de compétences visant à une gestion efficace, notamment la capacité à s'adapter sur le plan psychosocial<sup>51</sup>.
- Dans la mesure où il n'existe aucune approche systémique définitive pour effectuer la transition du service pédiatrique au service des adultes, l'équipe responsable de la prise en charge globale doit continuellement évaluer les besoins, les préférences et les obstacles individuels à l'adhésion au traitement et en assurer le suivi au moyen d'un soutien adapté à chaque tranche d'âge<sup>51,89</sup>.
- Pour assurer une bonne transition, il convient de mettre en place les éléments clés suivants<sup>51</sup> :
  - l'élaboration d'un plan de transition structuré ;

- un suivi avec évaluation systématique de l'état de préparation du patient ;
  - un soutien individualisé ; et
  - un soutien renforcé lors du passage à l'autotraitement ou du départ du domicile familial.
- En outre, des outils d'autoévaluation de l'état de préparation, comme *HEMOMilestones*, peuvent être utiles pour promouvoir une approche standardisée de l'évaluation des compétences en matière d'autogestion<sup>90</sup>.
  - Les indicateurs de résultats pour évaluer l'efficacité de la transition des soins du service pédiatrique au service des adultes comprennent :
    - la mesure de l'adhésion au traitement ;
    - tout changement de la fréquence des saignements ;
    - la capacité d'autoefficacité (confiance en soi) ;
    - les connaissances sur l'hémophilie ;
    - la satisfaction du patient et des aidants ;
    - le délai entre la dernière visite au service pédiatrique et la première visite au service des adultes ; et
    - le nombre d'admissions aux urgences ou à l'hôpital<sup>91</sup>.
  - Les programmes d'autogestion disponibles sur Internet peuvent également contribuer à aider les jeunes hémophiles à gérer la transition vers le service des adultes<sup>87</sup>.
  - Voir Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie et Chapitre 11 : Évaluation des résultats.

#### RECOMMANDATION 2.8.1 :

- **Les enfants et les adolescents atteints d'hémophilie devraient bénéficier d'une formation continue et d'un développement de leurs compétences, notamment être en mesure de s'autoperfuser et avoir confiance en soi, afin d'acquérir les connaissances nécessaires à l'autogestion de leur pathologie avant de passer du service pédiatrique au service des adultes.**
- **REMARQUE : l'équipe responsable de la prise en charge globale doit soutenir les jeunes patients et leur famille pendant la période de transition. Dans la mesure du possible, il est préférable que l'hématologue pédiatrique soit présent lors de la première visite dans le service des adultes, aux côtés de l'hématologue pour adultes. **BC****

#### RECOMMANDATION 2.8.2 :

- **Pour les adolescents atteints d'hémophilie sous prophylaxie, la FMH recommande une éducation et une formation individuelles, de préférence par un infirmier coordonnateur en hémophilie, afin d'assurer une connaissance adéquate de l'hémophilie, d'encourager l'adhésion à la prophylaxie et d'obtenir une bonne autogestion des soins. Cela doit inclure la compréhension**

**des mesures nécessaires à l'adhésion au traitement, ainsi que des facteurs et des risques susceptibles d'entraîner des changements dans la fréquence des saignements. **BC****

#### RECOMMANDATION 2.8.3 :

- **Pour les adolescents de 12 à 18 ans atteints d'hémophilie, la FMH recommande l'organisation de stages adaptés par tranche d'âge afin d'encourager la solidarité entre les participants et le renforcement des capacités d'autoperfusion, ainsi qu'une meilleure compréhension de l'importance d'une bonne adhésion au traitement. **BC****

#### Bibliographie

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540-546.
2. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;368(3):231-239.
3. 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):3398-3408.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *What is Hemophilia?* Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>. Updated June 3, 2019. Accessed February 18, 2020.
5. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia.* 2014;20(6):747-755.
6. Ragni MV, Fogarty PJ, Josephson NC, Neff AT, Raffini LJ, Kessler CM. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe haemophilia A in US haemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2012;18(1):63-68.
7. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia.* 2017;23(2):207-214.
8. White GC II, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(3):560.
9. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J.* 1979;1(6161):469-470.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-374.
11. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia.* 2018;24(3):366-375.
12. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73(5):691-701.
13. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000;96(2):437-442.
14. Pai M, Key NS, Skinner M, et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl 3):6-16.

15. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):13-21.
16. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):9-13.
17. Karazivan P, Dumez V, Flora L, et al. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med*. 2015;90(4):437-441.
18. Fried TR. Shared decision making—finding the sweet spot. *N Engl J Med*. 2016;374(2):104-106.
19. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
20. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):319-325.
21. Canadian Hemophilia Standards Group. *Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders*. Toronto, ON: Canadian Hemophilia Standards Group; 2007. <https://www.hcadc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf>. Accessed September 12, 2019
22. 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.
23. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
24. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-361.
25. Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Pena AM, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia*. 2018;24(4):e222-e229.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):596-603.
27. Kempton CL, Antonucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(5):568-577.
28. American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Using mouthguards to reduce the incidence and severity of sports-related oral injuries. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(12):1712-1720. quiz 1731.
29. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 2):47-52.
30. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health*. 2010;15(4):213-225.
31. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
32. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
33. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
34. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
35. Rajamanickam M, Michael R, Sampath V, John JA, Viswabandya A, Srivastava A. Should ice be used in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2013;19(4):e267-e268.
36. Tilak M, Paul A, Samuel CS, David JA, Viswabandya A, Srivastava A. Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia—attempts to understand the 'ice age' practice. *Haemophilia*. 2015;21(1):e103-e105.
37. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
38. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
39. Mulder K. *Exercises for People with Hemophilia*. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2006. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1302.pdf>. Accessed November 7, 2019.
40. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
41. Soucie JM, Symons JT, Evatt B, et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(2):198-206.
42. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):118-133.
43. Carcao M, Lambert T, Leissing C, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Aledort L. Prophylaxis re-visited: the potential impact of novel factor and non-factor therapies on prophylaxis. *Haemophilia*. 2018;24(6):845-848.
44. Szucs TD, Offner A, Kroner B, Giangrande P, Berntorp E, Schramm W. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;4(4):498-501.
45. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
46. Genentech. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; 2018; Revised 10/2018.
47. 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):979-987.
48. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R. WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants [letter to the editor]. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.
49. European Medicines Agency. *European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab)*. London, UK: European Medicines Agency; 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf). Accessed February 13, 2020.
50. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
51. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
52. Sholapur NS, Barty R, Wang G, Almonte T, Heddle NM. A survey of patients with haemophilia to understand how they track product used at home. *Haemophilia*. 2013;19(5):e289-e295.
53. Banchev A, Goldmann G, Marquardt N, et al. Impact of telemedicine tools on record keeping and compliance in haemophilia care. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):347-354.
54. Mondorf W, Eichler H, Fischer R, et al. Smart Medication, an electronic diary for surveillance of haemophilia home care and optimization of resource distribution. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):339-346.
55. Leone JR. Utility of a wireless, handheld monitoring system in the management of hemophilia patients. *Comput Inform Nurs*. 2011;29(9):521-522.
56. Cuesta-Barriuso R, Lopez-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuno A. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment

- in haemophilia patients: results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24(3):452-459.
57. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, Buchanan GR. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia*. 2008;14(2):260-270.
  58. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):134-146.
  59. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2007;138(5):580-586.
  60. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia*. 2008;14(1):30-38.
  61. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. PedNet study group. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
  62. 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):4046-4055.
  63. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: state-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):3-8.
  64. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004236.
  65. Rogers TL, Ostrow CL. The use of EMLA cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004;19(1):33-39.
  66. Celik G, Ozbek O, Yilmaz M, Duman I, Ozbek S, Apiliogullari S. Vapocoolant spray vs lidocaine/prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):623-627.
  67. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Perez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(1):155-161.
  68. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21(1):41-51.
  69. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2012;18(5):743-752.
  70. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
  71. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
  72. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286.
  73. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010;6(1):37-42.
  74. Scully C, Diz Dios P, Giangrande P. *Oral Care for People with Hemophilia or a Hereditary Bleeding Tendency*, 2nd ed.. Treatment of Hemophilia Monograph No. 27. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1164.pdf>. Accessed November 21, 2019.
  75. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):510-515.
  76. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health*. 2009;10(4):151-155.
  77. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2015;37(Special issue):132-139.
  78. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-462.
  79. Nakagawa Y, Shimada Y, Kinai E, et al. Long-handle toothbrush for haemophiliacs with severe elbow arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(6):e481-e483.
  80. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review. European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
  81. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.
  82. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian hemophilia centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.
  83. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17(1):e185-e188.
  84. Dougall A, Pughe G. A multi centre prospective study audited the outcome of adverse events following buccal infiltration injections for patients with a range of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22:82.
  85. Dougall A, Apperley O, Smith G, Madden L, Parkinson L, Daly B. Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures. *Haemophilia*. 2019;25(2):270-275.
  86. Dougall A, Hayes M, Daly B. A systematic review of the use of local analgesia in medically compromised children and adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(5):331-343.
  87. 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):784-793.
  88. 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-S10.
  89. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009794.
  90. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
  91. Sun HL, Breakey VR, Straatman L, Wu JK, Jackson S. Outcomes indicators and processes in transitional care in adolescents with haemophilia: a Delphi survey of Canadian haemophilia care providers. *Haemophilia*. 2019;25(2):296-305.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# 3 DIAGNOSTIC ET CONTRÔLE EN LABORATOIRE

Steve Kitchen<sup>1</sup> | Francisco de Paula Careta<sup>2</sup> | Silmara A. de Lima Montalvão<sup>3</sup> | Emna Gouider<sup>4</sup> | Radoslaw Kaczmarek<sup>5</sup> | Claude T. Tagny<sup>6</sup> | Pierre Toulon<sup>7</sup> | Glenn F. Pierce<sup>8</sup> | Alok Srivastava<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Coagulation, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Royaume-Uni

<sup>2</sup>Department of Pharmacy and Nutrition, Federal University of Espirito Santo Alegre, Alegre, ES, Brésil

<sup>3</sup>INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, Campinas, SP, Brésil

<sup>4</sup>Medical School, University of Tunis El Manar, Hemophilia Centre, Aziza Othmana Hospital, Tunis, Tunisie

<sup>5</sup>Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, États-Unis

<sup>6</sup>Service d'hématologie, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Université de Yaoundé I et Centre hospitalier universitaire de Yaoundé, Yaoundé, Cameroun

<sup>7</sup>Service d'hématologie biologique, Université Côte d'Azur et Hôpital Pasteur – CHU Nice, Nice, France

<sup>8</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>9</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.

## 3.1 | Introduction

- Différents troubles de la coagulation peuvent avoir des symptômes très similaires ; il est donc essentiel de poser un diagnostic correct pour garantir au patient de recevoir le traitement approprié.
- Ce n'est que grâce à l'appui d'un laboratoire d'hématologie spécialisé qu'il est possible de poser un diagnostic exact. Pour ce faire, le laboratoire doit respecter des procédures et des protocoles rigoureux, lesquels nécessitent :
  - des connaissances et une expertise en matière de tests de coagulation ;
  - l'utilisation de matériel et de réactifs appropriés ; et
  - l'assurance qualité.
- Pour plus d'informations détaillées sur les aspects techniques et les instructions spécifiques relatifs aux tests de dépistage et à la détermination du dosage des facteurs, veuillez consulter l'édition mise à jour du guide de la FMH intitulé *Le diagnostic de l'hémophilie et des autres troubles de la coagulation : Manuel de laboratoire*<sup>1</sup>.

## RECOMMANDATION 3.1.1 :

- La FMH recommande que les tests de diagnostic et de contrôle de l'hémophilie soient effectués par un personnel ayant des connaissances et une expertise des tests de coagulation en laboratoire, à l'aide d'équipements et de réactifs validés à cet effet.
- REMARQUE : les détails des tests de laboratoire pour le diagnostic et le contrôle de l'hémophilie sont décrits dans le Manuel de laboratoire de la FMH. **BC**

## 3.2 | Tests réalisés par les laboratoires d'analyse de la coagulation

### Principes diagnostiques

- Le diagnostic de l'hémophilie est fondé sur les trois principes suivants :
  - comprendre les caractéristiques cliniques de l'hémophilie et la pertinence du diagnostic clinique ;
  - utiliser les tests de dépistage pour identifier la source possible du saignement, par exemple le temps de prothrombine (TP) et le temps de thromboplastine partielle activée (APTT) ou la numération plaquettaire (en gardant à l'esprit que les résultats normaux des tests de dépistage n'excluent pas la possibilité de la présence d'un trouble de la coagulation cliniquement pertinent) ; et
  - confirmer le diagnostic par des dosages de facteur et d'autres investigations spécifiques appropriées.

## Aspects techniques

### Préparation du patient avant le prélèvement d'un échantillon sanguin

- Le patient ne doit pas nécessairement être à jeun avant un prélèvement sanguin visant à dépister un éventuel trouble de la coagulation.
- Dans la mesure du possible, le patient doit éviter de prendre des médicaments susceptibles d'influencer les résultats des tests tels que l'acide acétylsalicylique (aspirine), qui peut avoir d'importantes répercussions sur la fonction plaquettaire pendant sept à dix jours.
- Si un patient pratique des exercices exténuateurs<sup>2</sup>, est particulièrement angoissé<sup>3</sup> ou souffre d'une inflammation, les taux de facteur VIII (FVIII) et de facteur Willebrand (FW) peuvent provisoirement augmenter et affecter la précision du diagnostic. Les taux de FVIII/FW augmentent au cours de la grossesse<sup>4</sup>.

### RECOMMANDATION 3.2.1 :

- **En vue du prélèvement d'un échantillon de sang visant à déterminer le temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline activée (TCA ou APTT), ou l'activité du facteur VIII ou IX, la FMH conseille aux patients atteints d'hémophilie de conserver leur régime alimentaire, le fait d'être à jeun étant inutile avant la prise de sang.**
- **REMARQUE : des taux élevés de lipides dans le plasma peuvent affecter la détermination des temps de coagulation en cas d'utilisation d'un coagulomètre à lecture optique. BC**

### RECOMMANDATION 3.2.2 :

- **En vue du prélèvement d'un échantillon de sang visant à déterminer le TCA (ou APTT), ou l'activité du facteur VIII ou IX, la FMH recommande que les patients atteints d'hémophilie évitent de pratiquer des exercices exténuateurs avant la prise de sang.**
- **REMARQUE : des exercices exténuateurs ou le stress peuvent provisoirement augmenter l'activité du facteur VIII chez les patients atteints d'hémophilie A mineure dans l'intervalle de référence normal ; par conséquent, les patients doivent se reposer quelques minutes avant la ponction veineuse. BC**

### Prélèvement d'échantillon

- L'échantillon doit être prélevé conformément aux lignes directrices standards<sup>5</sup>.
- L'échantillon doit, de préférence, être prélevé à proximité du laboratoire pour assurer un transport rapide et rester fermé pendant le transport.

- Les résultats des tests peuvent changer selon le temps écoulé entre le prélèvement et le test, ainsi qu'en fonction des conditions de stockage de l'échantillon<sup>6-8</sup>. Des températures plus élevées (> 25 °C) provoquent une perte de l'activité du facteur VIII à mesure que le temps s'écoule<sup>9</sup>, alors que le stockage dans un endroit réfrigéré (de 2 à 8 °C) provoque une activation par le froid de plusieurs systèmes protéolytiques<sup>7,10</sup>. La conservation de l'échantillon à des températures situées entre 2 et 8 °C peut entraîner une perte de facteur VIII ou de facteur Willebrand suffisante pour que des patients indemnes soient diagnostiqués de façon erronée avec la maladie de Willebrand<sup>11</sup>.
- Il existe des conseils spécifiques pour le prélèvement d'échantillons<sup>10</sup>. La ponction veineuse doit être réalisée conformément aux règles d'asepsie, dans la minute qui suit la mise en place du garrot, sans stase veineuse prolongée.
- Le sang doit être prélevé dans une seringue en plastique ou un dispositif de prélèvement à vide. L'aiguille doit être de calibre 19 à 21 pour les adultes et de 22 à 23 pour les jeunes enfants. Le prélèvement par des cathéters veineux périphériques ou des cathéters veineux centraux sans recours à l'héparine peut être efficace pour réaliser de nombreux bilans d'hémostase<sup>10,12</sup>.
- Il convient d'éviter le recours au prélèvement provenant d'un cathéter permanent pour pratiquer des tests de coagulation, notamment d'agrégation plaquettaire.
- Il faut également éviter de faire mousser l'échantillon sanguin. Il est utile de jeter les deux premiers millilitres de sang prélevé uniquement en cas de prélèvement par l'intermédiaire d'un cathéter<sup>10</sup>.
- L'échantillon doit être prélevé dans des tubes de citrate contenant une solution aqueuse de citrate trisodique dihydraté de 0,105 M à 0,109 M (concentration : 3,2 %), qui maintient la proportion du sang par rapport au citrate à 9 pour 1. Si le tube contient moins de 90 % de volume cible, les résultats peuvent être affectés de façon négative, et s'il contient moins de 80 % de volume cible, une prolongation du TP et du TCA (ou APTT) est escomptée<sup>10</sup>.
- Les patients avec un taux d'hématocrite supérieur à 55 % ont un volume de plasma réduit, ce qui entraîne une augmentation exponentielle du TP et du TCA (ou APTT) selon l'augmentation de ce taux, ce qui peut être évité en adaptant le rapport entre le volume de sang et d'anticoagulant<sup>13,14</sup>.
- Une teneur plus élevée de citrate trisodique de 3,8 % peut donner des résultats différents en ce qui concerne le TP et le TCA (ou APTT)<sup>10</sup>. L'échantillon avec la solution de citrate doit être mélangé avec rapidité et précision, et ce, par inversion délicate à trois ou quatre reprises<sup>10</sup>.

- Si le plasma pauvre en plaquettes (PPP) est congelé pour être testé ultérieurement, les conditions de stockage affectent la stabilité du matériel congelé<sup>7</sup>. Si l'échantillon est congelé à -70 °C, il peut être conservé jusqu'à six mois<sup>7,15</sup>. Le stockage à -20 °C n'est généralement pas approprié.
- Les échantillons congelés doivent être décongelés rapidement, pendant quatre à cinq minutes, au bain-marie, à 37 °C, pour éviter toute formation de cryoprécipité.

#### Préparation de plasma pauvre en plaquettes (PPP)

- La plupart des tests de coagulation nécessitent l'utilisation de PPP.
- Le PPP doit être préparé conformément aux lignes directrices standards<sup>5,7</sup>.
- La numération plaquettaire résiduelle dans le PPP dépend des conditions de centrifugation, notamment des effets indésirables sur les tests de fonction plaquettaire en cas d'utilisation de centrifugeuses réfrigérées, dans la mesure où le froid peut activer les plaquettes<sup>7,10</sup>.
- Le PPP peut être conservé à température ambiante (de 20 à 25 °C) avant de réaliser les tests.
- Le plasma qui a été hémolysé au cours du prélèvement et du traitement ne doit pas être utilisé pour tester les fonctions plaquettaires, le TCA (ou APTT) ou tout autre test connexe, quels que soient la méthode et l'instrument utilisés pour l'analyse<sup>7,16,17</sup>. Les tests du TP et de fibrinogène sont moins affectés, et seule l'hémolyse brute *in vitro* peut être pertinente<sup>10,16</sup>. L'adjonction d'hémolysat au plasma *in vitro* peut donner des résultats faussés<sup>16,18</sup>.
- Les critères d'acceptation des échantillons devraient tenir compte des risques de rejet (et de résultats de tests retardés ou manquants) en balance des risques d'acceptation et de test (et la mesure dans laquelle les procédés utilisés pour traiter l'échantillon peuvent ou non influencer la prise en charge clinique).

#### RECOMMANDATION 3.2.3 :

- Pour le diagnostic et la surveillance de l'hémophilie A et B, la FMH recommande que les échantillons sanguins soient immédiatement étiquetés avec le prénom et le nom du patient, un numéro d'identification ou une date de naissance, et la date et l'heure du prélèvement. Cela doit être fait en présence du patient.
- REMARQUE : aucun consensus n'a été trouvé pour déterminer si l'étiquette doit être apposée juste avant ou juste après la prise de sang. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.4 :

- La FMH recommande que les échantillons sanguins visant à déterminer le TP, le TCA (ou APTT), ou l'activité du facteur VIII ou IX soient prélevés dans des tubes de citrate contenant une solution aqueuse de citrate trisodique dihydraté de 0,105 M à 0,109 M (concentration de 3,2 % environ), fermés pendant le traitement et conservés entre 18 et 25 °C pendant le transport et le stockage. Les échantillons doivent être centrifugés à température ambiante pendant au moins dix minutes à un minimum de 1 700 g, traités dans les huit heures suivant le prélèvement (quatre heures pour le FVIII:C) ou conservés à au moins -35 °C.
- REMARQUE : il faut éviter de stocker les échantillons de sang total citraté entre 2 et 8 °C dans la mesure où cela peut entraîner une baisse de l'activité du facteur VIII.
- REMARQUE : les échantillons de plasma pauvre en plaquettes (PPP) peuvent être conservés à -35 °C jusqu'à trois mois et à -70 °C jusqu'à six mois avant tout test visant à déterminer l'activité du facteur VIII ou IX. Le stockage du PPP à -20 °C n'est généralement pas approprié. Les congélateurs à dégivrage automatique ne doivent pas être utilisés pour stocker le PPP avant de procéder aux tests visant à déterminer le TP, le TCA (ou APTT), ou l'activité du facteur VIII ou IX. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.5 :

- La FMH recommande que les échantillons sanguins visant à déterminer le TP, le TCA (ou APTT), ou l'activité du facteur VIII ou IX soient rejetés et remplacés si le tube de prélèvement contient moins de 80 % de volume cible.
- REMARQUE : si le tube de prélèvement contient entre 80 et 90 % de volume cible, les résultats obtenus par certaines méthodes peuvent alors présenter une prolongation du TP et du TCA (ou APTT), ou une réduction mineure de l'activité du facteur VIII ou IX. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.6 :

- La FMH recommande que les échantillons sanguins visant à déterminer le TCA (ou APTT), ou l'activité du facteur VIII ou IX soient rejetés et remplacés si une hémolyse ou une coagulation *in vitro* s'est produite au cours du prélèvement et du traitement de l'échantillon.
- REMARQUE : l'impact de l'hémolyse *in vitro* sur le TP est insuffisant pour affecter la prise en charge du patient.
- REMARQUE : les échantillons provenant de patients atteints d'hémolyse *in vivo* ayant été prélevés aux fins de déterminer le TP, le TCA (ou APTT), ou l'activité du facteur VIII ou IX peuvent être acceptés et analysés. **BC**

**TABLEAU 3-1** Interprétation des tests de dépistage

Diagnostic possible	TP	TCA (ou APTT)	Numération plaquettaire
Normal	Normal	Normal	Normale
Hémophilie A ou B	Normal	Prolongé <sup>a</sup>	Normale
Maladie de Willebrand	Normal	Normal ou prolongé <sup>a</sup>	Normale ou réduite
Dysfonction plaquettaire	Normal	Normal	Normale ou réduite

Abréviations : APTT, temps de thromboplastine partielle activée ; TCA, temps de céphaline activée ; TP, temps de prothrombine.

<sup>a</sup>Le même schéma peut se produire en présence de facteur XI, de facteur XII, de prékallitréine ou de déficit en kininogène de haut poids moléculaire.

### Détection du point final

- Beaucoup de laboratoires disposent aujourd'hui d'analyseurs de coagulation automatisés. La détection exacte du point final de la coagulation au moyen d'une technique manuelle exige un savoir-faire considérable, notamment si le temps de coagulation est prolongé ou si la concentration en fibrinogène est basse, et si le caillot est mince et filandreux.
- Pour les tests manuels, le tube doit être incliné trois fois toutes les cinq secondes à un angle d'environ 90° au cours de l'observation. Le tube doit être immergé dans un bain-marie de 37 °C entre chaque inclinaison.

### Tests de dépistage

- La numération plaquettaire, le TP et le TCA (ou APTT) peuvent servir à dépister un patient que l'on soupçonne d'être atteint d'un trouble de la coagulation<sup>19</sup>.
- Le type de réactif utilisé peut affecter la sensibilité des tests visant à déterminer le TP<sup>20</sup> et le TCA (ou APTT)<sup>21,22</sup> dans le cadre de déficits en facteur.

### RECOMMANDATION 3.2.7 :

- **Pour l'examen en laboratoire des patients évalués en raison d'une suspicion d'hémophilie A, la FMH recommande que le temps de prothrombine soit également évalué en utilisant un réactif contenant du facteur tissulaire humain.**
- **REMARQUE : l'hémophilie A est parfois exclue malgré les signes cliniques de sa présence. Il s'agit parfois d'autres déficits en facteur. Certains patients atteints de déficit en facteur VII établi peuvent présenter des symptômes semblables à ceux d'une hémophilie mineure, mais parfois avec un TP et une activité du facteur VII dans la norme, si le réactif utilisé contient du facteur tissulaire non humain, ce qui peut entraîner une erreur de diagnostic. **BC****

### RECOMMANDATION 3.2.8 :

- **Pour l'examen en laboratoire des patients évalués en raison d'une suspicion d'hémophilie, la FMH recommande qu'un TCA (ou APTT) situé dans l'intervalle de référence normal n'exclue pas la présence d'une hémophilie A ou B mineure.**
- **REMARQUE : parfois, en cas d'hémophilie A ou B mineure, le TCA (ou APTT) peut se situer dans l'intervalle de référence normal. **BC****
- Le temps de coagulation manque de sensibilité et de spécificité et est également propice à des erreurs de performance. Par conséquent, d'autres tests de la fonction plaquettaire, tels que l'agrégométrie, sont privilégiés, s'ils sont disponibles<sup>23,24</sup>.
- En fonction des résultats obtenus, il peut être possible de caractériser partiellement la catégorie du trouble de la coagulation afin d'orienter une analyse ultérieure (voir tableau 3-1).
- Ces tests de dépistage risquent de ne pas détecter les anomalies des patients atteints d'un trouble de la coagulation mineur, notamment certaines variantes de la maladie de Willebrand, certains cas d'hémophilie A ou B mineure confirmés sur le plan génétique, ainsi que certains déficits de la fonction plaquettaire, le déficit en facteur XIII, ainsi que les rares déficits de fibrinolyse pouvant être corrélés à une tendance au saignement.

### Études de correction

- Les tests de dépistage anormaux peuvent faire l'objet d'une analyse plus approfondie en utilisant des études de correction ou de mélange.
- Les études de correction ou de mélange utilisant un pool de plasma normal (PPN) aideront à définir si les temps de coagulation prolongés sont dus à un déficit en facteur ou à la circulation d'anticoagulants ou d'inhibiteurs.
- Le TCA (ou APTT) d'un mélange patient/plasma normal peut être initialement normal puis progressivement prolongé

à l'incubation en présence d'un inhibiteur dépendant du temps (par exemple, de nombreux autoanticorps acquis contre le facteur VIII), bien qu'un tel schéma puisse varier en cas de cinétique complexe.

- Les études de correction avec du plasma déficient en FVIII/ FIX peuvent être utilisées pour identifier le déficit particulier si un dosage de facteur ne peut être réalisé.

### RECOMMANDATION 3.2.9 :

- **La FMH recommande qu'un TCA (ou APTT) situé dans l'intervalle de référence normal obtenu à partir d'un échantillon contenant un mélange à volume égal d'un pool de plasma normal et de plasma du patient et analysé immédiatement après la préparation du mélange ne soit pas utilisé pour exclure la présence éventuelle d'un inhibiteur du facteur VIII.**
- **REMARQUE : le TCA (ou APTT) d'un mélange à volume égal d'un pool de plasma normal et de plasma du patient peut être considérablement prolongé après une période d'une à deux heures d'incubation à 37 °C si l'échantillon du patient contient un inhibiteur anti-FVIII neutralisant. **BC****

### Dosage de facteur

- Il existe plusieurs types de tests du facteur VIII, notamment des dosages chromogéniques et fluorogéniques<sup>25-30</sup>. Les dosages de coagulation en un temps basés sur le TCA (ou APTT) sont les techniques les plus utilisées dans la plupart des régions<sup>26,27</sup>.
- Les facteurs VIII et IX doivent être complètement absents du plasma dépourvu, respectivement, de facteur VIII et IX, c'est-à-dire contenir < 1 UI/dl, et les taux des autres facteurs de coagulation doivent être normaux<sup>1</sup>.
- Le niveau des facteurs de coagulation dans les mélanges de plasma normal varie de façon significative d'un pool à l'autre<sup>31,32</sup>; c'est la raison pour laquelle un système d'unités internationales (UI) a été établi pour assurer la continuité et la traçabilité<sup>31,33</sup>. Les niveaux de facteur sont indiqués en unités internationales, soit par ml, soit par dl (UI/dl). Si cette dernière mesure est utilisée, les résultats ne sont pas interchangeables avec le pourcentage (%) du pool de plasma normal<sup>34</sup>.
- L'utilisation d'une seule dilution d'échantillon test réduit considérablement la précision du test et peut fausser complètement les résultats en présence de certains inhibiteurs, comme les anticoagulants de type lupique<sup>35</sup>, certains inhibiteurs forts répondeurs, ainsi que certains anticoagulants<sup>36</sup>.

- La méthode d'étalonnage des tests peut affecter la qualité des résultats<sup>37,38</sup>. Lors de l'analyse des échantillons tests de sujets atteints d'hémophilie sévère ou modérée, il peut être nécessaire de disposer d'une courbe d'étalonnage étendue ou séparée. Il n'est pas acceptable d'étendre simplement la courbe d'étalonnage par extrapolation sans analyser les autres dilutions du plasma étalon.
- Chez certains sujets atteints d'hémophilie A mineure génétiquement confirmée, l'activité du facteur VIII est normale en utilisant les dosages en un temps pour le diagnostic, mais réduite en cas de dosages de coagulation chromogéniques et en deux temps<sup>39-46</sup>. L'inverse peut également se produire<sup>40,47,48</sup>. Par conséquent, il est nécessaire de disposer de plus d'un type de dosage du facteur VIII pour détecter toutes les formes d'hémophilie A mineure.
- Tous les patients présentant une activité réduite du facteur VIII et un éventuel diagnostic d'hémophilie A devraient faire l'objet d'une évaluation complète en laboratoire pour exclure la maladie de Willebrand. Cela est particulièrement important pour distinguer la maladie de Willebrand de type Normandie de l'hémophilie A mineure, car toutes deux présentent un niveau normal d'antigène de facteur Willebrand, généralement associé à une activité réduite du facteur VIII<sup>49</sup>.
- Les dosages chromogéniques de facteur IX sont de plus en plus accessibles<sup>50-54</sup>, et une étude a rapporté que, dans certains cas d'hémophilie B, un dosage chromogénique du facteur IX peut avoir une meilleure corrélation avec le tableau clinique qu'un test en un seul temps<sup>53</sup>.
- Les tests de génération de thrombine ont été utilisés pour caractériser l'hémophilie<sup>55-57</sup>, mais ne sont pas utilisés couramment.

### RECOMMANDATION 3.2.10 :

- **Pour l'examen en laboratoire des patients évalués en raison d'une suspicion d'hémophilie A, la FMH recommande d'utiliser à la fois le dosage en un temps du facteur VIII et le dosage chromogénique du FVIII:C dans le bilan diagnostique initial.**
- **REMARQUE : les deux tests doivent être effectués même si le résultat de l'un des deux tests montre une activité du facteur VIII située dans l'intervalle de référence normal.**
- **REMARQUE : le dosage en un temps du facteur VIII nécessite l'utilisation de plasma dépourvu de facteur VIII contenant moins de 1 UI/dl (< 1 %) d'activité du facteur VIII et des niveaux normaux d'autres facteurs de coagulation pouvant affecter le TCA (ou APTT) (fibrinogène, FII, FV, FIX, FX, FXI, FXII, prékallitrène et kininogène de haut poids moléculaire). **BC****

**RECOMMANDATION 3.2.11 :**

- Pour l'examen en laboratoire des patients évalués en raison d'une suspicion d'hémophilie B, la FMH recommande d'utiliser le dosage en un temps du facteur IX dans le bilan diagnostique initial.
- REMARQUE : les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour émettre une quelconque recommandation sur le rôle du dosage chromogénique du facteur IX dans le bilan diagnostique initial de l'hémophilie B.
- REMARQUE : le dosage en un temps du facteur IX nécessite l'utilisation de plasma dépourvu de facteur IX contenant moins de 1 UI/dl (< 1 %) d'activité du facteur IX et des niveaux normaux d'autres facteurs de coagulation pouvant affecter le TCA (ou APTT) (fibrinogène, FII, FV, FVIII, FX, FXI, FXII, prékallïcérine et kininogène de haut poids moléculaire). **BC**

**RECOMMANDATION 3.2.12 :**

- Pour les dosages de facteur VIII ou IX en un temps ou chromogéniques, le plasma de référence/étalon, qu'il soit commercial ou préparé localement, doit être étalonné en unités internationales (c'est-à-dire par rapport à la norme internationale appropriée de l'OMS).
- REMARQUE : les résultats doivent être indiqués en UI/ml ou en UI/dl.
- REMARQUE : en principe, le pourcentage est l'unité privilégiée pour indiquer l'activité, lorsque le dosage est effectué en utilisant comme plasma de référence le pool de plasma normal dont l'activité ne peut être étalonnée selon une quelconque norme internationale de l'OMS. **BC**

**RECOMMANDATION 3.2.13 :**

- Pour l'examen en laboratoire en raison d'une suspicion clinique d'hémophilie en utilisant des dosages de facteur VIII ou IX en un temps, la FMH recommande au moins trois dilutions différentes du plasma de référence et de l'échantillon test en cours d'analyse.
- REMARQUE : les résultats des dilutions du plasma de référence et de l'échantillon test doivent être comparés par analyse parallèle. Une des façons de procéder est de calculer le coefficient de variation (CV) des trois résultats en utilisant l'équation suivante :  $CV = ([\text{écart-type/moyenne}] \times 100)$ . Si le coefficient de variation est inférieur à 15 %, il faut alors indiquer la moyenne des trois résultats. Si le coefficient est supérieur à 15 %, il convient d'examiner minutieusement les résultats. La présence d'inhibiteurs pathologiques des facteurs de

coagulation ou d'anticoagulants de type lupique peut interférer avec certains dosages de facteur VIII ou IX en un temps. Certains anticoagulants thérapeutiques peuvent également interférer. Dans tous les cas, l'activité des facteurs augmente au cours du test au fur et à mesure de la dilution du plasma. L'activité du facteur est sous-estimée lorsque le plasma est moins dilué, et un résultat d'activité plus précis est obtenu lorsque le plasma test est plus dilué. **BC**

**RECOMMANDATION 3.2.14 :**

- Dans les populations avec un anticoagulant de type lupique, la FMH recommande d'utiliser des réactifs visant à mesurer le TCA (ou APTT) ne réagissant pas aux anticoagulants lupiques afin de réaliser des dosages de facteur VIII ou IX en un temps. **BC**

**RECOMMANDATION 3.2.15 :**

- Pour tous les dosages de facteur VIII ou IX en un temps, il convient de n'utiliser que les temps de coagulation des dilutions de l'échantillon test situés dans l'intervalle de référence de la courbe d'étalonnage pour calculer l'activité du facteur VIII ou IX dans l'échantillon test.
- REMARQUE : lors de l'analyse d'échantillons tests provenant de patients atteints d'hémophilie A ou B sévère ou modérée, il peut être nécessaire de disposer d'une courbe d'étalonnage étendue ou séparée. Il n'est pas acceptable d'étendre simplement la courbe d'étalonnage par extrapolation sans analyser les autres dilutions du plasma étalon. **BC**

**RECOMMANDATION 3.2.16 :**

- Pour tous les dosages de facteur VIII ou IX, il convient d'inclure un échantillon de contrôle de la qualité interne pour chaque lot d'échantillons tests analysés. Les résultats ne doivent être communiqués qu'à des fins de prise en charge du patient, après confirmation que le résultat du contrôle de la qualité interne se situe bien dans l'intervalle cible d'un tel matériel.
- REMARQUE : les définitions des intervalles cibles pour les matériels relatifs au contrôle de la qualité interne et de la gestion des variations acceptables sont détaillées dans le Manuel de laboratoire de la FMH. **BC**

**RECOMMANDATION 3.2.17 :**

- Pour les échantillons de contrôle de la qualité interne dont l'activité du facteur VIII ou IX est comprise entre 50 et 150 UI/dl, le coefficient de variation inter-essai doit être inférieur à 10 %.

- **REMARQUE : certaines études ont montré que l'utilisation d'une courbe d'étalonnage antérieure peut être associée à un coefficient de variation inter-essai plus important qu'en ayant recours à une nouvelle courbe d'étalonnage générée au moment du traitement des prélèvements du patient. **BC****

### Surveillance suivant l'injection de facteur VIII ou IX

- Une récupération plus faible et/ou une demi-vie réduite des concentrés de facteur de coagulation injectés peuvent être un indicateur précoce de la présence d'inhibiteurs.
- Pour les échantillons contenant des concentrés de facteur VIII ou IX, les résultats des dosages de facteur VIII ou IX peuvent varier selon que l'on utilise un dosage en un temps ou un dosage chromogénique pour l'analyse et parfois selon les réactifs ou les trousse utilisés pour le dosage.
- Si des dosages de facteur sont réalisés pour confirmer l'efficacité d'un traitement ou pour ajuster les doses, il convient de garder à l'esprit que certains tests ne sont pas indiqués pour contrôler certains produits<sup>58</sup>.
- Le recours à un test surestimant nettement l'activité par rapport aux résultats escomptés d'après la concentration de facteur VIII ou IX indiquée sur l'étiquette pourrait conduire à un traitement minoré et à un risque clinique.
- Au moment de la rédaction du présent document, il n'a pas été possible de parvenir à un consensus complet sur le degré acceptable d'écart entre les résultats des différents tests avant de déterminer que la prise en charge du patient est compromise ; dans l'intervalle, les dosages donnant des écarts supérieurs à 25 ou 30 % par rapport à la concentration indiquée sur l'étiquette du flacon de concentré doivent être écartés ou, en tout état de cause, ne devraient pas être utilisés sans tenir compte de tels écarts.
- Des tests internes peuvent être utilisés pour le contrôle suivant l'injection, sous réserve que le système de test local (méthode et étalonnage/référence) soit inclus dans les conseils du fabricant<sup>59</sup>. Il convient de vérifier le test local par rapport au concentré de facteur de coagulation utilisé<sup>60</sup>.
- Un certain nombre d'articles ont passé en revue les éléments probants publiés relatifs aux dosages spécifiques utilisés pour contrôler les concentrés standards et à demi-vie prolongée<sup>58,60,61</sup>.
- Les dosages en un temps utilisés pour contrôler la molécule de facteur VIII recombinant à chaîne unique lonococog alfa (Afstyla®) ont sous-estimé la concentration relative de 45 %, alors que le dosage chromogénique a obtenu les valeurs escomptées<sup>62</sup>, ce qui a débouché sur une recommandation visant à privilégier le dosage chromogénique, et que les résultats obtenus avec les dosages en un temps devraient être multipliés par un facteur de conversion de 2 afin de déterminer le niveau d'activité du facteur VIII du patient<sup>63</sup>. Une telle approche ne corrige pas complètement les différences de réactifs<sup>64</sup>, et certains experts ont tout particulièrement recommandé de ne pas utiliser de test connu pour donner des valeurs divergentes et donc obliger à multiplier par un facteur de conversion pour corriger le résultat obtenu<sup>65</sup>. Dans la mesure où il est possible qu'il y ait des variations d'un lot de réactifs à l'autre, il convient de vérifier le facteur de conversion en fonction du numéro de lot utilisé.
- De nombreuses études portant sur les différents tests ont été publiées qui comparent les résultats obtenus à partir d'échantillons contenant des concentrés de facteur de coagulation, notamment du facteur VIII et du facteur IX à demi-vie prolongée. Néanmoins, au moment de la publication du présent document, un certain nombre de réactifs pour les dosages en un temps et chromogéniques n'ont toujours pas fait l'objet d'une étude en cas d'utilisation avec certains concentrés de facteur de coagulation. Le lecteur est invité à se reporter aux informations figurant dans le tableau 3-2 (FVIII) et le tableau 3-3 (FIX) pour prendre connaissance des éléments probants à l'appui des recommandations ci-dessous.

#### RECOMMANDATION 3.2.18 :

- **Pour contrôler le traitement avec remplacement par concentrés de facteur VIII ou IX, la FMH recommande aux laboratoires d'utiliser un dosage de facteur VIII ou IX ayant été validé pour être utilisé avec le concentré spécifique utilisé pour le traitement.**
- **REMARQUE : cette recommandation est particulièrement importante pour les molécules modifiées de facteur VIII ou IX. **BC****

#### RECOMMANDATION 3.2.19 :

- **Pour contrôler le traitement avec remplacement par concentrés de facteur VIII dérivés du plasma, la FMH recommande aux laboratoires d'utiliser un dosage de facteur VIII en un temps ou chromogénique, calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS. **BC****

#### RECOMMANDATION 3.2.20 :

- **Pour contrôler le traitement avec remplacement par concentrés de facteur de coagulation contenant du facteur VIII recombinant complet, la FMH recommande**

**TABLEAU 3-2** Publications contenant des données relatives aux différents tests de dosage du facteur VIII en présence de concentrés de facteur VIII recombinants et modifiés

Type de produit	Marque	Molécule	Références
Recombinant de pleine longueur	Advate®, Kogenate® FS, Kovaltry®	Octocog alfa	Church (2018) <sup>66</sup> , Kitchen (2016) <sup>67</sup> , Kitchen (2016) <sup>68</sup> , Turecek (2016) <sup>69</sup>
FVIII à domaine B délété	NovoEight®	Turoctocog alfa	Viuff (2011) <sup>70</sup>
FVIII à domaine B délété	ReFacto AF®	Moroctocog alfa	Kitchen (2016) <sup>68</sup> , Jacquemin (2018) <sup>71</sup> , Cauchie (2013) <sup>72</sup> , Morfini (2003) <sup>73</sup> , Ingerslev (2004) <sup>74</sup> , Santoro (2009) <sup>75</sup>
FVIII à domaine B délété fusionné avec le fragment Fc d'IgG1	Elocta®/Eloctate®	Efmoroctocog alfa	Powell (2012) <sup>76</sup> , McCue (2015) <sup>77</sup> , Sommer (2014) <sup>78</sup> , Kitchen (2019) <sup>79</sup>
FVIII à domaine B tronqué avec un groupe polyéthylène glycol de 40 kDa spécifique au site	Esperoct®	Turoctocog alfa pegol	Hillarp (2017) <sup>80</sup> , Pickering (2016) <sup>81</sup> , Persson (2019) <sup>82</sup> , Ezban (2019) <sup>83</sup> , Hegemann (2019) <sup>84</sup> , Tiefenbacher (2019) <sup>85</sup>
FVIII à domaine B délété avec polyéthylène glycol de 60 kDa spécifique au site	Jivi®	Damoctocog alfa pegol	Church (2018) <sup>66</sup> , Gu (2014) <sup>86</sup>
FVIII recombinant de pleine longueur avec PEGylation de 20 kDa non spécifique au site	Adynovate®/Adynovi®	Rurioctocog alfa pegol	Turecek (2016) <sup>69</sup> , Bulla (2017) <sup>87</sup> , Weber (2017) <sup>88</sup>
FVIII recombinant à chaîne unique	Afstyla®	Lonoctocog alfa	St Ledger (2018) <sup>62</sup> , Bowyer (2017) <sup>64</sup>
FVIII à domaine B délété d'origine porcine	Obizur®	Susoctocog alfa	Turecek (2016) <sup>69</sup> , Vanguru (2018) <sup>89</sup>

Remarque : les produits thérapeutiques sont désignés à la fois par le nom de la molécule et de la marque pour permettre au lecteur de reconnaître le produit et de tenir compte de l'usage le plus courant.

Abréviations : FVIII, facteur VIII ; IgG1, immunoglobuline G1 ; kDa, kilodalton.

**TABLEAU 3-3** Publications contenant des données relatives aux différents tests de dosage du facteur IX en présence de concentrés de facteur IX recombinants et modifiés

Type de produit	Marque	Molécule	Références
Recombinant	Non identifiée	Non identifiée	Wilmot (2014) <sup>90</sup>
FIX recombinant fusionné au fragment Fc d'IgG1	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	Kershaw (2018) <sup>54</sup> , Sommer (2014) <sup>91</sup> , Bowyer (2019) <sup>92</sup>
FIX recombinant par fusion avec de l'albumine	Idelvion®	Albutrepenonacog alfa	Horn (2019) <sup>51</sup> , Bowyer (2019) <sup>92</sup>
FIX recombinant avec PEGylation de 40 kDa spécifique au site	Refixia®/Rebinyn®	Nonacog beta pegol	Bowyer (2016) <sup>52</sup> , Rosen (2016) <sup>93</sup> , Tiefenbacher (2017) <sup>94</sup> , Ezban (2019) <sup>95</sup>

Remarque : les produits thérapeutiques sont désignés à la fois par le nom de la molécule et de la marque pour permettre au lecteur de reconnaître le produit et de tenir compte de l'usage le plus courant.

Abréviations : FIX, facteur IX ; IgG1, immunoglobuline G1 ; kDa, kilodalton.

l'utilisation d'un dosage de facteur VIII en un temps ou chromogénique, calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.21 :

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par éfmoroctocog alfa (FVIII recombinant fusionné avec l'immunoglobuline G1 d'origine humaine [rFVIII<sub>IFc</sub>] ; Elocta®/Eloctate®), la FMH recommande l'utilisation d'un dosage du facteur VIII en un temps ou chromogénique, calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.22 :

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par turoctocog alfa pegol (FVIII recombinant à domaine B tronqué avec un groupe polyéthylène glycol de 40 kDa spécifique au site [N8-GP] ; Esperoct®), la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de facteur VIII chromogénique ou d'un test de FVIII en un temps basé sur le TCA (ou APTT) avec des réactifs validés, dont certains réactifs activateurs d'acide ellagique (Actin®, Actin® FS, SynthAFax™, DG Synth™) et certains réactifs activateurs de silice (Pathromtin® SL, SynthASil™), calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS.
- REMARQUE : les dosages du facteur VIII avec les réactifs APTT-SP™, STA®-PTT Automate, ou TriniCLOT™ APTT HS sous-estiment considérablement la véritable activité du facteur VIII N8-GP et ne doivent pas être utilisés. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.23 :

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par damoctocog alfa pegol (FVIII recombinant à domaine B tronqué avec un groupe polyéthylène glycol de 60 kDa spécifique au site [BDD-rFVIII] ; Jivi®), la FMH recommande l'utilisation d'un dosage du facteur VIII chromogénique ou d'un dosage du facteur VIII en un temps basé sur le TCA (ou APTT) avec des réactifs validés, dont le réactif activateur d'acide ellagique Actin® FSL et certains réactifs activateurs de silice (Pathromtin® SL, SynthASil™), calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS.
- REMARQUE : les dosages du facteur VIII en un temps avec le réactif activateur d'acide ellagique Actin® FS ou

le réactif activateur de kaolin C.K. Prest® surestiment considérablement la véritable activité du facteur VIII et ne doivent pas être utilisés. Les dosages de FVIII en un temps avec les réactifs APTT-SP™ et STA®-PTT Automate sous-estiment considérablement la véritable activité du facteur VIII et ne doivent pas être utilisés. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.24 :

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par ruriotocog alfa pegol (FVIII recombinant complet avec du polyéthylène glycol 20 kDa sans site spécifique ; Adynovate®/Adynovi®), la FMH conseille d'effectuer davantage d'études des dosages en laboratoire afin de pouvoir émettre des recommandations en la matière.
- REMARQUE : à ce jour, les conclusions publiées dans la littérature relatives à l'utilisation des dosages du facteur VIII en un temps et chromogéniques dans les échantillons contenant du ruriotocog alfa pegol sont contradictoires. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.25 :

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par lonoctocog alfa (FVIII recombinant à chaîne unique [rVIII-SingleChain] ; Afstyla®), la FMH recommande l'utilisation d'un dosage du facteur VIII chromogénique, calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS.
- REMARQUE : le résumé des caractéristiques du produit recommande d'utiliser des dosages chromogéniques. Il indique également que les dosages du facteur VIII en un temps sous-estiment de 45 % environ le niveau d'activité du facteur VIII par rapport aux dosages chromogéniques et suggère qu'en cas de recours à un dosage en un temps, il soit appliqué un coefficient multiplicateur de 2. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.26 :

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par concentrés de facteur IX dérivés du plasma, la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de facteur IX en un temps ou chromogénique, calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.27 :

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par concentrés de facteur de coagulation contenant du facteur IX recombinant complet, la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de facteur IX en un temps, calibré

selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS.

- **REMARQUE** : les dosages de facteur IX chromogéniques sous-estimeraient l'activité du facteur IX du concentré de facteur IX recombinant. **BC**

#### **RECOMMANDATION 3.2.28 :**

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par eftrenonacog alfa (FIX recombinant fusionné avec l'immunoglobuline G1 d'origine humaine [rFIXFc ; Alprolix<sup>®</sup>]), la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de facteur IX chromogénique ou d'un dosage de facteur IX en un temps basé sur le TCA (ou APTT) avec des réactifs validés, dont certains réactifs activateurs d'acide ellagique (Actin<sup>®</sup>, Actin<sup>®</sup> FS, SynthAFax<sup>™</sup>, Actin<sup>®</sup> FSL), certains réactifs activateurs de silice (Pathromtin<sup>®</sup> SL, SynthASil<sup>™</sup>), ainsi qu'un réactif activateur de polyphénol (Cephascreen<sup>®</sup>), calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS.
- **REMARQUE** : les dosages de facteur IX en un temps avec le réactif STA<sup>®</sup>-PTT Automate ou le réactif activateur de kaolin (C.K. Prest<sup>®</sup>) sous-estiment considérablement la véritable activité du rFIXFc (Alprolix<sup>®</sup>) et ne doivent pas être utilisés. **BC**

#### **RECOMMANDATION 3.2.29 :**

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par albutrepenonacog alfa (FIX recombinant par fusion avec de l'albumine humaine recombinante [rFIX-FP] ; Idelvion<sup>®</sup>), la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de FIX en un temps basé sur le TCA (ou APTT) avec des réactifs validés, dont certains réactifs activateurs de silice (Pathromtin<sup>®</sup> SL, SynthASil<sup>™</sup>), calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS.
- **REMARQUE** : les dosages de facteur IX en un temps avec le réactif activateur d'acide ellagique Actin<sup>®</sup> FS ou le réactif activateur de kaolin C.K. Prest<sup>®</sup> sous-estiment considérablement la véritable activité du rFIX-FP (Idelvion<sup>®</sup>) et ne doivent pas être utilisés. Les dosages en un temps avec le réactif activateur d'acide ellagique SynthAFax<sup>™</sup> ou les dosages de facteur IX chromogéniques surestiment considérablement la véritable activité du rFIX-FP (Idelvion<sup>®</sup>) et ne doivent pas être utilisés. **BC**

#### **RECOMMANDATION 3.2.30 :**

- Pour contrôler le traitement avec remplacement par nonacog beta pegol (FIX recombinant avec un

fragment de polyéthylène glycol de 40 kDa [N9-GP] ; Refixia<sup>®</sup>/Rebinyn<sup>®</sup>), la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de facteur IX chromogénique ou d'un dosage de facteur IX en un temps basé sur le TCA (ou APTT) avec des réactifs validés, dont certains réactifs activateurs d'acide ellagique SynthAFax<sup>™</sup> ou de polyphénol Cephascreen<sup>®</sup>, calibré selon un standard relatif aux produits plasmatiques conforme à un étalon international validé par l'OMS.

- **REMARQUE** : la plupart des dosages de facteur IX en un temps surestiment considérablement la véritable activité du FIX N9-GP et ne doivent pas être utilisés. Les dosages en un temps utilisant le réactif activateur d'acide ellagique SynthAFax<sup>™</sup> ou le réactif activateur de polyphénol Cephascreen<sup>®</sup> sont indiqués pour le contrôle du traitement par N9-GP. **BC**

#### *Emicizumab*

- L'emicizumab est un anticorps bispécifique modifié qui lie le FIX/FIXa et le FX/FXa, qui n'est pas régulé par les mécanismes régissant le FVIII, mais qui imite le facteur VIII<sup>96,97</sup>.
- Le TCA (ou APTT) est considérablement réduit par l'emicizumab jusqu'à se situer à l'intérieur ou en deçà de l'intervalle de référence, quels que soient les réactifs utilisés, ce qui signifie que l'emicizumab affecte tous les tests et dosages de laboratoire basés sur le TCA (ou APTT)<sup>98-100</sup>.
- L'emicizumab interfère considérablement avec les dosages de facteur VIII chromogéniques utilisant du FIXa et du FX d'origine humaine, mais pas avec ceux d'origine bovine. Une vérification locale est nécessaire pour les trousses chromogéniques contenant du FX d'origine bovine et du FIXa d'origine humaine<sup>98,99</sup>.
- L'emicizumab peut être mesuré et étalonné en µg/ml en utilisant un dosage modifié en un temps avec une dilution plus élevée de l'échantillon (dans un tampon de test) et calibré avec des calibreurs spécialement réglés pour l'emicizumab<sup>99</sup>.

#### **RECOMMANDATION 3.2.31 :**

- Pour les patients traités avec de l'emicizumab et chez qui il est nécessaire de confirmer le niveau d'emicizumab escompté, la FMH recommande l'utilisation d'un dosage en un temps modifié incluant une étape supplémentaire de prédilution du plasma test et un calibrage du test réalisé sur des calibreurs spécialement réglés pour l'emicizumab.
- **REMARQUE** : même à des niveaux sous-thérapeutiques d'emicizumab, le TCA (ou APTT) peut être normal

ou inférieur à la norme chez des patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteurs. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.32 :

- Pour déterminer l'activité du FVIII chez les patients atteints d'hémophilie A traités avec de l'emicizumab, la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de facteur VIII chromogénique contenant du facteur X d'origine bovine.
- REMARQUE : à des niveaux thérapeutiques, l'emicizumab affecte tout dosage du facteur VIII chromogénique contenant du facteur X d'origine humaine. L'emicizumab peut également affecter des dosages du facteur VIII chromogéniques contenant du FIXa d'origine humaine et du facteur X d'origine bovine, mais uniquement à des niveaux d'emicizumab supérieurs à ceux escomptés chez les patients traités avec les doses recommandées. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.33 :

- Pour déterminer les niveaux d'inhibiteurs du facteur VIII chez les patients traités avec de l'emicizumab, la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de facteur VIII chromogénique contenant du facteur X d'origine bovine. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.34 :

- Pour les patients chez qui un anticorps anti-emicizumab neutralisant est suspecté, la FMH recommande de mesurer les niveaux d'emicizumab en utilisant un dosage modifié en un temps comprenant une étape supplémentaire de prédilution du plasma test et un calibrage du test réalisé sur des calibreurs spécialement réglés pour l'emicizumab.
- REMARQUE : il est également possible d'utiliser des tests validés d'anticorps anti-emicizumab à cet effet, s'ils sont disponibles. **BC**

#### Dépistage des inhibiteurs

- Les inhibiteurs fonctionnels les plus courants sont les anticoagulants lupiques, qui ne sont pas dirigés contre les facteurs de coagulation spécifiques et qui doivent être exclus avant toute tentative de dépistage.
- Les résultats des tests du TCA (ou APTT) sur des mélanges de plasma test et normal peuvent être difficiles à interpréter, particulièrement parce que, dans l'hémophilie acquise, il peut y avoir initialement une correction complète du TCA (ou APTT) en présence d'un puissant anticorps anti-facteur VIII. En présence d'un anticorps anti-facteur VIII, le TCA (ou APTT) du mélange peut être prolongé par incubation.

- La plupart des inhibiteurs du facteur VIII qui apparaissent après le traitement avec facteur de remplacement chez les patients atteints d'hémophilie A révèlent un schéma caractéristique : le TCA (ou APTT) d'un patient par rapport au mélange du PPN est intermédiaire, c'est-à-dire entre le TCA (ou APTT) des deux matériels testés, et se prolonge ultérieurement lorsque le mélange est incubé à 37 °C pendant une à deux heures.
- Un dosage spécifique de l'inhibiteur est requis pour confirmer qu'il est dirigé contre un facteur de coagulation précis.
- La quantification du titre de l'inhibiteur est effectuée en laboratoire, de préférence à l'aide de la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen pour le dosage de l'inhibiteur du facteur VIII<sup>1</sup>, car cette modification améliore la spécificité et la sensibilité par rapport au dosage Bethesda initial<sup>101-109</sup>.
- Les résultats des dosages Bethesda peuvent être affectés par l'utilisation de différentes dilutions de l'échantillon à tester avant que ces dilutions ne soient mélangées au plasma normal<sup>110</sup>.
- Pour les patients traités avec du facteur VIII ou IX, il n'est plus nécessaire de procéder à un lavage si l'on utilise la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen de neutralisation par la chaleur, qui inactive le facteur VIII ou IX dans l'échantillon et permet de déceler la présence d'inhibiteurs<sup>109,111-113</sup>. Cela n'est pas nécessaire si le facteur VIII ou IX est < 5 UI/dl dans l'échantillon test dans la mesure où ce faible niveau n'aura pas d'effet significatif sur le calcul du titre de l'inhibiteur.
- Différents types de dosages du facteur VIII peuvent être utilisés pour déterminer le facteur VIII au cours du dosage de l'inhibiteur par la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen<sup>114-118</sup>. Le protocole du programme national américain d'inhibiteurs exige qu'un dosage chromogénique soit utilisé lorsque les résultats positifs du dosage de l'inhibiteur du facteur VIII sont inférieurs à 2,0 UB<sup>108</sup>. Si l'on suspecte la présence d'anticoagulants lupiques ou si l'échantillon contient des anticoagulants thérapeutiques, comme l'héparine ou des inhibiteurs directs du FXa ou du FIIa, il peut être utile de confirmer la présence d'inhibiteurs en utilisant un dosage chromogénique afin de mesurer l'activité résiduelle du facteur (en lieu et place d'un dosage en un temps).
- Le titre d'un inhibiteur de ≥ 0,6 UB/ml doit être considéré comme important sur le plan clinique<sup>119,120</sup>.
- Certains anticorps anti-FVIII non neutralisants qui ne sont pas détectés par la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen peuvent s'avérer pertinents sur le plan clinique, car

ils sont susceptibles d'augmenter la clairance du facteur VIII et peuvent être mesurés par test ELISA<sup>121-128</sup>.

#### RECOMMANDATION 3.2.35 :

- Pour déterminer la présence d'inhibiteurs anti-FVIII dans un échantillon où l'activité du facteur VIII est supérieure à 5 UI/dl, la FMH recommande qu'avant de procéder au dosage, l'échantillon soit chauffé à 56 °C pendant 30 minutes, puis centrifugé à température ambiante à au moins 1 700 g pendant au moins cinq minutes.
- REMARQUE : la limite de quantification du dosage de l'inhibiteur du FVIII par la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen est d'environ 0,6 UB/ml.
- REMARQUE : le dosage de l'inhibiteur du facteur VIII par la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen nécessite l'utilisation d'un plasma normal tamponné comme source de facteur VIII, qui est ensuite mélangé à un volume égal de plasma déficient en facteur VIII pour préparer le mélange de contrôle. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.36 :

- Pour déterminer la présence d'inhibiteurs anti-FIX dans un échantillon où l'activité du facteur IX est supérieure à 5 UI/dl, la FMH recommande qu'avant de procéder au dosage, l'échantillon soit chauffé à 56 °C pendant 30 minutes, puis centrifugé à température ambiante à au moins 1 700 g pendant au moins cinq minutes. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.37 :

- Pour quantifier les inhibiteurs anti-FVIII, la FMH recommande d'utiliser la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen.
- REMARQUE : les dosages Bethesda détectent les anticorps neutralisants. Une petite proportion d'anticorps anti-FVIII ne sont pas neutralisants, réduisent la demi-vie du facteur VIII injecté et ne sont pas détectés par les dosages Bethesda.
- REMARQUE : la modification par Nijmegen décrit une méthode spécifique pour tamponner le pool de plasma normal ; d'autres méthodes de tamponnage peuvent également convenir. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.38 :

- Pour quantifier les inhibiteurs du facteur VIII et du facteur IX, la FMH recommande que seule l'activité résiduelle du facteur VIII ou IX comprise entre 25 et 75 % dans le mélange de contrôle du facteur VIII ou IX soit utilisée pour calculer les concentrations d'inhibiteurs.

- REMARQUE : les résultats les plus précis sont obtenus lorsque l'activité résiduelle du facteur VIII ou IX est proche de 50 % de celle du mélange de contrôle. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.39 :

- Pour quantifier des inhibiteurs anti-FVIII à titre faible (< 2 UB/ml), la FMH recommande l'utilisation d'un dosage de facteur VIII chromogénique par la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen afin de mesurer l'activité du facteur VIII résiduel.
- REMARQUE : l'utilisation d'un dosage du facteur VIII par la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen plutôt que d'un dosage du facteur VIII en un temps permet une plus grande précision et réduit la variabilité de la mesure du facteur VIII résiduel qui entraîne une sous-estimation, au point d'obtenir un résultat faussement positif alors qu'aucun inhibiteur n'est présent. **BC**

#### Thérapie génique

- Des divergences entre les résultats des dosages en un temps et ceux des dosages chromogéniques ont été signalées après une thérapie génique aussi bien pour le facteur VIII que pour le facteur IX.
- Les résultats des dosages de facteur VIII en un temps étaient environ 1,65 fois plus élevés<sup>129</sup> et 1,5 fois plus élevés<sup>130</sup> que ceux des dosages chromogéniques pour deux thérapies avec facteur VIII à domaine B tronqué, ce qui contraste avec les facteurs VIII à domaine B tronqué pour lesquels les résultats des dosages chromogéniques sont plus élevés que les résultats des dosages en un temps<sup>58,75</sup>.
- Les résultats des dosages de facteur IX en un temps varient en fonction du réactif utilisé, mais étaient plus élevés que les résultats obtenus avec les dosages de facteur IX chromogéniques chez les patients ayant reçu une thérapie génique pour le facteur IX avec un variant FIX Padoue à forte activité spécifique<sup>131</sup>.

#### RECOMMANDATION 3.2.40 :

- Pour quantifier l'activité du facteur VIII chez les bénéficiaires d'un transfert de gènes, la FMH conseille de poursuivre les recherches nécessaires pour déterminer la précision relative des dosages chromogéniques et des dosages en un temps aux fins de prévoir la protection hémostatique dans ce domaine.
- REMARQUE : le dosage en un temps semble invariablement donner un résultat d'activité du facteur VIII approximativement 1,6 fois plus élevé que les résultats obtenus avec le dosage chromogénique sur des produits transgéniques du facteur VIII. Il convient

d'établir une corrélation entre l'activité du facteur VIII recombinant et plasmatique et la réponse clinique pour déterminer l'activité du facteur VIII chez les sujets traités. **BC**

#### RECOMMANDATION 3.2.41 :

- Pour quantifier l'activité du facteur IX chez les bénéficiaires d'un transfert de gènes, la FMH conseille de poursuivre les recherches nécessaires pour déterminer la précision relative des dosages chromogéniques et des dosages en un temps aux fins de prévoir la protection hémostatique dans ce domaine.
- REMARQUE : étant donné son activité plus élevée que celle du facteur IX initial, le variant appelé FIX Padoue (R338L) a été utilisé pour élaborer la thérapie génique pour le facteur IX. Le dosage en un temps semble invariablement entraîner une activité du FIX Padoue approximativement 1,6 fois plus élevée que les résultats obtenus avec le dosage chromogénique. Il convient d'établir une corrélation entre l'activité du facteur IX recombinant et plasmatique et la réponse clinique pour déterminer l'activité du FIX Padoue chez les sujets traités. **BC**

#### Personnel compétent

- Un chercheur/technicien de laboratoire qui s'intéresse à la coagulation doit avoir une compréhension approfondie des dosages afin d'obtenir des résultats fiables.
- Dans certains cas, il peut être utile de disposer d'un chercheur/technicien de laboratoire qui a suivi une formation spécialisée dans un centre spécialisé.

### 3.3 | Utilisation du matériel et des réactifs appropriés

#### Matériel

- Le matériel de base d'un laboratoire comprend un bain-marie à  $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$  pour la décongélation rapide des échantillons congelés et pour la réalisation de tests manuels sur tout échantillon dont l'analyse automatisée a échoué, ainsi que des pipettes automatisées calibrées.
- Les consommables en plastique et en verre utilisés pour les tests de coagulation doivent être à usage unique.
- Les coagulomètres automatiques présentent des avantages significatifs par rapport aux méthodes manuelles de certains modèles semi-automatiques, notamment précision de

lecture accrue, répertoire et, dans certains cas, détection automatique des problèmes avant analyse.

#### Sélection des coagulomètres

- D'importants aspects doivent être pris en compte au moment de sélectionner un dispositif, notamment :
  - le répertoire de tests ;
  - les besoins opérationnels, notamment l'entretien et l'intervention en cas de panne ;
  - le rendement ;
  - la comparabilité entre les résultats obtenus par l'analyseur principal et toute méthode d'appoint ;
  - la compatibilité avec les tubes de prélèvement et les récipients de stockage du plasma utilisés localement ; et
  - la sécurité.
- Les informations doivent être en lien avec les caractéristiques de performance du dispositif. Elles peuvent être obtenues de plusieurs sources, notamment des publications et des données fournies par les fabricants, mais elles peuvent aussi faire l'objet d'évaluations locales. Il existe un certain nombre de publications décrivant la sélection et l'évaluation des analyseurs de coagulation<sup>132,133</sup>.

#### Réactifs

- Il est judicieux de veiller à la continuité de l'approvisionnement du réactif choisi, en prêtant une attention particulière à la continuité des lots et aux longues durées de conservation. À cet effet, il est possible de demander au fournisseur de réserver des lots pour le laboratoire, le cas échéant.
- Les différentes marques de réactifs peuvent avoir des sensibilités différentes et ne doivent pas être utilisées côte à côte, sauf si cela est fait dans un but spécifique.
- Un intervalle de référence normal doit être défini pour toutes les méthodes. Des conseils pratiques en la matière sont publiés<sup>1</sup>, et s'agissant du TCA (ou APTT), il convient de tenir compte des conditions de prélèvement et de traitement des échantillons utilisés sur le plan local.

### 3.4 | Assurance qualité

- L'assurance qualité couvre tous les aspects du processus diagnostique, depuis le prélèvement, la séparation et l'analyse de l'échantillon, jusqu'au contrôle interne de la qualité et la communication des résultats, en passant par la transmission de ceux-ci au clinicien pertinent en temps opportun.

### Contrôle de la qualité interne

- Le contrôle de la qualité interne sert à déterminer si une série de techniques et de procédures sont effectuées en toute conformité sur une période donnée.
- Des mesures de contrôle de la qualité interne doivent être prises afin d'assurer que les résultats des expériences en laboratoire sont suffisamment fiables pour aider le clinicien à prendre des décisions, à assurer le suivi thérapeutique et à déceler les anomalies hémostatiques.
- La présentation graphique des résultats relatifs au contrôle de la qualité interne, par exemple sous la forme de graphique Levey-Jennings, peut faciliter l'examen des tendances en la matière.

### Évaluation externe de la qualité

- L'évaluation externe de la qualité permet d'identifier le degré de concordance entre les résultats obtenus par un laboratoire local et ceux obtenus par d'autres laboratoires.
- Le Programme international d'évaluation externe de la qualité (IEQAS) de la FMH est tout particulièrement destiné à répondre aux besoins des centres de traitement de l'hémophilie dans le monde. Le dispositif inclut des analyses servant au diagnostic et à la prise en charge des troubles de la coagulation. Pour tout renseignement complémentaire, veuillez contacter la FMH, qui collabore avec le *National External Quality Assessment Service for Blood Coagulation* à Sheffield, au Royaume-Uni<sup>134</sup>.
- Pour qu'un laboratoire atteigne un haut niveau de fiabilité des tests et participe efficacement à un programme d'évaluation externe de la qualité, il doit disposer des réactifs et des techniques appropriés et d'une équipe suffisamment étoffée et compétente.

#### RECOMMANDATION 3.4.1 :

- **La FMH recommande vivement aux laboratoires d'analyse de la coagulation de mettre en place des programmes d'assurance qualité pour toutes les procédures de laboratoire afin de veiller au respect de la qualité et à la fiabilité des procédures d'analyse sanguine et des comptes rendus des laboratoires en matière de diagnostic et du traitement de l'hémophilie. **BC****

#### RECOMMANDATION 3.4.2 :

- **Pour les tests de dépistage de l'hémostase, la FMH recommande d'effectuer des contrôles de la qualité interne avec au moins deux niveaux d'échantillons ayant fait l'objet d'un contrôle de la qualité interne (échantillons de plasma normaux et anormaux) pour tous les lots de tests au moins une fois par jour. **BC****

#### RECOMMANDATION 3.4.3 :

- **La FMH recommande vivement que les laboratoires cliniques participent systématiquement à l'évaluation externe de la qualité de chaque test utilisé pour le diagnostic et le traitement de l'hémophilie.**
- **REMARQUE : la participation au Programme international d'évaluation externe de la qualité (IEQAS) de la FMH permet aux laboratoires d'améliorer et de normaliser les tests de laboratoire pour l'hémophilie. **BC****

### Bibliographie

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, 2nd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2010. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>. Accessed September 12, 2019.
2. Venema CL, Schutgens REG, Fischer K. Pathophysiological mechanisms of endogenous FVIII release following strenuous exercise in non-severe haemophilia: a review. *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2237-2242.
3. Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, Stutz M, von Kanel R. Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemocoagulation correction technique. *Psychosom Med.* 2012;74(3):288-295.
4. Delbruck C, Miesbach W. The course of von Willebrand factor and factor VIII activity in patients with von Willebrand disease during pregnancy. *Acta Haematol.* 2019;142(2):71-78.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays*, 5th ed. Vol. 28, No. 5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. [https://clsi.org/media/1399/h21a5\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1399/h21a5_sample.pdf). Accessed September 12, 2019.
6. Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(7):459-462.
7. Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(6):576-585.
8. Omidkhoda A, Tabatabaei MR, Atarodi K, Karimi K, Froushani AR, Pourfathollah AA. A comparative study of the effects of temperature, time and factor VIII assay type on factor VIII activity in cryoprecipitate in Iran. *Blood Transfus.* 2011;9(4):394-399.
9. Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep.* 2014;4:3868.
10. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(6):565-575.
11. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J. Potential laboratory misdiagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(5):686-692.
12. Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venipunctures on markers of coagulation, inflammation, and endothelial function. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019;79(8):584-589.
13. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(3):400-405.
14. Siegel JE, Swami VK, Glenn P, Peterson P. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and APTT results. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(1):106-110.

15. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12(4):229-236.
16. Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA-Compact-Max analyser. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(4):375-388.
17. Lippi G, Plebani M, Favalaro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(3):258-266.
18. Laga AC, Cheves TA, Sweeney JD. The effect of specimen hemolysis on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(5):748-755.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H47-A2 One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test*, 2nd ed. Vol. 28, No. 20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. [https://clsi.org/media/1394/h47a2\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1394/h47a2_sample.pdf). Accessed September 12, 2019.
20. Girolami A, Scarparo P, Bonamigo E, Treleani M, Lombardi AM. Homozygous FVII deficiencies with different reactivity towards tissue thromboplastins of different origin. *Hematology*. 2012;17(6):350-354.
21. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(2):212-218.
22. Jennings I, Kitchen DP, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Investigation of a prolonged APTT: different approaches taken by laboratories to achieve the same diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(2):177-182.
23. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med*. 1995;15(1):1-38.
24. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood*. 1992;79(9):2495-2497.
25. Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS. Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assessment. *Haemophilia*. 2015;21(4):550-557.
26. Gomez K, Chitlur M, GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost* 2013;109(4):738-743.
27. Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, et al. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):757-764.
28. Al-Samkari H, Croteau SE. Shifting landscape of hemophilia therapy: implications for current clinical laboratory coagulation assays. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1082-1090.
29. Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):210-215.
30. Kusch M, Grundmann C, Keitel S, König H. Factor VIII assay mimicking in vivo coagulation conditions. *Haemophilia*. 2014;20(2):e164-e170.
31. Bangham DR, Biggs R, Brozovic M, Denson KW, Skegg JL. A biological standard for measurement of blood coagulation factor VIII activity. *Bull World Health Organ*. 1971;45(3):337-351.
32. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Thromb Haemost*. 2001;85(4):634-638.
33. Hubbard AR, Heath AB. Standardization of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the WHO 5th International Standard (02/150). *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1380-1384.
34. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost*. 2001;85(4):634-638.
35. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. *Clin Lab*. 2016;62(7):1363-1365.
36. Bonar R, Favalaro EJ, Mohammed S, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology*. 2016;48(1):60-71.
37. Lattes S, Appert-Flory A, Fischer F, Jambou D, Toulon P. Measurement of factor VIII activity using one-stage clotting assay: a calibration curve has not to be systematically included in each run. *Haemophilia*. 2011;17(1):139-142.
38. Guy S, Sermon-Cadd AM, Shepherd FM, Kitchen S, Bowyer AE. A cost-effective approach to factor assay calibration using a truncated live calibration curve. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(5):679-683.
39. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, Lloyd JV. Familial discrepancy between the one-stage and two-stage factor VIII methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1994;87(4):846-848.
40. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Hamostaseologie*. 2010;30(4):207-211.
41. Duncan EM, Rodgers SE, McRae SJ. Diagnostic testing for mild hemophilia A in patients with discrepant one-stage, two-stage, and chromogenic factor VIII: C assays. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(3):272-282.
42. Moser KA, Adcock Funk DM. Chromogenic factor VIII activity assay. *Am J Hematol*. 2014;89(7):781-784.
43. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica*. 2013;98(12):1980-1987.
44. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Muller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):851-861.
45. Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, et al. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia*. 2014;20(4):550-558.
46. Trossaert M, Boisseau P, Quemener A, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in moderate/mild hemophilia A with discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity. *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):524-530.
47. Bowyer AE, Goodeve A, Liesner R, Mumford AD, Kitchen S, Makris M. p.Tyr365Cys change in factor VIII: haemophilia A, but not as we know it. *Br J Haematol*. 2011;154(5):618-625.
48. Lyall H, Hill M, Westby J, Grimley C, Dolan G. Tyr346—>Cys mutation results in factor VIII: C assay discrepancy and a normal bleeding phenotype—is this mild haemophilia A? *Haemophilia*. 2008;14(1):78-80.
49. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. *Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization*. Treatment of Hemophilia Monograph No. 55. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2017. <https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-von-willebrand-disease-phenotypic-characterization>. Accessed February 24, 2020.
50. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, et al. Performance evaluation of Revohem™ FVIII chromogenic and Revohem™ FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(5):664-670.
51. Horn C, Negrier C, Kalina U, Seifert W, Friedman KD. Performance of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin in one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):138-148.
52. 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):1428-1435.
53. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. *Haemophilia*. 2017;23(4):620-627.
54. Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. *Haemophilia*. 2018;24(3):492-501.
55. Bakhtiari K, Kamphuisen PW, Mancuso ME, et al. Clot lysis phenotype and response to recombinant factor VIIa in plasma of haemophilia A inhibitor patients. *Br J Haematol*. 2013;162(6):827-835.
56. Khanum F, Collins PW, Harris RL, Bowen DJ. Characterization of F8 defects in haemophilia A in Pakistan: investigation of correlation

- between mutation type and the in vitro thrombin generation assay. *Haemophilia*. 2014;20(2):287-293.
57. Gilmore R, Harmon S, Gannon C, Byrne M, O'Donnell JS, Jenkins PV. Thrombin generation in haemophilia A patients with mutations causing factor VIII assay discrepancy. *Haemophilia*. 2010;16(4):671-674.
  58. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):331-337.
  59. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, et al. Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):988-989.
  60. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2019;00:1-11.
  61. Pruthi RK. Laboratory monitoring of new hemostatic agents for hemophilia. *Semin Hematol*. 2016;53(1):28-34.
  62. St Ledger K, Feussner A, Kalina U, et al. International comparative field study evaluating the assay performance of AFSTYLA in plasma samples at clinical hemostasis laboratories. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):555-564.
  63. CSL Behring. AFSTYLA<sup>®</sup>, antihemophilic factor (recombinant), single chain lyophilized powder for solution for intravenous injection [U.S. prescribing information]. Lengnau, Switzerland: CSL Behring. Revised 12/2019.
  64. Bowyer A, Key N, Dalton D, Kitchen S, Makris M. The coagulation laboratory monitoring of Afstyla single-chain FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2017;23(5):e469-e470.
  65. Collins P, Chalmers E, Chowdhary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
  66. Church N, Leong L, Katterle Y, et al. Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used assays: results from an international laboratory study. *Haemophilia*. 2018;24(5):823-832.
  67. Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from an international comparative laboratory field study. *Haemophilia*. 2016;22(3):e192-e199.
  68. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. Factor VIII assay variability in postinfusion samples containing full length and B-domain deleted FVIII. *Haemophilia*. 2016;22(5):806-812.
  69. Turecek PL, Romeder-Finger S, Apostol C, et al. A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity assay variability of ADYNOVATE and OBIZUR in comparison with ADVATE. *Haemophilia*. 2016;22(6):957-965.
  70. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia*. 2011;17(4):695-702.
  71. Jacquemin M, Vodolazkaia A, Toelen J, et al. Measurement of B-domain-deleted ReFacto AF activity with a product-specific standard is affected by choice of reagent and patient-specific factors. *Haemophilia*. 2018;24(4):675-682.
  72. Cauchie M, Toelen J, Peerlinck K, Jacquemin M. Practical and cost-effective measurement of B-domain deleted and full-length recombinant FVIII in the routine haemostasis laboratory. *Haemophilia*. 2013;19(3):e133-e138.
  73. Morfini M, Cinotti S, Bellatreccia A, et al. A multicenter pharmacokinetic study of the B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate using different assays and standards. *J Thromb Haemost*. 2003;1(11):2283-2289.
  74. Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB, Charles LA, ReFacto Field Study Participants. Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr factor VIII: C activity in hemophilic plasma using one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):623-628.
  75. Santoro C, Iorio A, Ferrante F, et al. Performance of recalibrated ReFacto laboratory standard in the measurement of FVIII plasma concentration via the chromogenic and one-stage assays after infusion of recalibrated ReFacto (B-domain deleted recombinant factor VIII). *Haemophilia*. 2009;15(3):779-787.
  76. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119(13):3031-3037.
  77. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals*. 2015;43(4):213-219.
  78. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2014;20(2):294-300.
  79. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TAL, Walker ID. Clotting and chromogenic factor VIII assay variability in post-infusion and spiked samples containing full-length recombinant FVIII or recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc). *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):176-183.
  80. Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Haemophilia*. 2017;23(3):458-465.
  81. Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M. Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1579-1587.
  82. Persson E, Foscolo T, Hansen M. Reagent-specific underestimation of turoctocog alfa pegol (N8-GP) clotting activity owing to decelerated activation by thrombin. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):114-120.
  83. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT<sup>®</sup>) assay performance: implications for postadministration monitoring. *Haemophilia*. 2020;26:156-163.
  84. Hegemann I, Koch K, Clausen WHO, Ezban M, Brand-Staufner B. Evaluation of N8-GP activity using a one-stage clotting assay: a single-center experience. *Acta Haematol*. 2019;1-5.
  85. Tiefenbacher S, Clausen WHO, Hansen M, Lutzhoft R, Ezban M. A field study evaluating the activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2019;25(5):893-901.
  86. Gu JM, Ramsey P, Evans V, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(4):593-600.
  87. Bulla O, Poncet A, Alberio L, et al. Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated rFVIII activity: the Swiss Multicentre Field Study. *Haemophilia*. 2017;23(4):e335-e339.
  88. Weber A, Engelmaier A, Mohr G, Haindl S, Schwarz HP, Turecek PL. Selective functional activity measurement of a PEGylated protein with a modification-dependent activity assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;132:207-214.
  89. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):e70-e74.
  90. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia*. 2014;20(6):891-897.
  91. 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):932-940.
  92. Bowyer AE, Shepherd MF, Kitchen S, Maclean RM, Makris M. Measurement of extended half-life recombinant factor IX products in clinical practice. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):e46-e49.
  93. Rosen P, Rosen S, Ezban M, Persson E. Overestimation of N-glycoPEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1420-1427.
  94. Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, et al. Qualification of a select one-stage activated partial thromboplastin time-based clotting assay and two chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1901-1912.

95. Ezban M, Hermit MB, Persson E. FIXing postinfusion monitoring: assay experiences with N9-GP (nonacog beta pegol; Refixia<sup>®</sup>; Rebinyn<sup>®</sup>). *Haemophilia*. 2019;25(1):154-161.
96. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(15):1697-1707.
97. 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):2463-2468.
98. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2019;119(7):1084-1093.
99. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020;26:151-155.
100. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
101. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT Foundation. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):786-793.
102. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):752-759.
103. Duncan E, Collett M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2013;992:321-333.
104. Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(3):185-189.
105. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the real world: the experience from Australasia. *Haemophilia*. 2010;16(4):662-670.
106. Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. *Thromb Res*. 2013;132(6):735-741.
107. Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:295-304.
108. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia*. 2018;24(2):186-197.
109. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1055-1061.
110. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):2003-2008.
111. Batty P, Hart DP, Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40: 561-568.
112. Boylan B, Miller CH. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia*. 2018;24(3):487-491.
113. Millner AH, Tiefenbacher S, Robinson M, Boesen HT. A variation of the Nijmegen-Bethesda assay using heat or a novel heat/cold pretreatment for the detection of FIX inhibitors in the presence of residual FIX activity. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):639-647.
114. Rampersad AG, Boylan B, Miller CH, Shapiro A. Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. *Haemophilia*. 2018;24(5):807-814.
115. Miller CH, Boylan B, Shapiro AD, Lentz SR, Wicklund BM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Limit of detection and threshold for positivity of the Centers for Disease Control and Prevention assay for factor VIII inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1971-1976.
116. de Lima Montalvao SA, Tucunduva AC, de Almeida Sambo AL, De Paula EV, de Souza Medina S, Ozelo MC. Heat treatment of samples improve the performance of the Nijmegen-Bethesda assay in hemophilia A patients undergoing immune tolerance induction. *Thromb Res*. 2015;136(6):1280-1284.
117. Miller CH, Rice AS, Boylan B, et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *J Thromb Haemost*. 2013;11(7):1300-1309.
118. Lewis KB, Hughes RJ, Epstein MS, et al. Phenotypes of allo- and autoimmune antibody responses to FVIII characterized by surface plasmon resonance. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e61120.
119. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73(2):247-251.
120. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
121. Klintman J, Hillarp A, Berntorp E, Astermark J. Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy. *Br J Haematol*. 2013;163(3):385-392.
122. Patil R, Chandrakala S, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. *Thromb Res*. 2018;172:29-35.
123. Batty P, Moore GW, Platton S, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):804-811.
124. Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and nonneutralizing antibodies in humans. *Blood*. 2015;125(7):1180-1188.
125. Klintman J, Hillarp A, Donfield S, Berntorp E, Astermark J. Antibody formation and specificity in Bethesda-negative brother pairs with haemophilia A. *Haemophilia*. 2013;19(1):106-112.
126. Sahud M, Zhukov O, Mo K, Popov J, Dlott J. False-positive results in ELISA-based anti FVIII antibody assay may occur with lupus anticoagulant and phospholipid antibodies. *Haemophilia*. 2012;18(5):777-781.
127. Irigoyen MB, Primiani L, Felippo M, et al. A flow cytometry evaluation of anti-FVIII antibodies: correlation with ELISA and Bethesda assay. *Haemophilia*. 2011;17(2):267-274.
128. Kim SY, Kang SY, Lee WI. Comparative measurement of FVIII inhibitors in hemophilia A patients using ELISA and the Bethesda assay. *Korean J Lab Med*. 2010;30(3):260-263.
129. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2519-2530.
130. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, et al. Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):2060.
131. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, et al. Activity of a FIX-Padua transgene product in commonly used FIX: C one-stage and chromogenic assay systems following PF-06838435 (SPK-9001) gene delivery. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2198.
132. Clinical and Laboratory Standards Institute. *CLSI H57-A Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers*. Vol. 28, No. 4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. [https://clsi.org/media/1389/h57a\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1389/h57a_sample.pdf). Accessed September 12, 2019.
133. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, Kottke-Marchant K, Adcock DM. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol*. 2006;12(1):32-38.
134. 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):571-577.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# 4 ÉVALUATION GÉNÉTIQUE

Megan Sutherland<sup>1</sup> | Carlos De Brasi<sup>2</sup> | Barbara A. Konkle<sup>3</sup> | Shrimati Shetty<sup>4</sup> | Glenn F. Pierce<sup>5</sup> | Alok Srivastava<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, Royaume-Uni

<sup>2</sup>Sección Genética Molecular de la Hemofilia, Instituto de Investigaciones Hematológicas et Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentine

<sup>3</sup>Bloodworks Northwest and Division of Hematology, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, États-Unis

<sup>4</sup>CMR – National Institute of Immunohaematology, KEM Hospital, Mumbai, Inde

<sup>5</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>6</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.**

## 4.1 | Introduction

- L'évaluation génétique de l'hémophilie est importante pour définir la biologie de la pathologie, établir le diagnostic dans les cas complexes, prévoir le risque d'apparition d'inhibiteurs, identifier les porteuses et fournir un diagnostic prénatal, si les parents le souhaitent<sup>1</sup>.
- L'analyse du génotype devrait être proposée à toutes les personnes atteintes d'hémophilie et à tous les membres « à risque » de sexe féminin de leur famille.
- Les stratégies de test génétique sont menées en fonction de paramètres phénotypiques mesurés par le laboratoire d'analyse de la coagulation et de la généalogie de la famille. En conséquence, il est indispensable que les données soient mises à la disposition du laboratoire chargé des tests génétiques. L'interprétation précise de la ou des variantes sous-jacentes détectées dépend des données phénotypiques et des antécédents familiaux du patient<sup>2-5</sup>.
- Avant de procéder à un quelconque test génétique, il est indispensable de fournir un conseil génétique aux personnes atteintes d'hémophilie et à leur famille. Il s'agit notamment d'obtenir le consentement éclairé du patient, de ses parents ou du représentant légal, ce qui nécessite à la fois d'obtenir l'autorisation de procéder au test et de veiller à ce que la procédure, les avantages et les limites du test et ses possibles conséquences soient bien compris<sup>6,7</sup>.
- Le conseil génétique doit également fournir des informations et des conseils sur le diagnostic prénatal, le suivi de la grossesse et la gestion de l'accouchement chez les porteuses de l'hémophilie, ainsi que sur le diagnostic génétique préimplantatoire (DPI). Il est important de connaître et de respecter la législation locale, comme les procédures appliquées dans le pays où le soin est dispensé.
- Les tests génétiques ne permettront pas toujours d'identifier la variante sous-jacente associée au phénotype de l'hémophilie. Le conseil génétique doit souligner cette possibilité auprès de la personne orientée vers un test génétique (voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Porteuses – Conseil génétique – Soutien psychosocial).
- Les laboratoires chargés du diagnostic génétique doivent respecter des protocoles et des procédures rigoureuses qui exigent :
  - des connaissances et une expertise en matière de tests génétiques en laboratoire ;
  - l'utilisation de plateformes d'investigation appropriées ;
  - des connaissances et une expertise dans l'interprétation des variantes génétiques identifiées en association avec l'hémophilie ;
  - l'utilisation de plateformes d'interprétation appropriées pour l'investigation des variantes ;
  - l'utilisation de la nomenclature appropriée pour la description des variantes et des systèmes de classification pertinents pour la détermination de la pathogénicité des variantes ;
  - des procédures de contrôle interne de la qualité ;
  - la participation à une accréditation périodique, le cas échéant ; et
  - la participation à un dispositif d'évaluation externe de la qualité, le cas échéant.
- L'interprétation des résultats des tests génétiques doit être effectuée par des scientifiques ayant des connaissances et une expertise en génétique de l'hémophilie.

- Le fait que les résultats du test génétique soient discutés entre le clinicien qui l'a demandé et le scientifique qui l'a effectué doit être considéré comme partie intégrante du service de diagnostic génétique.

#### RECOMMANDATION 4.1.1 :

- Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande de leur proposer des tests génétiques afin d'identifier la variante génétique précise sous-jacente associée à leur pathologie. **BC**

#### RECOMMANDATION 4.1.2 :

- Pour les femmes automatiquement porteuses de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être, la FMH recommande de proposer un test génétique pour la variante génétique identifiée précédemment sur le gène *F8* ou *F9*. **BC**

#### RECOMMANDATION 4.1.3 :

- Pour les femmes présentant un faible taux de coagulation phénotypique du facteur VIII ou du facteur IX, la FMH recommande d'étudier les bases génétiques/épigénétiques du phénotype. **BC**

#### RECOMMANDATION 4.1.4 :

- Pour les femmes automatiquement porteuses de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être, la FMH recommande l'inclusion d'une étude généalogique détaillée pour appuyer la demande de test génétique. **BC**

#### RECOMMANDATION 4.1.5 :

- Pour les personnes susceptibles d'être atteintes d'hémophilie ainsi que les porteuses potentielles, la FMH recommande vivement un dépistage phénotypique des niveaux de facteur VIII ou de facteur IX, de l'antigène du facteur Willebrand, ainsi qu'un test de l'activité du facteur Willebrand avant toute prescription d'un test génétique. **BC**

#### RECOMMANDATION 4.1.6 :

- Pour les personnes atteintes d'hémophilie, les femmes automatiquement porteuses et celles « à risque » de l'être, ou pour les personnes à faible taux de facteur de coagulation, la FMH recommande vivement un conseil génétique détaillé avant toute prescription d'un test génétique.
- **REMARQUE** : le conseil génétique doit aborder la question des limites expérimentales des résultats moléculaires en fonction de la disponibilité des approches pratiques.

- **REMARQUE** : le conseil génétique doit aborder la possibilité de découvrir fortuitement des informations sur d'autres gènes que le *F8* ou le *F9*, si la méthodologie utilisée par le laboratoire (par exemple, le séquençage de nouvelle génération) peut détecter de telles variations génétiques.

- **REMARQUE** : le conseil génétique doit être assuré par un conseiller en génétique lorsqu'il est disponible. Si aucun conseiller n'est disponible, un professionnel de santé ayant des connaissances en génétique et en hémophilie peut apporter un conseil génétique. **BC**

#### RECOMMANDATION 4.1.7 :

- Pour tous les patients ayant été orientés vers un test génétique, la FMH recommande vivement d'obtenir le consentement éclairé du patient, des parents ou du représentant légal. Cela nécessite à la fois d'obtenir l'autorisation de procéder au test et de veiller à ce que la procédure, les avantages et les limites du test et ses possibles conséquences soient bien compris.
- **REMARQUE** : il est possible que le clinicien ou le conseiller génétique soit tenu d'obtenir un consentement éclairé par écrit, conformément à la législation et aux pratiques locales. **BC**

## 4.2 | Indications pour une évaluation génétique

- Le test génétique est généralement prescrit pour tous les sujets concernés (probants) et les membres de la famille de sexe féminin « à risque ».
- L'idéal est d'identifier, dans un premier temps, la variante pathogène chez le probant ou la femme automatiquement porteuse. Toutes les personnes porteuses peuvent ensuite être dépistées pour cette variante pour confirmer ou écarter un tel statut.
- Si le probant et la personne automatiquement porteuse ne sont pas disponibles pour réaliser le test génétique, l'évaluation peut être faite auprès des porteuses potentielles ; toutefois, si une variante pathogène n'est pas détectée, il convient de mentionner clairement dans le compte rendu qu'une telle absence de détection de variantes génétiques avec les techniques existantes n'exclut pas la possibilité d'être porteuse.
- Les porteuses de l'hémophilie présentent des taux de facteur très variables, 30 % d'entre elles ayant des taux < 40 UI/dl<sup>8</sup>. Les femmes et les jeunes filles dont les taux sont faibles ou à la limite de la normale peuvent présenter toute une gamme

de symptômes hémorragiques, généralement compatibles avec une hémophilie mineure, mais peuvent également avoir des hémarthroses et des symptômes hémorragiques plus graves<sup>9,10</sup>.

- Outre l'hétérozygotie pour la variante pathogène, les faibles taux de facteur chez les porteuses de l'hémophilie peuvent être attribués à d'autres facteurs épigénétiques, comme l'inactivation du chromosome X<sup>11,12</sup> ou le système de groupe sanguin ABO<sup>13</sup>.
- Les femmes enceintes porteuses confirmées d'une variante du gène *F8* ou *F9* peuvent se voir proposer des tests non invasifs pour déterminer le sexe du fœtus qu'elles portent afin d'éclairer les alternatives thérapeutiques en matière de diagnostic prénatal, en cas de fœtus de sexe masculin. Un tel diagnostic est établi en analysant l'ADN fœtal sans cellule circulant dans le plasma maternel<sup>14-16</sup>.
- Le diagnostic prénatal peut être proposé à toutes les porteuses confirmées d'une variante du gène *F8* ou *F9* qui portent un fœtus de sexe masculin, en début de grossesse, par prélèvement de villosités choriales, ou plus tard, par amniocentèse, afin d'orienter le protocole lors de l'accouchement ou d'envisager d'interrompre la grossesse en cas de fœtus affecté<sup>17-20</sup>. Le conseil génétique doit aborder la question du risque de fausse couche qu'implique le recours à un diagnostic prénatal.
- Le diagnostic génétique préimplantatoire peut être proposé aux porteuses confirmées d'une variante du gène *F8* ou *F9* afin de sélectionner un embryon qui n'entraînera pas la naissance d'un garçon atteint d'hémophilie<sup>21,22</sup>.
- Il est important de connaître et de respecter la législation régissant le conseil génétique et le diagnostic génétique préimplantatoire dans le pays où le soin est prodigué.
- Parmi tous les facteurs de risque génétiques, la nature des variantes pathogènes des gènes du *F8* et du *F9* s'est avérée la plus risquée pour le développement d'inhibiteurs. Les variantes nulles, c'est-à-dire les variantes qui entraînent une absence totale de la protéine (délétion de grande taille, duplication, insertion, inversion, mutation non-sens, mutation d'un site d'épissage), sont les variantes génétiques les plus courantes dans l'apparition d'inhibiteurs par rapport aux autres variantes (petite délétion du cadre, duplication, insertion, mutation faux-sens)<sup>23-33</sup>. Le traitement par induction de la tolérance immune (ITI) a également été associé aux variantes pathogènes, ce dernier groupe répondant de façon positive à l'induction de la tolérance immune (ITI) par rapport aux patients atteints de variantes nulles<sup>34</sup>.
- Certaines des techniques de manipulation génétique (par exemple, suppression de mutations non-sens et édition du

génome) peuvent nécessiter une information préalable sur les variantes responsables de la pathologie.

- Une évaluation génétique peut être proposée dans les cas suivants :
  - tous les sujets suspectés d'être atteints d'hémophilie sur le plan clinique ou tous les sujets atteints d'hémophilie et disposant d'un diagnostic confirmé en laboratoire ;
  - toutes les femmes automatiquement porteuses afin d'identifier la variante moléculaire aux fins d'un éventuel diagnostic prénatal ;
  - tous les membres de la famille de sexe féminin « à risque » afin de déterminer leur statut précis, ce qui est essentiel pour fournir le meilleur conseil prénatal et dépistage, le cas échéant, ou pour proposer un diagnostic génétique préimplantatoire ;
  - toutes les femmes symptomatiques (avec faible taux de facteur VIII ou IX) sans antécédents familiaux ;
  - toutes les personnes atteintes d'hémophilie aux fins de prévoir l'éventuelle survenue d'inhibiteurs ;
  - toutes les personnes atteintes d'hémophilie aux fins de prévoir la réponse à une induction de la tolérance immune (ITI) ;
  - toutes les personnes atteintes d'hémophilie afin d'évaluer la faisabilité de certaines techniques de manipulation génétique.
- Voir Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire.

#### RECOMMANDATION 4.2.1 :

- **Pour les personnes suspectées d'être atteintes d'hémophilie ou diagnostiquées comme telles et faisant l'objet d'un test génétique, la FMH recommande que le génotype du cas index (proband) soit décodé afin d'identifier la variante génétique sous-jacente. **BC****

#### RECOMMANDATION 4.2.2 :

- **Pour les femmes automatiquement porteuses de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être issues de la famille du proband ou de la personne potentiellement porteuse, la FMH recommande un conseil génétique sur les risques de transmission potentielle. **BC****

#### RECOMMANDATION 4.2.3 :

- **Pour les femmes automatiquement porteuses de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être issues de la famille d'une personne atteinte d'hémophilie ou d'une personne potentiellement porteuse, la FMH recommande de mesurer les taux de facteur de la coagulation phénotypique. **BC****

**RECOMMANDATION 4.2.4 :**

- Pour les femmes automatiquement porteuses de l'hémophilie et celles « à risque » de l'être issues de la famille d'une personne atteinte d'hémophilie, la FMH recommande qu'un test génétique soit proposé pour les variantes génétiques précédemment identifiées sur le gène *F8* ou *F9*. **BC**

**RECOMMANDATION 4.2.5 :**

- Pour les femmes ayant un faible taux de coagulation phénotype du facteur VIII ou IX, la FMH recommande que soit proposée une analyse de la base génétique/épigénétique du phénotype. **BC**

**RECOMMANDATION 4.2.6 :**

- Pour les femmes enceintes porteuses d'une variante du *F8* ou du *F9* et portant un fœtus de sexe masculin, la FMH recommande qu'un diagnostic prénatal soit proposé aux fins de déterminer le statut du fœtus en matière d'hémophilie.
- REMARQUE : le conseil génétique doit aborder la question du risque de fausse couche qu'implique un diagnostic prénatal.
- REMARQUE : il est important de connaître et de respecter la législation pertinente régissant de telles procédures dans le pays où le soin est dispensé. **BC**

**RECOMMANDATION 4.2.7 :**

- Pour les familles souhaitant se préparer à accueillir un enfant atteint d'hémophilie avant sa naissance ou souhaitant interrompre la grossesse si le fœtus est atteint d'hémophilie, la FMH recommande qu'un diagnostic prénatal par prélèvement de villosités chorales ou amniocentèse soit proposé.
- REMARQUE : il est important de connaître et de respecter la législation pertinente régissant de telles procédures dans le pays où le soin est dispensé.
- REMARQUE : le diagnostic prénatal peut être proposé en début de grossesse ou, par amniocentèse, en fin de grossesse aux fins d'orienter le protocole lors de l'accouchement en cas de fœtus affecté. **BC**

**RECOMMANDATION 4.2.8 :**

- Pour les personnes suspectées d'être atteintes d'hémophilie ou diagnostiquées comme telles, la FMH recommande de réaliser un test génétique ; le fait de connaître la variante génétique du sujet peut aider à prévoir le risque d'apparition d'inhibiteurs, la réponse à l'induction de la tolérance immune (ITI) et le degré de sévérité du

phénotype, ainsi qu'à déterminer la disponibilité de techniques de manipulation génétique. **BC**

### 4.3 | Stratégie pour le test génétique de probants

- Dans le monde, entre 30 et 45 % des patients atteints d'hémophilie A sévère présentent un type inhabituel d'une variante structurale, une grande inversion de l'ADN affectant l'intron 22 du gène *F8* (c'est-à-dire, inversion de l'intron 22, Inv22)<sup>35,36</sup>.
- L'inversion de l'intron 22 du gène *F8* provient presque exclusivement de cellules germinales mâles<sup>37</sup> obtenues par recombinaison homologue de larges séquences répétées inversées<sup>38</sup>. Les éléments probants publiés dans la littérature soutiennent le fait que presque toutes les mères de patients atteints de l'inversion de l'intron 22 sont porteuses<sup>39</sup> et que ladite inversion est la première cause de prévalence de l'hémophilie A sévère dans le monde<sup>40-44</sup>.
- L'autre cause d'inversion qui correspond à environ 2 % des phénotypes de l'hémophilie A sévère dans le monde est l'inversion de l'intron 1 du gène *F8* (Inv1)<sup>45</sup>.
- Les autres patients atteints d'hémophilie A sévère, modérée ou mineure (c'est-à-dire, hors inversions courantes du gène *F8*), ainsi que tous les patients atteints d'hémophilie B ont, en règle générale, de petites variantes du gène *F8* ou *F9*, comme des substitutions de nucléotides uniques, de petites insertions, des duplications ou des délétions, ou plus rarement, des variations du nombre de copies).
- Les informations relatives aux variantes des gènes *F8* et *F9* figurent dans des bases de données accessibles au niveau international, comme celles développées par, d'une part, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), appelés *CDC Hemophilia A Mutation Project* (CHAMP) et *CDC Hemophilia B Mutation Project* (CHBMP ; <http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/champs.html>), et, d'autre part, l'*European Association for Haemophilia and Allied Disorders* (EAHAD) pour les gènes *F8* et *F9*.

**RECOMMANDATION 4.3.1 :**

- Pour les probants de sexe masculin, la FMH recommande que le test génétique soit fonction du taux de base du facteur de coagulation phénotypique du probant, qui indique la sévérité de la pathologie.
  - Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (FVIII:C < 1 UI/dl) ou modérée avec des taux proches du seuil de la sévérité (FVIII:C 1-3 UI/dl),

il convient d'analyser d'abord l'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène *F8*.

- Les patients atteints d'hémophilie A sévère chez lesquels des inversions récurrentes (c'est-à-dire, inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène *F8*) ne peuvent être détectées doivent faire l'objet d'un dépistage et d'une caractérisation de petites variantes, notamment les variantes à nucléotide unique et les petites variantes d'insertion, de duplication ou de délétion couvrant les régions essentielles du gène *F8*, dont les 26 exons, les limites exon/intron et les régions non traduites des extrémités 5' et 3'. Si ces tests ne donnent pas les informations escomptées, les patients doivent être dépistés pour des variations du nombre de copies, notamment les délétions de grande taille du gène *F8*, les duplications ou les réarrangements complexes.
- Chez les patients atteints d'hémophilie A modérée (FVIII:C 1-5 UI/dl) ou mineure (FVIII:C 5-40 UI/dl), il convient de commencer par le dépistage et la caractérisation de petites variantes (c'est-à-dire, variantes à nucléotide unique et petites insertions, duplications ou délétions) couvrant les régions essentielles du gène *F8*, dont les 26 exons, les limites exon/intron et les régions non traduites des extrémités 5' et 3'. Si ces tests ne donnent pas les informations escomptées, les patients doivent être dépistés pour des variations du nombre de copies du gène *F8*.
- Chez les patients atteints d'hémophilie B (c'est-à-dire, des patients atteints d'hémophilie B sévère [FIX:C < 1 UI/dl], modérée [FIX:C 1-5 UI/dl] ou mineure [FIX:C 5-40 UI/dl]), il convient de commencer par le dépistage et la caractérisation de petites variantes (c'est-à-dire, variantes à nucléotide unique et petites insertions, duplications ou délétions) couvrant les régions essentielles du gène *F9*, dont les 8 exons, les limites exon/intron et les régions non traduites des extrémités 5' et 3'. Si ces tests ne donnent pas les informations escomptées, les patients doivent être dépistés pour des variations du nombre de copies du gène *F9*. **BC**

#### 4.4 | Techniques pour l'évaluation génétique

- Le gène *F8* est localisé sur le bras long du chromosome X sur Xq28. Le gène *F8* s'étend sur 187 kb d'ADN et se compose de 26 exons codant un ARNm de 9,0 kb. La protéine FVIII mature compte 2 332 acides aminés.
- Le gène *F9* est localisé sur le bras long du chromosome X sur Xq27. Le gène *F9* s'étend sur 33 kb d'ADN et se compose de 8 exons. L'ARNm du gène *F9* est de 2,8 kb et code une pré-protéine de 461 acides aminés qui est traitée post-traductionnellement pour donner une protéine de 415 acides aminés.
- Différentes techniques (par exemple, le *Southern blot* ou transfert d'ADN, la réaction en chaîne de la polymérase [PCR] à longue portée et à décalage inverse) peuvent être utilisées pour détecter l'inversion récurrente de l'intron 22 du gène *F8*<sup>35,46-55</sup>. L'inversion récurrente de l'intron 1 du gène *F8* peut être détectée par une double PCR<sup>56</sup> ou par une PCR inverse<sup>50</sup>. L'approche et l'utilisation d'une technique spécifique dépendent de l'expertise technique et des ressources disponibles. Tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques répétés de l'échantillon d'ADN.
- Selon les ressources disponibles, le décodage complet du gène *F8* ou *F9* est effectué par PCR et séquençage de Sanger, ou séquençage de nouvelle génération, pour la détection de mutations faux-sens, non-sens, du site d'épissage, de petites et grandes délétions, de duplications et d'insertions<sup>46,57-61</sup>. Lorsque les ressources sont limitées, les laboratoires peuvent opter pour un dépistage plus économique avant le séquençage de Sanger<sup>62</sup>, par exemple, par analyse hétéroduplex utilisant l'électrophorèse sur gel sensible à la conformation (*conformation sensitive gel electrophoresis* ou CSGE).
- Lorsqu'ils choisissent une technique d'analyse, les laboratoires doivent connaître la sensibilité et la précision de l'approche utilisée et le délai d'exécution pour produire un compte rendu d'interprétation. Tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques répétés de l'échantillon d'ADN.
- La présence d'une variante doit être confirmée aux deux extrémités, de 5' vers 3', en particulier chez les porteuses hétérozygotes, lors de l'analyse des variantes détectées à l'aide du séquençage de Sanger.
- En cas d'absence d'amplification dans un exon particulier ou dans un tronçon contigu au cours de la PCR, une délétion importante de l'ADN peut être suspectée. Cette hypothèse

doit être confirmée par des approches standards, comme la GAP-PCR ou par des techniques pouvant détecter le dosage des gènes ou les variations du nombre de copies, comme l'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation ou une PCR quantitative en temps réel sur la région objet de la délétion<sup>63-71</sup>. Les techniques classiques de séquençage de Sanger ne détectent pas les variations du nombre de copies chez les porteuses.

- Lorsqu'une variante pathogène n'est pas détectée, l'hypothèse la plus probable est une importante duplication ou insertion. Cette hypothèse peut être confirmée en appliquant les mêmes méthodes que celles utilisées pour identifier les grandes délétions, comme indiqué plus haut.
- L'approche technique de l'analyse des variations du nombre de copies peut varier en fonction des ressources disponibles au sein du laboratoire. En fonction des limites pratiques de la technique, les résultats doivent être fournis en indiquant, le cas échéant, une marge d'erreur.
- Les techniques de séquençage à haut débit, comme le séquençage de nouvelle génération, ne doivent être utilisées qu'après avoir établi que les variantes structurales peuvent être détectées par la technique<sup>72</sup>.
- Tous les résultats des tests génétiques doivent être confirmés par des tests indépendants sur l'échantillon d'ADN. Cela peut se faire en réalisant de nouveau le test initial ou en utilisant une autre méthode, par exemple par séquençage de Sanger, pour confirmer le résultat d'un séquençage de nouvelle génération.
- Au cours du processus technique de prélèvement d'un échantillon en vue d'un diagnostic prénatal, l'échantillon foetal peut être contaminé par le sang maternel, ce qui peut entraîner un diagnostic erroné. Différentes techniques peuvent être utilisées pour tester la contamination cellulaire maternelle en fonction de l'expertise technique et des ressources disponibles. Par exemple, il est possible d'utiliser plusieurs marqueurs autosomiques à courte répétition en tandem<sup>73-76</sup>. Au moment de choisir la technique d'analyse, les laboratoires doivent connaître la sensibilité et la précision de l'approche utilisée et le délai nécessaire pour produire un compte rendu d'interprétation.

#### **RECOMMANDATION 4.4.1 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie A sévère ou modérée avec un niveau d'activité de facteur à la limite inférieure (FVIII:C 1-3 UI/dl), la FMH recommande de tester d'abord l'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène F8.**

- **REMARQUE : différentes techniques peuvent être utilisées pour la détection de l'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène F8 en fonction des compétences techniques et des ressources disponibles.**
- **REMARQUE : tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques indépendants de l'échantillon d'ADN. **BC****

#### **RECOMMANDATION 4.4.2 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie A sévère ne présentant pas les variantes communes d'inversion de l'intron 22 et de l'intron 1 du gène F8, la FMH recommande un dépistage génétique complet des régions essentielles du gène F8, notamment des 26 exons, des limites d'épissage, du promoteur et des régions non traduites des extrémités 5' et 3'.**
- **REMARQUE : par exemple, selon la disponibilité des ressources, le dépistage complet du gène F8 peut être réalisé par PCR et séquençage de Sanger ou par séquençage de nouvelle génération. Lorsque les ressources sont limitées, les laboratoires peuvent opter pour un dépistage plus économique avant le séquençage de Sanger.**
- **REMARQUE : au moment de choisir une technique d'analyse, les laboratoires doivent connaître la sensibilité et la précision de l'approche utilisée et le délai nécessaire pour produire un compte rendu d'interprétation.**
- **REMARQUE : la présence d'une variante doit être confirmée aux deux extrémités, de 5' à 3', en particulier chez les porteuses hétérozygotes, lors de l'analyse des variantes détectées à l'aide du séquençage de Sanger.**
- **REMARQUE : tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques indépendants de l'échantillon d'ADN. **BC****

#### **RECOMMANDATION 4.4.3 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie B, la FMH recommande un dépistage génétique complet des régions essentielles du gène F9, notamment des 8 exons, des limites d'épissage, du promoteur et des régions non traduites des extrémités 5' et 3'.**
- **REMARQUE : par exemple, selon la disponibilité des ressources, le dépistage complet du gène F9 peut être réalisé par PCR et séquençage de Sanger ou par séquençage de nouvelle génération. Lorsque les ressources sont limitées, les laboratoires peuvent opter pour un dépistage plus économique avant le séquençage de Sanger.**
- **REMARQUE : au moment de choisir une technique d'analyse, les laboratoires doivent connaître la sensibilité**

et la précision de l'approche utilisée et le délai nécessaire pour produire un compte rendu d'interprétation.

- **REMARQUE** : la présence d'une variante doit être confirmée aux deux extrémités, de 5' à 3', en particulier chez les porteuses hétérozygotes, lors de l'analyse des variantes détectées à l'aide du séquençage de Sanger.
- **REMARQUE** : tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques indépendants de l'échantillon d'ADN. **BC**

#### **RECOMMANDATION 4.4.4 :**

- Pour les personnes atteintes d'hémophilie A ou B ne présentant aucune variante détectable par analyse d'inversion ou séquençage complet des gènes, la FMH recommande d'examiner l'hypothèse d'une grande délétion ou duplication.
- **REMARQUE** : l'analyse de la variation du nombre de copies peut être réalisée à l'aide de différentes techniques validées et peut varier en fonction des ressources dont dispose le laboratoire. En fonction des limites pratiques de la technique, les résultats doivent être fournis en indiquant une marge d'erreur, le cas échéant.
- **REMARQUE** : tous les résultats doivent être confirmés par des tests analytiques indépendants de l'échantillon d'ADN. **BC**

#### **RECOMMANDATION 4.4.5 :**

- Pour le diagnostic prénatal, la FMH recommande un test de contamination par les cellules maternelles de l'échantillon foetal.
- **REMARQUE** : différentes techniques peuvent être utilisées pour tester la contamination cellulaire maternelle en fonction de l'expertise technique et des ressources disponibles. Par exemple, il est possible d'utiliser plusieurs marqueurs autosomiques à courte répétition en tandem.
- **REMARQUE** : au moment de choisir une technique d'analyse, les laboratoires doivent connaître la sensibilité et la précision de l'approche utilisée et le délai nécessaire pour produire un compte rendu d'interprétation. **BC**

## **4.5 | Classification et description des variantes**

- Les lignes directrices de l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) ont été élaborées pour fournir une approche et une terminologie normalisées visant à la classification des variantes génétiques dans les

maladies mendéliennes<sup>77</sup>. Lorsqu'elles sont appliquées dans les laboratoires, de telles lignes fournissent aux cliniciens des informations utiles sur la probabilité que la variante ait un impact sur la fonction du gène<sup>6</sup>.

- Les diagnostics génétiques dépendent essentiellement de descriptions précises et normalisées et du partage des variantes génétiques. À cet effet, la *Human Genome Variation Society* (HGVS) gère un système de nomenclature des variantes de séquences (<http://www.HGVS.org/varnomen>)<sup>78</sup>. Disposer d'une nomenclature du gène *F8* ou *F9* peut être utile au clinicien pour procéder à une comparaison avec les comptes rendus relatifs aux antécédents familiaux des patients et des familles.

#### **RECOMMANDATION 4.5.1 :**

- La FMH recommande que les variantes soient classées conformément aux lignes directrices de l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG).
- **REMARQUE** : ClinGen, ressource financée par le *National Institute of Health* des États-Unis et visant à développer une ressource centralisée sur la pertinence clinique des gènes et des variantes, a réuni un comité d'experts internationaux pour appliquer les recommandations de l'ACMG relatives aux variantes des gènes *F8* et *F9*, ce qui devrait déboucher sur davantage de recommandations concernant l'hémophilie. **BC**

#### **RECOMMANDATION 4.5.2 :**

- La FMH recommande de décrire les variantes, conformément à la nomenclature de la *Human Genome Variation Society* (HGVS). **BC**

## **4.6 | Comptes rendus d'interprétation**

- Il convient que, dans les comptes rendus cliniques des laboratoires, figurent des informations permettant d'identifier correctement le patient et l'échantillon, de signaler la variante à l'aide d'une nomenclature normalisée avec une référence au génome, de noter les limites du test et de fournir une interprétation des résultats permettant d'aider le clinicien prescripteur<sup>6,79,80</sup>.

#### **RECOMMANDATION 4.6.1 :**

- La FMH recommande que, dans les comptes rendus d'interprétation, figurent :
  - des informations sur le patient, notamment son nom, sa date de naissance, le nom du clinicien prescripteur, la date du prélèvement de

**l'échantillon, le diagnostic, le taux de facteur basal, le taux de facteur du patient et ses antécédents familiaux ;**

- **la description du ou des tests, les références à la littérature (le cas échéant), les limites du test et la séquence référence du génome utilisée pour l'analyse ;**
- **les résultats, notamment les variantes génétiques selon la nomenclature de la *Human Genome Variation Society* (HGVS) et la classification de l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) ; et**
- **l'interprétation des résultats du test sous une forme pratique pour le clinicien prescripteur, accompagnée de recommandations pour d'éventuels tests ultérieurs, le cas échéant, des implications des résultats du test pour les patients et les membres de leur famille et le rôle du conseil génétique. **BC****

#### **RECOMMANDATION 4.6.2 :**

- **Pour tous les comptes rendus d'interprétation concernant les personnes faisant l'objet d'un test génétique sur l'hémophilie, la FMH recommande que le clinicien prescripteur et le scientifique rédigeant le compte rendu se rendent disponibles pour discuter des conséquences phénotypiques potentielles du génotype indiqué, selon que de besoin. **BC****

#### **4.7 | Stratégies si la variante pathogène n'est pas détectée**

- Chez environ 0,6 % des personnes atteintes d'hémophilie A sévère et 2,9 % de celles atteintes d'hémophilie A modérée ou mineure, la variante génétique du gène *F8* n'est pas détectée avec les méthodes de dépistage habituelles, c'est-à-dire en analysant les régions codantes et régulatrices du *F8*, mais pas les séquences introniques profondes<sup>67</sup>.
- Chez environ 1,1 % des personnes atteintes d'hémophilie B modérée ou mineure, la variante génétique du gène *F9* n'est pas détectée avec les méthodes de dépistage habituelles, qui excluent l'analyse des séquences introniques profondes<sup>67</sup>.
- Chez les personnes atteintes d'hémophilie A disposant d'un diagnostic confirmé, mais pour lesquelles aucune variante pathogène dans les séquences codantes du gène *F8* n'a été identifiée, l'analyse des régions introniques par séquençage ou par séquençage massivement parallèle ciblant

l'ensemble du gène *F8* peut être réalisée pour détecter et analyser les variantes introniques profondes impliquées dans les anomalies d'épissage susceptibles de représenter la plupart des phénotypes chez ces patients<sup>81-86</sup>. Les variantes introniques profondes doivent être interprétées avec prudence, et une analyse fonctionnelle de ces variantes serait souhaitable pour démontrer leur pathogénicité.

- Les plateformes de séquençage de nouvelle génération ont été conçues pour répondre à différents besoins. Parmi elles, la plateforme *My Life, Our Future* (<https://www.mylifeourfuture.org>) analyse simultanément toutes les petites variantes et les inversions prévalentes à l'origine de l'hémophilie A et B<sup>72</sup>; quant à la plateforme britannique *ThromboGenomics* (<http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk>), elle analyse 63 gènes associés aux troubles thrombotiques, de la coagulation et des plaquettes<sup>87</sup>; et, comme son nom l'indique, le panel de séquençage de nouvelle génération de 23 gènes (*23-gene NGS panel*) analyse 23 gènes connus pour être associés aux troubles héréditaires de la coagulation<sup>88</sup>. Ces deux dernières approches complètent le dépistage par un test séparé des inversions du gène *F8*. En raison du large éventail de gènes analysés, ces deux dernières plateformes sont particulièrement utiles pour étudier la cause cachée des saignements chez un patient qui n'aurait pas obtenu un diagnostic approprié.
- Le séquençage du génome entier peut être envisagé en tenant compte des limites de la détection des variations structurales. L'analyse des liens peut être envisagée dans le cadre d'études familiales<sup>89</sup>.
- Chez certaines personnes présentant un phénotype atypique, des réarrangements génomiques complexes peuvent être envisagés. Les patients chez qui l'on suspecte une grande délétion génomique, incluant en tout ou en partie les gènes *F8* ou *F9*, doivent être adressés à un généticien pour évaluer la pertinence d'une étude de l'ensemble du génome. La présence d'un syndrome de gènes contigus peut être confirmée par une analyse cytogénétique par biopuces<sup>90-93</sup>.
- Chez les patients avec un diagnostic d'hémophilie A confirmé et pour lesquels aucune variante pathogène exonique ou intronique sur le gène *F8* n'a été détectée, l'identification de déséquilibres spécifiques de l'expression des micro-ARN (mi-ARN), par micropuce à ARN non codants (ncARN) ou par séquençage de l'ARN (séquençage aléatoire du transcriptome entier), peut constituer la cause de la régulation négative du gène *F8* et de l'expression de l'hémophilie A<sup>94-96</sup>. Cependant, il est nécessaire de

poursuivre les recherches pour déterminer le rôle exact des micro-ARN dans la pathogenèse de l'hémophilie A.

- S'agissant de l'hémophilie, les mosaïques germinales et somatiques peuvent compliquer toute évaluation génétique<sup>97,98</sup>.
- Dans certains cas, lorsque l'on recherche la variante familiale chez la mère d'un patient atteint d'hémophilie, la variante ne sera pas détectée. Dans ce cas, la possibilité de mosaïcisme peut être envisagée.
- Chez les probants atteints d'hémophilie A, où le mode de transmission n'est pas concluant, ou chez les probants de sexe féminin à taux faible, il convient d'étudier d'autres options diagnostiques :
  - la maladie de Willebrand de type 2N si le seul élément phénotypique est un taux faible de FVIII:C ;
  - le déficit combiné en facteur V et VIII causé par des variantes pathogènes affectant les gènes *LMAN1* ou *MCFD2*<sup>99</sup> ;
  - d'autres types de la maladie de Willebrand<sup>100</sup>.
- Voir Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire.
- S'agissant de troubles récessifs liés au chromosome X, les hémophilies A et B touchent les hommes hémizygotes tandis que les femmes hétérozygotes (porteuses) n'expriment généralement pas de symptômes d'hémophilie. Toutefois, dans le cas de porteuses symptomatiques, de nombreux éléments probants ont indiqué que l'inactivation non aléatoire et extrêmement biaisée du chromosome X joue un rôle central dans la pathogénie de l'hémophilie<sup>11,101</sup>. De plus, l'expression de l'hémophilie chez les femmes hétérozygotes porteuses est causée par la phase de l'inactivation du chromosome X, qui biaise, notamment, l'allèle du gène *F8* indemne<sup>12</sup>.

#### **RECOMMANDATION 4.7.1 :**

- **Pour les personnes chez qui le diagnostic d'hémophilie est certain, mais pour lesquelles aucune variante du gène *F8* ou *F9* n'a été détectée à l'aide des tests génétiques actuellement disponibles, la FMH recommande d'envisager d'autres causes génétiques (par exemple, des variantes introniques profondes).**
- **REMARQUE : les tests de dépistage actuellement disponibles devraient évoluer dans un avenir proche pour inclure le séquençage de nouvelle génération et le séquençage du génome entier.**
- **REMARQUE : le séquençage de nouvelle génération et le séquençage du génome entier ne devraient être utilisés**

**qu'après avoir établi que des variantes structurales peuvent bien être détectées par de telles techniques. **BC****

#### **RECOMMANDATION 4.7.2 :**

- **Pour les membres de sexe féminin « à risque » des familles des personnes atteintes d'hémophilie chez lesquelles la variante familiale n'a pas été détectée à l'aide des tests génétiques standards, notamment chez les femmes ayant un enfant atteint, la FMH recommande d'envisager la possibilité d'un mosaïcisme et que la question soit abordée dans le cadre du conseil génétique. **BC****

#### **RECOMMANDATION 4.7.3 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie A chez qui le mode de transmission n'est pas concluant et pour lesquelles aucune inversion ou variante n'a été détectée à l'aide des tests de diagnostic actuellement disponibles, la FMH recommande d'envisager d'autres causes génétiques, notamment la maladie de Willebrand de type 2N, le déficit combiné en facteur V et VIII, ou d'autres types de la maladie de Willebrand. **BC****

#### **RECOMMANDATION 4.7.4 :**

- **Pour les femmes symptomatiques présentant un faible taux de coagulation de facteur VIII ou IX pour lesquelles une seule variante pathogène a été détectée, la FMH recommande de procéder à des tests visant à déterminer s'il existe une inactivation du chromosome X, si une telle option est disponible sur le plan local. **BC****

## **4.8 | Assurance de la qualité**

- L'assurance de la qualité, telle que décrite au Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire – Assurance qualité, est une expression générique employée pour décrire l'ensemble des mesures prises pour assurer la fiabilité des tests effectués en laboratoire et les comptes rendus des résultats. S'agissant des tests génétiques, l'assurance de la qualité couvre tous les aspects du processus diagnostique, du prélèvement des acides nucléiques et de l'analyse génétique à la description et à la classification des variantes identifiées, en passant par la production des comptes rendus d'interprétation destinés aux cliniciens prescripteurs.

- Le contrôle interne de la qualité des tests génétiques doit être effectué régulièrement pour veiller à la validité de toute variante identifiée.
- Il est fortement conseillé aux laboratoires d'analyse génétique de participer à un programme d'évaluation externe de la qualité pour veiller à ce que la qualité des résultats obtenus en matière d'identification, de classification et d'interprétation soit conforme à celle des résultats obtenus par d'autres laboratoires. Il peut s'agir d'un échange formel ou informel d'échantillons entre laboratoires aux fins de procéder à un contrôle externe de la qualité. Les programmes officiels proposant de tels dispositifs sont, par exemple, le *Genomics Quality Assessment (GenQA)* et, dans le cas plus particulier de l'évaluation génétique de l'hémophilie, le *National External Quality Assessment Service for Blood Coagulation*, situé au Royaume-Uni.
- Les laboratoires d'analyse génétique doivent être régulièrement certifiés, dans la mesure du possible, par un organisme de certification. La certification évalue le laboratoire en fonction de normes internationales visant à garantir que l'établissement offre des services de haute qualité en matière de dépistage génétique.
- La création d'un réseau de laboratoires d'analyse génétique dans le domaine de l'hémophilie, à l'échelle nationale, régionale ou mondiale, permet de partager expertise et bonnes pratiques en la matière.

#### **RECOMMANDATION 4.8.1 :**

- La FMH recommande que les laboratoires d'analyse génétique soient régulièrement certifiés, dans la mesure du possible, par un organisme de certification. **BC**

#### **RECOMMANDATION 4.8.2 :**

- La FMH recommande qu'un contrôle interne de la qualité des tests génétiques soit régulièrement réalisé et que les résultats soient enregistrés au sein du laboratoire. **BC**

#### **RECOMMANDATION 4.8.3 :**

- La FMH recommande que les laboratoires participent à des programmes d'évaluation externe de la qualité pour les tests génétiques qu'ils pratiquent.
- **REMARQUE :** la participation à un programme d'évaluation externe de la qualité garantit la fiabilité et la robustesse du test réalisé. Il peut s'agir d'un échange formel ou informel d'échantillons entre laboratoires. **BC**

## **Bibliographie**

1. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(4):e243 -e244.
2. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia* 2005;11(4):387-397.
3. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia B: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. *Haemophilia* 2005;11(4):398-404.
4. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. UKHCDO and CMGS, 2010. <https://pdfs.semanticscholar.org/0abb/cfa3a7bdc1516b704131050cc4d0d5e5e14dd.pdf>. Accessed February 8, 2020.
5. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society, Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. UKHCDO and CMGS, 2010. [https://www.acgs.uk.com/media/10771/haemophilia\\_b\\_bpg\\_revision\\_sept\\_2011\\_approved.pdf](https://www.acgs.uk.com/media/10771/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf). Accessed February 8, 2020.
6. Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Good Practice Paper. *Haemophilia*. 2019;25(1):116-126.
7. Genetics Working Party, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Clinical Genetics Services for Haemophilia. Review Date: May 2018. Genetics Working Party, 2015. [www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines\\_on\\_genetics\\_services\\_for\\_haemophilia\\_v5-3\\_1\\_final.pdf](http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf). Accessed April 28, 2020.
8. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriens AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
9. Sidonio RF, Mili FD, Li T, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *Am J Hematol*. 2014;89(8):831-836.
10. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
11. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):976-982.
12. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
13. Jeanne M, Piquet Y, Ivanovic Z, Vezon G, Salmi LR. Variations of factor VIII: C plasma levels with respect to the blood group ABO. *Transfus Med*. 2004;14(2):187-188.
14. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(6):627-636.
15. D'Aversa E, Breveglieri G, Pellegatti P, Guerra G, Gambari R, Borgatti M. Non-invasive fetal sex diagnosis in plasma of early weeks pregnant using droplet digital PCR. *Mol Med*. 2018;24(1):14.
16. Mahdavi S, Karami F, Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071-1074.
17. Belvini D, Salviato R, Acquila M, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia*. 2013;19(6):898-903.

18. Chuansumrit A, Sasanakul W, Promsonthi P, et al. Prenatal diagnosis for haemophilia: the Thai experience. *Haemophilia*. 2016;22(6):880-885.
19. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19(6):904-907.
20. Zarrilli F, Sanna V, Ingino R, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia: our experience of 44 cases. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(12):2233-2238.
21. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol*. 2009;144(3):303-307.
22. Chen M, Chang SP, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):33.
23. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-2934.
24. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121(8):1446-1454.
25. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218258.
26. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
27. Lochan A, Macaulay S, Chen WC, Mahlangu JN, Krause A. Genetic factors influencing inhibitor development in a cohort of South African haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2014;20(5):687-692.
28. Luna-Zaizar H, Gonzalez-Alcazar JA, Evangelista-Castro N, et al. F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A: concordance analysis and literature review. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;71:45-52.
29. 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):375-382.
30. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):24-33.
31. Rosset C, Gorziza RP, Botton MR, Salzano FM, Bandinelli E. Factor VIII mutations and inhibitor formation in a southern Brazilian population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(2):125-127.
32. Saini S, Hamasaki-Katagiri N, Pandey GS, et al. Genetic determinants of immunogenicity to factor IX during the treatment of haemophilia B. *Haemophilia*. 2015;21(2):210-218.
33. Schwaab R, Pavlova A, Albert T, Caspers M, Oldenburg J. Significance of F8 missense mutations with respect to inhibitor formation. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):464-470.
34. 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):1809-1815.
35. Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet*. 1993;5(3):236-241.
36. Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet*. 1993;2(11):1773-1778.
37. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet*. 1994;3(7):1035-1039.
38. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Hum Mol Genet*. 1995;4(7):1217-1224.
39. Tizzano EF, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):6-9.
40. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood*. 1995;86(6):2206-2212.
41. Albanez S, Ruiz-Saez A, Boadas A, de Bosch N, Porco A. Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia*. 2011;17(5):e913-e918.
42. Dakhil AS, Al-Hajjiah NN, Shlash RF. Identification of factor VIII gene mutations in patients with haemophilia A. *Int J Res Pharm Sci*. 2018;9(2):274-283.
43. Yunis LK, Linares A, Cabrera E, Yunis JJ. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *Genet Mol Biol*. 2018;41(4):750-757.
44. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, et al. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia*. 2010;16(5):791-800.
45. Schroder J, El-Maarri O, Schwaab R, Muller CR, Oldenburg J. Factor VIII intron-1 inversion: frequency and inhibitor prevalence. *J Thromb Haemost*. 2006;4(5):1141-1143.
46. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl 5):79-83.
47. Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood*. 1994;84(7):2197-2201.
48. Liu Q, Nozari G, Sommer SS. Single-tube polymerase chain reaction for rapid diagnosis of the inversion hotspot of mutation in hemophilia A. *Blood*. 1998;92(4):1458-1459.
49. Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):591-598.
50. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost*. 2008;6(5):830-836.
51. Abelleiro MM, Rossetti LC, Curto Mde L, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):678-681.
52. Ding Q, Wu X, Lu Y, et al. AccuCopy quantification combined with pre-amplification of long-distance PCR for fast analysis of intron 22 inversion in haemophilia A. *Clin Chim Acta*. 2016;458:78-83.
53. Hudecova I, Jiang P, Davies J, Lo YMD, Kadir RA, Chiu RWK. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood*. 2017;130(3):340-347.
54. Pan TY, Chiou SS, Wang CC, Wu SM. Separation of intron 22 inversion type 1 and 2 of hemophilia A by modified inverse-shifting polymerase chain reaction and capillary gel electrophoresis. *Talanta*. 2014;130:328-335.
55. Kumar P, Husain N, Soni P, Faridi NJ, Goel SK. New protocol for detection of intron 22 inversion mutation from cases with hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(3):255-259.
56. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168-174.
57. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
58. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
59. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.

60. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
61. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
62. Salviato R, Belvini D, Radossi P, Tagariello G. High resolution melting for F9 gene mutation analysis in patients with haemophilia B. *Blood Transfus*. 2019;17(1):72-82.
63. Rossetti LC, Goodeve A, Larripa IB, De Brasi CD. Homeologous recombination between AluSx-sequences as a cause of hemophilia. *Hum Mutat*. 2004;24(5):440.
64. Payne AB, Bean CJ, Hooper WC, Miller CH. Utility of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for hemophilia mutation screening. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1951-1954.
65. Costa C, Jouannic JM, Stieltjes N, Costa JM, Girodon E, Goossens M. Quantitative real-time PCR assay for rapid identification of deletion carriers in hemophilia. *Clin Chem*. 2004;50(7):1269-1270.
66. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Tagariello G. Multiplex ligation-dependent probe amplification as first mutation screening for large deletions and duplications in haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e124-e132.
67. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):87-94.
68. You GL, Ding QL, Lu YL, et al. Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique. *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1103-1110.
69. Wu X, Lu Y, Ding Q, et al. Characterisation of large F9 deletions in seven unrelated patients with severe haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):459-465.
70. Fernandez-Lopez O, Garcia-Lozano JR, Nunez-Vazquez R, Perez-Garrido R, Nunez-Roldan A. Characterization of sequence break-points in two haemophiliac patients with large FVIII gene deletions. *Haemophilia*. 2007;13(5):682-684.
71. Tizzano EF, Barcelo MJ, Baena M, et al. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative real-time PCR analysis. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):661-664.
72. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017;1(13):824-834.
73. Sharif Z, Rahiminejad F, Joudaki A, et al. Development and validation of a novel panel of 16 STR markers for simultaneous diagnosis of beta-thalassemia, aneuploidy screening, maternal cell contamination detection and fetal sample authenticity in PND and PGD/ PGS cases. *Sci Rep*. 2019;9(1):7452.
74. Allen S, Mountford R, Butler A, Mann K, Treacy B, Association for Clinical Genomic Science. Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. 2008. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>. Accessed February 12, 2020.
75. Schrijver I, Cherny SC, Zehnder JL. Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories. *J Mol Diagn*. 2007;9(3):394-400.
76. Nagan N, Faulkner NE, Curtis C, Schrijver I, MCC Guidelines Working Group of the Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee. Laboratory guidelines for detection, interpretation, and reporting of maternal cell contamination in prenatal analyses a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2011;13(1):7-11.
77. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
78. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-569.
79. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet*. 2014;22(2):160-170.
80. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013;15(9):733-747.
81. Jourdy Y, Janin A, Fretigny M, et al. Recurrent F8 intronic deletion found in mild hemophilia A causes Alu exonization. *Am J Hum Genet*. 2018;102(2):199-206.
82. Bach JE, Wolf B, Oldenburg J, Muller CR, Rost S. Identification of deep intronic variants in 15 haemophilia A patients by next generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):757-767.
83. Inaba H, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K. Identification of deep intronic individual variants in patients with hemophilia A by next-generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(2):264-274.
84. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, et al. Deep intronic variations may cause mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1541-1548.
85. Chang CY, Perng CL, Cheng SN, et al. Deep intronic variant c.5999-277G>A of F8 gene may be a hot spot mutation for mild hemophilia A patients without mutation in exonic DNA. *Eur J Haematol*. 2019;103(1):47-55.
86. Jourdy Y, Fretigny M, Lassalle F, Lillicrap D, Negrier C, Vinciguerra C. The highly prevalent deletions in F8 intron 13 found in French mild hemophilia A patients result from both founder effect and recurrent de novo events. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1087-1093.
87. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2016;127(23):2791-2803.
88. Bastida JM, Gonzalez-Porrás JR, Jimenez C, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):66-74.
89. Sun P, Ma L, Diao G, Li CQ, Lin FZ. Application of indirect linkage analysis and direct genotyping to hemophilia A carrier detection in Sichuan, China. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):8229-8235.
90. Jourdy Y, Chatron N, Carage ML, et al. Study of six patients with complete F9 deletion characterized by cytogenetic microarray: role of the SOX3 gene in intellectual disability. *J Thromb Haemost*. 2016;14(10):1988-1993.
91. Jourdy Y, Chatron N, Fretigny M, et al. Molecular cytogenetic characterization of five F8 complex rearrangements: utility for haemophilia A genetic counselling. *Haemophilia*. 2017;23(4):e316-e323.
92. Janczar S, Kosinska J, Ploski R, et al. Haemophilia A and cardiovascular morbidity in a female SHAM syndrome carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet*. 2016;59(1):43-47.
93. Lannoy N, Hermans C. Review of molecular mechanisms at distal Xq28 leading to balanced or unbalanced genomic rearrangements and their phenotypic impacts on hemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):711-719.
94. Sarachana T, Dahiya N, Simhadri VL, et al. Small ncRNA expression-profiling of blood from hemophilia A patients identifies miR-1246 as a potential regulator of factor 8 gene. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132433.
95. Rosset C, Vieira IA, Salzano FM, Bandinelli E. A germline variant affects putative miRNA-binding sites at the F8 3'UTR and acts as a potential haemophilia A phenotype modifier in Southern Brazilian patients. *Haemophilia*. 2016;22(4):e327-e329.
96. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Atreya CD, Sauna ZE. Clinical manifestation of hemophilia A in the absence of mutations in the F8 gene that encodes FVIII: role of microRNAs. *Transfusion*. 2020;60:401-413.
97. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):75-87.

98. Kasper CK, Buzin CH. Mosaics and haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(6):1181-1186.
99. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1201-1208.
100. Boylan B, Rice AS, De Staercke C, et al. Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1036-1042.

101. Nisen PD, Waber PG. Nonrandom X chromosome DNA methylation patterns in hemophilic females. *J Clin Invest*. 1989;83(4):1400-1403.

#### **INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# 5 AGENTS HÉMOSTATIQUES

Steven W. Pipe<sup>1</sup> | Manuel Carcao<sup>2</sup> | Kim Chew<sup>3</sup> | Radoslaw Kaczmarek<sup>4</sup> | Steve Kitchen<sup>5</sup> | Johnny Mahlangu<sup>6</sup> | Margareth C. Ozelo<sup>7</sup> | Ekawat Suwataroj<sup>8</sup> | Jerzy Windyga<sup>9</sup> | Glenn F. Pierce<sup>10</sup> | Alok Srivastava<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, États-Unis

<sup>2</sup>Department of Paediatrics, University of Toronto, Division of Haematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

<sup>3</sup>Kuala Lumpur, Malaisie

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, États-Unis

<sup>5</sup>Department of Coagulation, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Royaume-Uni

<sup>6</sup>Department of Molecular Medicine and Haematology, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburg, Afrique du Sud

<sup>7</sup>INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, Campinas, SP, Brésil

<sup>8</sup>Bangkok, Thaïlande

<sup>9</sup>Department of Hemostasis Disorders and Internal Medicine, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Varsovie, Pologne

<sup>10</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>11</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.**

## 5.1 | Introduction

- Il existe différents types d'agents hémostatiques et de traitements de la coagulation pour la prise en charge de l'hémophilie. Le large éventail de catégories et de types de produits utilisés dans le monde entier reflète l'évolution des produits thérapeutiques pour l'hémophilie et les variations des ressources et des capacités locales en matière d'offre de soins.
- Les concentrés de facteur de coagulation constituent le traitement de référence pour les personnes atteintes d'hémophilie, dans la mesure où il s'agit de produits sûrs et efficaces pour traiter et prévenir les saignements. Il existe deux grandes catégories de concentrés de facteur de coagulation : les produits dérivés du plasma et viralemment inactivés provenant du plasma de donneurs de sang, d'une part, et, d'autre part, les produits recombinants fabriqués à partir de cellules issues du génie génétique et de la technologie recombinante.
- Le développement de traitements sans facteur de remplacement, comme l'émicizumab, a récemment permis d'offrir une nouvelle approche thérapeutique, à mesure que ces produits deviennent disponibles dans la pratique clinique.
- Toutefois, l'accès aux concentrés de facteur de coagulation et à l'émicizumab est limité dans certaines régions du monde ; dans certains pays, les professionnels de santé utilisent souvent des produits sanguins fabriqués localement, tels que le cryoprécipité et le plasma frais congelé, pour traiter l'hémophilie. Ces produits sont néanmoins moins efficaces que les concentrés de facteur de coagulation et peuvent contenir des agents pathogènes viraux et bactériens<sup>1,2</sup>. C'est la raison pour laquelle il convient de privilégier, lorsqu'ils sont disponibles, les concentrés de facteur de coagulation recombinants ou dérivés du plasma viro-inactivé au détriment du cryoprécipité et du plasma frais congelé.
- Bien que des progrès aient été enregistrés en ce qui concerne la sécurité de ces produits sanguins, la FMH estime que les concentrés de facteur de coagulation produits de façon industrielle selon les bonnes pratiques de fabrication constituent le traitement de référence pour l'hémophilie<sup>2</sup>.
- Le guide détaillé de la FMH intitulé *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates* passe en revue les principaux facteurs affectant la qualité, la sécurité, l'efficacité, l'homologation et l'évaluation des produits disponibles et les principes importants pour la sélection des traitements appropriés de l'hémophilie<sup>2</sup>.
- La FMH a également publié et met régulièrement à jour le Registre en ligne des concentrés de facteur de coagulation, qui recense tous les produits actuellement sur le marché, ainsi que leurs spécifications<sup>3</sup>.

**RECOMMANDATION 5.1.1 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH n'exprime aucune préférence pour les concentrés recombinants par rapport aux concentrés dérivés du plasma.
- REMARQUE : le choix entre les différentes catégories de produits doit être réalisé en fonction de critères locaux, comme leur disponibilité, leur coût, mais aussi les préférences du patient. **BC**

**5.2 | Choix de produits**

- Choisir un produit consiste à évaluer les principaux critères de sélection, comme la sécurité et la qualité du produit, sa pureté, l'inactivation virale dont il a fait l'objet et son efficacité<sup>2</sup>.

**Sécurité et qualité**

- Les concentrés de facteur de coagulation dérivés du plasma actuellement produits selon les bonnes pratiques de fabrication ont donné des résultats exemplaires en matière de sécurité s'agissant des virus à enveloppe lipidique, tels que le VIH et le VHC.
- La sécurité des produits est le résultat d'un ensemble de mesures et d'améliorations apportées dans plusieurs domaines, notamment :
  - la sélection des donneurs de sang (exclusion des donneurs à risque) ;
  - la sélection des dons, notamment le test d'amplification des acides nucléiques ;
  - un certain nombre d'étapes d'inactivation et/ou d'élimination des virus en cours de fabrication, notamment le traitement par solvant-détergent, le traitement thermique, et la nanofiltration pour l'élimination de certains virus sans enveloppe et prions ; et
  - la pharmacovigilance après la mise sur le marché du produit<sup>2</sup>.
- À mesure que de nouvelles informations sont disponibles, les personnes chargées de prendre des décisions doivent connaître les recommandations émises par les scientifiques concernant le choix des concentrés de facteur de coagulation pour les personnes atteintes d'hémophilie.
- Lors de la sélection des concentrés de facteur de coagulation dérivés du plasma, il convient de tenir compte à la fois de la qualité du plasma et du processus de fabrication. La FMH souligne l'importance de l'évaluation conduite par les organismes chargés de la protection et de la promotion de la santé publique (à savoir, les autorités de régulation

nationales, les agences de santé ou les ministères de la santé) visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits plasmatiques pour traiter l'hémophilie<sup>2</sup>.

- Il convient d'examiner attentivement les deux principes suivants :
  - la pureté du produit ; et
  - l'inactivation ou l'élimination virale.

**Pureté**

- La pureté des concentrés désigne le pourcentage du composé souhaité (à savoir, le facteur VIII [FVIII] ou le facteur IX [FIX]) par rapport aux autres composés présents dans le produit.
- S'agissant de la pureté, il n'existe pas de classification internationale des produits et la pureté des concentrés disponibles sur le marché varie beaucoup. Leur « activité spécifique » peut être exprimée en unités internationales (UI) par milligramme (mg) et, par exemple, peut aller de 10 à > 100 UI/mg pour le facteur VIII<sup>4</sup>.
- Certains produits présentent un degré de pureté élevé, voire très élevé, au premier stade de leur production, mais sont ensuite stabilisés par l'albumine, ce qui baisse leur pureté finale.
- Dans de rares cas, les concentrés de pureté inférieure peuvent occasionner des réactions indésirables ou allergiques<sup>5,6</sup>. Chez les patients ayant des réactions allergiques répétées avec un produit en particulier, il convient peut-être d'administrer un antihistaminique juste avant la perfusion ou d'utiliser un concentré de pureté plus élevée.
- Les concentrés de facteur VIII dérivés du plasma peuvent contenir diverses quantités de facteur Willebrand. Il est donc important de s'assurer de la teneur en facteur Willebrand du produit (comme mesurée le plus souvent par le test d'activité du facteur Willebrand), s'il est utilisé pour traiter la maladie de Willebrand et non pas l'hémophilie A<sup>7</sup>.
- Pour traiter un déficit en facteur IX, mieux vaut utiliser un produit ne contenant que du facteur IX plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine, qui contiennent également d'autres facteurs de coagulation, tels que les facteurs II, VII et X, dont certains peuvent être activés au cours de la fabrication et peuvent prédisposer le patient à une thromboembolie. À l'heure actuelle, les concentrés de complexe de prothrombine sont considérés plus sûrs que les précédents grâce à l'inclusion d'inhibiteurs de la coagulation, tels que l'héparine, l'antithrombine et les protéines C, S et Z<sup>8,9</sup>. Néanmoins, avec un traitement intensif (par exemple, dans le cadre d'une prise en charge périopératoire), les facteurs de coagulation prothrombiques

peuvent s'accumuler dans le plasma et augmenter le risque de complications thromboemboliques.

- La sécurité virale des concentrés de facteur de coagulation n'est pas liée à la pureté, tant que les mesures d'élimination virale adéquates sont en place.

#### *Inactivation ou élimination virale*

- L'inactivation virale dans le processus de fabrication est le seul facteur qui contribue à la sécurité des concentrés dérivés du plasma<sup>10</sup>.
- En règle générale, deux étapes complémentaires ou orthogonales de réduction virale sont incorporées au procédé de fabrication des concentrés. De telles mesures doivent être conformes aux réglementations définies par les agences de régulation officielles.
- Le traitement par solvant-détergent est très efficace contre le VHB, le VHC et le VIH, mais n'inactive pas les virus sans enveloppe lipidique comme le VHA et le parvovirus humain B19.
- Le traitement thermique est généralement efficace pour neutraliser un large éventail de virus avec et sans enveloppe lipidique, dont le VHA et le parvovirus humain B19. Toutefois, le degré d'inactivation dépend de la température, de la durée du traitement thermique et du fait que le traitement thermique se fait en milieu sec ou humide.
- Les virus sans enveloppe posant actuellement de plus grandes difficultés que ceux avec enveloppe au cours du processus de fabrication<sup>11</sup>, l'idéal serait d'avoir recours à un processus de réduction/d'inactivation virale des virus avec et sans enveloppe lipidique.
- L'inactivation des prions dans les concentrés de facteur de coagulation dérivés du plasma n'est pas possible, car les techniques le permettant dénatureraient les facteurs de coagulation ; il n'existe pas non plus de test de dépistage fiable de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le risque de transmettre une maladie à prions par le biais de produits dérivés du plasma est à l'heure actuelle abordé en excluant les donneurs à risque, en recourant à la déleucocytation des dons de sang et lors du fractionnement du plasma, notamment aux stades de la précipitation, de la chromatographie et de la filtration<sup>10</sup>.

#### **RECOMMANDATION 5.2.1 :**

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande d'utiliser des produits ayant été autorisés par les agences de régulation officielles chargées de la protection et de la promotion de la santé publique, en tenant compte de la qualité du plasma (à savoir, la pureté du produit) et du processus de fabrication (à savoir, l'inactivation/l'élimination virale).**

- **REMARQUE : un produit dérivé du plasma qui incorpore deux étapes de réduction virale ne doit pas être automatiquement privilégié au détriment d'un autre produit qui ne subit qu'une seule étape d'inactivation virale. Si seule une étape d'inactivation est utilisée, il est préférable qu'elle inactive aussi bien les virus avec et sans enveloppe lipidique. Tout récemment, les produits autorisés à une mise sur le marché ont eu recours à des étapes orthogonales d'inactivation/d'élimination virale.**
- **REMARQUE : les concentrés de complexe de prothrombine actuels sont considérés plus sûrs que les produits précédents grâce à l'inclusion d'inhibiteurs de coagulation, comme l'héparine, l'antithrombine et les protéines C, S et Z. **BC****

#### **Efficacité**

- La puissance du produit (l'activité biologique en termes de concentration ou de volume de médicament nécessaire pour produire l'effet désiré) et l'efficacité (la capacité du médicament à produire l'effet thérapeutique désiré chez les patients) sont également des éléments importants à prendre en considération au moment de choisir les produits<sup>2</sup>.
- Les études ont démontré que les facteurs VIII et IX recombinants conventionnels et dérivés du plasma à demi-vie standard ont une efficacité clinique équivalente<sup>2</sup>.
- Les concentrés à demi-vie prolongée sont conçus pour permettre un traitement plus long que les recombinants standards (voir « Produits à demi-vie prolongée », plus bas).

### **5.3 | Concentrés de facteur de coagulation (CFC)**

- Le traitement avec remplacement de concentrés de facteur de coagulation dérivés du plasma ou recombinants est la principale approche thérapeutique de l'hémophilie sévère et fournit de façon pratique des doses élevées de facteur de coagulation pour traiter et prévenir les saignements.
- Voir aussi Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie, Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie, Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge.

#### **Concentrés de facteur VIII**

- Tous les concentrés de facteur VIII dérivés du plasma et recombinants actuellement disponibles sur le marché sont répertoriés dans le Registre en ligne des concentrés de facteur de coagulation de la FMH<sup>3</sup>. Veuillez consulter la notice du produit pour plus de détails.

### Dosage/administration

- Les concentrés de facteur VIII sont conditionnés dans des flacons dont les doses, exprimées en UI, vont de 250 à 3 000 UI.
- En l'absence d'inhibiteur, chaque unité de facteur VIII standard dérivé du plasma ou recombinant par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur VIII plasmatique d'environ 2 UI/dl<sup>12</sup>. Cette augmentation (également appelée récupération) dépend de plusieurs facteurs ; le plus important est l'indice de masse corporelle (IMC). Il est plus élevé chez les patients ayant un IMC élevé et plus faible chez ceux ayant un IMC faible<sup>13</sup>.
- La demi-vie du facteur VIII standard est de 12 heures environ chez les adultes ; sa demi-vie est plus courte chez les enfants et augmente avec l'âge.
- La dose est calculée en multipliant le poids du patient en kilogrammes par le taux de facteur VIII en UI/dl désiré, multiplié par 0,5.
  - Exemple :  $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (taux désiré en UI/dl)} \times 0,5 = 1\,000 \text{ UI de facteur VIII}$ .
- Voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières et se reporter au tableau 7-2, qui présente les différents concentrés en fonction des hémorragies.
- Les concentrés de facteur VIII doivent être injectés lentement pendant plusieurs minutes, conformément aux instructions de la notice du produit<sup>14</sup>. Il convient de mesurer le taux maximal de facteur VIII chez le patient 15 à 30 minutes après l'injection pour vérifier le taux d'activité du facteur VIII escompté avec la dose administrée<sup>12</sup>.
- Pour les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou ceux qui ont des hémorragies graves nécessitant de nombreuses injections, il est nécessaire de surveiller en laboratoire les taux de facteur VIII, notamment le taux résiduel de facteur VIII pour aider à calculer les doses suivantes (voir Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire – Dosage de facteur et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives).
- Les doses ultérieures doivent de préférence être fondées sur la demi-vie du facteur VIII et sur la récupération du facteur chez ledit patient pour un produit bien particulier. Toutefois, il n'est pas possible de connaître à l'avance la demi-vie chez un patient à partir de ses caractéristiques personnelles, comme l'âge ou le poids corporel, mais elle est généralement déterminée de façon empirique.
- Les lignes directrices relatives aux études pharmacocinétiques pour les nouveaux concentrés de facteur VIII prévoient dix ou onze prélèvements sanguins sur une période de 32 à

48 heures (des échantillons supplémentaires peuvent être prélevés sur une période pouvant dépasser 96 heures pour les concentrés de facteur VIII à demi-vie prolongée). Toutefois, pour adapter la dose de façon régulière, certains paramètres pharmacocinétiques utiles peuvent être estimés à partir de modèles pharmacocinétiques provenant d'une population, ce qui permet une estimation bayésienne de la pharmacocinétique d'un sujet à partir d'échantillons restreints<sup>15</sup>.

- Voir Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie et Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières.

### RECOMMANDATION 5.3.1 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie recevant des concentrés de facteur VIII et pour lesquelles il serait souhaitable d'améliorer la prophylaxie, la FMH recommande un suivi pharmacocinétique individualisé.**
- **REMARQUE : il convient de mesurer le taux maximal de facteur VIII 15 à 30 minutes après l'injection pour vérifier le calcul de la dose administrée. La demi-vie du plasma peut être déterminée par une analyse pharmacocinétique complète (dix à onze prélèvements sanguins sur une période de 32 à 96 heures) ou grâce à un nombre limité de prélèvements, associé à des estimations basées sur des modèles pharmacocinétiques issus d'une population. **BC****
- L'administration continue de concentrés de facteur de coagulation évite les fluctuations (taux maximaux et taux résiduels du facteur), peut constituer un atout et s'avérer plus pratique sur le plan clinique dans certains cas (par exemple, en cas d'intervention chirurgicale majeure ou de graves épisodes hémorragiques chez des patients ayant des inhibiteurs de type faible répondeur). Toutefois, il est nécessaire d'utiliser des pompes spécifiques et de connaître la stabilité des concentrés après reconstitution dans le dispositif d'injection<sup>16</sup>.
- L'injection continue peut réduire la quantité totale des concentrés de facteur de coagulation utilisés, le dosage et la clairance<sup>17</sup> et peut s'avérer plus économique pour les patients atteints d'hémophilie sévère, en fonction des doses utilisées pour les injections en bolus continues et intermittentes<sup>18</sup>. Toutefois, la prudence s'impose si l'on envisage une injection continue pour les patients atteints d'hémophilie mineure. En effet, une telle administration est associée à un risque accru de développement d'inhibiteurs<sup>19,20</sup>, bien que la contribution attribuée à l'administration continue seule puisse être confondue avec la présence de variantes pathogènes à haut risque de l'hémophilie A mineure.
- La dose nécessaire à l'injection continue est ajustée en fonction de la fréquence des dosages de facteurs (généralement une

fois par jour) et du calcul de la clairance, en tenant compte du fait que celle-ci peut être plus importante juste après une intervention chirurgicale ou une forte hémorragie (par exemple, une perte sanguine de > 500 ml), auquel cas il peut être nécessaire de procéder à des bolus supplémentaires pour maintenir un taux effectif. Certains concentrés restent stables jusqu'à 12 heures après reconstitution, ce qui permet donc une administration continue<sup>21</sup>.

### RECOMMANDATION 5.3.2 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie recevant des concentrés de facteur VIII et pour lesquels il convient d'apporter une correction stable et durable (par exemple, dans le cadre d'une prise en charge périopératoire ou en cas d'épisode hémorragique grave chez un patient ayant un inhibiteur de type faible répondeur), la FMH recommande d'envisager la mise en œuvre d'une injection continue.**
- **REMARQUE : l'injection continue peut entraîner une réduction de la quantité totale de concentrés de facteur de coagulation utilisés et peut s'avérer économique pour les patients atteints d'hémophilie sévère. Toutefois, l'avantage économique peut dépendre des doses utilisées pour les injections continues et les bolus intermittents.**
- **REMARQUE : l'injection continue nécessite l'utilisation de pompes spécifiques et la connaissance de la stabilité du concentré de facteur de coagulation après reconstitution dans le dispositif d'injection, et les patients doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour éviter tout dysfonctionnement de la pompe. **BC****

### Concentrés de facteur IX

- Tous les concentrés de facteur IX dérivés du plasma et recombinants actuellement disponibles sur le marché sont répertoriés dans le Registre en ligne des concentrés de facteur de coagulation de la FMH<sup>3</sup>. Veuillez consulter la notice du produit pour plus de détails.
- Les concentrés de facteur IX sont classés en deux catégories :
  - les concentrés de facteur IX purs pouvant être dérivés du plasma ou recombinants (voir plus bas pour plus d'informations sur les concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée) ;
  - les concentrés de facteur IX qui contiennent également des facteurs II, VII, IX et X, également connus sous le nom de concentrés de complexe de prothrombine, et qui ne sont guère utilisés.
- Dans la mesure du possible, mieux vaut utiliser des concentrés de facteur IX purs pour traiter l'hémophilie B<sup>8,9</sup> dans la mesure où ils sont associés à un risque réduit de

thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée, par rapport aux concentrés de complexe de prothrombine, dans les cas suivants :

- intervention chirurgicale ;
  - maladie du foie ;
  - exposition intensive, à savoir traitement prolongé à fortes doses ;
  - antécédents de thrombose ou tendance thrombotique connue ;
  - utilisation concomitante de médicaments connus pour présenter un risque thrombogénique, notamment les agents antifibrinolytiques.
- Voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives.

### RECOMMANDATION 5.3.3 :

- **Pour traiter le déficit en facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie B, la FMH recommande d'utiliser un produit contenant uniquement du facteur IX, plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine, qui contiennent également d'autres facteurs de coagulation, comme les facteurs II, VII et X, dont certains peuvent être activés pendant la fabrication et prédisposer le patient à une thromboembolie.**
- **REMARQUE : les concentrés de facteur IX sont associés à un risque réduit de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée, par rapport à ce qui a été observé avec des doses importantes de concentrés de complexe de prothrombine d'ancienne génération.**
- **REMARQUE : à l'heure actuelle, les concentrés de complexe de prothrombine sont considérés plus sûrs que les précédents grâce à l'inclusion d'inhibiteurs de la coagulation, tels que l'héparine, l'antithrombine et les protéines C, S et Z. Néanmoins, avec un traitement intensif (par exemple, dans le cadre d'une prise en charge périopératoire), les facteurs de coagulation prothrombiques peuvent s'accumuler dans le plasma et augmenter le risque de complications thromboemboliques. En cas d'utilisation de fortes doses de concentrés de complexe de prothrombine pour normaliser le taux de facteur IX, il convient d'envisager une thromboprophylaxie. **BC****

### RECOMMANDATION 5.3.4 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B nécessitant un traitement prolongé à fortes doses, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. **BC****

**RECOMMANDATION 5.3.5 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B devant subir une intervention chirurgicale, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. **BC**

**RECOMMANDATION 5.3.6 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant une maladie du foie, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. **BC**

**RECOMMANDATION 5.3.7 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant des antécédents de thrombose ou une tendance thrombotique connue, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. **BC**

**RECOMMANDATION 5.3.8 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B utilisant de façon concomitante des médicaments connus pour présenter un risque thrombogénique, il est recommandé d'utiliser des concentrés de facteur IX purs plutôt que des concentrés de complexe de prothrombine. **BC**

*Dosage/administration*

- Les concentrés de facteur IX sont conditionnés dans des flacons dont les doses, exprimées en UI, vont de 250 à 4 000 UI.
- En l'absence d'inhibiteur, chaque unité de facteur IX standard dérivé du plasma ou recombinant par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur IX plasmatique d'environ 1 UI/dl<sup>12</sup>.
- La demi-vie du facteur IX standard est de 18 à 24 heures environ. Les lignes directrices relatives aux études pharmacocinétiques pour les concentrés de facteur IX prévoient au moins huit prélèvements sanguins sur une période de 72 heures (des échantillons supplémentaires peuvent être prélevés sur une période pouvant aller jusqu'à deux semaines pour les concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée). Toutefois, pour adapter la dose de façon régulière, certains paramètres pharmacocinétiques utiles peuvent être estimés à partir de modèles pharmacocinétiques provenant d'une population, ce qui permet une estimation bayésienne de la pharmacocinétique d'un sujet à partir d'échantillons restreints<sup>15</sup>.

**RECOMMANDATION 5.3.9 :**

- Pour les personnes atteintes d'hémophilie recevant des concentrés de facteur IX et pour lesquelles il serait souhaitable d'améliorer la prophylaxie, la FMH recommande un suivi pharmacocinétique individualisé.
- REMARQUE : il convient de mesurer le taux maximal de facteur IX 15 à 30 minutes après l'injection pour vérifier le calcul de la dose administrée. La demi-vie du plasma peut être déterminée par une analyse pharmacocinétique complète (dix à onze prélèvements sanguins sur une à deux semaines) ou grâce à un nombre limité de prélèvements, associé à des estimations basées sur des modèles pharmacocinétiques issus d'une population. **BC**
- La récupération des concentrés de facteur IX recombinants non modifiés (rFIX) est plus faible que celle des concentrés plasmatiques, de telle sorte que chaque unité de facteur IX administrée par kilogramme de poids corporel augmente le taux de facteur IX d'environ 0,8 UI/dl chez l'adulte et de 0,7 UI/dl chez l'enfant de moins de 15 ans<sup>22</sup>.
- La dose est calculée en multipliant le poids du patient en kilogrammes par le taux de facteur IX en UI/dl désiré.
  - Exemple : 50 kg × 40 (taux désiré en UI/dl) = 2 000 UI de facteur IX.
  - S'agissant du facteur IX recombinant (rFIX), la dose est calculée comme suit : 2 000 UI ÷ 0,8 (ou 2 000 UI × 1,25) = 2 500 UI chez les adultes, et 2 000 UI ÷ 0,7 (ou 2 000 UI × 1,43) = 2 860 UI chez les enfants.
- Voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières et se reporter au tableau 7-2, qui présente les différents concentrés en fonction des hémorragies.
- Les concentrés de facteur IX doivent être injectés lentement pendant plusieurs minutes, conformément aux instructions de la notice du produit<sup>14</sup>. Il convient de mesurer le taux maximal de facteur IX chez le patient 15 à 30 minutes après l'injection pour vérifier le taux d'activité du facteur IX escompté avec la dose administrée<sup>12</sup>.
- Pour les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou ceux qui ont des hémorragies graves nécessitant de nombreuses injections, il est nécessaire de surveiller en laboratoire les taux de facteur IX, notamment le taux résiduel de facteur IX pour aider à calculer les doses suivantes (voir Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire – Dosage de facteur et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives).
- Les concentrés de facteur IX purs peuvent être administrés de façon continue (à l'instar des concentrés de facteur VIII).
- Les concentrés de facteur IX dérivés du plasma et recombinants peuvent provoquer des réactions allergiques

(dans 2 à 4 % des cas). De telles réactions sont souvent associées à des inhibiteurs anti-FIX.

## Produits à demi-vie prolongée

### *Raison du développement de concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée*

- La fréquence d'injection des concentrés standards de facteur de coagulation est considérée comme un fardeau supplémentaire de la pathologie et entraîne souvent une faible adhésion à la prophylaxie<sup>23</sup>. La prophylaxie avec des concentrés standards de facteur de coagulation ne permet pas toujours de parvenir à un taux de saignements annualisés égal à zéro, et des complications articulaires peuvent encore apparaître chez les jeunes adultes<sup>24,25</sup>. Les produits à demi-vie prolongée ont été développés pour alléger le fardeau de la prophylaxie et maintenir des taux de facteur à un niveau plus élevé afin d'améliorer la prévention des saignements.

### *Mécanismes de prolongation de la demi-vie*

- Dans le domaine de l'hémophilie, les technologies de fusion et de PEGylation constituent des stratégies pertinentes pour prolonger la demi-vie des produits<sup>26</sup>.
- Les technologies de fusion évitent la dégradation intracellulaire de l'endocytose des protéines grâce à l'interaction du récepteur Fc néonatal.
- La PEGylation réduit l'interaction avec les récepteurs de clairance.
- Tous les produits à demi-vie prolongée actuellement disponibles sur le marché sont répertoriés dans le Registre en ligne des concentrés de facteur de coagulation de la FMH<sup>3</sup>. Veuillez consulter la notice du produit pour plus de détails.
- Les différents types de recombinants standards et modifiés des facteurs VIII et IX sont présentés au Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire – Tableaux 3-2 et 3-3.
- Les recommandations de la FMH concernant les produits à demi-vie prolongée ont été structurées en conséquence.
  - L'accent a été mis sur l'absence de questions liées à la sécurité des produits et non sur les observations précliniques à partir de modèles animaux dont les implications ne sont pas claires.
  - La FMH reconnaît que l'évaluation des observations cliniques et précliniques des produits à demi-vie prolongée a montré des divergences en matière d'autorisation par les agences de régulation de certains produits PEGylés, ce qui a eu des répercussions sur leur autorisation dans certaines

régions géographiques pour la prophylaxie et l'utilisation chez les enfants.

- Des réactions allergiques, bien que rares, ont été observées avec tous les produits injectés, ainsi qu'avec les protéines de fusion<sup>27</sup>.
- S'agissant des anticorps anti-PEG, il n'existe aucune donnée probante indiquant l'existence de questions de sécurité sur le plan clinique chez les patients atteints d'hémophilie<sup>28</sup>.

### **RECOMMANDATION 5.3.10 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B, il n'existe aucune donnée probante indiquant l'existence de questions de sécurité sur le plan clinique permettant d'émettre une quelconque recommandation parmi les différents mécanismes d'action (par exemple, PEGylation, fusion Fc, fusion albumine) utilisés pour prolonger la demi-vie des concentrés de facteur de coagulation. **BC****

### *Propriétés pharmacocinétiques des produits à demi-vie prolongée*

- Pour les concentrés de facteur VIII à demi-vie prolongée, la demi-vie n'est prolongée que de 1,4 à 1,6 fois (soit environ 19 heures) par rapport à celle des concentrés standards de facteur VIII. La demi-vie des concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée est multipliée par trois à cinq fois par rapport aux concentrés standards.
- La prolongation de la demi-vie des concentrés de facteur permet d'espacer les injections à une fréquence de deux fois par semaine ou tous les trois jours dans la plupart des cas, s'agissant du facteur VIII, et d'une fois tous les 7 à 14 jours pour le facteur IX.
- Chez les adolescents et les adultes, la clairance des produits à demi-vie prolongée est semblable à celle observée pour les produits standards, et la demi-vie est plus courte chez les enfants<sup>29</sup>.
- Les produits de facteur IX à demi-vie prolongée ne présentent pas la récupération plus faible constatée pour les recombinants de facteur IX standards. Certains produits à demi-vie prolongée présentent une récupération beaucoup plus élevée, ce qui suggère une distribution extravasculaire d'une proportion plus faible des concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée<sup>30,31</sup>. Par conséquent, il convient de compléter les mesures pharmacocinétiques du plasma par une évaluation clinique de l'efficacité.
- Ces nouvelles molécules impliquent d'utiliser des mesures de leur activité différentes lors des tests de coagulation de routine. En conséquence, les cliniciens sont invités à suivre les recommandations accompagnant les autorisations

de mise sur le marché d'un produit concernant les tests qu'il convient de privilégier pour assurer le contrôle en laboratoire (voir Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire – Dosage de facteur).

### *Sécurité et efficacité des produits à demi-vie prolongée*

- Tous les produits à demi-vie prolongée ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché ont démontré leur efficacité à prévenir et à traiter les saignements chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Plus de 90 % des saignements ont été traités avec succès grâce à une seule injection, et en termes de prévention des saignements, leur efficacité a été confirmée avec un taux de saignements annualisés < 4 à 5 pour l'ensemble des concentrés. L'efficacité hémostatique a été démontrée dans le cadre d'un large éventail d'interventions chirurgicales majeures et mineures<sup>32</sup>.
- Chez les enfants, les adolescents et les adultes antérieurement traités avec des concentrés de facteur VIII ou IX à demi-vie prolongée, il n'a été observé aucun risque accru de développement de nouveaux inhibiteurs ; tous les essais cliniques menés chez les patients traités antérieurement (PTP) ont démontré l'absence de survenue d'inhibiteurs ou de faibles taux d'incidence dans les limites de sécurité réglementaires.
- Les concentrés de facteur à demi-vie prolongée ont été administrés à des patients sans traitement antérieur (PUP), notamment dans le cadre d'études cliniques sur ce type de patients. Bien que le développement d'inhibiteurs ait été signalé dans de tels contextes, il n'a été observé aucune différence substantielle en ce qui concerne le développement d'inhibiteurs entre les concentrés à demi-vie prolongée et les concentrés standards. Toutefois, aucun essai chez les PUP n'a été finalisé et publié dans son intégralité.

### *Approches de dosages avec des produits à demi-vie prolongée*

- Bien que les concentrés de facteur à demi-vie prolongée augmentent le moment où le concentré aura atteint un taux résiduel au-delà duquel le patient est susceptible de souffrir de saignements spontanés, ce laps de temps peut varier considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids corporel, du groupe sanguin, du taux de facteur Willebrand, du phénotype de saignement, du degré d'activité physique, du capital articulaire et de l'adhésion au traitement. Par conséquent, il n'existe pas de consensus sur le dosage standard des concentrés à demi-vie prolongée, ni sur la prise en charge des patients utilisant de tels concentrés<sup>23,33</sup>.

- Chacune des approches suivantes a démontré son efficacité lors d'essais cliniques sur les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée :
  - prophylaxie fixe (dose et fréquence fixes, par exemple, une fois par semaine pour un facteur IX, deux fois par semaine pour un facteur VIII) ;
  - prophylaxie individualisée en fonction des paramètres pharmacocinétiques (dose adaptée en fonction du taux résiduel et administrée à intervalles réguliers) ;
  - prophylaxie individualisée en fonction du phénotype (dose et fréquence variables en fonction de l'activité et du schéma hémorragiques) ;
  - prophylaxie avec individualisation de la dose/fréquence (dose et/ou fréquence individualisée en fonction du taux résiduel et de l'intervalle ciblé, par exemple, une dose plus élevée et un intervalle plus long).
- La transition d'un concentré standard à un traitement avec facteur de remplacement à demi-vie prolongée est, en règle générale, effectuée en réduisant la fréquence d'injection de trois à deux fois par semaine pour le facteur VIII et de deux fois par semaine à une injection tous les sept à dix jours pour le facteur IX.
- Le dosage en fonction de la pharmacocinétique permet une prophylaxie individualisée. Des outils de pharmacocinétique de population sont en cours de développement afin de faciliter la mise en œuvre d'une prophylaxie individualisée dans la pratique clinique. Une fois que le profil pharmacocinétique d'un patient est établi, il est possible de définir le dosage et la fréquence d'injection nécessaires pour obtenir le taux résiduel escompté. Le taux résiduel doit être adapté aux besoins du patient en fonction des possibilités et des paramètres du système de santé local.
- Voir Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie – Prophylaxie avec facteur à demi-vie prolongée.

### **RECOMMANDATION 5.3.11 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie qui passent de concentrés de facteur standards à des concentrés à demi-vie prolongée ont, en règle générale, recours à moins d'injections, mais les concentrés à demi-vie prolongée peuvent également être utilisés pour obtenir un taux résiduel plus important et optimiser la prophylaxie.**
- **REMARQUE : le dosage en fonction de la pharmacocinétique, comme indiqué dans les recommandations 5.3.1 et 5.3.9, permet une prophylaxie plus individualisée. BC**

## 5.4 | Agents de contournement

- Les agents de contournement sont utilisés pour traiter et prévenir les complications hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ou B ayant développé des alloanticorps du facteur VIII ou IX (appelés inhibiteurs) qui neutralisent généralement la fonction des concentrés de facteur de coagulation administrés<sup>34</sup>. Ces agents sont fondés sur différents mécanismes d'action visant à rétablir l'hémostase, contournant ainsi la nécessité de remplacer le facteur VIII ou IX pour traiter et prévenir les saignements<sup>35</sup>.

### Facteur VII activé recombinant (rFVIIa)

- Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) est un agent de contournement qui favorise la coagulation par des voies dépendantes et indépendantes du facteur tissulaire<sup>35</sup>. Le facteur VII activé recombinant se lie au facteur tissulaire pour activer le facteur X et le facteur IX et permet à la cascade de la coagulation de reprendre<sup>36,37</sup>.

### Concentré de complexe de prothrombine activé (aPCC)

- Le concentré de complexe de prothrombine activé est utilisé pour traiter les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs. Ce concentré contient principalement du facteur II non activé (prothrombine), du facteur IX, du facteur X et du facteur VII activé<sup>38-40</sup>.
- Voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation pour plus d'informations sur la prise en charge des saignements chez les patients avec inhibiteurs.

#### RECOMMANDATION 5.4.1 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie A avec un inhibiteur nécessitant un traitement pour des complications hémorragiques aiguës ou une intervention chirurgicale, la FMH recommande l'utilisation d'un agent de contournement.**
- **REMARQUE : les agents de contournement comprennent du facteur VII activé ou du concentré de complexe de prothrombine. BC**

#### RECOMMANDATION 5.4.2 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B avec un inhibiteur ayant des antécédents d'anaphylaxie aux concentrés de facteur IX, il convient d'utiliser du facteur VII activé recombinant dans la mesure où le concentré de complexe de prothrombine activé ne peut être administré. BC**

#### RECOMMANDATION 5.4.3 :

- **La FMH recommande que les patients atteints d'hémophilie avec un inhibiteur bénéficient d'une prophylaxie afin de prévenir les épisodes hémorragiques. BC**
- Outre les agents de contournement, les nouveaux traitements sans facteur de remplacement (par exemple, l'emicizumab) proposent une approche thérapeutique innovante, notamment pour le traitement des inhibiteurs.
- Voir 5.7 Traitements sans facteur de remplacement, plus bas, et Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie – Prophylaxie par traitement sans facteur de remplacement.

## 5.5 | Autres produits plasmatiques

- Le cryoprécipité et le plasma frais congelé ne sont pas soumis à des procédures d'inactivation virale (comme le traitement thermique ou par solvant-détergent), ce qui implique un risque de transmission accru des pathogènes viraux, qui est important en cas d'injections répétées<sup>1,41</sup>. Toutefois, la FMH reconnaît la nécessité de continuer à recourir au cryoprécipité et au plasma frais congelé dans certaines régions du monde, où ils sont l'unique option thérapeutique disponible ou abordable<sup>1,2</sup>.
- Certaines mesures peuvent être prises pour atténuer le risque de transmission de pathogènes viraux, à savoir :
  - la mise en quarantaine du plasma jusqu'à ce que le donneur subisse, à plusieurs reprises si nécessaire, des tests de dépistage d'anticorps au VIH, au VHC et à l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), une pratique difficile à mettre en œuvre dans les pays où la proportion des donneurs est faible ;
  - les tests des acides nucléiques pour détecter des virus, une technologie qui présente un intérêt potentiellement beaucoup plus grand pour la production de cryoprécipité que les concentrés de facteur de coagulation, ces derniers étant soumis à des étapes d'inactivation virale<sup>42</sup>.
- Les réactions allergiques sont plus fréquentes après l'injection de cryoprécipité que de concentrés de facteur de coagulation<sup>41</sup>. (Pour l'utilisation d'une prophylaxie antihistaminique, voir « Sécurité et qualité », plus haut.)

#### RECOMMANDATION 5.5.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande vivement l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation recombinants ou dérivés du**

plasma ayant fait l'objet d'une inactivation virale, plutôt que du cryoprécipité ou du plasma frais congelé.

- **REMARQUE : la FMH soutient l'utilisation des concentrés de facteur de coagulation, plutôt que du cryoprécipité ou du plasma frais congelé, en raison des préoccupations liées à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des produits. Toutefois, la FMH reconnaît qu'en réalité, ils sont toujours largement utilisés dans les pays où ils sont l'unique option thérapeutique disponible ou abordable. **BC****

### Plasma frais congelé

- Comme le plasma frais congelé contient tous les facteurs de coagulation, il est parfois nécessaire de l'utiliser pour traiter les déficits en facteur de coagulation.
- Il est préférable d'utiliser le cryoprécipité plutôt que du plasma frais congelé pour traiter l'hémophilie A<sup>43</sup>. Toutefois, dans la mesure où le plasma frais congelé et le plasma dépourvu de cryoprécipité contiennent du facteur IX, ils peuvent servir à traiter l'hémophilie B dans les pays qui ne sont pas en mesure d'acheter des concentrés de facteur IX dérivés du plasma.

### RECOMMANDATION 5.5.2 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, le plasma frais congelé n'est pas recommandé en raison des préoccupations liées à la sécurité et à la qualité.**
- **REMARQUE : toutefois, la FMH reconnaît qu'en réalité, leur utilisation est encore inévitable dans les pays où ils sont l'unique option thérapeutique disponible ou abordable. **BC****
- Il est possible d'appliquer certains traitements virucides sur les poches de plasma frais congelé (notamment le traitement par solvant-détergent). Il est recommandé d'utiliser des poches de plasma ayant fait l'objet d'un tel traitement. Toutefois, les traitements virucides peuvent avoir des répercussions sur les facteurs de coagulation. Il a été démontré que la préparation à grande échelle de pool de plasma traité par solvant-détergent réduit la proportion des multimères les plus grands du facteur Willebrand<sup>44,45</sup>, ce qui est important pour la maladie de Willebrand, mais inconséquent pour le traitement de l'hémophilie A.

### Dosage/administration

- Un millilitre de plasma frais congelé contient une unité d'activité de facteur.
- Il est généralement difficile d'atteindre un taux de facteur VIII supérieur à 30 UI/dl avec du plasma frais congelé uniquement.

- Il est difficile d'atteindre un taux de facteur IX supérieur à 25 UI/dl. Une dose de charge de plasma frais congelé de 15 à 20 ml/kg est acceptable<sup>43</sup>.

### Cryoprécipité

- Le cryoprécipité est un concentré insoluble de protéines plasmatiques de haut poids moléculaire qui précipitent lorsque le plasma congelé est décongelé lentement entre 1 et 60 °C.
- Le cryoprécipité contient des quantités importantes de facteur VIII (environ 3 à 10 UI/ml), de facteur Willebrand, de fibrinogène et de facteur VIII, mais pas de facteur IX ni de facteur XI.
- Il est fortement recommandé de procéder à une inactivation virale<sup>1,43,46,47</sup>.
- La fabrication de petit pool de cryoprécipité viro-inactivé (traitement par solvant-détergent) a été décrite, mais une telle sûreté ne s'applique qu'aux virus avec enveloppe lipidique<sup>47</sup>.

### RECOMMANDATION 5.5.3 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, l'utilisation de cryoprécipité n'est pas recommandée en raison des préoccupations liées à la qualité et à la sécurité.**
- **REMARQUE : l'utilisation de cryoprécipité ne peut être justifiée que dans les cas où les concentrés de facteur de coagulation ne sont pas disponibles, dans la mesure où il n'existe aucun avantage reconnu par rapport aux concentrés de facteur de coagulation. Il est vivement recommandé d'utiliser des techniques d'inactivation virale, si elles sont disponibles. **BC****

### Dosage/administration

- Une poche de cryoprécipité fabriqué à partir d'une unité de plasma frais congelé (200 à 250 ml) peut contenir entre 70 et 80 unités de facteur VIII dans un volume de 30 à 40 ml.

## 5.6 | Autres options pharmacologiques

- Outre les concentrés de facteur de coagulation traditionnels, d'autres agents peuvent s'avérer d'une grande utilité dans de nombreux cas, dont :
  - la desmopressine (DDAVP) ;
  - l'acide tranexamique ; et
  - l'acide epsilon-aminocaproïque.
- Voir aussi Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie, Chapitre 7 : Traitement des hémorragies

particulières et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge.

### Desmopressine (DDAVP)

- La desmopressine (vasopressine 1-deamino-8-D-arginine, aussi connue sous le nom de DDAVP) est un analogue synthétique de la vasopressine qui accroît les taux de plasma du facteur VIII et du facteur Willebrand<sup>48</sup>.
- La desmopressine peut être le traitement privilégié pour les patients atteints d'hémophilie A modérée ou mineure, lorsque le facteur VIII peut être augmenté à un taux thérapeutique adéquat, dans la mesure où cela évite les dépenses et les risques éventuels de l'utilisation d'un facteur de coagulation, notamment le risque de développer un inhibiteur du facteur VIII<sup>48-51</sup>.
- La desmopressine n'a pas d'incidence sur les taux du facteur IX et n'est donc d'aucune utilité dans l'hémophilie B.
- Chaque patient répond de façon extrêmement différente à la desmopressine. La réponse à la desmopressine par voie nasale est plus variable et donc moins prévisible<sup>48,49</sup>.
- La desmopressine est particulièrement utile dans le traitement et la prévention des saignements des porteuses de l'hémophilie A<sup>52</sup>.
- La desmopressine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, mais elle a été utilisée avec précaution lors de l'accouchement et la période post-partum chez des porteuses. Il convient de ne pas l'utiliser lors d'une pré-éclampsie et d'une éclampsie en raison des taux déjà élevés de facteur Willebrand<sup>53,54</sup> (voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Porteuses).
- La décision d'utiliser la desmopressine doit reposer sur l'activité du facteur VIII de référence, l'augmentation obtenue et la durée du traitement requis.
- Une dose unique de 0,3 µg/kg de poids corporel, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, peut augmenter le taux de facteur VIII de trois à six fois<sup>48,55</sup>.
- Pour l'utilisation par voie intraveineuse, la desmopressine est généralement diluée dans au moins 50 à 100 ml de sérum physiologique et administrée par injection intraveineuse à débit lent pendant environ 20 à 30 minutes.
- Le pic de l'effet survient environ 60 minutes après l'administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
- Les enfants ne doivent généralement pas recevoir de desmopressine plus d'une fois par jour ; chez les adultes sous étroite surveillance, on peut envisager une administration deux fois par jour. Des doses répétées peuvent décroître l'effet (tachyphylaxie) et augmenter le risque de complications ; en règle générale, la desmopressine ne doit pas être utilisée plus de trois jours consécutifs.
- Lorsqu'il est nécessaire d'atteindre des taux de facteur plus élevés sur une période prolongée, il peut être nécessaire d'utiliser des concentrés de facteur de coagulation<sup>56</sup>.
- Une injection à débit rapide de desmopressine peut entraîner une tachycardie, des rougeurs, des tremblements et des maux d'estomac.
- Une vaporisation nasale unique dosée à 1,5 mg/ml dans chaque narine est adaptée pour un adulte. Pour une personne de moins de 40 kg, une dose unique dans une narine est suffisante<sup>57,58</sup>.
- Certains patients n'arrivent pas à utiliser la préparation intranasale de desmopressine, ce qui risque d'être moins efficace qu'en administration par voie sous-cutanée.
- Sous l'effet de son action antidiurétique, les patients peuvent souffrir de rétention d'eau, d'hyponatrémie, voire de convulsions, lorsque de fortes quantités de liquide hypotonique sont administrées par voie intraveineuse ou orale, ce qui nécessite de limiter l'ingestion de liquides pendant le traitement à la desmopressine<sup>59</sup>. Ceci est particulièrement important lorsque le traitement est administré au domicile du patient pour des épisodes hémorragiques mineurs et périopératoires, lorsqu'un grand nombre de perfusions sont faites ; il convient alors d'informer les patients/aidants de limiter l'ingestion de liquides après toute administration de desmopressine<sup>59</sup>.
- La desmopressine doit être utilisée avec précaution chez les jeunes enfants et elle est contre-indiquée chez les enfants de moins de deux ans. Pour les enfants hospitalisés (en postopératoire), il convient d'éviter les liquides hypotoniques et de réduire de 75 % l'apport total en liquides dans les 24 heures suivant le recours à la desmopressine<sup>59</sup>. Chez les jeunes enfants, particulièrement chez ceux ayant reçu plus

### Dosage/administration

- Même si la desmopressine peut être administrée par voie sous-cutanée chez la plupart des patients, elle peut également l'être par injection intraveineuse ou par vaporisation nasale. Il est important de choisir la bonne préparation de desmopressine, car certaines préparations à dose inférieure sont utilisées à d'autres fins médicales.
- Les bonnes préparations incluent :
  - 4 µg/ml pour une administration par voie intraveineuse ;
  - 15 µg/ml pour une administration par voie intraveineuse et sous-cutanée ;
  - 150 µg par dose mesurée sous forme de vaporisation nasale.

d'une dose de desmopressine en 24 heures, il convient de mesurer l'osmolalité du plasma et la teneur en sodium<sup>48,59-61</sup>.

- Chez la plupart des adultes traités à la desmopressine, l'hyponatrémie n'est pas fréquente. Toutefois, l'hypotension est couramment observée chez les enfants et les adultes, et les enfants de moins de deux ans ont un risque accru de convulsions à la suite d'œdèmes cérébraux causés par la rétention d'eau/l'hyponatrémie<sup>61,62</sup>. La desmopressine peut causer d'autres effets secondaires, notamment des maux de tête, des rougeurs, de la fatigue et de la tachycardie. Compte tenu de l'effet vasoactif de la desmopressine, la prudence s'impose si elle est utilisée chez des patients souffrant d'hypertension qui n'est pas totalement prise en charge sur le plan médicamenteux. De tels effets secondaires peuvent survenir plus souvent après une administration par voie intraveineuse<sup>63,64</sup>.
- Des cas de thromboses ont été signalés (notamment des infarctus du myocarde) après l'administration de desmopressine. Par conséquent, elle doit être utilisée avec précaution chez des patients ayant des antécédents ou un risque de maladie cardiovasculaire<sup>55</sup>.

#### **RECOMMANDATION 5.6.1 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A mineure ou modérée et les porteuses d'hémophilie A, la FMH recommande d'envisager la desmopressine comme alternative thérapeutique.
- REMARQUE : la FMH recommande de tester la desmopressine avant toute utilisation thérapeutique aux fins d'évaluer la réponse individuelle du facteur VIII. La décision d'utiliser la desmopressine doit reposer sur l'activité du facteur VIII de référence, l'augmentation obtenue et la durée du traitement requis.
- REMARQUE : en règle générale, les effets indésirables les plus courants sont la tachycardie, des rougeurs, des tremblements, des maux d'estomac et des maux de tête, notamment en cas d'injection rapide, et sont, la plupart du temps, légers et transitoires. Toutefois, une hypotension et/ou une hyponatrémie sévère peuvent également survenir.
- REMARQUE : en cas de grossesse, la FMH recommande d'utiliser la desmopressine avec précaution lors de l'accouchement et de la période post-partum, et la desmopressine doit être évitée en cas de pré-éclampsie et d'éclampsie.
- REMARQUE : en cas d'administration pendant plus de trois jours consécutifs, l'effet de la desmopressine peut décroître (tachyphylaxie) et le risque de complications, augmenter ; lorsqu'il est nécessaire d'atteindre des taux de facteur plus élevés sur une période prolongée, il peut

donc être nécessaire d'utiliser des concentrés de facteur de coagulation. **BC**

#### **RECOMMANDATION 5.6.2 :**

- Pour les adultes, la FMH recommande de ne pas utiliser la desmopressine plus de trois jours consécutifs et uniquement sous étroite surveillance. Si la desmopressine est administrée plus de deux fois dans la même journée, il convient de limiter la fréquence d'administration à une fois par jour par la suite.
- REMARQUE : en règle générale, les effets indésirables les plus courants sont la tachycardie, des rougeurs, des tremblements, des maux d'estomac et des maux de tête, notamment en cas d'injection rapide, et sont, la plupart du temps, légers et transitoires. Toutefois, une hypotension et/ou une hyponatrémie sévère peuvent également survenir.
- REMARQUE : en cas d'administration pendant plus de trois jours consécutifs, l'effet de la desmopressine peut décroître (tachyphylaxie) et le risque de complications, augmenter ; lorsqu'il est nécessaire d'atteindre des taux de facteur plus élevés sur une période prolongée, il peut donc être nécessaire d'utiliser des concentrés de facteur de coagulation. **BC**

#### **RECOMMANDATION 5.6.3 :**

- Pour les enfants, la FMH recommande de n'administrer qu'une dose de desmopressine par jour pendant une durée maximale de trois jours consécutifs.
- REMARQUE : en règle générale, les effets indésirables les plus courants sont la tachycardie, des rougeurs, des tremblements, des maux d'estomac et des maux de tête, notamment en cas d'injection rapide, et sont, la plupart du temps, légers et transitoires. Toutefois, une hypotension et/ou une hyponatrémie sévère peuvent également survenir.
- REMARQUE : en cas d'administration pendant plus de trois jours consécutifs, l'effet de la desmopressine peut décroître (tachyphylaxie) et le risque de complications, augmenter ; lorsqu'il est nécessaire d'atteindre des taux de facteur plus élevés sur une période prolongée, il peut donc être nécessaire d'utiliser des concentrés de facteur de coagulation. **BC**

#### **RECOMMANDATION 5.6.4 :**

- Pour les enfants de moins de deux ans, la FMH met en garde sur le fait que la desmopressine est contre-indiquée en raison du risque accru de convulsions dû à la rétention d'eau et à l'hyponatrémie. **BC**

**RECOMMANDATION 5.6.5 :**

- **Pour les patients à risque de maladie cardiovasculaire ou de thrombose, la FMH recommande d'utiliser la desmopressine avec précaution en raison du risque de thromboembolie et d'infarctus du myocarde. **BC****

**Acide tranexamique**

- L'acide tranexamique est un antifibrinolytique qui inhibe complètement l'activation du plasminogène en plasmine. Il favorise la stabilité des caillots et est utile en guise de traitements complémentaires de l'hémophilie et de certains troubles de la coagulation<sup>65</sup>.
- Chez les hémophiles, un traitement à base d'acide tranexamique seul n'est d'aucune utilité dans la prévention de l'hémarthrose<sup>65</sup>.
- L'acide tranexamique est utile pour maîtriser les saignements des tissus mous et des muqueuses superficielles (par exemple, le saignement bucco-dentaire, l'épistaxis et la ménorragie)<sup>66-68</sup>.
- L'acide tranexamique est particulièrement utile dans les interventions chirurgicales dentaires et peut être utilisé pour maîtriser le saignement bucco-dentaire associé à l'éruption ou à la perte de dents<sup>67,69</sup>.
- Voir aussi Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie et Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières.

**Dosage/administration**

- L'acide tranexamique est généralement administré sous forme de comprimé oral (25 mg/kg/dose) trois à quatre fois par jour. Il peut aussi être administré par injection intraveineuse (10 mg/kg/dose) deux à trois fois par jour et existe également sous forme de bain de bouche.
- S'agissant des effets secondaires, il ne provoque que rarement des troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement ou diarrhée) et de tels symptômes disparaissent généralement en réduisant les doses. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, le débit doit être lent pour éviter de provoquer des vertiges et de l'hypotension.
- L'acide tranexamique existe aussi sous forme de sirop pour les enfants. Si celui-ci n'est pas disponible, il est possible d'écraser un comprimé et de le dissoudre dans de l'eau propre pour une application topique visant à stopper le saignement des lésions des muqueuses.
- L'acide tranexamique est généralement prescrit pendant sept jours après une extraction dentaire afin de prévenir un saignement postopératoire.
- Dans la mesure où l'acide est excrété par les reins, il faut réduire la dose, en cas d'insuffisance rénale, afin d'éviter toute accumulation toxique.

- L'utilisation d'acide tranexamique est contre-indiquée pour le traitement de l'hématurie, car son utilisation peut empêcher la dissolution des caillots dans l'uretère, ce qui provoque des uropathies obstructives graves et une possible perte permanente de la fonction rénale.
- De même, l'acide tranexamique est contre-indiqué lors d'interventions chirurgicales thoraciques, à cause du risque de formation d'hématomes insolubles.
- L'acide tranexamique peut être administré seul ou en combinaison avec des doses standards de concentrés de facteur de coagulation, notamment des agents de contournement comme les concentrés de complexe de prothrombine activé et du facteur recombinant VII activé<sup>70-72</sup>.
- L'acide tranexamique ne doit pas être administré aux patients atteints d'hémophilie B qui reçoivent des concentrés de complexe de prothrombine, en raison du risque accru de thromboembolie<sup>73</sup>.

**RECOMMANDATION 5.6.6 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande que les antifibrinolytiques soient considérés comme une alternative thérapeutique à utiliser seuls ou comme traitement complémentaire, notamment pour contrôler les saignements muco-cutanés (par exemple, épistaxis, saignements buccaux et gastro-intestinaux, et ménorragie) et pour la chirurgie dentaire, l'éruption ou la perte de dents.**
- **REMARQUE : les antifibrinolytiques peuvent être utilisés avec des doses standards de concentrés de facteur de coagulation, notamment des agents de contournement. Toutefois, ils ne doivent pas être associés aux concentrés de complexe de prothrombine en raison du risque accru de thromboembolie. **BC****

**RECOMMANDATION 5.6.7 :**

- **Pour les patients atteints d'hématurie, la FMH recommande de ne pas utiliser d'antifibrinolytiques, car ils sont contre-indiqués pour cette population en raison du risque accru d'uropathie obstructive. **BC****

**RECOMMANDATION 5.6.8 :**

- **Pour les patients atteints d'insuffisance rénale, la FMH recommande de réduire les doses d'antifibrinolytiques et d'assurer un suivi étroit. **BC****

**Acide epsilon-aminocaproïque**

- L'acide epsilon-aminocaproïque est semblable à l'acide tranexamique, mais est moins largement utilisé en raison

de sa demi-vie plasmatique plus courte, de sa puissance plus faible et de sa plus forte toxicité<sup>65</sup>.

- Voir aussi Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie et Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières.

#### Dosage/administration

- Chez les adultes, l'acide epsilon-aminocaproïque est, en règle générale, administré par voie orale (100 mg/kg/dose jusqu'à un maximum de 2 g/dose) ou intraveineuse (100 mg/kg/dose jusqu'à un maximum de 4 g/dose) toutes les quatre à six heures, avec un dosage maximal de 24 g/jour.
- L'acide epsilon-aminocaproïque existe également sous forme de sirop de 250 mg/ml.
- Les troubles gastro-intestinaux sont une complication fréquente de l'utilisation de l'acide epsilon-aminocaproïque ; cet effet secondaire peut être minoré en réduisant les doses.
- La myopathie est un effet secondaire rare constaté en particulier dans le cadre d'un traitement par acide epsilon-aminocaproïque (mais sans acide tranexamique) et survient généralement après administration de fortes doses pendant plusieurs semaines.
- La myopathie est souvent douloureuse et est corrélée à des taux élevés de créatine kinase et même de myoglobulinurie. Le patient doit récupérer totalement une fois le traitement à l'acide epsilon-aminocaproïque interrompu.

## 5.7 | Traitements sans facteur de remplacement

- Au cours des cinq dernières décennies, les traitements de l'hémophilie se sont concentrés sur la substitution de la protéine manquante du facteur de coagulation ; toutefois, la technologie liée aux recombinants, associée à une meilleure compréhension générale de la biochimie de la coagulation, révolutionne le paradigme thérapeutique.

#### Raison du développement et mécanismes d'action

- De nouveaux traitements innovants ont été développés avec des modes d'administration alternatifs (par exemple, par voie sous-cutanée), des cibles permettant de surmonter les limitations des traitements actuels avec substitution en facteur de coagulation (à savoir, administration par voie intraveineuse, demi-vie courte, risque de formation d'inhibiteurs) et des profils pharmacocinétiques nettement plus satisfaisants avec un mode d'administration beaucoup

moins lourd (par exemple, une fois par mois), ce qui pourrait favoriser l'adhésion au traitement.

#### Traitement de substitution

- Le traitement de substitution diffère du traitement avec facteur de remplacement, car il repose sur l'utilisation d'un agent hémostatique alternatif venant se substituer au facteur de coagulation. L'emicizumab, fonctionnant par mimétisme du facteur, est le premier et le seul traitement de substitution ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché au moment de la publication du présent document.
- L'emicizumab est un anticorps bispécifique chimérique dirigé contre l'enzyme FIXa et le zymogène FX qui imite la fonction de cofacteur du facteur VIII chez les patients atteints d'hémophilie A, avec ou sans inhibiteurs. L'emicizumab se lie aux facteurs IX, IXa, X et Xa ; toutefois, c'est son affinité avec le FIXa et le FX qui favorise l'activation du FX catalysé par le FIXa et la formation de la ténase<sup>74,75</sup>.
- Les principaux avantages de l'emicizumab sont sa voie d'administration sous-cutanée, sa demi-vie particulièrement longue, sa grande efficacité dans la prévention des hémorragies et la réduction de la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients avec ou sans inhibiteurs du facteur VIII.
- L'emicizumab différant du facteur VIII sur le plan biochimique, de nombreuses questions subsistent quant à ses effets à long terme sur le capital articulaire et l'immunogénicité chez les patients sans inhibiteurs.
- L'emicizumab n'est pas indiqué pour traiter les épisodes hémorragiques aigus. La prudence s'impose en cas de saignement intercurrent dans le cadre d'une prise en charge par emicizumab, plusieurs patients ayant souffert d'une thromboembolie veineuse ou d'une microangiopathie thrombotique après s'être vu administrer des concentrés de complexe de prothrombine activé<sup>76</sup>. Veuillez consulter le centre de traitement de l'hémophilie et suivre les conseils en matière de gestion des risques.

#### RECOMMANDATION 5.7.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, la FMH recommande d'utiliser l'emicizumab pour une prophylaxie régulière.**
- **REMARQUE : pour les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs, la FMH recommande d'utiliser éventuellement l'emicizumab en prophylaxie régulière. **BC****

#### Agents de rééquilibrage de l'hémostase

- Le système hémostatique régule l'équilibre entre les procoagulants (par exemple, les facteurs de coagulation)

et les anticoagulants naturels (par exemple, l'antithrombine, l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire [TFPI] et la protéine C activée). Les troubles de la coagulation sont le fruit d'une carence en procoagulants, alors que les déficits en anticoagulants naturels sont associés à un risque thrombotique accru.

- Jusqu'à présent, l'hémophilie était traitée en remplaçant la protéine procoagulante manquante, et en cas d'inhibiteurs, par des agents de contournement. Toutefois, l'inhibition des anticoagulants naturels peut également rétablir l'hémostase. Cela peut se faire naturellement en cas de transmission simultanée de facteurs de risque thrombophiliques, qui peuvent compenser dans une certaine mesure le phénotype clinique d'une hémophilie A sévère. De même, la génération de thrombine est accrue si l'hémophilie est associée à certaines formes de thrombophilie (par exemple, un déficit en protéine C).
- Le fitusiran est un traitement par interférence ARN qui cible spécifiquement l'ARN messager de l'antithrombine pour stopper la production d'antithrombine par le foie<sup>77</sup>. Un tel traitement a l'avantage d'être administré par voie sous-cutanée, d'offrir une durée d'action prolongée et, en raison de son mécanisme d'action, d'être indiqué aussi bien pour les personnes atteintes d'hémophilie A que B, avec ou sans inhibiteurs.
- Réduire l'antithrombine de 75 % est l'option la plus efficace pour prévenir les saignements. Les saignements intercurrents peuvent être traités en remplaçant le facteur VIII ou IX ou en administrant des agents de contournement, mais il convient d'utiliser des doses plus faibles pour minimiser tout risque d'activité procoagulante excessive.
- Les anticorps anti-TFPI constituent une autre alternative thérapeutique faisant actuellement l'objet d'essais cliniques. Différents anticorps anti-TFPI sont actuellement en cours de développement, qui se lient tous avec le domaine K2 ou avec les domaines K1 et K2 du TFPI, ce qui empêche l'inhibition des FXa et FVIIa<sup>78</sup>. Ces traitements peuvent également être administrés par voie sous-cutanée et rétablir l'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteurs, mais leur durée d'action est limitée par un processus de saturation de la pharmacocinétique du médicament (*target-mediated drug disposition* ou TMDD). Le recours au fitusiran exige un suivi très étroit afin de réduire les risques de thrombose. Deux études cliniques sur l'anti-TFPI sont en cours, alors que deux autres ont entraîné des complications thrombotiques. Une autre étude clinique a été stoppée et une autre interrompue compte tenu des effets indésirables survenus.

- Voir aussi Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie, Chapitre 6 : Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge.

## Bibliographie

1. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol*. 2017;96(8):1253-1270.
2. Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed September 25, 2019.
3. World Federation of Hemophilia. *Online Registry of Clotting Factor Concentrates*. World Federation of Hemophilia website. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2020. <https://www1.wfh.org/custom/CFC/index.html>. Accessed September 25, 2019.
4. 6 factor VIII concentrates, factor VIII/von Willebrand factor concentrates, factor IX concentrates, activated prothrombin complex concentrates. *Transfus Med Hemother*. 2009;36(6):409-418.
5. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia*. 2012;18(3):e164-e172.
6. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494-499.
7. Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013;98(5):667-674.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet*. 2007;370(9585):439-448.
9. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15(1):201.
10. Klamroth R, Groner A, Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2014;54(5):1406-1417.
11. Farrugia A, Liunbruno GM, Candura F, Profili S, Cassar J. Factors affecting the quality, safety and marketing approval of clotting factor concentrates for haemophilia. *Blood Transfus*. 2018;16(6):525-534.
12. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(11):815-832.
13. Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):277-288.
14. Hemophilia of Georgia. *Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease*. Hemophilia of Georgia website. Sandy Springs, GA: Hemophilia of Georgia. <https://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2>. Accessed September 25, 2019.
15. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2017;15(12):2461-2465.
16. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor

- VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(3):676-685.
17. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horowitz H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol*. 1992;82(4):729-734.
  18. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
  19. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:498-505.
  20. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia*. 2012;18(5):753-759.
  21. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation products in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*, 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2014:204-212.
  22. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(12):2044-2048.
  23. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of hemophilia: focus on extended half-life recombinant clotting proteins. *Drugs*. 2015;75(14):1587-1600.
  24. Curtis R, Baker J, Riske B, et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S11-S16.
  25. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038-2044.
  26. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(7):493-508.
  27. Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf*. 2015;38(5):455-479.
  28. Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, et al. The mystery of antibodies against polyethylene glycol (PEG)—what do we know? *Pharm Res*. 2016;33(9):2239-2249.
  29. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
  30. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1023-1030.
  31. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood*. 2019;133(22):2445-2451.
  32. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—a critical review of the evidence. *Haemophilia*. 2018;24(3):348-358.
  33. Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, et al. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1437-1441.
  34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
  35. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):48-52; discussion.
  36. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Thromb Haemostol*. 2017;8(12):345-352.
  37. NovoSeven® RT (coagulation factor VIIa, recombinant) lyophilized powder for solution, for intravenous use [U.S. prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Revised 01/2019.
  38. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, et al. Global post-authorization safety surveillance study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):551-556.
  39. FEIBA (anti-inhibitor coagulant complex) for intravenous use, lyophilized powder for solution [U.S. prescribing information]. Lexington, MA: Baxalta US; Revised 02/2020.
  40. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy. *Haemophilia*. 2016;22(4):615-624.
  41. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):507-512.
  42. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals*. 1998;26(2):85-88.
  43. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;179-186.
  44. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and FVIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1994;32:408-414.
  45. Chin S, Williams B, Gottlieb P, et al. Virucidal short wave-length ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood*. 1995;86(11):4331-4336.
  46. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(Suppl 1):S69-S73.
  47. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med*. 2010;20(1):48-61.
  48. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515-2521.
  49. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.
  50. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422-1429.
  51. Loomans JJ, Kruijff M, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103(3):550-557.
  52. Leissing C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild hemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of hemophilia A. *Haemophilia*. 2001;7(3):258-266.
  53. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*. 2005;105(8):3382.
  54. 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.
  55. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 1):15-20.
  56. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol*. 1992;82(1):87-93.
  57. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13(5):548-551.
  58. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563-568.
  59. Ozgonenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J*. 2007;83(977):159-163.
  60. Sica DA, Gehr TW. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Saf*. 2006;29(7):553-556.
  61. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(6):330-332.

62. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol.* 1989;31(3):199-202.
63. 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.
64. Leissing C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia.* 2014;20(2):158-167.
65. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998;339(4):245-253.
66. Coetsee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia.* 2007;13(4):443-444.
67. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(3):270-275.
68. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol.* 2009;145(2):212-220.
69. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(7):615-619.
70. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2408-2414.
71. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia.* 2014;20(3):369-375.
72. Holmstrom M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A—a two-centre experience. *Haemophilia.* 2012;18(4):544-549.
73. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia.* 2004;10(Suppl 2):10-16.
74. Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus.* 2019;17(3):223-228.
75. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
76. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). Updated April 12, 2019. [http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf). Accessed February 13, 2020.
77. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(9):819-828.
78. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2018;16(11):2184-2195.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# 6 PROPHYLAXIE DANS LE DOMAINE DE L'HÉMOPHILIE

Manuel Carcao<sup>1</sup> | H. Marijke van den Berg<sup>2</sup> | Emna Gouider<sup>3</sup> | Kate Khair<sup>4</sup> | Manuel A. Baarslag<sup>5</sup> | Lisa Bagley<sup>6</sup> | Francisco de Paula Careta<sup>7</sup> | Rolf C. R. Ljung<sup>8</sup> | Margaret V. Ragni<sup>9</sup> | Elena Santagostino<sup>10</sup> | Glenn F. Pierce<sup>11</sup> | Alok Srivastava<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, University of Toronto, Division of Haematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

<sup>2</sup>PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, Pays-Bas

<sup>3</sup>Medical School, University of Tunis El Manar, Hemophilia Centre, Aziza Othmana Hospital, Tunis, Tunisie

<sup>4</sup>Centre for Outcomes and Experience Research in Child Health, Illness and Disability Research Unit (ORCHID) et Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Royaume-Uni

<sup>5</sup>Bemmel, Pays-Bas

<sup>6</sup>Londres, Royaume-Uni

<sup>7</sup>Department of Pharmacy and Nutrition, Federal University of Espirito Santo Alegre, Alegre, ES, Brésil

<sup>8</sup>Department of Clinical Sciences – Pediatrics, Lund University, Lund, Suède

<sup>9</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis

<sup>10</sup>Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milan, Italie et Sobi, Bâle, Suisse

<sup>11</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>12</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

*Le présent chapitre traite de la prophylaxie chez les personnes atteintes d'hémophilie qui ne présentent pas d'inhibiteurs au facteur VIII ou IX. Pour en savoir plus sur la prophylaxie chez les patients avec inhibiteurs, voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation.*

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.**

## 6.1 | Introduction

- La prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie consiste à administrer régulièrement des produits thérapeutiques visant à maintenir l'hémostase et à prévenir les saignements, notamment les hémorragies articulaires, qui entraîneraient une arthropathie et une invalidité. La prophylaxie doit permettre aux personnes atteintes d'hémophilie de mener, à l'instar de la population générale, une existence active et équilibrée, en participant à la plupart des activités sociales et physiques (à la maison, à l'école, au travail et au sein de leur communauté).
- La prophylaxie à l'aide de concentrés de facteur de coagulation est considérée comme le traitement de référence ; au contraire, le traitement ponctuel (également appelé traitement à la demande) consiste à n'administrer des concentrés que de façon épisodique, en cas de saignement<sup>1</sup>.

Quelles que soient les doses administrées et bien qu'il soit indispensable pour réduire la douleur et l'impact délétère qu'implique ce type de saignements, le traitement ponctuel n'enraye cependant pas l'histoire naturelle de l'hémophilie, qui, en raison des saignements, provoque des lésions musculo-squelettiques et d'autres types de complications.

- Par conséquent, mieux vaut privilégier un recours à la prophylaxie plutôt qu'un traitement ponctuel. Dans les pays où l'accès aux concentrés de facteur de coagulation est limité, il est possible de mettre en œuvre une prophylaxie à faible dose (voir 6.9 Aspects économiques de la prophylaxie). Quel que soit le pays, l'idéal est que le patient n'ait aucun saignement (ce qu'on appelle le zéro saignement).
- Avec l'arrivée de traitements innovants sans facteur de remplacement qui, pour la plupart, sont administrés par voie sous-cutanée, on entend aujourd'hui par prophylaxie l'administration régulière (par voie intraveineuse, sous-cutanée ou autre) d'un ou de plusieurs agents hémostatiques visant à améliorer l'hémostase et à prévenir efficacement les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie<sup>2,3</sup>.

### RECOMMANDATION 6.1.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B avec un phénotype sévère (garder à l'esprit que cela peut concerner des patients atteints d'hémophilie modérée avec un phénotype sévère), la FMH recommande vivement que de tels patients bénéficient d'une prophylaxie suffisante pour prévenir en permanence les saignements, mais il convient**

que la prophylaxie soit individualisée, en tenant compte du phénotype des saignements, du capital articulaire, des données pharmacocinétiques individuelles, ainsi que des préférences et de l'évaluation faite par le patient.

- **REMARQUE :** par prophylaxie individualisée, on entend que, si le patient continue à avoir des saignements, son protocole prophylactique doit être renforcé (augmentation des doses et/ou de la fréquence) afin de prévenir les saignements.
- **REMARQUE :** dans les pays où l'offre de soins est extrêmement limitée, la FMH préconise toujours un recours à la prophylaxie plutôt qu'un traitement ponctuel, mais reconnaît qu'une prophylaxie à moindre dose peut être mise en œuvre. **BC**
- Voir 6.9 Aspects économiques de la prophylaxie et 6.10 Prophylaxie à faible dose pour les patients ayant un accès limité aux concentrés de facteur de coagulation.

### Traitement avec facteur de remplacement à demi-vie standard

- La prophylaxie est traditionnellement définie comme l'injection régulière par voie intraveineuse du facteur VIII de coagulation chez les personnes atteintes d'hémophilie A et du facteur IX chez les personnes atteintes d'hémophilie B, administrée aux fins d'augmenter le niveau dudit facteur et de prévenir ainsi les saignements<sup>1</sup>. Cette définition conventionnelle de la prophylaxie a été axée sur la prévention des saignements et la préservation de la santé musculo-squelettique.
- La prophylaxie vise à transformer une personne atteinte d'hémophilie sévère (taux basal de facteur VIII ou IX < 1 UI/dl [1 %]) en une personne exprimant un phénotype de saignement correspondant à une hémophilie modérée ou mineure, en maintenant à tout moment un taux supérieur à 1 UI/dl (1 %)<sup>4</sup>.
- Cette approche se fonde sur l'observation selon laquelle les personnes atteintes d'hémophilie modérée ont rarement des saignements spontanés et la fonction articulaire est bien mieux préservée.
- Toutefois, il est de plus en plus établi et démontré qu'un taux résiduel de facteur situé entre 1 et 3 UI/dl (1 à 3 %) ne suffit pas à éviter les saignements chez toutes les personnes atteintes d'hémophilie et donne parfois lieu à des saignements cliniques et subcliniques, ce qui dégrade progressivement les articulations au fil du temps<sup>5</sup>.
- En règle générale, plus le taux de facteur est élevé en permanence, moins les saignements surviennent. Pour chaque 1 % d'augmentation du taux résiduel de facteur (chez les personnes atteintes d'hémophilie sans prophylaxie),

on observe une baisse de la fréquence des saignements, et lorsque le niveau basal de FVIII:C est supérieur à 15 UI/dl (15 %), il est rare que des saignements spontanés surviennent<sup>6-8</sup>. Il en serait de même avec le taux de FIX:C, bien que les études à ce sujet soient moins nombreuses. De même, il a été démontré que plus le temps passé avec un taux de facteur VIII inférieur à 1 UI/dl (1 %) est long, plus les saignements intercurrents sont fréquents dans le cadre d'une prophylaxie<sup>6</sup>.

### Traitement par facteur de remplacement à demi-vie prolongée

- Le recours aux concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée correspond à la définition du traitement prophylactique classique, mais vise à aller au-delà du simple passage d'un phénotype sévère à un phénotype modéré.
- C'est notamment le cas de certains facteurs à demi-vie prolongée qui permettent aux sujets d'obtenir des taux résiduels de facteur IX supérieurs à l'hémophilie mineure (> 40 UI/dl [40 %]) pendant une durée significative et un taux correspondant à une hémophilie modérée (5 à 40 UI/dl [5 à 40 %]) juste avant l'injection suivante<sup>9</sup>.
- Alors que la prophylaxie par concentrés de facteur de coagulation a constitué pendant de nombreuses décennies le traitement de référence de l'hémophilie, le paysage thérapeutique est en pleine évolution avec le développement de nouvelles alternatives thérapeutiques.

### Traitement sans facteur de remplacement

- Le traitement sans facteur de remplacement diffère du traitement avec facteur de remplacement puisqu'il fait appel à un mécanisme différent que le simple remplacement du facteur VIII ou IX pour rétablir l'hémostase. Le premier, et au moment de la publication du présent document, le seul traitement sans facteur de remplacement actuellement commercialisé pour l'hémophilie A est l'émicizumab<sup>10</sup>. L'émicizumab imite l'activité des cofacteurs du facteur VIII. Il est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine, et dans certains cas toutes les deux ou quatre semaines<sup>11</sup> (voir 6.5 Prophylaxie par traitement sans facteur de remplacement).

### Définitions et concepts de base en matière de prophylaxie avec concentrés de facteur de coagulation

- La prophylaxie est caractérisée par le moment où elle est initiée et son intensité. De tels critères s'appliquent aussi bien à l'hémophilie A qu'à l'hémophilie B (voir tableaux 6-1 et 6-2).

**TABLEAU 6-1** Prophylaxie conventionnelle de l'hémophilie A ou B définie en fonction du moment où elle est initiée<sup>1</sup>

<b>Prophylaxie primaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement continu régulier est initié en l'absence de toute maladie articulaire reconnue, déterminée par un examen physique et/ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième constatation clinique d'un saignement articulaire et l'âge de trois ans</li> </ul>
<b>Prophylaxie secondaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement continu régulier est démarré à partir de deux saignements ou plus, mais avant toute apparition de la maladie articulaire, et, en règle générale, à partir de trois ans</li> </ul>
<b>Prophylaxie tertiaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement continu régulier est initié après l'apparition d'une maladie articulaire reconnue. En règle générale, elle se met en place à l'âge adulte.</li> </ul>

**TABLEAU 6-2** Prophylaxie conventionnelle avec facteur de coagulation à demi-vie standard définie en fonction de son intensité

Intensité de la prophylaxie	Hémophilie A	Hémophilie B
Prophylaxie à forte dose <sup>4</sup>	25 à 40 UI FVIII/kg, tous les deux jours (> 4 000 UI/kg par an)	40 à 60 UI FIX/kg, deux fois par semaine (> 4 000 UI/kg par an)
Prophylaxie à dose intermédiaire	15 à 25 UI FVIII/kg, trois fois par semaine (1 500 à 4 000 UI/kg par an)	20 à 40 UI FIX/kg, deux fois par semaine (2 000 à 4 000 UI/kg par an)
Prophylaxie à faible dose (avec augmentation progressive des doses, si nécessaire) <sup>a</sup>	10 à 15 UI FVIII/kg, deux à trois fois par semaine (1 000 à 1 500 UI/kg par an)	10 à 15 UI FIX/kg, deux fois par semaine (1 000 à 1 500 UI/kg par an)

Abréviations : FIX, facteur IX ; FVIII, facteur VIII ; UI, unité internationale ; kg, kilogramme.

<sup>a</sup>Ne devrait être mise en œuvre que pour initier un traitement avec facteur de remplacement à personnaliser, dans la mesure du possible, pour prévenir les saignements.

### Initiation de la prophylaxie : calendrier et approche

- L'âge auquel est initiée la prophylaxie est un indicateur important des résultats cliniques à long terme.
- Ce sont les personnes atteintes d'hémophilie ayant initié une prophylaxie précoce (c'est-à-dire, une prophylaxie primaire ou secondaire) qui obtiennent les meilleurs résultats<sup>12</sup> (voir tableau 6-1 pour en savoir plus sur les définitions de la prophylaxie). En outre, le démarrage précoce de la prophylaxie réduit également le risque et l'incidence d'hémorragie intracrânienne, qui sont nettement plus élevés chez les très jeunes enfants<sup>13</sup>.
- Des études longitudinales ont montré qu'un petit nombre d'hémorragies articulaires survenant à un jeune âge, avant l'initiation d'une prophylaxie, peuvent (chez certains patients) *in fine* provoquer une arthropathie hémophilique<sup>14-16</sup>.
- Une prophylaxie régulière initiée à un jeune âge et administrée aux doses adéquates doit, par conséquent, être considérée comme le traitement de référence de l'hémophilie, jusqu'à ce qu'un autre traitement à long terme, comme la thérapie génique, soit disponible.
- S'agissant du démarrage d'un traitement prophylactique traditionnel avec facteur de remplacement administré par voie intraveineuse, il existe plusieurs approches. Les deux principales alternatives consistent à administrer progressivement de fortes ou de faibles doses et se différencient principalement par la fréquence de l'administration de concentrés de facteur de coagulation et moins par les doses utilisées<sup>17</sup>.
- La prophylaxie à fréquence progressive, qui commence par une prophylaxie à faible fréquence (par exemple, une injection hebdomadaire), puis par une intensification de la fréquence, permet aux jeunes enfants et à leur famille de s'adapter progressivement aux contraintes de la prophylaxie (par exemple, l'injection intraveineuse par voie périphérique)<sup>18,19</sup>. Les jeunes enfants ayant commencé une prophylaxie à faible dose progressive doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et il convient d'envisager avec prudence une augmentation rapide des doses administrées (pour l'ensemble des patients ou en fonction des symptômes hémorragiques) afin de prévenir les saignements et la morbidité qui en résulte.

- Le fait d'initier une prophylaxie moins intense, puis d'en augmenter progressivement la fréquence, est susceptible de permettre à la famille de mieux accepter une prophylaxie précoce et de renforcer l'adhésion au traitement. Une telle approche semble également réduire le recours à un dispositif d'accès veineux central. Cependant, les patients sous prophylaxie moins intense courent un risque plus élevé de saignement jusqu'à ce que la prophylaxie s'intensifie<sup>20,21</sup>.
- Pour les personnes atteintes d'hémophilie A, le fait d'initier une prophylaxie à faible dose de facteur VIII peut présenter un autre avantage (non démontré), à savoir réduire la survenue d'inhibiteurs, dans la mesure où l'administration fréquente de fortes doses dès le démarrage de la prophylaxie est associée à une augmentation de l'apparition d'inhibiteurs<sup>22</sup>.
- Les personnes atteintes d'hémophilie sévère ou modérée ayant eu un saignement qui a engagé le pronostic vital dans leur petite enfance ne doivent pas être mises sous prophylaxie à dose croissante, mais plutôt immédiatement sous prophylaxie intensive.
- Il n'existe pas de grande différence entre l'initiation d'une prophylaxie avec des traitements avec facteur de remplacement à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée. Dans les deux cas, la prophylaxie doit être initiée tôt, en commençant par une approche à forte dose/fréquence ou à faible fréquence, avec intensification progressive.
- Avec les traitements avec facteur de remplacement à demi-vie prolongée, il est possible que des injections moins fréquentes (par exemple, une fois par semaine) soient suffisantes chez certains patients, notamment ceux atteints d'hémophilie B sévère traités avec des concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée. Les traitements avec facteur de remplacement à demi-vie prolongée devant être administrés par voie intraveineuse, il est toujours compliqué de traiter les très jeunes enfants ayant un accès veineux périphérique difficile<sup>17</sup>.
- À l'heure actuelle, les études disponibles ne permettent pas de déterminer le meilleur moment pour initier une prophylaxie avec un traitement sans facteur de remplacement. L'emicizumab étant administré par voie sous-cutanée, la difficulté à accéder aux veines est atténuée. La prophylaxie avec un tel produit peut donc être initiée au même moment qu'avec des traitements avec facteur de remplacement, voire plus tôt, bien que les données à cet égard soient encore très limitées<sup>23</sup>. Il convient de procéder à des recherches supplémentaires sur l'initiation de l'emicizumab chez les nouveau-nés<sup>24</sup>.
- Voir tableaux 6-1 et 6-2, plus haut, et Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire – Dépistage des inhibiteurs.

### RECOMMANDATION 6.1.2 :

- **Pour les enfants atteints d'hémophilie A ou B sévère, la FMH recommande d'initier rapidement une prophylaxie avec un traitement avec facteur de remplacement (facteur VIII ou IX standard ou à demi-vie prolongée) ou avec d'autres agents hémostatiques avant l'apparition de toute lésion articulaire, de préférence avant l'âge de trois ans, afin de prévenir les saignements spontanés et les saignements intercurrents, notamment les hémarthroses susceptibles d'entraîner des complications articulaires. **BC****

### RECOMMANDATION 6.1.3 :

- **Pour les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie présentant des lésions articulaires sans être sous prophylaxie, la FMH recommande d'initier une prophylaxie tertiaire afin de réduire le nombre d'hémarthroses, de saignements spontanés et de saignements intercurrents et de ralentir la progression d'une arthropathie hémophilique. **BC****

### Intensité de la prophylaxie

- Bien que l'intensité d'une prophylaxie soit qualifiée d'élévée, d'intermédiaire ou de faible, il faut savoir que l'intensité est fonction à la fois de la dose administrée et de la fréquence d'administration. En règle générale, une intensité élevée correspond à la fois à de fortes doses et à une fréquence importante, alors qu'une intensité faible correspond à de faibles doses et à une fréquence moindre. Mais tel n'est pas toujours le cas.
- Voir 6.6 Protocoles prophylactiques fixes/non individualisés, plus bas, et 6.7 Protocoles prophylactiques individualisés, plus bas.

## 6.2 | Avantages de la prophylaxie

### Prophylaxie par traitement avec facteur de remplacement

- Toutes les formes de prophylaxie (à dose élevée/intermédiaire/faible) avec concentrés de facteur de coagulation ou sans facteur de remplacement (par exemple, avec de l'emicizumab) offrent des avantages supérieurs à tout traitement ponctuel. Lorsqu'elle est initiée dès le plus jeune âge, la prophylaxie conventionnelle, à dose élevée ou intermédiaire, est corrélée à une réduction de plus de 90 % des saignements articulaires, à un taux de saignements articulaires annualisés inférieur à trois et à une réduction notable de la détérioration et des maladies dégénératives des articulations<sup>12,25</sup>.

- La prophylaxie offre également une protection contre d'autres types d'hémorragies liées à l'hémophilie, notamment en prévenant ou en réduisant notablement le risque d'hémorragie intracrânienne<sup>13</sup>.
- Les avantages à plus long terme comprennent la réduction des douleurs musculo-squelettiques, des limitations fonctionnelles et du degré d'incapacité, de la nécessité de recourir à la chirurgie orthopédique, des hospitalisations, des visites aux urgences et de la durée des hospitalisations ; tout cela entraîne une plus grande participation – c'est-à-dire une présence régulière – à des activités éducatives, récréatives et professionnelles, avec une meilleure qualité de vie<sup>26</sup>.
- Compte tenu de ces avantages, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) et de nombreuses organisations nationales et internationales concernées par l'hémophilie estiment que la prophylaxie précoce est le traitement de référence pour les enfants atteints d'hémophilie présentant un phénotype sévère<sup>27</sup>. Elles recommandent également de poursuivre la prophylaxie tout au long de la vie. En outre, les adultes avec un phénotype sévère, s'ils ne sont pas déjà sous prophylaxie, devraient également initier une prophylaxie<sup>22</sup>.

### Prophylaxie par traitement sans facteur de remplacement

- Dans un certain nombre d'essais cliniques, il a été démontré qu'une prophylaxie par traitement de substitution avec emicizumab est corrélée à une fréquence de saignement très faible (taux de saignements annualisés de 1,5) et à un taux de saignements annualisés inférieur à celui de patients sous prophylaxie avec concentrés de facteur de coagulation<sup>2</sup>. Il est nécessaire de mener des recherches supplémentaires à propos des résultats obtenus avec l'emicizumab. Quant aux données relatives à l'utilisation d'autres traitements sans facteur de remplacement pour la prophylaxie, elles sont actuellement beaucoup plus limitées.

#### RECOMMANDATION 6.2.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B et présentant un phénotype sévère, en particulier les enfants, la FMH recommande une prophylaxie régulière à long terme comme traitement de référence pour prévenir les hémarthroses et les autres saignements spontanés et intercurrents, maintenir la santé musculo-squelettique et promouvoir la qualité de vie. Lorsqu'il n'est pas possible de mettre en œuvre une prophylaxie, le traitement ponctuel est alors essentiel pour traiter les**

**hémorragies aiguës, mais il ne permet pas de prévenir les lésions articulaires à long terme.**

- **REMARQUE : à long terme, la mise en œuvre d'une prophylaxie précoce et régulière chez les enfants réduit les hémarthroses et les autres saignements dus à l'hémophilie, permet d'obtenir de meilleurs résultats aussi bien sur le plan articulaire que sur la santé en général, réduit le nombre de visites à l'hôpital et d'hospitalisations, et peut éviter le recours à de futures procédures orthopédiques, notamment chirurgicales. BC**

### 6.3 | Prophylaxie avec facteur à demi-vie standard

- Tous les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie standard (c'est-à-dire, recombinants ou dérivés du plasma) ont des propriétés pharmacocinétiques assez similaires. Compte tenu de leur demi-vie courte, il est nécessaire de les administrer fréquemment par voie intraveineuse afin d'assurer la prophylaxie (trois à quatre fois par semaine pour le facteur VIII standard et deux à trois fois par semaine pour le facteur IX standard) ; cela entraîne souvent la nécessité de mettre en place un dispositif d'accès veineux chez les jeunes enfants et conduit à une moindre adhésion chez les enfants plus âgés et les adultes<sup>28</sup>.
- Avec les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie standard, il est difficile d'obtenir un taux résiduel supérieur à 1 UI/dl (1 %) ; pour y parvenir, il faudrait augmenter la fréquence des injections (probablement à une fois par jour), et nombreux seraient les patients à ne pas vouloir ou pouvoir le faire.
- Chez les personnes atteintes d'hémophilie sous prophylaxie, les taux de facteur individuels sont déterminés par :
  - le régime de prophylaxie (dose et fréquence) du sujet ;
  - le traitement pharmacocinétique du facteur (récupération et demi-vie/clairance) ; et
  - les caractéristiques pharmacocinétiques du concentré de facteur de coagulation utilisé (voir tableau 6-3).

#### RECOMMANDATION 6.3.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B et présentant un phénotype sévère, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie (avec des concentrés à demi-vie standard et prolongée) à une dose et à une fréquence (en fonction des propriétés pharmacocinétiques du concentré de facteur de coagulation utilisé) leur**

permettant d'avoir à tout moment suffisamment de facteur dans l'organisme pour prévenir toute hémarthrose et tout saignement spontané ou intercurrent, en fonction de leurs besoins et de leur mode de vie individuels, et de préserver la fonction musculo-squelettique.

- **REMARQUE** : par le passé, on estimait qu'un taux résiduel de 1 UI/dl (1 %) était pertinent. Aujourd'hui, on estime qu'avec un tel taux, le risque de saignement demeure. La plupart des cliniciens préfèrent viser un taux résiduel plus élevé (> 3 à 5 %, ou plus). Des études récentes indiquent que de tels taux résiduels permettent de réduire les saignements. Toutefois, l'inconvénient est qu'en visant des taux résiduels plus élevés, il est nécessaire d'augmenter les doses ou la fréquence des injections de concentrés de facteur de coagulation. Il convient par conséquent de personnaliser la prophylaxie en fonction des activités et du mode de vie du patient de même que des caractéristiques pharmacocinétiques du facteur. **BC**

#### Horaire d'administration des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie standard

- L'heure de la journée à laquelle est administrée la prophylaxie est importante, notamment pour les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie plus courte (c'est-à-dire, facteur VIII ou IX à demi-vie standard). Compte tenu de la courte demi-vie des concentrés de facteur de coagulation, une prophylaxie conventionnelle débouche

sur une courbe sinusoïdale des taux maximaux et des taux résiduels, correspondant aux moments où le patient peut en toute sécurité être plus actif et à ceux où il ne le peut pas.

- Dans la mesure où les gens sont plus susceptibles d'être actifs pendant la journée, il est logique que la plupart d'entre eux s'administrent les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie standard dans la matinée plutôt que le soir.

#### RECOMMANDATION 6.3.2 :

- Pour les patients qui respectent le protocole de soins prescrit, mais qui présentent encore des saignements, la FMH recommande d'intensifier la prophylaxie en mesurant les taux résiduels et, le cas échéant, d'engager des procédures orthopédiques, selon que de besoin.
- **REMARQUE** : chez les patients n'obtenant pas de résultats satisfaisants avec le traitement avec facteur de remplacement, alors que le traitement fonctionnait auparavant, il convient de dépister la présence de tout inhibiteur avant de renforcer la prophylaxie. **BC**

### 6.4 | Prophylaxie avec facteur à demi-vie prolongée

- La prophylaxie avec des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie standard ayant certaines limites, cela explique le développement récent, la commercialisation et le recours

**TABLEAU 6-3** Variables affectant les taux de facteur (à demi-vie standard et prolongée) chez les personnes atteintes d'hémophilie

Variables	Incidence sur le taux de facteur
Plus importantes	
Fréquence d'administration <sup>a</sup>	• Doubler la fréquence des injections (sans modification de la dose) permet d'obtenir cinq demi-vies de protection supplémentaires.
Demi-vie/clairance <sup>b</sup>	• Doubler la demi-vie permet d'obtenir cinq demi-vies de protection supplémentaires.
Moins importantes	
Dose	• Doubler la dose permet d'obtenir une demi-vie de protection supplémentaire.
Récupération	• Doubler la récupération permet d'obtenir une demi-vie de protection supplémentaire.

Remarque : le tableau est adapté des travaux de Carcao (2015)<sup>29</sup>.

<sup>a</sup>L'administration fréquente de doses faibles de concentrés de facteur de coagulation est plus efficace que l'administration moins fréquente de fortes doses. Avec des concentrés à demi-vie standard, l'option thérapeutique la plus efficace serait une prophylaxie quotidienne, car elle permettrait le recours à des doses relativement faibles de concentrés avec un maintien de taux de facteur élevés. Toutefois, il peut être très difficile d'adhérer à un tel protocole, notamment pour les plus jeunes patients.

<sup>b</sup>Parmi les variables reconnues comme ayant une incidence sur la demi-vie/clairance du facteur VIII figurent le groupe sanguin (groupe O ou pas) et le taux de facteur Willebrand ; on en sait peu sur ce qui contribue aux différences pharmacocinétiques pour le facteur IX. La plupart du temps, la récupération et la demi-vie du facteur augmentent avec l'âge. Les patients plus âgés peuvent donc nécessiter des doses plus faibles à chaque injection pour maintenir des taux résiduels similaires.

croissant aux concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée.

### Demi-vie/clairance

- Les concentrés de facteur VIII à demi-vie prolongée actuellement disponibles offrent une légère amélioration de la demi-vie/clairance (1,4 à 1,6 fois) par rapport aux concentrés de facteur VIII à demi-vie standard, sans différence pharmacocinétique significative des concentrés à demi-vie prolongée (il convient de noter qu'un concentré de facteur VIII à demi-vie prolongée fait actuellement l'objet d'essais cliniques [BIVV001] et montre une prolongation de la demi-vie de trois à quatre fois). En revanche, les concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée présentent des demi-vies supérieures (trois à cinq fois) par rapport aux concentrés de facteur IX à demi-vie standard, mais contrairement aux concentrés de facteur VIII à demi-vie prolongée, les propriétés pharmacocinétiques sont très différentes d'un facteur IX à demi-vie prolongée à l'autre<sup>9,30-32</sup>.

### Dose

- S'agissant des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée, il n'a pas encore été établi en quoi consiste une prophylaxie à dose élevée, intermédiaire ou faible et s'il convient de procéder à la révision de ces définitions, dans la mesure où il est possible d'obtenir des taux résiduels plus élevés avec les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée, notamment avec les facteurs IX. Pour l'essentiel, les facteurs VIII à demi-vie prolongée

présentent des taux de récupération semblables à ceux des facteurs à demi-vie standard ; les doses administrées pour la prophylaxie seront donc similaires. Certains facteurs IX à demi-vie prolongée présentent des taux de récupération plus élevés en raison d'une distribution extravasculaire moins importante qu'avec les facteurs standards ; dans ce cas, il est envisageable d'administrer des doses plus faibles dans le cadre d'une prophylaxie<sup>9,31</sup>. Selon certaines hypothèses, les différences de distribution extravasculaire du facteur IX des divers concentrés de facteur de coagulation à demi-vie standard et à demi-vie prolongée peuvent jouer un rôle important dans l'effet protecteur que ces concentrés offrent<sup>33,34</sup>. Il est par conséquent nécessaire de mener des recherches supplémentaires à cet égard.

### Fréquence d'administration

- Dans l'ensemble, les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée permettent aux personnes atteintes d'hémophilie de réduire le nombre d'injections nécessaires pour atteindre le même niveau de protection qu'avec des concentrés à demi-vie standard ou d'augmenter le taux de facteur résiduel, et d'obtenir ainsi une plus grande protection en maintenant le même nombre d'injections. Il est également possible de combiner les deux approches. Avec les concentrés de facteur VIII à demi-vie prolongée, il est possible d'obtenir une légère réduction de la fréquence d'injection ou une faible augmentation du taux résiduel (mais probablement pas les deux à la fois).
- Certains concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée, mais pas tous, permettent aux patients de s'administrer le produit

**TABLEAU 6-4** Avantages reconnus des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée

Avantages d'une fréquence d'administration réduite	Avantages d'un taux résiduel plus élevé
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moins de consultations cliniques ou de soins infirmiers à domicile au démarrage de la prophylaxie, permettant un lancement anticipé de la prophylaxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxie plus efficace – prévention renforcée des saignements (aussi bien sur les symptômes cliniques que pour les microsaignements subcliniques) en maintenant la fréquence d'administration</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nécessité moindre d'un dispositif d'accès veineux central entraînant une réduction des dépenses et de la morbidité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation des possibilités de pratique sportive (notamment des sports autrement déconseillés) sans augmenter de façon significative le risque hémorragique</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction du fardeau lié au calendrier des injections (horaires et jours d'administration) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Moins d'injections le matin</li> <li>– Moins d'injections les jours d'école/de travail</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meilleure adhésion à la prophylaxie chez les patients non encore sous prophylaxie</li> </ul>	

Remarque : le tableau est adapté des travaux de Carcao (2015)<sup>29</sup>.

moins fréquemment (par exemple, une fois par semaine ou toutes les deux semaines) et de maintenir un taux de facteur résiduel  $\geq 10$  à 20 %<sup>9,31,32,35</sup>, ou de s'administrer le produit à la même fréquence qu'auparavant et d'obtenir ainsi un taux résiduel de 20 ou 30 %, voire davantage. La seule réserve réside dans le fait que les différences dans la distribution extravasculaire du facteur IX peuvent être importantes dans l'effet protecteur du facteur IX<sup>36</sup>.

### Horaire d'administration des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée

- Plus la demi-vie d'un produit est longue, moins le moment où il est administré est important. C'est tout particulièrement le cas de certains concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée<sup>37-39</sup> (voir tableau 6-4).

#### RECOMMANDATION 6.4.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B présentant un phénotype sévère et utilisant des concentrés de facteur VIII ou IX à demi-vie prolongée, la FMH recommande une prophylaxie avec des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée à des doses et à une fréquence suffisantes pour prévenir les hémarthroses et les saignements spontanés et intercurrents et préserver ainsi le capital articulaire. **BC****

## 6.5 | Prophylaxie par traitement sans facteur de remplacement

- Remarque : au moment de la publication du présent document, l'emicizumab est la seule molécule commercialisée pour traiter l'hémophilie sans facteur de remplacement.
- Dans le domaine de l'hémophilie, le développement de nouveaux traitements hémostatiques sans facteur de coagulation bouleverse le concept et la définition de la prophylaxie. Les traitements sans facteur de remplacement comprennent l'emicizumab, un anticorps mimétique du facteur VIII, déjà utilisé sur le plan clinique pour l'hémophilie A<sup>10</sup>, ainsi que d'autres agents encore en cours de développement, notamment des molécules qui inhibent les anticoagulants endogènes naturels (antithrombine, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire [TFPI] et protéine C activée).
- L'emicizumab et les autres agents en cours de développement de cette catégorie se différencient des traitements prophylactiques conventionnels, car ils ne remplacent pas le facteur de coagulation manquant, sont administrés

par voie sous-cutanée et, dans certains cas, peuvent n'être injectés que toutes les deux, voire quatre semaines<sup>11</sup>. En outre, de tels agents ne fonctionnent pas selon le principe des taux maximaux et des taux résiduels comme le font actuellement les traitements prophylactiques avec facteur de remplacement.

- Des essais cliniques approfondis ont déjà été réalisés chez des personnes atteintes d'hémophilie A traitées par emicizumab avec ou sans inhibiteurs qui attestent de l'innocuité et de la protection qu'offre ce produit<sup>2,32,40</sup>. (Pour en savoir plus sur l'utilisation de l'emicizumab chez les patients avec inhibiteurs, voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation.)
- L'emicizumab permet d'ores et déjà d'initier plus facilement une prophylaxie sans avoir à mettre en place un dispositif d'accès veineux central. Il convient peut-être de redéfinir la prophylaxie primaire (voir tableau 6-1), dans la mesure où la prophylaxie peut être initiée plus tôt qu'en temps normal. Cela peut réduire le risque hémorragique actuel chez les très jeunes enfants (6 à 12 mois) avant le début habituel de la prophylaxie<sup>12,30,41</sup>. Il est nécessaire de poursuivre les recherches sur la sécurité de l'emicizumab dans cette population<sup>24</sup>.
- Les traitements sans facteur de remplacement devraient permettre de mettre en œuvre une prophylaxie moins lourde, susceptible de renforcer l'adhésion au traitement et d'élargir le recours à la prophylaxie (y compris chez les personnes atteintes d'hémophilie modérée) et, par conséquent, de déboucher sur une plus grande participation aux activités sociales et sportives. Preuve en est le recours toujours plus important à l'emicizumab.
- Le développement de tous ces produits redéfinit en profondeur le concept de l'intensité de la prophylaxie. Par prophylaxie à forte dose, il n'est plus possible d'entendre une prophylaxie débouchant sur un taux résiduel de facteur de 1 à 3 %<sup>3</sup>.

#### RECOMMANDATION 6.5.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A présentant un phénotype sévère sans inhibiteurs, une prophylaxie par emicizumab préviendra les hémarthroses, ainsi que les saignements spontanés et intercurrents.**
- **REMARQUE : la FMH constate toutefois qu'il existe peu de données à long terme concernant les résultats obtenus chez les patients bénéficiant d'un tel traitement, et recommande de recueillir de telles données. **BC****
- Voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques et Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation.

## 6.6 | Protocoles prophylactiques fixes/ non individualisés

- De nombreux protocoles prophylactiques ont été élaborés et publiés par différents groupes. En règle générale, de tels protocoles sont qualifiés de protocoles fixes/non individualisés (« universels »).

### Protocoles prophylactiques avec facteur à demi-vie standard « universels »

#### Prophylaxies à dose forte et intermédiaire

- La prophylaxie à dose forte consiste à administrer une dose de 25 à 40 UI/kg tous les deux jours ou trois fois par semaine (avec des concentrés de facteur VIII à demi-vie standard) ou

deux fois par semaine (avec des concentrés de facteur IX à demi-vie standard) afin d'éviter des saignements spontanés et intercurrents. La prophylaxie à dose intermédiaire se distingue de la prophylaxie à forte dose par l'administration de doses moins importantes (15 à 25 UI/kg), mais à une fréquence généralement similaire ou quasi similaire (voir tableaux 6-2 et 6-5).

- Les protocoles à forte dose nécessitent un recours plus important au dispositif d'accès veineux central chez les enfants. Un tel dispositif peut permettre aux parents de prendre en charge le traitement de leur enfant à domicile, dans la mesure où il n'y a plus d'obligation de se rendre à l'hôpital. Chez les jeunes enfants, le stress est atténué et l'adhésion au traitement renforcée. Toutefois, la pose

**TABLEAU 6-5** Avantages et inconvénients des protocoles fixes ou « universels » avec facteur à demi-vie standard

Protocole	Avantages	Inconvénients
<b>Dose/fréquence fortes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En moyenne, taux de facteur VIII/IX quantifiables (&gt; 1 UI/dl [1 %]) à tout moment chez les patients atteints d'hémophilie</li> <li>• Traitement suffisant pour presque tous les patients afin de prévenir la quasi-totalité des saignements</li> <li>• Faible taux de saignements articulaires annualisés et meilleurs résultats articulaires à long terme</li> <li>• Atouts pour les personnes très actives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problèmes éventuels d'adhésion thérapeutique et de commodité pour le patient en raison des exigences accrues liées aux injections</li> <li>• Utilisation de facteurs la plus élevée et, par conséquent, coût le plus élevé</li> <li>• Recours accru au dispositif d'accès veineux central et à la fistule artérioveineuse</li> <li>• Traitement excessif possible chez les patients au phénotype plus léger, avec une incidence négative possible sur l'adhésion thérapeutique</li> <li>• Pas adapté aux pays à ressources limitées</li> </ul>
<b>Dose/fréquence intermédiaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction de 90 % environ du taux de saignements articulaires annualisés à &lt; 1 par an</li> <li>• Moins coûteux que la prophylaxie à forte dose et, par conséquent, abordable pour un plus grand nombre de pays</li> <li>• Taux de participation aux activités et qualité de vie comparables à la prophylaxie à forte dose</li> <li>• Peut-être plus adapté aux adolescents et aux adultes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement éventuellement insuffisant chez certains patients</li> <li>• Résultats musculo-squelettiques légèrement moins satisfaisants</li> </ul>
<b>Dose/fréquence faibles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le moins onéreux des protocoles et, par conséquent, abordable pour un plus grand nombre de pays</li> <li>• Réduction d'au moins 80 % de l'incidence des saignements par rapport à un traitement ponctuel et réduction potentielle du taux de saignements articulaires annualisés autour de &lt; 3 par an<sup>20</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets à long terme inconnus sur la santé musculo-squelettique, probablement moins satisfaisants qu'avec un protocole à dose forte ou intermédiaire</li> </ul>

Remarque : le tableau est adapté des travaux de Carcao (2015)<sup>29</sup>.

d'un tel dispositif entraîne un coût et un inconfort, et des complications peuvent survenir (infection, thrombose et défaillance mécanique) qui nécessitent souvent une hospitalisation et le remplacement du dispositif<sup>28,42</sup>. En conséquence, le dispositif d'accès veineux central ne peut être utilisé que de façon temporaire en attendant de pouvoir utiliser la voie périphérique.

- Compte tenu des complications liées au dispositif d'accès veineux central, la prophylaxie à forte dose n'est pas immédiatement mise en œuvre chez les jeunes enfants. De plus en plus souvent, une prophylaxie progressive, passant d'une injection hebdomadaire pour commencer à une fréquence d'administration renforcée, est privilégiée chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie présentant un phénotype sévère, quel que soit le phénotype hémorragique<sup>22</sup>.
- Chez les patients ayant souffert d'une hémorragie engageant le pronostic vital, il convient d'administrer des doses de concentrés de facteur de coagulation ou d'agents sans facteur de remplacement suffisantes pour prévenir de nouveaux saignements ; toutefois, il reste à définir ce que constitue la dose optimale pour atteindre un tel objectif.

#### RECOMMANDATION 6.6.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B modérée ou sévère, notamment ceux ayant fait face à une hémorragie engageant le pronostic vital (par exemple, hémorragie intracrânienne), la FMH recommande une prophylaxie avec des concentrés de facteur VIII ou IX ou avec des agents sans facteur de coagulation (par exemple, l'emicizumab pour l'hémophilie A) visant à prévenir une autre hémorragie susceptible d'engager le pronostic vital. Ceci est particulièrement important au cours des trois à six mois suivant une hémorragie intracrânienne, dans la mesure où le risque de récurrence est le plus important pendant cette période.**
- **REMARQUE : la survenue d'inhibiteurs étant corrélée à une exposition intense à un traitement, comme c'est le cas lors d'une hémorragie intracrânienne, il convient d'assurer une bonne surveillance clinique du traitement administré et de procéder à de fréquents tests en laboratoire pour vérifier toute présence d'inhibiteurs. BC**

#### RECOMMANDATION 6.6.2 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie ayant un accès veineux difficile empêchant des injections régulières de concentrés de facteur de coagulation, la FMH recommande la pose d'un dispositif d'accès veineux central pour faciliter l'administration prophylactique**

**des concentrés de facteur de coagulation. Il existe une autre alternative thérapeutique, l'emicizumab, et la commercialisation d'autres traitements sans facteur de coagulation par voie sous-cutanée pourrait bientôt être autorisée. BC**

#### Prophylaxie à faible dose

- La prophylaxie à faible dose consiste à administrer un traitement avec facteur de remplacement en réduisant la fréquence (en règle générale, une ou deux fois par semaine) ou en utilisant des doses plus faibles, ou alors en associant les deux approches.
- Dans les pays bénéficiant de ressources suffisantes, la prophylaxie à faible dose consiste à réduire la fréquence en continuant à administrer les doses habituelles. Cette méthode est souvent utilisée pour initier la prophylaxie et la fréquence d'administration est ensuite progressivement renforcée pour obtenir un niveau de protection plus élevé.
- Certains centres choisissent de n'intensifier la prophylaxie qu'en cas de saignement intercurrent (renforcement individualisé en fonction du phénotype) ; d'autres centres choisissent de mettre rapidement tous les patients sous prophylaxie intense, quel que soit le phénotype (renforcement sans tenir compte du phénotype) pour fournir une protection plus importante.
- Dans les pays à ressources limitées, la prophylaxie à faible dose consiste plutôt à administrer de plus petites doses. C'est une façon pour les patients d'initier une prophylaxie à moindre coût. Pour réduire les coûts, l'accent est mis sur la réduction des doses administrées tout en maintenant la fréquence des injections<sup>20,43-46</sup>.
- Cette méthode permet de mettre en œuvre une prophylaxie avec un traitement avec facteur de remplacement à une consommation annuelle semblable à celle d'un traitement ponctuel, mais avec un taux de saignements spontanés beaucoup plus faible.
- Les avantages et les inconvénients d'une approche « universelle » avec des traitements avec facteur de remplacement à demi-vie standard sont présentés dans le tableau 6-5.

### 6.7 | Protocoles prophylactiques individualisés

- Le protocole prophylactique individualisé consiste à adapter le traitement aux besoins de chaque patient, ce qui signifie que chaque individu bénéficie d'une prophylaxie adaptée à ses besoins plutôt que d'un traitement générique.

**TABLEAU 6-6** Prophylaxie individualisée en fonction des besoins du patient

Approche individualisée	Avantages	Inconvénients
<p><b>Caractéristiques pharmacocinétiques individuelles</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cela implique d'entreprendre au moins une évaluation pharmacocinétique de base des patients et d'adapter la dose/fréquence d'administration des facteurs afin d'atteindre pour chaque individu le taux résiduel escompté.</li> <li>• Il est possible de procéder à une estimation avec une modélisation pharmacocinétique d'une population (par exemple, WAPPS-Hemo)<sup>a</sup> en utilisant une analyse bayésienne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est reconnu que, s'agissant des facteurs, les patients atteints d'hémophilie ont des résultats pharmacocinétiques différents, ce qui a des conséquences sur leurs besoins en matière de prophylaxie.</li> <li>• Le volume de concentrés de facteur de coagulation administré à un patient correspond à ses besoins pharmacocinétiques, ce qui garantit à chaque patient de recevoir un volume suffisant de produit pour atteindre des taux de facteur équivalents.</li> <li>• Les patients ne sont pas obligés d'avoir des saignements pour qu'il soit possible de déterminer leurs besoins en matière de prophylaxie.</li> <li>• Des économies substantielles peuvent être réalisées sur la consommation de facteur dans la mesure où les patients reçoivent des volumes précis pour atteindre un certain taux résiduel.</li> <li>• La prophylaxie est individualisée en fonction de l'âge et de l'évolution des résultats pharmacocinétiques qu'il convient d'évaluer régulièrement<sup>48</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients doivent effectuer au moins une évaluation de base des paramètres pharmacocinétiques.</li> <li>• Il est nécessaire de disposer d'une expertise pour interpréter les résultats pharmacocinétiques.</li> <li>• L'accent n'est mis que sur un paramètre contribuant au saignement (les données pharmacocinétiques relatives au facteur) et on ne tient pas compte d'autres différences entre les patients, comme le niveau d'activité physique. L'activité physique peut être mieux encouragée en tenant compte des taux de facteur au moment de la pratique plutôt qu'en ne tenant compte que du taux résiduel de facteur.</li> <li>• Certains patients peuvent être traités de façon excessive alors qu'ils pourraient se porter aussi bien avec un taux résiduel moins élevé, et d'autres peuvent ne pas être suffisamment traités (par exemple, les patients très actifs), nécessitant un taux résiduel plus important.</li> </ul>
<p><b>Facteurs cliniques (phénotype hémorragique et degré d'activité physique)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cela implique la sélection d'un protocole initial, quelle que soit la fréquence, les patients faisant alors l'objet d'une surveillance pour tout saignement. La dose et la fréquence sont ensuite adaptées (augmentation ou diminution progressive), selon que de besoin, afin de supprimer tout saignement clinique excessif avec une intensité minimale de la prophylaxie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est reconnu que les patients atteints d'hémophilie sont différents, non seulement sur le plan pharmacocinétique, mais aussi à différents titres (dont certains sont inconnus) qui contribuent aux saignements et aux résultats pharmacocinétiques.</li> <li>• L'intensité de la prophylaxie est mieux adaptée aux besoins du patient, ce qui, à l'échelle d'une population, permet d'économiser un certain volume de concentrés de facteur de coagulation.</li> <li>• Elle est adaptée aux phases de transition de la vie, par exemple, prophylaxie renforcée pendant l'enfance ; prophylaxie progressivement réduite à un âge plus avancé.</li> <li>• Elle permet aux plus jeunes enfants de s'habituer aux injections par voie intraveineuse avant d'intensifier la prophylaxie et d'éviter la pose éventuelle d'un dispositif d'accès veineux central.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients sont obligés d'avoir des saignements pour qu'il soit possible de déterminer leur phénotype hémorragique et leurs besoins en matière de prophylaxie.</li> <li>• Elle dépend fortement des critères hémorragiques utilisés pour adapter le traitement. Certains patients peuvent tolérer certains saignements sans séquelles articulaires à long terme, d'autres en revanche (notamment les jeunes enfants) sont beaucoup plus susceptibles de développer de telles lésions ; chez ces patients, même un seul saignement peut entraîner des lésions articulaires à long terme.</li> <li>• Les patients sont exposés à un risque de saignement grave (par exemple, une hémorragie intracrânienne) le temps d'intensifier la prophylaxie.</li> <li>• La prophylaxie doit être constamment adaptée au degré d'activité physique, ce qui peut être difficile en cas de variation fréquente de la pratique.</li> </ul>

Remarque : le tableau est adapté des travaux de Carcao (2015)<sup>29</sup>.

<sup>a</sup>Disponible au <http://www.wapps-hemo.org><sup>47</sup>.

**TABLEAU 6-7** Facteurs affectant le phénotype hémorragique et contribuant à la variabilité phénotypique interpatient

Différences génétiques	Différences non génétiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variantes de l'hémophilie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degré et nature des activités</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux d'autres protéines procoagulantes et anticoagulantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacité fonctionnelle et coordination physique (à savoir, force, souplesse, équilibre, stabilité, mobilité)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponses inflammatoires susceptibles d'influer sur la probabilité d'une personne de présenter des saignements articulaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comportements à risque</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constitution physique (à savoir, capital musculaire)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence ou absence d'articulations cibles ou d'arthropathie hémophilique</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occurrence de traumatismes</li> </ul>

Idéalement, cette stratégie permet d'administrer « la bonne dose au bon patient ». Cela permet également d'allouer plus efficacement les concentrés de facteur de coagulation, et, par conséquent, de ne pas les « gaspiller » sur des patients dont les besoins sont moindres et de ne pas les refuser à ceux dont les besoins sont plus élevés (voir 6.9 Aspects économiques de la prophylaxie, plus bas).

- Il existe plusieurs façons de personnaliser une prophylaxie, qu'il s'agisse d'hémophilie A ou B (voir tableaux 6-2 et 6-6).
- La personnalisation de la prophylaxie est fondée sur le phénotype et les données pharmacocinétiques du patient.
- Les avantages et les inconvénients des protocoles prophylactiques fixes et individualisés sont présentés dans les tableaux 6-5 (protocoles fixes) et 6-6 (protocoles individualisés). *A priori*, aucun des protocoles n'est préférable à un autre, et ce, pour l'ensemble des patients et quelles que soient les situations économiques rencontrées.
- L'objectif de toutes les prophylaxies devrait *in fine* être le même : ne plus avoir de saignement spontané.
- Voir Chapitre 11 : Évaluation des résultats.

### Variables ayant une incidence sur le phénotype hémorragique

- Les personnes atteintes d'hémophilie présentent des phénotypes hémorragiques extrêmement variés ; cette variabilité d'une personne à l'autre est également observée chez les personnes atteintes d'une forme sévère présentant un taux de facteur comparable<sup>6,17,30</sup>.
- Le phénotype hémorragique résulte de l'effet combiné du profil génotypique du patient (notamment du génotype de l'hémophilie, des profils génétiques pour tous les autres facteurs hémostatiques, ainsi que d'autres traits génétiques),

de l'état du capital articulaire et des caractéristiques comportementales (voir tableau 6-7).

- Il a été constaté que les personnes atteintes d'hémophilie ayant des saignements répétés à un jeune âge et présentant des lésions articulaires (articulations cibles) auront généralement besoin d'une quantité de facteur bien plus importante par la suite pour prévenir les saignements.
- Les risques hémorragiques varient en fonction des différences interindividuelles dans l'équilibre des régulateurs positifs et négatifs de la coagulation<sup>49</sup>.
- En outre, le degré d'activité peut varier considérablement au fil de l'existence. Les jeunes enfants sont constamment actifs et ont un comportement imprévisible, les enfants plus âgés et les adultes sont souvent bien moins actifs et lorsqu'ils le sont, participent à des activités planifiées, moins susceptibles de provoquer des saignements.
- Par conséquent, le protocole prophylactique du patient sera sûrement amené à évoluer en fonction du degré d'activité. La prophylaxie doit donc être individualisée tout au long de la vie du patient.
- Une telle personnalisation peut également dépendre du mode de vie du patient ; certaines personnes ont tendance à être plus sédentaires et à choisir de s'administrer moins d'injections, ce qui entraîne une protection moindre, alors que d'autres plus actives peuvent choisir de faire un plus grand nombre d'injections et bénéficier d'une plus grande protection. Cela conduit à une personnalisation interpatient et intrapatient de la prophylaxie au fil du temps.
- Tous les facteurs décrits plus haut contribuent à la grande variabilité du phénotype clinique chez les personnes atteintes d'hémophilie. Cette variabilité inhérente au phénotype hémorragique est illustrée par la fourchette

### TABLEAU 6-8 Principales conditions pour une prophylaxie efficace

- Approvisionnement continu et fiable des traitements prophylactiques (concentrés de facteur de coagulation et/ou traitements sans facteur de coagulation)
- Surveillance qualifiée et constante (en clinique et en laboratoire) de la prophylaxie et de son efficacité
- Traitement à domicile, de préférence administré par le patient/l'aidant
- Bonne compréhension par le patient de la valeur de la prophylaxie
- Bonne adhésion à la prophylaxie par le patient

d'âge de la première hémarthrose, de < 1 an à 6 ans, avec une médiane à l'âge de deux ans<sup>50</sup>. Plusieurs études ont montré que l'âge du premier saignement articulaire peut permettre de prédire le phénotype des années suivantes, comme le montrent la consommation annuelle de facteur de coagulation et le taux d'arthropathie, selon lesquels plus le premier saignement articulaire se produit tard, moins lourd sera le traitement et moins importante sera l'arthropathie<sup>50-53</sup>.

## 6.8 | Adhésion et éducation thérapeutique du patient/de l'aidant

- Malgré les avantages de la prophylaxie, l'adhésion au traitement a toujours constitué un problème important. Le manque d'adhésion peut s'expliquer de plusieurs façons. Cela est tout d'abord dû au fardeau que constitue l'administration fréquente de concentrés de facteur de coagulation par voie intraveineuse. L'accès veineux est compliqué (notamment chez les jeunes enfants, mais également chez les adultes les plus âgés avec une arthropathie importante et des veines potentiellement inaccessibles), et l'enfant/la famille peut résister à la nature chronophage d'une prophylaxie conventionnelle.
- Une autre raison pouvant expliquer une moindre adhésion est le fait que la prophylaxie vise à réduire à long terme les complications liées à l'hémophilie. Le patient/l'aidant peut avoir du mal à comprendre les complications à long terme si la prophylaxie n'est pas initiée à un jeune âge et les avantages d'une telle prophylaxie<sup>54</sup> (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Transition du service pédiatrique au service des adultes).
- Un manque d'adhésion thérapeutique entraîne une diminution de l'efficacité de la prophylaxie ; un tel manque d'adhésion peut aller jusqu'à l'arrêt total de la prophylaxie et faire courir au patient un risque hémorragique important. Le manque d'adhésion au traitement est un problème qui se pose aussi bien dans les pays disposant de ressources importantes que dans les pays aux ressources plus limitées.
- Dans le cas des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie standard, le fait de manquer une injection ou de l'administrer tardivement augmente immédiatement les risques hémorragiques ; les saignements intercurrents sont souvent causés par un tel manque d'adhésion<sup>6</sup>. S'agissant des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée, le fait de manquer une injection peut avoir des conséquences encore plus importantes ; toutefois, avec une demi-vie plus importante, une dose est plus facilement considérée comme décalée que comme manquée.
- Le recours aux concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée peut améliorer l'adhésion au traitement en permettant une fréquence d'injection moins importante et à un moment moins contraignant de la journée (le soir plutôt que le matin et en fin de semaine plutôt qu'en semaine). C'est tout particulièrement le cas avec les concentrés de facteur IX à demi-vie prolongée.
- Lémicizumab, qui peut être administré une fois par semaine, voire toutes les deux ou quatre semaines, devrait renforcer davantage encore l'adhésion au traitement : il convient toutefois d'étudier cette hypothèse. Il conviendra également d'étudier l'incidence des autres traitements sans facteur de remplacement, une fois leur efficacité et leur innocuité démontrées.
- La prophylaxie est un effort collectif qui repose sur l'éducation permanente et sur l'inclusion du patient/de l'aidant. L'équipe du centre de traitement de l'hémophilie joue un rôle important dans l'éducation thérapeutique du patient/de la famille sur la prophylaxie, sur l'importance de tenir à jour le carnet de santé papier ou électronique en y indiquant les épisodes hémorragiques, la quantité de concentrés de facteur de coagulation ou tout autre traitement administré, et sur l'importance de respecter le protocole de soins.
- Un élément clé de la prophylaxie est d'apprendre aux patients et à leur famille à injecter le produit par voie intraveineuse à domicile, ce qui est communément appelé le traitement à domicile (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Traitement à domicile).
- Il est important d'effectuer des contrôles réguliers tout au long de la vie au centre de traitement de l'hémophilie et de revoir le protocole prophylactique, notamment le type de

traitement, le dosage et la fréquence, en veillant à faire des ajustements en fonction, entre autres, du poids du patient et de ses antécédents hémorragiques.

- La réussite de la prophylaxie dépend des éléments susmentionnés. Les autres éléments nécessaires à la réussite de la prophylaxie sont présentés dans le tableau 6-8.

### **RECOMMANDATION 6.8.1 :**

**Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B présentant un phénotype sévère, la FMH recommande de dispenser aux patients/aidants une éducation thérapeutique afin de tenir à jour, de façon précise et en temps opportun, un carnet de santé dans lequel figurent les épisodes hémorragiques et le traitement, et qu'ils soient suivis dans des centres de traitement de l'hémophilie. **BC****

## **6.9 | Aspects économiques de la prophylaxie**

- Les concentrés de facteur de coagulation sont assez onéreux et représentent, en règle générale, plus de 90 % des dépenses engagées pour la prise en charge de l'hémophilie. La prophylaxie a été longtemps considérée comme étant plus coûteuse à court terme que le traitement ponctuel avec facteur de remplacement.
- Le coût de la prophylaxie dépend beaucoup du prix des concentrés de facteur de coagulation et de l'intensité (fréquence et dosage) de la prophylaxie. À long terme, une partie des coûts de la prophylaxie précoce et régulière peut être compensée par une réduction des soins à l'âge adulte, en raison d'un meilleur état articulaire susceptible de diminuer les hémarthroses et les autres hémorragies, et par conséquent, le nombre de visites à l'hôpital et d'hospitalisations au fil des années, ainsi que de diminuer ou d'éliminer le recours à la chirurgie orthopédique, qui peut être coûteuse.
- En revanche, les coûts directs d'un traitement ponctuel augmentent au fil du temps, les hémarthroses entraînant des lésions articulaires et une plus grande propension aux saignements, ce qui nécessite souvent un recours accru à l'administration ponctuelle de concentrés de facteur de coagulation, et, plus tard, à la chirurgie orthopédique.
- À long terme, les coûts indirects, sur le plan individuel et sociétal, liés à la situation des personnes ne bénéficiant pas d'une prophylaxie sont considérables, ceux-ci incluant notamment l'absentéisme scolaire ou professionnel, de même que les limitations dans le choix de carrière pour les adultes souffrant d'arthropathie.

- Le développement de nouveaux traitements antihémophiliques aura probablement des répercussions économiques considérables. Par le passé, l'arrivée de nouveaux traitements a souvent entraîné une augmentation des tarifs par rapport aux alternatives déjà existantes.
- Toutefois, ils entraînent souvent une chute des prix des « anciens traitements ». Cela peut permettre d'élargir l'accès à la prophylaxie (et éventuellement la mise en œuvre d'une prophylaxie à forte dose) avec les anciens concentrés de facteur, leurs prix réduits rendant une prophylaxie conventionnelle beaucoup plus abordable et accessible.
- En outre, de nombreux pays ont obtenu une réduction considérable du prix des concentrés de facteur de coagulation par la mise en place d'appels d'offres publics à l'échelle nationale et régionale<sup>55</sup>.

## **6.10 | Prophylaxie à faible dose pour les patients ayant un accès limité aux concentrés de facteur de coagulation**

- Pendant plus de deux décennies, la prophylaxie a été considérée comme le traitement de référence dans la plupart des pays disposant de ressources suffisantes, mais n'a été mise en œuvre que rarement dans les pays aux ressources limitées, dans la mesure où une telle prophylaxie était inabordable aux doses habituellement administrées<sup>56</sup>. Au début des années 2000, un certain nombre d'études observationnelles ont montré les avantages d'une prophylaxie à faible dose (c'est-à-dire, une réduction des saignements et une meilleure préservation du capital articulaire) par rapport à un traitement ponctuel avec facteur de remplacement, sans augmentation spectaculaire des coûts<sup>20,57</sup>. Par conséquent, force a été de constater qu'une prophylaxie à faible dose devait être privilégiée pour la prise en charge des patients, même dans des pays aux ressources limitées.
- Le fait de démontrer les avantages d'une prophylaxie à faible dose sur un traitement ponctuel des saignements peut constituer une étape importante pour convaincre les décideurs des pays aux ressources limitées de faire passer progressivement les patients d'un traitement ponctuel à une prophylaxie<sup>20,43-46,58,59</sup>.
- Pour les pays aux ressources sanitaires limitées où la prophylaxie pourrait être progressivement mise en place, la FMH estime qu'il est préférable d'initier la prophylaxie chez les jeunes enfants dans la mesure où le fait de prévenir

le développement d'une articulation cible peut avoir des effets bénéfiques à long terme sur le capital articulaire.

#### RECOMMANDATION 6.10.1 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B présentant un phénotype sévère et vivant dans des pays aux ressources sanitaires limitées, la FMH recommande vivement la prophylaxie (même si la seule option est une prophylaxie à faible dose) par rapport à un traitement ponctuel avec facteur de remplacement afin de réduire les hémarthroses et les autres saignements spontanés et intercurrents et de préserver le capital articulaire. **BC**

### 6.11 | Nouvelles définitions de la prophylaxie

- Avec l'arrivée de l'emicizumab et probablement d'autres traitements sans facteur de remplacement, ainsi que des concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée (notamment les facteurs IX), il est nécessaire de revoir les définitions de la prophylaxie. Les nouvelles définitions devront tenir compte d'un large éventail d'agents hémostatiques ayant différents mécanismes d'action et différentes voies d'administration.
- La FMH propose une nouvelle définition de la prophylaxie sur la base des résultats plutôt que sur les doses de médicaments ou le moment où elle a été initiée. Par prophylaxie, on entend l'administration régulière d'un ou de plusieurs agents hémostatiques visant à prévenir les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie, tout en leur permettant de mener une existence active et d'avoir une qualité de vie comparable à celle des personnes indemnes de l'hémophilie.

### 6.12 | Enjeux de recherche auxquels il convient encore de répondre

- Dans l'avenir, la prophylaxie exigera de relever de nouveaux défis et de répondre à de nouvelles questions, notamment :
  - comment évaluer les effets pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des nouveaux traitements, sachant que la surveillance est plus complexe que la simple mesure des taux de facteur VIII ou IX ;
  - comment évaluer l'intensité de la prophylaxie avec l'emicizumab ou d'autres traitements sans facteur de remplacement, notamment compte tenu des

difficultés actuelles à assurer le suivi de ce type de traitement ;

- comment prendre en charge les saignements intercurrents et les procédures chirurgicales chez les patients traités par emicizumab ou d'autres traitements sans facteur de remplacement ;
- quelle est la meilleure façon de surveiller les résultats cliniques à court et à long terme avec ces nouveaux traitements, dans la mesure où ils peuvent être associés à des résultats et à des effets indésirables inconnus à ce jour ;
- comment prendre en charge la survenue d'inhibiteurs (en règle générale la plus grande complication dans la prise en charge de l'hémophilie) et les éradiquer en cas de traitement par emicizumab ou d'autres traitements sans facteur de remplacement ;
- comment choisir au mieux un ou plusieurs traitements hémostatiques adaptés à chaque patient.

### Bibliographie

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. 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):811-822.
3. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.
6. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-420.
7. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia.* 2011;17(1):41-44.
8. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv.* 2018;2(16):2136-2144.
9. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood.* 2014;124(26):3880-3886.
10. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia.* 2019;25(2):213-220.
11. 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):979-987.

12. 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):535-544.
13. 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.
14. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood.* 2002;99(7):2337-2341.
15. 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):1109-1113.
16. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia.* 2015;21(2):171-179.
17. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5):1105-1109.
18. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol.* 2018;5(6):e252-e260.
19. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia.* 2015;21(4):444-450.
20. Gouider E, Jouini L, Achour M, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(1):77-81.
21. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol.* 2015;169(6):777-786.
22. 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):4046-4055.
23. Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27886.
24. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R, WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia.* 2019;25(5):e334-e335.
25. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood.* 2013;122(7):1129-1136.
26. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood.* 2017;129(17):2368-2374.
27. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73(5):691-701.
28. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia.* 2017;23(4):e276-e281.
29. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(8):864-871.
30. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New Engl J Med.* 2013;369(24):2313-2323.
31. 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):1761-1769.
32. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of > 15% in patients with haemophilia B: pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia.* 2018;24(6):911-920.
33. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood.* 2019;133(22):2445-2451.
34. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: a survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2020. [published online ahead of print, March 6, 2020] <https://doi.org/10.1111/hae.13943>
35. Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia.* 2016;22(4):e267-e274.
36. Stafford DW. Extravascular FIX and coagulation. *Thromb J.* 2016;14(Suppl 1):35.
37. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia.* 2014;20:99-105.
38. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol.* 2013;35(2):235-254.
39. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost.* 2013;110(5):931-939.
40. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e295-e305.
41. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood.* 2014;123(3):317-325.
42. Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, Blanchette V. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2006;12:87-93.
43. Chozie NA, Primacakti F, Tulaar A, Setiabudy R, Prasetyo M, Gatot D. Low-dose prophylaxis versus on-demand treatment in Indonesian children with severe hemophilia A: an interim report [M-P-100 (95) abstract]. *Haemophilia.* 2018;24(S5).
44. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia.* 2019;25(4):633-639.
45. Tang L, Wu R, Sun J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia.* 2013;19(1):27-34.
46. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia—a success story from a resource limited country. *Haemophilia.* 2016;22(3):342-348.
47. WAPPS-Hemo Research Network. WAPPS-Hemo. *Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service—Hemophilia (WAPPS-Hemo)*. WAPPS-Hemo website. Hamilton, ON: McMaster University. <https://www.wapps-hemo.org>. Accessed April 24, 2020.
48. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia.* 2013;19(4):481-486.
49. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol.* 2014;21(5):395-403.
50. van Dijk K, van der Bom J, Lenting P, et al. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Haematologica.* 2005;90(4):494-498.
51. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia.* 2005;11(5):438-443.
52. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr.* 1999;158(Suppl 3):S166-S170.

53. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 2):4-9.
54. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
55. O'Mahony B, Noone D, Prihodova L. Survey of coagulation factor concentrates tender and procurement procedures in 38 European Countries. *Haemophilia*. 2015;21(4):436-443.
56. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-480.
57. Srivastava A. Factor replacement therapy in haemophilia—are there models for developing countries? *Haemophilia*. 2003;9(4):391-396
58. Gouider E, Rauchensteiner S, Andreeva T, et al. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: a non-interventional study in emerging countries. *Haemophilia*. 2015;21(3):e167-e175.
59. Tang L, Xu W, Li CG, et al. Describing the quality of life of boys with haemophilia in China: results of a multicentre study using the CHOKLAT. *Haemophilia*. 2018;24(1):113-119.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# 7 TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES PARTICULIÈRES

Johnny Mahlangu<sup>1</sup> | Gerard Dolan<sup>2</sup> | Alison Dougall<sup>3</sup> | Nicholas J. Goddard<sup>4</sup> | Enrique D. Preza Hernández<sup>5</sup> | Margaret V. Ragni<sup>6</sup> | Bradley Rayner<sup>7</sup> | Jerzy Windyga<sup>8</sup> | Glenn F. Pierce<sup>9</sup> | Alok Srivastava<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Medicine and Haematology, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburg, Afrique du Sud

<sup>2</sup>Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

<sup>3</sup>Special Care Dentistry Division of Child and Public Dental Health, School of Dental Science, Trinity College Dublin, Dublin Dental University Hospital, Dublin, Irlande

<sup>4</sup>Department of Trauma and Orthopaedics, Royal Free Hospital, Londres, Royaume-Uni

<sup>5</sup>Mexico, Mexique

<sup>6</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis

<sup>7</sup>Le Cap, Afrique du Sud

<sup>8</sup>Department of Hemostasis Disorders and Internal Medicine, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Diseases, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Varsovie, Pologne

<sup>9</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>10</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.**

## 7.1 | Introduction

- Les principales caractéristiques cliniques de l'hémophilie sont des hémorragies spontanées et/ou des hémorragies traumatiques prolongées, le plus souvent dans l'appareil musculo-squelettique et principalement intra-articulaires, dans les principales articulations synoviales, à savoir les chevilles, les genoux et les coudes, et fréquemment dans les épaules, les poignets et les hanches. Les saignements liés à l'hémophilie sont également fréquents dans les tissus mous des muscles et des muqueuses, et plus rarement dans d'autres tissus mous, le cerveau et les organes internes. Sans traitement adéquat, ces hémorragies internes peuvent entraîner de graves complications, et même engager le pronostic vital.
- Les symptômes et les tendances hémorragiques dépendent de la sévérité de l'hémophilie et du taux de facteur de coagulation.
- Les personnes atteintes d'hémophilie mineure n'ont pas nécessairement de problèmes hémorragiques anormaux ou prolongés nécessitant la mise en œuvre d'un traitement par facteur de remplacement, sauf en cas de traumatisme grave ou d'intervention chirurgicale. Les personnes atteintes d'hémophilie modérée peuvent présenter des saignements

spontanés et/ou des saignements prolongés en cas de traumatisme mineur ou d'intervention chirurgicale (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Tableau 2-1 : Corrélation entre la gravité du saignement et le taux de facteur de coagulation).

- En règle générale, le principal traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie sévère est une prise en charge rapide avec des facteurs de coagulation et une rééducation. Toutefois, certains saignements et certains sites de saignement peuvent nécessiter une prise en charge plus spécifique avec des mesures supplémentaires. Il est important de consulter les spécialistes pertinents pour une prise en charge adaptée en fonction de la localisation du saignement. (Pour en savoir plus sur les hémorragies musculaires et les complications chroniques et aiguës résultant des saignements musculo-squelettiques, voir Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques – Hémorragies musculaires.)
- La prise en charge des hémorragies spécifiques vise non seulement à traiter le saignement, mais également à prévenir toute récurrence, à limiter les complications et à rétablir la fonction initiale des tissus et/ou des organes.
- Diagnostiquer correctement un saignement spécifique est la première étape de la prise en charge et peut nécessiter d'associer une évaluation clinique, une évaluation en laboratoire et des examens d'imagerie.
- Dans la plupart des cas, la prise en charge de l'hémophilie commence par une intervention thérapeutique substitutive avant de procéder à un bilan diagnostique du patient. Une

intervention rapide vise à limiter l'étendue des saignements et à réduire les complications liées auxdits saignements.

- La quantité d'agents hémostatiques utilisée pour traiter les saignements ainsi que la durée des traitements dépendent de la localisation et de la sévérité du saignement.
- De plus en plus de patients atteints d'hémophilie A sont traités par prophylaxie avec de l'émicizumab ; ce traitement n'est pas destiné à traiter les épisodes hémorragiques aigus et les saignements intercurrents (saignement survenant entre deux injections administrées dans le cadre de la prophylaxie).
- En cas de saignement intercurrent chez des patients traités par emicizumab et sans inhibiteurs, il convient de procéder à une injection de facteur VIII aux doses prévues pour rétablir l'hémostase. À ce jour, aucun cas de thrombose ni de microangiopathie n'a été signalé dans un tel contexte<sup>1</sup>.
- Les patients sous emicizumab avec inhibiteurs présentant des saignements aigus doivent être traités avec du facteur VII activé recombinant aux doses prévues pour rétablir l'hémostase. En cas de saignement intercurrent, l'utilisation de concentré de complexe de prothrombine activé doit être évitée. Si l'utilisation de concentré de complexe de prothrombine activé est inévitable, il convient d'administrer des doses plus faibles tout en assurant une surveillance étroite pour détecter tout signe de thrombose et/ou de microangiopathie thrombotique<sup>2</sup>.
- Pour les patients avec inhibiteurs qui ne sont pas traités par emicizumab, il convient d'utiliser des doses standards de facteur VII activé recombinant ou de concentré de complexe de prothrombine activé.

### Éducation des patients et des aidants

- La plupart des hémorragies se produisant en dehors des centres de traitement de l'hémophilie, il est indispensable de dispenser une formation continue aux patients ainsi qu'aux aidants sur la prise en charge des saignements.
- Il est important que les professionnels de santé forment les patients et les aidants à reconnaître et à traiter les saignements, à s'autogérer et à se prendre en charge, ainsi qu'à connaître les risques potentiels de saignement et les complications associées au contexte et aux différentes étapes de la vie (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Traitement à domicile – Autogestion).
- L'éducation des patients et des aidants doit aborder la question des limites et des effets secondaires des différents agents hémostatiques, ainsi que du moment où il convient de consulter les professionnels de santé pour obtenir des conseils supplémentaires.

## 7.2 | Hémorragies articulaires

- L'apparition d'un épanchement de sang dans une articulation est souvent décrite par les patients comme une sensation « diffuse<sup>3</sup> », un picotement et une raideur au niveau de l'articulation, qui précède l'apparition des signes cliniques. Une hémorragie articulaire (hémarthrose) est définie comme un épisode caractérisé par une combinaison des éléments suivants<sup>3</sup> :
  - augmentation du gonflement ou de la chaleur de la peau au niveau de l'articulation ;
  - augmentation de la douleur ; ou
  - perte progressive de l'amplitude de mouvement de l'articulation ou difficulté à utiliser le membre par rapport à la base de référence.
- La perte d'amplitude de mouvement associée à une hémorragie articulaire limite à la fois la flexion et l'extension.

### Traitement avec facteur de remplacement

- Le traitement d'une hémarthrose aiguë vise à arrêter l'hémorragie le plus rapidement possible. L'idéal est d'administrer le traitement dès que le patient suspecte un saignement et avant l'apparition du gonflement apparent, de la perte d'amplitude de l'articulation et de la douleur<sup>4</sup>.
- Les concentrés de facteur de coagulation doivent être administrés immédiatement à une dose suffisante pour augmenter suffisamment le taux de facteur du patient et arrêter le saignement<sup>5-8</sup> (voir tableau 7-2).
- Dans le cas d'une hémorragie aiguë, l'évaluation des saignements doit comprendre une évaluation des antécédents de saignement, un examen physique et une évaluation de la douleur. L'échographie peut être une technique utile pour aider à évaluer l'hémarthrose à un stade précoce<sup>5</sup>.
- La réponse au traitement se traduit par une diminution de la douleur et du gonflement, et par une augmentation de l'amplitude de mouvement de l'articulation. Les définitions énumérées dans le tableau 7-1 sont recommandées pour évaluer la réponse du patient au traitement d'une hémarthrose aiguë<sup>3</sup>.

### RECOMMANDATION 7.2.1 :

- **Les patients atteints d'hémophilie présentant une hémarthrose sévère doivent être immédiatement traités avec des concentrés de facteur de coagulation administrés par voie intraveineuse jusqu'à résorption du saignement. **BC****

**TABLEAU 7-1** Définitions des réponses au traitement de l'hémarthrose

<b>Excellente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soulagement complet de la douleur dans les huit heures et/ou disparition complète des signes hémorragiques après l'injection initiale, ne nécessitant pas de traitement avec facteur de remplacement dans les 72 heures</li> </ul>
<b>Bonne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soulagement significatif de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les huit heures environ après une seule injection, mais nécessitant plus d'une dose du traitement avec facteur de remplacement dans les 72 heures pour une disparition complète des symptômes</li> </ul>
<b>Modérée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soulagement modeste de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les huit heures environ après la première injection et nécessitant plus d'une injection dans les 72 heures sans disparition complète des symptômes</li> </ul>
<b>Aucune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration nulle ou minime, ou aggravation de l'état dans les huit heures environ après l'injection initiale</li> </ul>

*Remarque* : les définitions des réponses ci-dessus au traitement d'une hémarthrose aiguë concernent les personnes atteintes d'hémophilie sans inhibiteurs traitées avec des concentrés à demi-vie standard. Ces définitions peuvent devoir être adaptées aux patients avec inhibiteurs traités par agents de contournement et à ceux traités par concentrés à demi-vie prolongée. Il peut être nécessaire de modifier les études au cours desquelles les patients reçoivent *a priori* des injections multidoses de concentré de facteur de coagulation pour traiter les saignements articulaires/musculaires aigus dans le cadre d'un protocole de traitement ponctuel amélioré. Adapté de Blanchette et al. (2014)<sup>3</sup>.

#### **RECOMMANDATION 7.2.2 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie présentant des saignements articulaires mineurs ou modérés doivent recevoir une injection par voie intraveineuse de concentrés de facteur de coagulation, à répéter si cela est cliniquement indiqué, jusqu'à résorption du saignement. **BC****
- Si le saignement persiste au cours des 6 à 12 heures suivantes, il convient d'adopter un plan d'évaluation actualisé, comprenant une évaluation diagnostique plus poussée (à savoir, des dosages de facteur) et/ou une intensification du traitement par facteur de remplacement.
- En fonction de la réponse à la première dose administrée, des doses supplémentaires, 12 heures après la dose de charge initiale pour l'hémophilie A (en cas d'utilisation de facteur VIII à demi-vie standard) ou après 24 heures pour l'hémophilie B (en cas d'utilisation de facteur IX à demi-vie standard) peuvent être nécessaires pour la résorption totale de l'épanchement<sup>7</sup> (voir tableau 7-2).
- La nécessité d'administrer une dose supplémentaire de facteur VIII ou IX à demi-vie prolongée dépend également de la demi-vie du produit.
- Après une réponse initiale modérée à excellente au traitement hémostatique, on entend par nouveau saignement tout saignement survenant plus de 72 heures après l'arrêt du traitement pour le saignement initial pour lequel le traitement a été initié<sup>3</sup>.
- Une articulation cible est une articulation bien spécifique qui a fait l'objet d'au moins trois saignements spontanés au cours d'une période de six mois consécutifs<sup>3</sup>.

- Si les symptômes et les signes de saignement persistent malgré des interventions adaptées et adéquates, il convient d'envisager la présence d'inhibiteurs ou un autre diagnostic, comme une arthrite septique ou une fracture (voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation).

#### **Prise en charge de la douleur**

- Une hémarthrose aiguë peut être extrêmement douloureuse et l'administration rapide d'un facteur de coagulation et une analgésie efficace sont des aspects essentiels de la prise en charge de la douleur.
- Les analgésiques indiqués pour les personnes atteintes d'hémophilie comprennent le paracétamol/l'acétaminophène, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (mais pas les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens), le tramadol ou des opioïdes<sup>9-11</sup> (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Prise en charge de la douleur).
- De nombreux patients peuvent avoir besoin d'une analgésie aux opioïdes ; le recours aux opioïdes doit être étroitement surveillé par un spécialiste de la douleur, pour éviter, quelles que soient les bonnes intentions, toute dépendance aux médicaments.
- L'utilisation à long terme d'analgésiques opioïdes doit faire l'objet d'une surveillance minutieuse, mais mieux vaut éviter le recours à de tels produits en raison de la nature chronique des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère et des risques de dépendance médicamenteuse.

- Voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Prise en charge de la douleur.

#### **RECOMMANDATION 7.2.3 :**

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémarthrose, il convient d'évaluer l'intensité de la douleur et d'en assurer le suivi selon l'échelle de la douleur élaborée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). **BC****

#### **RECOMMANDATION 7.2.4 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie souffrant de douleurs dues à une hémarthrose doivent recevoir des analgésiques en fonction de l'intensité de la douleur. **BC****

#### **RECOMMANDATION 7.2.5 :**

- **Chez les patients atteints d'hémophilie souffrant de douleurs intenses, la prise en charge de ces douleurs doit inclure des opioïdes en fonction des symptômes cliniques, jusqu'à ce que le patient soit à l'aise et en mesure de supporter son poids ou d'utiliser l'articulation lésée autant que possible sans aucune douleur. **BC****

#### **Soins complémentaires**

- Un élément clé de la prise en charge d'une hémarthrose repose sur les principes RICE, qui font appel aux notions de repos, de pose de glace, de compression et d'élévation. Dans le domaine de l'hémophilie, l'immobilisation est également envisagée dans le cadre de cette approche ; c'est la raison pour laquelle ce sont souvent les principes PRICE, qui incluent la notion de « protection », qui sont recommandés pour la prise en charge de la zone lésée. La compression peut aider à réduire le risque de reprise du saignement. Toutefois, le repos prolongé pouvant avoir des effets néfastes sur la fonction articulaire en entraînant une atrophie musculaire, une autre approche, appelée POLICE (protection, charge optimale, glace, compression et élévation), qui remplace « repos » par « charge optimale », est proposée aux cliniciens afin de mettre l'accent sur la nécessité d'équilibrer le repos par une mobilisation précoce et une mise en charge progressive et éviter ainsi les complications associées à l'immobilisation, tout en réduisant la reprise des saignements qui entraînent des synovites et des lésions du cartilage<sup>12</sup>.
- Il a été démontré que l'application de glace réduit la douleur aiguë liée à l'hémarthrose ; toutefois, il semblerait qu'une baisse de la température intra-articulaire pourrait interférer avec la coagulation en cas de lésions tissulaires importantes<sup>13,14</sup>. L'utilisation de glace sans contact direct

avec la peau pendant de courtes périodes de 15 à 20 minutes peu après l'apparition des saignements est considérée comme acceptable, mais ne devrait pas dépasser six heures<sup>13</sup> (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Prise en charge complémentaire).

- Lors d'un saignement articulaire, la semi-flexion est généralement la position la plus confortable et toute tentative de changer cette position antalgique exacerbe souvent la douleur<sup>15</sup>.
- Selon la localisation du saignement articulaire, l'élévation de l'articulation, si elle est tolérée et confortable, peut permettre de réduire le gonflement lié à l'hémarthrose<sup>13</sup>.
- En cas de saignement de la hanche, du genou ou de la cheville, ou d'utilisation d'une écharpe pour un saignement du coude, de l'épaule ou du poignet, il est recommandé d'immobiliser l'articulation si le saignement est important jusqu'à disparition de la douleur.
- Dès que la douleur et le gonflement commencent à s'atténuer, le patient peut changer la position de l'articulation affectée, pour passer d'une position de repos à une position fonctionnelle, en augmentant doucement et progressivement la mobilisation de l'articulation.
- Les patients souffrant de saignements articulaires de la hanche, du genou ou de la cheville doivent éviter de supporter leur propre poids jusqu'à ce que l'amplitude de mouvement et la fonction de l'articulation soient complètement rétablies et que les symptômes liés à la douleur et à l'inflammation aient disparu. Il est conseillé d'éviter la mise en charge pendant une semaine, en ayant recours à des aides à la marche, comme des béquilles ou un déambulateur, pour aider à une mise en charge progressive sous la direction d'un membre de l'équipe pluridisciplinaire ayant une expérience en matière de rééducation musculo-squelettique après un saignement<sup>13</sup>. La douleur peut également constituer un indicateur permettant une mise en charge progressive.
- Ces mesures complémentaires ne stoppent en aucun cas un saignement articulaire, mais permettent d'atténuer les symptômes liés à la douleur et à l'inflammation<sup>7</sup>.
- Voir aussi Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Prise en charge complémentaire.

#### **RECOMMANDATION 7.2.6 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie présentant une hémarthrose doivent être pris en charge en utilisant l'approche RICE (repos, glace, compression et élévation), qui viennent s'ajouter aux concentrés de facteur de coagulation.**

- **REMARQUE** : la FMH reconnaît que, dans certaines régions du monde, l'approche RICE peut constituer la seule alternative thérapeutique disponible ou la meilleure alternative disponible en l'absence de concentrés de facteur de coagulation ou d'autres agents hémostatiques. **BC**.

#### **RECOMMANDATION 7.2.7 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémarthrose, il convient d'éviter toute mise en charge avant que les symptômes s'améliorent suffisamment pour permettre au patient de pouvoir supporter du poids sans douleur significative. **BC**

#### **RECOMMANDATION 7.2.8 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie, l'utilisation d'analgésiques opioïdes dans la prise en charge de la douleur doit être, dans la mesure du possible, limitée dans le temps. **BC**

#### **Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle**

- Par kinésithérapie et rééducation fonctionnelle dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'hémophilie, on entend le recours à la flexibilité articulaire et à la force, la rééducation à la proprioception/sensorimotricité, ainsi que la mise en œuvre d'exercices fonctionnels et d'équilibre afin de restaurer ou de préserver la fonction articulaire et musculaire<sup>16</sup>.
- Une évaluation approfondie des saignements articulaires aigus, suivie d'une kinésithérapie adaptée à la situation clinique du patient, est essentielle pour obtenir des résultats satisfaisants<sup>16</sup>.
- La kinésithérapie doit, de préférence, être entreprise dans le cadre d'une protection adéquate obtenue par l'administration de facteur ou d'agents hémostatiques. Si une telle couverture hémostatique n'est pas disponible, la kinésithérapie doit être entreprise avec précaution et les exercices initiés judicieusement.
- Il est important de surveiller attentivement l'articulation affectée tout au long de la kinésithérapie et d'évaluer si un traitement hémostatique est nécessaire pour prévenir la récurrence des saignements<sup>7,17</sup>.
- La rééducation doit comprendre des exercices d'amplitude de mouvement actifs et passifs.
- Le patient doit poursuivre les exercices actifs et l'entraînement proprioceptif jusqu'à ce que l'amplitude de mouvement et les capacités fonctionnelles de l'articulation soient complètement rétablies, et que les signes de synovite aiguë se soient dissipés<sup>18</sup>.

#### **RECOMMANDATION 7.2.9 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémarthrose, il convient d'initier des exercices de kinésithérapie dès l'arrêt de la douleur et à condition de mettre en place une protection avec des facteurs de coagulation. **BC**

#### **RECOMMANDATION 7.2.10 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémarthrose, la kinésithérapie vise à restaurer les capacités fonctionnelles de l'articulation au stade où elles se trouvaient avant le saignement. **BC**

#### **Arthrocentèse**

- L'arthrocentèse (ponction du sang présent dans une articulation) peut être envisagée pour les patients atteints d'hémophilie présentant des symptômes hémorragiques prolongés ou qui s'aggravent, notamment :
  - une hémarthrose tendue et douloureuse qui ne montre aucun signe d'amélioration 24 heures après l'injection initiale (c'est notamment le cas pour les saignements dans l'articulation de la hanche en raison de l'anatomie particulière de cette dernière) ; ou
  - des signes d'infection/d'arthrose septique<sup>7,19,20</sup>.
- Il convient d'envisager la présence possible d'inhibiteurs en cas de saignements persistants malgré un traitement avec facteur de remplacement et de vérifier une telle présence avant de pratiquer une arthrocentèse.
- Pour les personnes atteintes d'hémophilie présentant des inhibiteurs, d'autres agents hémostatiques doivent être utilisés pour assurer la couverture hémostatique, autant que de besoin<sup>7</sup> (voir « Prise en charge des saignements » Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation).
- Afin d'éviter toute infection intra-articulaire, l'arthrocentèse doit toujours être pratiquée en respectant des règles rigoureuses d'asepsie.
- Le cas échéant, l'arthrocentèse ne doit être pratiquée qu'en assurant une couverture hémostatique où le taux de facteur varie minimalement entre 30 et 50 UI/dl pendant 48 à 72 heures. L'arthrocentèse ne doit en aucun cas être réalisée si une telle couverture ne peut être mise en place (avec un traitement avec facteur de remplacement ou d'autres agents hémostatiques)<sup>21</sup>.
- Il convient d'utiliser une aiguille à gros calibre (au moins de calibre 16). Après l'arthrocentèse, l'articulation doit être immobilisée à l'aide d'une compression légère, et il convient d'éviter de porter du poids jusqu'à résorption de l'épanchement sanguin ou absence de douleur qui permet de mobiliser l'articulation.

- L'arthrocentèse doit être suivie d'une kinésithérapie et d'une rééducation fonctionnelle étroitement supervisées.
- Voir aussi Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques.

#### RECOMMANDATION 7.2.11 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs bénéficiant d'un traitement avec facteur de remplacement et présentant une hémarthrose et une douleur persistante, l'arthrocentèse n'est recommandée qu'en cas d'hémarthrose tendue et douloureuse ou de soupçons d'infection. L'arthrocentèse de routine n'est pas recommandée.**
- **REMARQUE : dans de nombreux établissements de santé, l'arthrocentèse n'est pas une procédure courante par crainte de provoquer une infection intra-articulaire. BC**

### 7.3 | Hémorragie du système nerveux central et hémorragie intracrânienne

- Toute blessure à la tête, confirmée ou soupçonnée, ainsi que toute céphalée importante, notamment celles persistant plusieurs heures et entraînant parfois un état léthargique, doivent être traitées comme s'il s'agissait d'une hémorragie intracrânienne. Une douleur aiguë soudaine au dos peut être corrélée à une hémorragie autour de la moelle épinière.
- En cas de traumatisme crânien important ou de suspicion clinique d'une hémorragie du système nerveux central et/ou d'une hémorragie intracrânienne, il est nécessaire d'injecter immédiatement des concentrés de facteur de coagulation sans attendre l'apparition d'autres symptômes ou des examens de laboratoire ou radiologiques.

#### RECOMMANDATION 7.3.1 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie pour lesquels on soupçonne un saignement du système nerveux central ou présentant les symptômes d'une hémorragie, il convient d'administrer immédiatement un traitement avec facteur de remplacement avant tout examen complémentaire. BC**
- Administrer immédiatement un traitement avec facteur de remplacement en cas de traumatisme grave ou en présence de symptômes, avant toute autre intervention, et maintenir le taux de facteur jusqu'à ce que l'étiologie soit définie. Si une hémorragie est confirmée, maintenir le facteur à un taux approprié pendant 10 à 14 jours<sup>22,23</sup> (voir tableau 7-2).
- Il convient de procéder immédiatement à un examen médical et d'hospitaliser le patient. Une tomodensitométrie

ou une IRM du cerveau ainsi qu'un examen neurologique doivent être effectués dans les plus brefs délais<sup>24,25</sup>. Chez les enfants, un examen échographique peut être envisagé.

#### RECOMMANDATION 7.3.2 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie pour lesquels on soupçonne un saignement du système nerveux central pouvant engager le pronostic vital, il convient d'administrer immédiatement un traitement avec facteur de remplacement avant tout examen complémentaire et jusqu'à disparition du saignement.**
- **REMARQUE : chez les patients atteints d'hémophilie ayant souffert d'une hémorragie du système nerveux central, il est recommandé de mettre en œuvre une prophylaxie secondaire pour prévenir toute autre hémorragie. BC**
- L'hémorragie intracrânienne peut constituer une indication pour prolonger la prophylaxie secondaire (prophylaxie à court terme de trois à six mois, voire pour toute la vie), notamment lorsqu'il existe un risque relativement fort de récurrence (par exemple, en présence d'infection du VIH)<sup>22,26,27</sup>.

### 7.4 | Hémorragie au niveau de la gorge et du cou

- Un saignement dans la gorge ou le cou peut être dû à une pathologie locale, à un traumatisme ou à une toux grave et peut s'accompagner d'un gonflement ou d'une douleur. Il s'agit d'une urgence médicale, à cause du risque d'obstruction des voies respiratoires. Si cela est indiqué, surélever doucement la tête pour aider à réduire l'obstruction des voies respiratoires due à l'hémorragie.
- Augmenter immédiatement le taux de facteur en administrant des concentrés de facteur au patient en cas de traumatisme grave ou en présence de symptômes au niveau de la gorge et du cou, sans attendre de procéder à une évaluation complète (voir tableau 7-2).
- Il convient de procéder immédiatement à un examen médical par un oto-rhino-laryngologiste et d'hospitaliser le patient<sup>28</sup>.
- Les taux de facteur doivent être maintenus jusqu'à disparition des symptômes<sup>28-30</sup> (voir tableau 7-2).

#### RECOMMANDATION 7.4.1 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie au niveau de la gorge et du cou, il convient d'administrer immédiatement un traitement**

avec facteur de remplacement et de mettre en œuvre des soins intensifs. **BC**

#### **RECOMMANDATION 7.4.2 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie au niveau de la gorge et du cou, notamment une lésion à la langue, il convient de poursuivre le traitement avec facteur de remplacement jusqu'à disparition des symptômes du saignement. **BC**
- Pour prévenir les hémorragies buccales chez les patients atteints d'hémophilie sévère, il est recommandé de mettre en place une prophylaxie avec des concentrés de facteur de coagulation, d'utiliser de la desmopressine (en cas d'hémophilie A mineure ou modérée) ou des antifibrinolytiques (acide epsilon-aminocaproïque et acide tranexamique), en plus d'avoir recours à une culture bactérienne et à un traitement antibiotique approprié.

#### **RECOMMANDATION 7.4.3 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie à la gorge et au cou, ainsi qu'une infection locale, il convient de commencer à administrer des antifibrinolytiques pour traiter le saignement et des antibiotiques pour traiter l'infection. **BC**

## **7.5 | Hémorragie gastro-intestinale/ abdominale**

- Une hémorragie gastro-intestinale aiguë peut prendre la forme d'une hématomèse, d'une hématochézie (rectorragie) ou d'un méléna.
- Chez un patient atteint d'une maladie hépatique, le premier signe d'hémorragie gastro-intestinale peut être une encéphalopathie hépatique, car le foie défaillant ne peut pas traiter la charge protéique élevée des hémorragies gastro-intestinales.
- Tout signe de saignement gastro-intestinal et/ou d'hémorragie aiguë dans l'abdomen nécessite un examen médical immédiat. Tous les patients présentant des hémorragies gastro-intestinales doivent être hospitalisés.

#### **RECOMMANDATION 7.5.1 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie gastro-intestinale, il convient d'augmenter immédiatement les taux de facteur et d'identifier et de traiter l'étiologie sous-jacente du saignement. **BC**
- Les hémorragies gastro-intestinales doivent être traitées dans les plus brefs délais après une blessure et/ou l'apparition

des premiers symptômes en administrant des facteurs de coagulation afin d'augmenter le taux de facteur du patient et en le maintenant jusqu'à la fin du saignement et l'identification de l'étiologie de l'hémorragie<sup>31,32</sup> (voir tableau 7-2).

#### **RECOMMANDATION 7.5.2 :**

- Il convient de prescrire des antifibrinolytiques aux patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie gastro-intestinale. **BC**
- Les antifibrinolytiques constituent souvent un traitement complémentaire efficace pour les patients atteints d'hémophilie A ou B. Chez certains patients, il convient d'utiliser avec prudence tout concentré de complexe de prothrombine ou concentré de complexe de prothrombine activé de façon concomitante.
- Traiter l'origine de l'hémorragie, comme indiqué.
- Surveiller régulièrement le taux d'hémoglobine et traiter l'anémie ou le choc, selon que de besoin. Effectuer une endoscopie, si cela est cliniquement indiqué, chez tout patient dont le taux d'hémoglobine chute. En cas d'hémorragie gastro-intestinale, la procédure à privilégier est l'endoscopie.
- Chez les patients atteints d'une maladie hépatique avancée, il convient de surveiller les taux d'ammoniaque et de mettre en place un traitement visant à prévenir toute encéphalopathie clinique avec du lactulose ou un autre agent du même ordre.

#### **RECOMMANDATION 7.5.3 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie gastro-intestinale, il convient de procéder à une endoscopie et à une radiographie pour identifier toutes les localisations de saignement. **BC**

#### **RECOMMANDATION 7.5.4 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie gastro-intestinale, il convient de surveiller régulièrement les taux d'hémoglobine. **BC**
- Une hémorragie abdominale (y compris dans le rétropéritoine) peut se manifester par une douleur abdominale et une distension et peut être à tort prise pour diverses maladies infectieuses ou chirurgicales. Elle peut également prendre la forme d'un iléus paralytique.
- Les saignements abdominaux doivent être traités immédiatement pour augmenter et maintenir les taux de facteur du patient jusqu'à ce que l'étiologie puisse être définie.

- Procéder à un examen clinique du patient comprenant une auscultation, une évaluation de la douleur et une étude des antécédents, notamment hémorragiques. Une échographie et/ou une tomodensitométrie peuvent aider à identifier la localisation et l'étendue de l'hémorragie abdominale.
- Définir le traitement approprié en consultation avec un spécialiste<sup>28-30</sup> (voir tableau 7-2).

## 7.6 | Hémorragie rénale

- Les saignements dans les reins (hémorragies rénales) peuvent survenir spontanément ou à la suite d'une blessure.
- L'hématurie peut constituer le premier symptôme d'une anomalie dans la vessie, notamment chez les patients plus âgés.
- Les symptômes peuvent comprendre des douleurs et des gonflements au niveau de l'abdomen, de fortes douleurs au flanc et au dos, ainsi qu'une hématurie.
- En cas d'hématurie légère et indolore, un alitement complet et une hydratation intensive (3 litres/m<sup>2</sup> de surface corporelle/jour), avec ou sans traitement avec facteur de remplacement dans la mesure du possible, pendant 48 heures sont recommandés, sauf en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque concomitante. Le recours à la desmopressine est contre-indiqué en cas d'hydratation intensive<sup>33</sup>.
- Toute hémorragie rénale doit être considérée comme une urgence.

### RECOMMANDATION 7.6.1 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hématurie, la localisation de l'hémorragie doit être identifiée et un traitement avec facteur de remplacement administré immédiatement. **BC**

### RECOMMANDATION 7.6.2 :

- Les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie rénale doivent faire l'objet d'une hydratation adéquate et observer un alitement complet jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie. **BC**
- En cas de douleur ou d'hématurie macroscopique persistante, il est important de surveiller la présence de caillots et l'éventuelle obstruction des voies urinaires<sup>33,34</sup>. Ne pas administrer d'antifibrinolytiques<sup>33</sup>.

### RECOMMANDATION 7.6.3 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie rénale, les antifibrinolytiques sont contre-indiqués. **BC**

### RECOMMANDATION 7.6.4 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie rénale, il convient de poursuivre le traitement avec facteur de remplacement jusqu'à la disparition du saignement. **BC**
- Adresser le patient à un urologue pour déterminer la cause en cas de persistance de l'hématurie (macroscopique ou microscopique) ou d'épisodes hémorragiques répétés (voir tableau 7-2).

## 7.7 | Hémorragie ophtalmique

- Le saignement de l'œil (hémorragie ophtalmique) n'est pas fréquent, sauf s'il est corrélé à un traumatisme ou à une infection de l'œil.
- Les hémorragies ophtalmiques doivent être traitées immédiatement en augmentant le taux de facteur du patient et en le maintenant jusqu'à ce que l'étiologie puisse être définie. Il convient alors de mettre en œuvre un traitement approprié établi en consultation avec un spécialiste<sup>28-30</sup>.

### RECOMMANDATION 7.7.1 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie ophtalmique, il convient d'augmenter immédiatement le taux de facteur et de faire évaluer le patient par un ophtalmologiste. **BC**

### RECOMMANDATION 7.7.2 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie ophtalmique, il convient de procéder à un examen physique régulier toutes les six à huit heures pendant toute la durée de l'hémorragie.
- REMARQUE : il est possible de recourir à l'imagerie médicale si cela est cliniquement indiqué. **BC**

### RECOMMANDATION 7.7.3 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie ophtalmique, il convient de continuer à traiter et à assurer un suivi jusqu'à la disparition de l'hémorragie. **BC**
- Faire évaluer le patient par un ophtalmologiste dès que possible (voir tableau 7-2).

## 7.8 | Hémorragie buccale

- Les causes les plus fréquentes de saignements dans la bouche (hémorragies buccales) sont l'extraction dentaire, le saignement gingival (souvent dû à une mauvaise hygiène bucco-dentaire) et le traumatisme.
- Le saignement gingival est un signe de maladie inflammatoire des gencives (gingivite) et peut être prévenu et traité chez les personnes atteintes d'hémophilie. Il n'est pas causé par le trouble hémorragique congénital lui-même.
- Il est indispensable de consulter rapidement un dentiste pour une évaluation et un traitement parodontal approprié et des conseils permettront de réduire les saignements après le brossage, de prévenir la progression des maladies gingivales et de réduire la probabilité d'une perte précoce des dents et le risque d'effets systémiques associés.
- Il existe d'autres causes d'hémorragies buccales : automutilation, excrétion de dents de lait et chirurgie dentaire récente sans mesures hémostatiques appropriées.
- Les saignements causés par la perte d'une dent de lait ne sont généralement pas prolongés s'ils sont reconnus et traités rapidement. Un point de compression direct doit être appliqué sur l'alvéole dentaire à l'aide d'une compresse de gaze humide pendant 15 à 30 minutes au moins. Les parents/aidants doivent être informés qu'en cas de saignement persistant pendant plus de six heures, ils doivent contacter leur centre de traitement de l'hémophilie pour obtenir un soutien supplémentaire.
- Il est conseillé aux patients atteints d'hémophilie de mettre en place un protocole de soins hémostatiques préopératoires avant toute procédure dentaire invasive ou intervention chirurgicale buccale afin d'éviter tout saignement postopératoire.

### RECOMMANDATION 7.8.1 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie buccale, la localisation du saignement doit être identifiée et un point de compression direct appliqué et/ou des points de suture réalisés, dans la mesure du possible. **BC****

### RECOMMANDATION 7.8.2 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie buccale, il convient de prescrire et d'administrer des antifibrinolytiques à des doses appropriées. **BC****
- Les antifibrinolytiques doivent être administrés avec précaution chez les patients atteints d'hémophilie B traités avec de fortes doses de concentré de complexe de

prothrombine ou chez les patients avec inhibiteurs traités avec du concentré de complexe de prothrombine activé<sup>35,36</sup>.

### RECOMMANDATION 7.8.3 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une hémorragie buccale persistante, il convient d'administrer un traitement avec facteur de remplacement, accompagné de mesures locales comme des points de suture et une application topique d'adrénaline pour arrêter le saignement. **BC****
- Les patients présentant des hémorragies buccales prolongées doivent consulter rapidement l'équipe responsable de la prise en charge de l'hémophilie, en collaboration avec le chirurgien-dentiste ou maxillo-facial, afin de déterminer la source et la sévérité de l'hémorragie.
- En cas d'hémorragie imprévue à la suite d'une procédure dentaire invasive minutieusement planifiée, il convient de réaliser des examens de laboratoire parallèlement à la prise en charge du saignement afin d'identifier les causes possibles, par exemple, la présence d'inhibiteurs et une dysfonction de la fonction plaquettaire due à la médication.
- Les hémorragies buccales doivent être prises en charge en appliquant des mesures locales et/ou systémiques, notamment :
  - compression directe de la zone à l'aide d'une compresse de gaze humide pendant au moins 15 à 30 minutes ;
  - anesthésie locale avec adrénaline/épinéphrine pour favoriser la vasoconstriction locale ;
  - sutures pour fermer la plaie ;
  - application d'agents hémostatiques locaux, par exemple cellulose oxydée, thrombine, colle de fibrine ou autre produit similaire ;
  - utilisation d'antifibrinolytiques par voie orale ou topique, sous forme de bain de bouche ou de pâte<sup>29,30</sup> ;
  - traitement systémique de choix, par exemple traitement avec facteur de remplacement, desmopressine, antifibrinolytiques, comme défini par l'équipe responsable de la prise en charge de l'hémophilie ; et
  - surveillance des signes vitaux et traitement de l'anémie, le cas échéant.
- Une fois la balance hémostatique rétablie, une prise en charge postopératoire rigoureuse réduira le risque de reprise de l'hémorragie.
- Les patients atteints d'hémophilie sont invités :
  - à utiliser des agents antifibrinolytiques systémiques et/ou topiques pendant cinq à sept jours ;

- à éviter toute activité sportive et tout exercice intensif pendant trois à cinq jours ;
  - à adopter une alimentation à la texture molle, et à rincer doucement la bouche pendant trois à cinq jours ;
  - à éviter de fumer ou à réduire leur consommation pendant au moins 24 heures ; et
  - à envisager le recours à une gouttière dentaire souple pour protéger la plaie à plus long terme, le cas échéant.
- Voir aussi Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Soins et prise en charge dentaires.

## 7.9 | Épistaxis

- Le saignement de nez (épistaxis) peut s'expliquer par une lésion ou une irritation de la muqueuse nasale.
- Les personnes atteintes d'hémophilie peuvent présenter des saignements de nez fréquents et prolongés qui peuvent aller d'une nuisance mineure à un épisode majeur nécessitant une prise en charge médicale à l'hôpital ou aux urgences.
- Le traitement avec facteur de remplacement est rarement nécessaire, à moins que le saignement soit grave ou répété<sup>28,29</sup>.

### RECOMMANDATION 7.9.1 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une épistaxis, il convient de surélever la tête et d'appliquer un point de compression froid sur la cloison antérieure souple du nez. **BC****

### RECOMMANDATION 7.9.2 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une épistaxis, le recours à des mèches nasales doit être évité, car une fois retirées, le saignement peut reprendre. Toutefois, dans la pratique, les mèches sont largement utilisées. **BC****

### RECOMMANDATION 7.9.3 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une épistaxis, une compresse imbibée d'un agent antifibrinolytique peut être utilisée en complément d'un traitement avec facteur de remplacement. **BC****
- Les patients souffrant d'épistaxis sévères doivent mettre en œuvre les mesures de premiers soins suivantes :
  - pencher la tête vers l'avant pour éviter d'avaler du sang et se moucher délicatement pour évacuer les caillots ;

- exercer une pression ferme au moyen d'une compresse imbibée d'eau glacée sur la cloison antérieure plus molle du nez pendant cinq à dix minutes ;
  - appliquer localement, le cas échéant, une compresse imbibée d'un agent antifibrinolytique.
- Le recours à des mèches nasales est contre-indiqué, car la paroi endothéliale vasculaire est détruite lorsque la mèche est retirée et l'hémostase est à nouveau remise en cause. La cautérisation est une alternative efficace.
  - Les antihistaminiques et les décongestionnants sont utiles pour soulager les épistaxis directement causées par des allergies, des infections des voies respiratoires supérieures ou des variations saisonnières.
  - Pour les épistaxis spécifiquement causées par une infection, administrer, si indiqué, des antibiotiques.
  - Si l'épistaxis se prolonge ou se répète fréquemment, vérifier la présence d'une anémie et traiter le patient en conséquence.
  - En cas de saignements sévères et récurrents, il est recommandé de consulter un oto-rhino-laryngologiste et de mettre en œuvre des mesures de prévention.
  - En cas de saignements sévères et prolongés, l'occlusion artérielle peut être indiquée et constituer une bonne alternative thérapeutique.
  - Pour prévenir les épistaxis, il est possible de mettre en œuvre les mesures suivantes :
    - augmenter l'humidité ambiante ;
    - appliquer des gels (par exemple, de la vaseline ou des gouttes ou un gel de solution saline) sur la muqueuse nasale pour en préserver l'humidité ou vaporiser les narines d'une solution saline ;
    - adhérer au traitement prescrit, comme la prise d'antihistaminiques, de décongestionnants ou d'antibiotiques, comme indiqué.

### RECOMMANDATION 7.9.4 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une épistaxis persistante, les taux d'hémoglobine et les signes vitaux doivent être surveillés jusqu'à l'arrêt du saignement (généralement 24 à 48 heures). **BC****

### RECOMMANDATION 7.9.5 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant une épistaxis récurrente, la pathologie sous-jacente doit être immédiatement identifiée et traitée. Si le saignement est lié à une allergie, les décongestionnants et les antihistaminiques peuvent être utiles, et si le saignement est lié à une infection, il convient d'administrer des antibiotiques. **BC****

**TABLEAU 7-2** Modèles pratiques : taux maximal du facteur plasmatique et durée d’administration

Type d’hémorragie	Hémophilie A				Hémophilie B			
	Modèle à faible dose		Modèle à forte dose		Modèle à faible dose		Modèle à forte dose	
	Taux maximal (UI/dl)	Durée du traitement (j)	Taux maximal (UI/dl)	Durée du traitement (j)	Taux maximal (UI/dl)	Durée du traitement (j)	Taux maximal (UI/dl)	Durée du traitement (j)
Articulation	10 à 20	1 à 2 <sup>a</sup>	40 à 60	1 à 2 <sup>a</sup>	10 à 20	1 à 2 <sup>a</sup>	40 à 60	1 à 2 <sup>a</sup>
Muscle superficiel/sans atteinte neurovasculaire (sauf le muscle ilio-psoas)	10 à 20	2 à 3 <sup>a</sup>	40 à 60	2 à 3 <sup>a</sup>	10 à 20	2 à 3 <sup>a</sup>	40 à 60	2 à 3 <sup>a</sup>
Muscle ilio-psoas et muscle profond avec atteinte neurovasculaire ou perte significative de sang								
Initial	20 à 40	1 à 2	80 à 100	1 à 2	15 à 30	1 à 2	60 à 80	1 à 2
Maintien	10 à 20	3 à 5 <sup>b</sup>	30 à 60	3 à 5 <sup>b</sup>	10 à 20	3 à 5 <sup>b</sup>	30 à 60	3 à 5 <sup>b</sup>
Tête (intracrânienne)								
Initial	50 à 80	1 à 3	80 à 100	1 à 7	50 à 80	1 à 3	60 à 80	1 à 7
Maintien	20 à 40	8 à 14	50	8 à 21	20 à 40	8 à 14	30	8 à 21
	30 à 50	4 à 7	–	–	30 à 50	4 à 7	–	–
Gorge et cou								
Initial	30 à 50	1 à 3	80 à 100	1 à 7	30 à 50	1 à 3	60 à 80	1 à 7
Maintien	10 à 20	4 à 7	50	8 à 14	10 à 20	4 à 7	30	8 à 14
Tube digestif (gastro-intestinal)								
Initial	30 à 50	1 à 3	80 à 100	7 à 14	30 à 50	1 à 3	60 à 80	7 à 14
Maintien	10 à 20	4 à 7	50		10 à 20	4 à 7	30	
Rein	20 à 40	3 à 5	50	3 à 5	15 à 30	3 à 5	40	3 à 5
Plaie profonde	20 à 40	5 à 7	50	5 à 7	15 à 30	5 à 7	40	5 à 7
Chirurgie (majeure)								
Préopératoire	60 à 80		80 à 100		50 à 70		60 à 80	
Postopératoire <sup>c</sup>	30 à 40	1 à 3	60 à 80	1 à 3	30 à 40	1 à 3	40 à 60	1 à 3
	20 à 30	4 à 6	40 à 60	4 à 6	20 à 30	4 à 6	30 à 50	4 à 6
	10 à 20	7 à 14	30 à 50	7 à 14	10 à 20	7 à 14	20 à 40	7 à 14
Chirurgie (mineure)								
Préopératoire	40 à 80		50 à 80		40 à 80		50 à 80	
Postopératoire <sup>d</sup>	20 à 50	1 à 5	30 à 80	1 à 5	20 à 50	1 à 5	30 à 80	1 à 5

Remarque : dans le présent tableau, le taux maximal escompté grâce aux concentrés de facteur de coagulation utilisés pour traiter les hémorragies en fonction de la localisation du saignement représente le modèle pratique appliqué dans le monde selon les ressources disponibles. Il est important de reconnaître que l’objectif d’un tel traitement est de contrôler efficacement les hémorragies et qu’il devrait être le même dans le monde entier. Le modèle à faible dose exige une surveillance beaucoup plus étroite de l’efficacité du contrôle des saignements, avec une probabilité plus importante de recourir à des concentrés supplémentaires pour atteindre le taux maximal escompté et obtenir les résultats hémostatiques et musculo-squelettiques attendus.

<sup>a</sup>Parfois plus longue si la réponse n’est pas satisfaisante.

<sup>b</sup>Parfois plus longue dans le cadre d’une prophylaxie secondaire au cours de la kinésithérapie.

<sup>c</sup>La durée du traitement correspond aux jours séquentiels postopératoires. Il convient de tenir compte du type de concentré et de la réponse du patient.

<sup>d</sup>En fonction de la procédure, le nombre de doses dépend de la demi-vie des concentrés utilisés.

## 7.10 | Lacérations et abrasions

- Les lacérations et abrasions sont des saignements externes causés par des coupures ou des éraflures superficielles ou profondes à la surface de la peau.
- Les plaies superficielles doivent être traitées par des mesures de premiers soins.
- En cas de plaies profondes, augmenter les taux de facteur, puis suturer, le cas échéant<sup>28-30</sup> (voir tableau 7-2).

### RECOMMANDATION 7.10.1 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie présentant des lacérations et des abrasions, il convient d'administrer un traitement avec facteur de remplacement et de suturer immédiatement la plaie, le cas échéant, en consultation avec les chirurgiens pertinents. **BC****
- Parfois, il est préférable de mettre en place une couverture hémostatique avant de retirer les points de suture, s'il existe un risque important de saignement.

## 7.11 | Hémorragie des tissus mous

- Les saignements des tissus mous (hématomes) surviennent dans les muscles, les ligaments, les tendons et les espaces sous-cutanés.
- Les lésions des tissus mous les plus courantes sont souvent causées par une entorse ou une foulure, un coup entraînant une contusion, ou une sollicitation excessive d'une partie du corps. Les symptômes dépendront de la localisation de l'hémorragie.
- Pour la plupart des hémorragies superficielles des tissus mous, il n'est pas forcément nécessaire de mettre en œuvre un traitement avec facteur de remplacement. L'application d'un point de compression ferme et de glace peut être utile.
- Une hémorragie des loges ouvertes, comme la loge rétro-péritonéale, le scrotum, les fesses ou les cuisses, peut causer une perte importante de sang. En cas de doute, administrer immédiatement le facteur de coagulation pour minimiser le saignement, appliquer de la glace et mettre en œuvre un traitement complémentaire, afin de réduire la douleur, l'œdème et l'inflammation, et ralentir le métabolisme tissulaire<sup>13</sup>.
- Évaluer le patient pour déterminer la gravité de l'hémorragie et une possible atteinte musculaire ou neurovasculaire distale. Écarter la possibilité de traumatisme dans les loges contenant les organes vitaux, comme la tête ou l'abdomen.
- Il convient d'envisager une évaluation continue pour éviter le syndrome de loge<sup>28,29</sup>.

- Les taux d'hémoglobine et les signes vitaux doivent être régulièrement surveillés jusqu'à l'arrêt du saignement et/ou le rétablissement des fonctions.
- Voir aussi Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques.

## 7.12 | Modèles pratiques des concentrés de facteur de coagulation

- Dans le tableau 7-2, les taux de facteur souhaités reflètent l'éventail des pratiques observées au sein de la communauté et figurent dans les lignes directrices de la FMH depuis 2005. Les données collectées sur une si longue période ont permis d'orienter la pratique clinique, ainsi que la recherche, notamment sur la balance hémostatique chirurgicale, sans qu'aucun problème lié à la sécurité n'ait été signalé. Il est nécessaire d'approfondir certaines recherches pour évaluer de manière critique de telles pratiques.

## Bibliographie

1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
2. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
4. Berntorp E. Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors. *Haemophilia*. 2011;17(1):11-16.
5. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartledge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol*. 1983;5(2):157-163.
6. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet*. 1980;1(8161):169-171.
7. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
8. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
9. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
10. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
11. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in hemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286.
12. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.

13. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207-218.
14. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should “Ice” be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia.* 2012;18(6):843-850.
15. Gilbert MS. Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint. *Haemophilia.* 2000;6(Suppl 1):34-37.
16. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia.* 2010;16(Suppl 5):136-145.
17. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15(1):43-54.
18. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):513-517.
19. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1972;31(5):423.
20. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(1):8-16.
21. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T et al., European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17:383– 92.
22. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2008;140(4):378-384.
23. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia.* 2010;16(4):625-631.
24. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):406-410.
25. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain AM, Carcao MD. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period—the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia.* 2007;13(5):552-559.
26. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst.* 2011;27(11):1963-1966.
27. Zanon E, Iorio A, Rocino A, et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia.* 2012;18(1):39-45.
28. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med.* 2010;39(2):158-165.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs.* 1995;21(6):531-538; quiz 538-540.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophilic patient. *Ann Emerg Med.* 1980;9(9):476-479.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(2):360-362.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology.* 1985;88(2):515-522.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(4):683-685.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol.* 2003;70(6):410-412.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon aminocaproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med.* 1988;85(6):861-863.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998;339(4):245-253.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# INHIBITEURS DES FACTEURS DE COAGULATION

Margaret V. Ragni<sup>1</sup> | Erik Berntorp<sup>2</sup> | Manuel Carcao<sup>3</sup> | Carmen Escuriola Ettingshausen<sup>4</sup> | Augustas Nedzinskas<sup>5</sup> | Margareth C. Ozelo<sup>6</sup> | Enrique D. Preza Hernández<sup>7</sup> | Andrew Selvaggi<sup>8</sup> | H. Marijke van den Berg<sup>9</sup> | Glenn F. Pierce<sup>10</sup> | Alok Srivastava<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis

<sup>2</sup>Malmö Centre for Thrombosis and Haemostasis, Lund University, Malmö, Suède

<sup>3</sup>Department of Paediatrics, University of Toronto, Division of Haematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

<sup>4</sup>Haemophilia Centre Rhein Main, Frankfurt-Mörfelden, Allemagne

<sup>5</sup>Ariogala, Lituanie

<sup>6</sup>INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, University of Campinas, Campinas, SP, Brésil

<sup>7</sup>Mexico, Mexique

<sup>8</sup>Melbourne, Australie

<sup>9</sup>PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, Pays-Bas

<sup>10</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>11</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.**

*Le présent chapitre décrit la formation d'inhibiteurs, l'une des plus graves complications dans le traitement de l'hémophilie, et fournit des définitions et des conseils clés dans le dépistage, le test et le traitement des inhibiteurs. Compte tenu des différences dans l'incidence et le traitement des inhibiteurs de l'hémophilie A et de l'hémophilie B, leur prise en charge est abordée séparément.*

*Toutes les recommandations sur l'utilisation des produits figurant dans le présent chapitre sont émises en partant du postulat que lesdits produits sont disponibles dans un pays, une région ou un système de santé donné.*

## 8.1 | Introduction

- Dans le domaine de l'hémophilie, on entend par inhibiteurs les alloanticorps IgG des facteurs de coagulation exogènes VIII (FVIII) ou IX (FIX) qui neutralisent la fonction des concentrés de facteur de coagulation administrés<sup>1</sup>. Le dépistage et le titrage des inhibiteurs se font grâce à la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen.
- La présence d'un nouvel inhibiteur doit être suspectée chez tout patient atteint d'hémophilie qui ne répond pas sur le plan clinique au traitement avec facteur de remplacement, notamment lorsque le patient répondait jusque-là de façon satisfaisante à un tel traitement (voir 8.2 Dépistage des inhibiteurs, plus bas).
- Les inhibiteurs surviennent plus fréquemment chez les patients atteints d'une forme sévère que modérée ou mineure, et plus souvent chez les hémophiles A que B. Le contrôle des saignements est un défi bien plus important à relever chez les patients avec inhibiteurs que chez ceux qui n'en ont pas. Les inhibiteurs du facteur VIII ou IX renforcent le fardeau de la maladie, notamment le risque de complications musculo-squelettiques, la douleur, les limitations physiques et les difficultés relatives au traitement, qui peuvent toutes avoir des répercussions sur les capacités fonctionnelles, les activités physiques et la qualité de vie du patient.
- En outre, la réponse immunitaire aux concentrés de facteur VIII ou IX est mal comprise et, en l'absence d'éléments probants, les informations concernant certains domaines relatifs à la prise en charge des inhibiteurs continuent à évoluer et restent parfois ambiguës ou contradictoires.
- De plus, alors que de nouveaux traitements arrivent sur le marché et que de nouvelles stratégies thérapeutiques et d'éradication des inhibiteurs émergent avec des avantages potentiels, on ignore encore les résultats cliniques à long terme.
- S'agissant de la survenue, de la prise en charge des inhibiteurs et de la réponse à l'induction de la tolérance immunitaire (ITI), ainsi que d'autres agents hémostatiques, il existe des différences significatives entre l'hémophilie A et l'hémophilie B. C'est la raison pour laquelle les inhibiteurs de l'hémophilie A et ceux de l'hémophilie B sont abordés séparément.

## Éducation thérapeutique du patient et des aidants

- Il est indispensable de fournir une formation continue aux patients et aux aidants au sein de la famille ainsi qu'un soutien psychosocial. Compte tenu de la complexité et des difficultés qu'implique une telle complication, il s'agit d'un élément essentiel dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie présentant des inhibiteurs. Les cliniciens, les patients, les aidants et l'équipe du centre de traitement de l'hémophilie doivent absolument communiquer de façon constructive et élaborer un protocole de soins bien coordonné.

## 8.2 | Dépistage des inhibiteurs

- Les inhibiteurs sont mesurés au moyen de la méthode Bethesda ou de la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen<sup>2,3</sup>.
- Un inhibiteur est considéré positif lorsque le titrage Bethesda est  $> 0,6$  unité Bethesda (UB) pour le facteur VIII et  $\geq 0,3$  UB pour le facteur IX<sup>1,4</sup>.
- Le dosage des inhibiteurs peut être réalisé au moment de l'administration du traitement avec facteur de remplacement, à l'aide d'essais utilisant un traitement thermique<sup>5</sup> (voir Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en

**TABLEAU 8-1** Indications pour le dépistage des inhibiteurs

- Après l'exposition initiale au facteur
- Après une exposition intensive à un facteur, par exemple une exposition pendant plus de cinq jours<sup>7,15</sup>
- Pour les saignements récurrents ou dans des articulations cibles, survenant en dépit d'un traitement avec concentrés de facteur de coagulation<sup>7,12-14</sup>
- Après absence de réponse à un traitement avec concentrés de facteur de coagulation adéquat<sup>7,12,14</sup>
- En cas de récupération ou de demi-vie du facteur plus faible que prévu après traitement avec concentrés de facteur de coagulation<sup>7,12-14</sup>
- En cas de réponse clinique ou en laboratoire sous-optimale après traitement avec concentrés de facteur de coagulation<sup>9</sup>
- Avant toute intervention chirurgicale<sup>1,7,11</sup>
- En cas de réponse sous-optimale au cours de la phase postopératoire après traitement avec concentrés de facteur de coagulation<sup>7,12-14</sup>

- laboratoire – Tests réalisés par les laboratoires d'analyse de la coagulation – Dépistage des inhibiteurs).
- Par inhibiteur à faible répondeur, on entend un inhibiteur  $< 5,0$  UB, alors que par inhibiteur à fort répondeur, on entend un inhibiteur  $\geq 5,0$  UB.
- Les inhibiteurs à faible répondeur sont la plupart du temps transitoires : par inhibiteur transitoire, on entend un inhibiteur positif dont le taux diminue en dessous d'un seuil défini dans les six mois suivant le dépistage, sans modification du protocole de soins et malgré la provocation antigénique des concentrés de facteur de coagulation<sup>1</sup>. La potentielle présence d'un inhibiteur doit être confirmée par un test en laboratoire, indiquant une faible récupération du facteur et/ou une demi-vie raccourcie de moins de six heures pour l'hémophilie A (pour les concentrés de facteur VIII à demi-vie standard<sup>6</sup>) et de neuf heures pour l'hémophilie B (pour les concentrés de facteur IX à demi-vie standard<sup>7</sup>).
- Les inhibiteurs à fort répondeur ont tendance à être persistants. En l'absence de traitement pendant une longue période, les titrages peuvent chuter, jusqu'à devenir parfois indétectables, mais il se produira une réponse anamnesticque persistante au bout de trois à cinq jours, une fois le patient de nouveau exposé aux concentrés de facteur de coagulation<sup>8</sup>.
- Il est indispensable de dépister les inhibiteurs aussi vite que possible pour veiller à ce que le patient bénéficie d'un traitement approprié. Plus de la moitié des patients diagnostiqués avec des inhibiteurs le sont lors d'un dépistage systématique à la suite des premières expositions aux concentrés de facteur de coagulation, alors que le reste des patients le sont après avoir constaté une faible réponse clinique à l'administration de concentrés de facteur de coagulation (à savoir, lorsque la récupération et/ou la demi-vie ne sont pas aussi bonnes que prévu) visant à traiter ou à prévenir un saignement<sup>9</sup>.
- Il convient de tester la présence d'inhibiteurs avant toute chirurgie importante et en cas de réponse sous-optimale à l'administration de concentrés de facteur de coagulation en phase postopératoire<sup>7,10,11</sup>, de même que chez tout patient ne répondant pas de façon adéquate aux concentrés de facteur de coagulation alors qu'auparavant, les résultats obtenus étaient satisfaisants<sup>7,12-14</sup> (voir tableau 8-1).
- Il est particulièrement important de procéder à un dépistage systématique des inhibiteurs pendant la période où le risque de survenue des inhibiteurs est le plus élevé, au moins tous les 6 à 12 mois suivant le démarrage d'un traitement avec concentrés de facteur de coagulation, et chaque année par la suite. Certains plaident pour un dépistage plus fréquent<sup>8</sup>,

mais cela est une position controversée et il existe peu de données pour étayer l'avantage d'une telle approche.

- Le dépistage doit être réalisé chez tous les patients, quel que soit leur âge ou le degré de sévérité de la maladie, traités de façon intensive (à savoir, pendant plus de cinq jours consécutifs)<sup>7,15</sup> et dans les quatre semaines suivant la dernière injection.
- Voir aussi 8.3 Hémophilie A et inhibiteurs du facteur VIII – Incidence des inhibiteurs et 8.4 Hémophilie B et inhibiteurs du facteur IX – Incidence des inhibiteurs, plus bas, et Chapitre 3 : Diagnostic et contrôle en laboratoire – Tests réalisés par les laboratoires d'analyse de la coagulation – Dépistage des inhibiteurs.

#### **RECOMMANDATION 8.2.1 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A récemment diagnostiqués, la FMH recommande un dépistage régulier des inhibiteurs au moins tous les 6 à 12 mois, puis chaque année par la suite.
- REMARQUE : en règle générale, un dépistage plus fréquent doit être envisagé en cas de saignements récurrents ou dans des articulations cibles, survenant en dépit d'un traitement conventionnel avec facteur de remplacement.
- REMARQUE : une telle recommandation met l'accent sur le diagnostic précoce chez les patients atteints d'hémophilie sévère et le diagnostic tardif chez les adultes atteints d'une forme moins sévère, lors d'une exposition intensive aux concentrés de facteur de coagulation, à la suite, par exemple, d'une intervention chirurgicale.
- REMARQUE : la nécessité de procéder à des prélèvements sanguins fréquents s'explique par la morbidité potentielle en cas de saignements non contrôlés ou engageant le pronostic vital. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.2.2 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A recevant des concentrés de facteur de coagulation pendant plus de cinq jours consécutifs, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs dans les quatre semaines suivant la dernière injection. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.2.3 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A ne répondant pas ou ayant une réponse insuffisante à l'administration de concentrés de facteur de coagulation, ou dont la récupération ou la demi-vie du facteur est plus faible que prévu, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.2.4 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A subissant une intervention chirurgicale, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs au cours de la phase préopératoire afin de déterminer la présence d'un inhibiteur et, le cas échéant, de mettre en œuvre un traitement sans facteur VIII. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.2.5 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B récemment diagnostiqués, la FMH recommande un dépistage régulier des inhibiteurs au moins tous les 6 à 12 mois, puis chaque année par la suite.
- REMARQUE : en règle générale, un dépistage plus fréquent doit être envisagé en cas de saignements récurrents ou dans des articulations cibles, survenant en dépit d'un traitement conventionnel avec facteur de remplacement.
- REMARQUE : l'incidence des inhibiteurs étant plus faible pour l'hémophilie B que pour l'hémophilie A, l'expérience et les éléments probants sont limités.
- REMARQUE : une telle recommandation met l'accent sur le diagnostic précoce des inhibiteurs pour éviter les saignements non contrôlés et les complications hémorragiques. La nécessité de procéder à des prélèvements sanguins fréquents s'explique par la morbidité potentielle en cas de saignements non contrôlés ou engageant le pronostic vital. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.2.6 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B recevant des concentrés de facteur de coagulation pendant plus de cinq jours consécutifs, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs dans les quatre semaines suivant la dernière injection. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.2.7 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B ne répondant pas à l'administration de concentrés de facteur de coagulation, ou dont la récupération ou la demi-vie du facteur est plus faible que prévu, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.2.8 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant une réaction allergique au traitement par facteur IX, notamment une réaction anaphylactique ou un syndrome néphrotique, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs afin de déterminer l'éventuelle présence d'un inhibiteur. **BC**

**RECOMMANDATION 8.2.9 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B sévère subissant une intervention chirurgicale, la FMH suggère un dépistage des inhibiteurs en préopératoire afin de déterminer la présence d'un inhibiteur. **BC**

### 8.3 | Hémophilie A et inhibiteurs du facteur VIII

#### Facteurs de risque génétiques et environnementaux

- La survenue d'inhibiteurs est plus fréquente chez les personnes atteintes d'hémophilie A sévère que chez celles atteintes de formes modérée ou mineure.
- Parmi les autres facteurs de risque de survenue d'inhibiteurs dans l'hémophilie A figurent les antécédents familiaux, l'ascendance noire africaine, l'ascendance hispanique, les variantes génétiques, comme le type de mutation et les gènes de régulation immunitaire polymorphes, ainsi que l'exposition à des facteurs de haute densité (par exemple, traitement intensif avec des concentrés de facteur de coagulation pour traiter de façon précoce un saignement grave, une hémorragie du système nerveux central, une intervention chirurgicale ou un traumatisme)<sup>6,9,10,12,14-20</sup> (voir tableau 8-2).
- Le type de traitement administré (à savoir, concentrés de facteur VIII plasmatiques avec ou sans facteur Willebrand ou concentrés de facteur VIII recombinants) peut influencer sur la survenue potentielle d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A ; toutefois, un tel phénomène n'est pas bien compris et reste source de controverse<sup>6,16,21</sup>.

#### Incidence des inhibiteurs

- L'incidence cumulée des anticorps inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A sans traitement antérieur

**TABLEAU 8-2** Facteurs de risque potentiel de survenue d'inhibiteurs

• Ethnicité <sup>9,10,15</sup>
• Antécédents familiaux <sup>9,10,15</sup>
• Génotype, gènes régulant le système immunitaire <sup>9,16,17,20,25</sup>
• Sévérité de l'hémophilie <sup>9,10,12,14,19,25</sup>
• Intensité d'administration des concentrés de facteur de coagulation <sup>9,12,14-16,18,20</sup>
• Type de concentré de facteur de coagulation <sup>6,16,21</sup>

- s'élève à environ 30 %<sup>16,22</sup>, dont 79 % surviennent au cours des 20 premières expositions au facteur et le reste, soit 21 %, au cours des 75 premières expositions<sup>22</sup>. Par exposition, on entend toute période de 24 heures au cours de laquelle un produit contenant du facteur VIII ou IX est administré<sup>61,22</sup>.
- Le taux d'incidence des inhibiteurs varie selon les études et peut être sous-estimé dans celles où les participants sont des patients sans traitement antérieur et où le suivi n'est pas effectué dans son intégralité<sup>6</sup>.
- Le taux d'incidence des inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie A mineure ou modérée varie entre 5 et 10 %, ce qui est inférieur à celui des patients atteints de la forme sévère. En règle générale, de tels inhibiteurs surviennent à un âge plus avancé et souvent après une exposition intensive au facteur VIII, par exemple dans le cadre d'une intervention chirurgicale ou en cas d'hémorragies graves<sup>12,23</sup>. Dans la plupart des cas, il s'agit d'inhibiteurs à faible répondeur ; les inhibiteurs à fort répondeur sont moins fréquents chez ces patients<sup>24</sup>.
- La plupart des cas d'hémophilie A mineure ou modérée s'expliquent par des mutations faux-sens, qui, en règle générale, sont associées à une faible incidence des inhibiteurs, à de rares exceptions près<sup>25</sup>.

#### Fardeau de la maladie

- Les enfants et les adultes présentant des inhibiteurs persistants du facteur VIII sont, en règle générale, hospitalisés plus fréquemment<sup>25</sup>. Ils suivent des traitements plus onéreux<sup>19</sup> et enregistrent des taux de mortalité supérieurs à ceux des personnes sans inhibiteurs<sup>26</sup>. Le développement de nouveaux traitements sans facteur de remplacement pourrait réduire le fardeau de la maladie dans l'avenir.
- Les manifestations hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A modérée ou mineure présentant des inhibiteurs correspondent principalement à des saignements muco-cutanés, urogénitaux et gastro-intestinaux, semblables aux symptômes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise (en raison des autoanticorps dirigés contre le facteur VIII)<sup>19</sup>. Par conséquent, le risque de complications graves, voire de décès, à la suite d'une hémorragie grave peut encore être important chez de tels patients. Le taux de mortalité parmi les personnes atteintes d'hémophilie A modérée ou mineure présentant des inhibiteurs est cinq fois plus important que chez les personnes sans inhibiteurs<sup>26</sup>.
- Malgré la disponibilité de traitements sans facteur de remplacement pour les patients atteints d'hémophilie présentant des inhibiteurs, il existe un consensus sur le

fait que les patients avec inhibiteurs doivent bénéficier, dans la mesure du possible, d'une induction de la tolérance immune afin d'éradiquer les inhibiteurs<sup>27</sup>.

- La disponibilité des traitements sans facteur de remplacement (par exemple, l'emicizumab) qui sont efficaces dans la prévention des hémorragies chez les patients ayant des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII a soulevé des questions visant à déterminer si de tels traitements devaient être utilisés avant, pendant ou après une induction de la tolérance immune, ou en lieu et place de celle-ci. La question n'est toutefois pas tranchée, dans la mesure où les données sont insuffisantes.

### Prise en charge des saignements

- La prise en charge des saignements chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs doit être réalisée en consultation avec un centre de traitement de l'hémophilie et par un personnel qualifié dans le traitement des inhibiteurs<sup>7,28</sup> (voir tableau 8-3).
- Le choix du traitement doit se faire en tenant compte du titrage des inhibiteurs, de la réponse clinique au produit, de la localisation et de la nature de l'hémorragie<sup>7,29</sup> et de la disponibilité du produit en fonction du pays.

#### RECOMMANDATION 8.3.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A avec des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII présentant une hémorragie aiguë, la FMH recommande que le traitement soit défini en fonction de la nature de l'inhibiteur, à savoir de type faible ou fort répondeur. **BC****

### Options thérapeutiques pour les patients présentant des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII

#### Traitement avec facteur de remplacement

- Pour les inhibiteurs à faible répondeur, le traitement avec facteur de remplacement est privilégié pour les saignements aigus, pour peu qu'il soit possible de mesurer les taux de facteur<sup>7,29,30</sup>. Il est nécessaire d'assurer un suivi de l'efficacité clinique, car des doses plus élevées peuvent être requises pour rétablir l'hémostase.
- En l'absence d'un algorithme de dosage rationnel et validé, c'est la formule suivante qui est utilisée pour estimer la quantité de facteur VIII nécessaire comme dose de charge pour neutraliser l'inhibiteur<sup>31</sup> :
  - poids corporel (kg) × 80 × [(1 – hématocrite) × titrage de l'anticorps (UB)].
- Une dose supplémentaire à la dose de charge de 50 UI/kg est ajoutée pour obtenir une activité mesurable du facteur VIII<sup>31</sup>.
- Le taux de facteur VIII doit être mesuré 15 minutes après l'administration complète du bolus et il convient de l'ajuster pour pouvoir atteindre le taux escompté, chaque patient réagissant différemment<sup>31</sup>.
- Pour les inhibiteurs à fort répondeur, il convient de traiter les saignements à l'aide d'un agent de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé) ou un facteur VIII d'origine porcine.

#### RECOMMANDATION 8.3.2 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs présentant des saignements aigus, la FMH recommande d'administrer des concentrés de facteur VIII pour ceux**

**TABLEAU 8-3** Traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs

Hémophilie A	Inhibiteurs à faible répondeur	Inhibiteurs à fort répondeur
Agent	• FVIII <sup>31,a</sup>	• rFVIIa ou aPCC <sup>33,40,47,b</sup> ou FVIII <sup>39,c</sup>
Surveillance	• Test de l'activité du FVIII (FVIII:C)	• Thromboélastographie ou test de génération de thrombine <sup>46,d</sup>

Abréviations : aPCC, concentré de complexe de prothrombine ; FVIII, facteur VIII ; FVIII:C, activité du FVIII ; rFVIIa, facteur VII activé recombinant.

<sup>a</sup>Nécessitera un dosage plus élevé, plus fréquent si la demi-vie est raccourcie.

<sup>b</sup>Chez les patients sous prophylaxie par emicizumab, il convient d'éviter le recours au concentré de complexe de prothrombine ou alors de l'utiliser avec prudence à des doses plus faibles en raison du risque de microangiopathie (mise en garde sur l'emballage). La prudence est également de mise en cas d'utilisation de facteur VII activé recombinant chez les patients traités par emicizumab présentant un risque de thrombose en raison du risque d'infarctus du myocarde ou d'embolie pulmonaire.

<sup>c</sup>Chez les patients avec inhibiteurs à fort répondeur présentant un titrage faible, il est possible d'envisager le recours au FVIII, en mettant en place une surveillance étroite de toute réponse anamnesticque.

<sup>d</sup>Le test de génération de thrombine ne constitue pas un suivi de pointe et n'est pas disponible dans la plupart des laboratoires, mais il est de plus en plus utilisé pour évaluer la réponse.

ayant des inhibiteurs à faible répondeur ou un agent de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé) pour ceux ayant un inhibiteur à fort répondeur.

- **REMARQUE : chez les personnes bénéficiant d'un traitement prophylactique sans facteur de remplacement (par exemple, l'emicizumab), la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique en cas d'association de ce dernier avec l'emicizumab.**
- **REMARQUE : chez les patients traités par emicizumab qui se voient administrer des concentrés de facteur VIII, la FMH recommande de pratiquer des dosages chromogéniques du FVIII avec un réactif d'origine bovine (trousse de réactif contenant du facteur X d'origine bovine) afin de mesurer l'activité du facteur VIII et le titrage des inhibiteurs.**
- **REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. **BC****
- Pour les patients présentant des inhibiteurs à fort répondeur dont les titrages ont chuté à un niveau indétectable ou faible, il est possible de recourir à un traitement avec facteur de remplacement à demi-vie standard pendant trois à cinq jours, à des doses plus fréquentes en raison de la demi-vie plus courte, jusqu'à ce qu'une réponse anamnestic survienne. Lorsque cette dernière se produit, le traitement par concentrés de facteur VIII n'est généralement plus efficace<sup>7,29</sup> et il est nécessaire de recourir à un traitement à l'aide d'un agent de contournement. Cela met en lumière la nécessité d'assurer une surveillance étroite du facteur VIII.
- Le traitement de substitution, l'emicizumab, est de plus en plus utilisé pour prévenir les hémorragies chez les patients avec inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII<sup>32,33</sup>. Cette molécule est efficace pour *prévenir* les saignements (prophylaxie) chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, mais n'est pas indiquée pour *traiter* les saignements. Les saignements intercurrents doivent donc être traités à l'aide de concentrés de facteur VIII (chez ceux dont l'inhibiteur est à faible répondeur) comme indiqué plus haut, ou à l'aide d'agents de contournement (pour ceux ayant un inhibiteur à fort répondeur) comme

indiqué plus bas. Les agents de contournement sont divisés en deux catégories : le facteur VII activé recombinant et le concentré de complexe de prothrombine activé. Tous deux ont démontré leur efficacité dans le cadre d'une prophylaxie<sup>34,35</sup> ou du traitement des saignements.

#### *Agents hémostatiques de contournement conventionnels*

- Le traitement par agents de contournement consiste généralement en une dose de concentré de complexe de prothrombine activé ou deux doses de facteur VII activé recombinant. L'efficacité des deux doses de facteur VII activé recombinant (90 à 270 µg/kg) est comparable à une dose de concentré de complexe de prothrombine activé (75 à 85 UI/kg) pour traiter les saignements articulaires<sup>36</sup>. Il convient toutefois de noter que certains patients sont susceptibles de répondre à un traitement plutôt qu'à l'autre, ce qui souligne la nécessité de personnaliser le traitement<sup>30,36</sup> (voir tableau 8-3).
- Toutefois, si l'hémostase n'est pas satisfaisante avec le facteur VII activé recombinant ou le concentré de complexe de prothrombine activé en traitement unique, il est possible d'alterner les deux agents toutes les six heures<sup>37,38</sup> (voir tableau 8-4).
- Le traitement séquentiel ou par association d'agents de contournement ne doit être mis en place que dans le cadre d'un centre de traitement de l'hémophilie ayant une grande expérience dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs ; il est nécessaire d'assurer une surveillance étroite de tout signe de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée.
- On estime que le concentré de complexe de prothrombine activé peut entraîner une réponse anamnestic dans environ 30 % des patients avec des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII en raison de la présence du facteur VIII dans le concentré de complexe de prothrombine activé<sup>39</sup>.
- Bien que le facteur VII activé recombinant ou le concentré de complexe de prothrombine activé puisse être utilisé pour traiter des saignements aussi bien chez les patients atteints d'hémophilie A que d'hémophilie B avec inhibiteurs, le recours au concentré de complexe de prothrombine activé, qui contient du facteur IX, pour les personnes ayant des inhibiteurs dirigés contre le facteur IX manifestant une réaction anaphylactique au facteur IX a suscité une certaine inquiétude. Cette question ne se pose toutefois pas pour les patients ayant des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII.
- **Attention :** une thrombose ou une microangiopathie thrombotique peut survenir chez les patients traités par

emicizumab qui se voient administrer également du concentré de complexe de prothrombine activé<sup>33,40</sup>. Il convient donc d'éviter l'administration de concentré de complexe de prothrombine activé chez les patients traités par emicizumab, sauf si les patients ne répondent pas favorablement au facteur VII activé recombinant ou lorsque le facteur VII activé recombinant n'est pas disponible, et en n'administrant le concentré de complexe de prothrombine activé qu'à une dose inférieure à 50 UI/kg, sans dépasser 100 UI/kg par jour.

#### RECOMMANDATION 8.3.3 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur à faible répondeur présentant une hémorragie aiguë, la FMH recommande d'utiliser un produit contenant du facteur VIII ou, si la réponse hémostatique est insuffisante, d'administrer du facteur VII activé recombinant ou du concentré de complexe de prothrombine activé. Pour ceux traités par emicizumab présentant une hémorragie aiguë, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique.**
- **REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire.**

**TABLEAU 8-4** Traitement séquentiel alternant les agents de contournement de facteur VII activé recombinant et de concentré de complexe de prothrombine activé<sup>37</sup>

6 h	90 µg/kg rFVIIa
9 h	50 U/kg aPCC
12 h	90 µg/kg rFVIIa
15 h	50 U/kg aPCC
18 h	90 µg/kg rFVIIa
21 h	50 U/kg aPCC
0 h	90 µg/kg rFVIIa
3 h	50 U/kg aPCC
6 h	90 µg/kg rFVIIa

Abréviations : aPCC, concentré de complexe de prothrombine activé ; rFVIIa, facteur VII activé recombinant.

- **REMARQUE : la FMH recommande de pratiquer des dosages chromogéniques avec un réactif contenant du facteur VIII d'origine bovine (trousse de réactif contenant du facteur X d'origine bovine) afin de mesurer l'activité du facteur VIII et le titrage des inhibiteurs. **BC****

#### RECOMMANDATION 8.3.4 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs à fort répondeur dirigés contre le facteur VIII traités par emicizumab et présentant un saignement aigu, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique.**
- **REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire.**
- **REMARQUE : la FMH recommande de pratiquer des dosages chromogéniques avec un réactif contenant du facteur VIII d'origine bovine (trousse de réactif contenant du facteur X d'origine bovine) afin de mesurer l'activité du facteur VIII et le titrage des inhibiteurs. **BC****

#### Emicizumab

- Le traitement de substitution, l'emicizumab, est un anticorps monoclonal bispécifique qui imite le facteur VIII. Il a été autorisé pour la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A avec et sans inhibiteurs. Les patients traités par emicizumab présentant des saignements intercurrents ont besoin d'un traitement ponctuel à l'aide de concentrés de facteur VIII ou d'agents hémostatiques de contournement, comme indiqué plus haut.
- Plusieurs essais cliniques de phase 3 et l'expérience accumulée depuis la commercialisation de l'emicizumab ont montré que la molécule permet une prophylaxie efficace chez les adultes et les enfants avec inhibiteurs<sup>33,41-43</sup>. L'emicizumab étant injecté par voie sous-cutanée toutes les une, deux ou quatre semaines, le fardeau de la prophylaxie est bien moins lourd qu'avec des agents de contournement. L'emicizumab réduit la morbidité, les complications, le temps d'hospitalisation et est avantageux sur le plan économique<sup>41</sup>.
- Le dosage de la prophylaxie par emicizumab consiste en une période d'induction de 3,0 mg/kg/semaine sur

quatre semaines par injection sous-cutanée. Ces doses de charge sont suivies par des injections de 1,5 mg/kg/semaine, de 3 mg/kg toutes les deux semaines ou de 6 mg/kg toutes les quatre semaines<sup>41-44</sup>.

- L'emicizumab interférant avec le dosage de l'activité du facteur VIII, il est nécessaire d'utiliser un dosage chromogénique bien particulier avec des réactifs d'origine bovine afin de détecter les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII<sup>45,46</sup>.

#### **RECOMMANDATION 8.3.5 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab, la FMH recommande d'utiliser des dosages chromogéniques avec des réactifs d'origine bovine (trousse de réactif contenant du facteur X d'origine bovine) afin de mesurer le titrage des inhibiteurs. **BC**
- Il est conseillé de surveiller attentivement la réponse clinique à l'emicizumab et de procéder à une évaluation du titrage des inhibiteurs en laboratoire à l'aide d'un dosage chromogénique avec des réactifs d'origine bovine utilisant la méthode Bethesda.
- La prudence est de mise en cas d'utilisation de facteur VII activé recombinant chez les patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique ou inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire<sup>47</sup>.

#### **RECOMMANDATION 8.3.6 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab, la FMH recommande une surveillance clinique étroite des risques de thrombose, d'effets indésirables et de microangiopathie thrombotique.
- REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.3.7 :**

- L'emicizumab étant indiqué pour prévenir et non pas traiter les saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, la FMH recommande un

traitement avec facteur de remplacement pour prendre en charge les hémorragies sévères. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.3.8 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab présentant un saignement aigu, la FMH recommande un traitement avec facteur de remplacement contenant du facteur VIII pour les personnes ayant des inhibiteurs à faible répondeur ; la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique pour les personnes ayant des inhibiteurs à fort répondeur.
- REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.3.9 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab présentant un saignement aigu, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique.
- REMARQUE : la FMH suggère de se reporter à l'encadré noir de mise en garde concernant l'emicizumab et de rester vigilant à mesure que de nouveaux éléments probants sont recueillis.
- REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. Les risques thrombotiques peuvent durer jusqu'à six mois, à savoir la durée pendant laquelle la concentration plasmatique de l'emicizumab peut persister. **BC**

#### *Traitements en cours d'essai clinique*

- Un facteur VII activé à demi-vie prolongée pourrait jouer un rôle conséquent dans la prise en charge des hémorragies

chez les patients avec inhibiteurs, mais les études en sont encore au stade des essais *in vitro* et des phases préliminaires des essais cliniques<sup>48,49</sup>.

- Des traitements sans facteur de coagulation, comme le fitusiran, un agent fondé sur l'interférence ARN qui cible l'antithrombine (siRNA-AT3)<sup>50</sup>, et les inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (anti-TFPI)<sup>51</sup>, font l'objet d'essais cliniques pour la prévention des hémorragies chez les patients avec inhibiteurs. Ces alternatives thérapeutiques ne sont pas prévues pour le traitement ponctuel des hémorragies.

### Chirurgie et procédures invasives

- Avant toute intervention chirurgicale et procédure invasive, il est conseillé de vérifier la présence d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie, quel que soit le degré de sévérité. En cas d'inhibiteurs, il est nécessaire d'adopter des précautions particulières avant l'intervention : taux de facteur, traitement par agents de contournement, et il faut déterminer et planifier à l'avance le protocole de suivi.
- Il est nécessaire d'assurer une surveillance étroite de la réponse clinique au traitement par agents de contournement, en particulier pour veiller à la sécurité du patient, à savoir pour éviter une thrombose ou une coagulopathie de consommation.
- Une fois l'hémostase rétablie et stabilisée selon le protocole requis pendant trois à cinq jours, ces agents peuvent être progressivement diminués sur une période de une à trois semaines. Toutefois, il est admis que le dosage et le calendrier de réduction progressive des doses doivent être adaptés à chaque patient, dans la mesure où la réponse au traitement par agents de contournement varie d'un individu à l'autre.
- En cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive, pour laquelle la clairance doit être calculée chaque jour et la dose ajustée en conséquence, l'administration continue en ajustant la dose peut être une autre alternative<sup>52</sup>.
- Le traitement séquentiel ou par association d'agents de contournement doit être envisagé chez les patients ne répondant pas de façon satisfaisante à un agent de contournement. Il a été démontré que l'efficacité d'un traitement séquentiel (à savoir, en alternant toutes les trois heures du facteur VII activé recombinant et du concentré de complexe de prothrombine activé) est plus importante qu'en utilisant un seul agent de contournement, et une telle approche permet de réduire la dose quotidienne totale de concentré de complexe de prothrombine activé<sup>437,38</sup>, ce qui peut réduire le risque thrombotique. Le traitement séquentiel ne doit être mis en place que dans le cadre d'un

centre de traitement ayant une grande expérience dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs, avec une surveillance étroite de la thrombose et de la coagulation intravasculaire disséminée (voir tableau 8-4).

#### RECOMMANDATION 8.3.10 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs à faible répondeur subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive, la FMH suggère d'administrer des doses plus importantes de facteur VIII de façon plus fréquente que d'habitude en raison de la courte demi-vie du facteur VIII.**
- **REMARQUE : la FMH reconnaît également que l'administration continue de facteur VIII à dose ajustée constitue une option thérapeutique. **BC****

#### RECOMMANDATION 8.3.11 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs à fort répondeur subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive, la FMH recommande un traitement par agents de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé) sous l'égide du clinicien. En cas d'échec du traitement avec un seul agent de contournement, le traitement séquentiel, à savoir l'alternance de facteur VII activé recombinant et de concentré de complexe de prothrombine activé, constitue une autre alternative thérapeutique. La FMH recommande également une surveillance clinique étroite de tout signe de thrombose. **BC****

#### RECOMMANDATION 8.3.12 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive majeure, la FMH recommande d'administrer des concentrés de facteur VIII pour ceux ayant des inhibiteurs à faible répondeur. Pour ceux ayant des inhibiteurs à fort répondeur, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé en raison du risque de microangiopathie thrombotique. La FMH n'émet aucune recommandation sur une dose, une fréquence ou une durée spécifiques, faute de données suffisantes.**
- **REMARQUE : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie**

veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. **BC**

#### RECOMMANDATION 8.3.13 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive mineure, la FMH recommande d'administrer un traitement à faible dose ou sans facteur de remplacement.
- **REMARQUE** : la prudence est de rigueur en cas de recours au facteur VII activé recombinant chez des patients traités par emicizumab présentant des facteurs de risque de thrombose (par exemple, thromboembolie veineuse antérieure, obésité, tabagisme, infection chronique, inflammation) en raison du risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. **BC**

#### RECOMMANDATION 8.3.14 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par emicizumab subissant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive majeure, la FMH recommande une surveillance clinique étroite de la thrombose, de la coagulopathie de consommation ou de la microangiopathie thrombotique. **BC**

#### RECOMMANDATION 8.3.15 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs traités par agents de contournement, la FMH recommande d'assurer une surveillance clinique et d'envisager une surveillance en laboratoire avec un test de génération de thrombine et d'autres tests de coagulation, mais il est nécessaire de recueillir d'autres données pour pouvoir recommander cette dernière option. **BC**

#### Induction de la tolérance immune

- L'induction de la tolérance immune (ITI) est un traitement visant à éradiquer les inhibiteurs et dont le taux de réussite varie entre 70 et 80 % chez les patients atteints d'hémophilie A sévère<sup>53-55</sup>.
- La réponse à l'induction de la tolérance immune est moins favorable chez les patients atteints d'hémophilie A mineure ou modérée<sup>7,17</sup>.

#### RECOMMANDATION 8.3.16 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A qui développent des inhibiteurs persistants à faible répondeur, la FMH suggère d'envisager la mise en œuvre de l'induction de la tolérance immune. **BC**
- Par réussite de l'induction de la tolérance immune, on entend le fait d'obtenir un titrage négatif persistant par la méthode Bethesda, ainsi que des données pharmacocinétiques normales, notamment une récupération de facteur > 66 % et une demi-vie > 6 heures pour les concentrés de facteur VIII à demi-vie standard. Une fois l'induction de la tolérance immune réussie, il est possible d'initier ou de reprendre une prophylaxie avec du facteur VIII.
- Il existe un consensus général pour déterminer que l'échec d'une induction de la tolérance immune est l'incapacité d'obtenir une tolérance satisfaisante dans les deux ou trois ans suivant le début de l'induction de la tolérance immune<sup>27</sup>.

#### RECOMMANDATION 8.3.17 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A avec des inhibiteurs persistants pour lesquels l'induction de la tolérance immune a échoué ou qui ne l'ont jamais entreprise, la FMH recommande la prophylaxie par emicizumab plutôt que par agents de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé), dans la mesure où l'emicizumab est plus efficace dans la prévention des saignements et plus facile à administrer, puisqu'il est injecté sur une base hebdomadaire par voie sous-cutanée. **BC**
- La détermination du moment opportun pour initier une induction de la tolérance immune a été longtemps débattue. Les données figurant dans les registres des années 1990 et 2000 ont montré que l'induction de la tolérance immune donne de meilleurs résultats lorsqu'elle est démarrée chez des patients avec des inhibiteurs à faible répondeur (< 10 UB). Les cliniciens ont donc adopté une politique consistant à attendre que le titrage de l'inhibiteur soit < 10 UB avant d'initier l'induction ; toutefois, plus récemment, des cliniciens ont commencé à initier l'induction dès le dépistage de l'inhibiteur, quel que soit le titrage, avec une réponse satisfaisante<sup>56</sup>.
- Le traitement optimal (produit ou dose) pour l'induction de la tolérance immune reste à définir. Dans l'essai I-ITI (*International ITI*), aucune différence d'efficacité n'a été constatée entre un protocole à dose et à fréquence faibles (50 UI/kg de facteur VIII, trois fois par semaine) et un protocole à dose et à fréquence élevées (200 UI/kg par jour),

mais il a fallu plus de temps avec la première alternative thérapeutique pour obtenir une tolérance immune et entre-temps d'autres saignements sont survenus, notamment dans les trois à six premiers mois de l'induction de la tolérance immune. C'est la raison pour laquelle l'essai a été interrompu prématurément<sup>57</sup>, les cliniciens privilégiant dès lors le protocole à dose et à fréquence élevées.

- Lorsque le patient est sous induction de la tolérance immune et qu'il présente des saignements fréquents, il est possible de mettre en œuvre une prophylaxie par agents de contournement (facteur VII activé recombinant, concentré de complexe de prothrombine activé) ou par emicizumab. La prophylaxie par emicizumab est corrélée à une réduction des saignements nettement plus importante qu'avec une prophylaxie par agents de contournement<sup>33</sup>.
- Il est peut-être possible de retarder ou d'éviter le recours à l'induction de la tolérance immune grâce à la prophylaxie par emicizumab, étant donné les très faibles taux de saignements observés avec cette molécule, mais la question n'est pas tranchée et les données sont rares (voir « Options thérapeutiques pour les patients présentant des inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII – Emicizumab », plus haut).
- Il existe peu de données sur l'utilisation des traitements avec facteur à demi-vie prolongée ou des traitements sans facteur de remplacement dans le cadre de l'induction de la tolérance immune. Les données préliminaires d'une petite série de cas et d'études d'observation ont montré que les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée sont efficaces chez certains patients avec inhibiteurs, y compris ceux ayant des inhibiteurs à fort répondeur et ceux pour lesquels l'induction de la tolérance immune avec des concentrés à demi-vie standard a échoué ou qui n'ont jamais bénéficié d'un tel traitement, et peuvent réduire la durée de l'induction<sup>17,59,60</sup>. Les données issues d'une petite série de cas indiquent que l'administration de facteur VIII à une dose de 100 UI/kg à raison de trois fois par semaine, associée à une prophylaxie par emicizumab, est sûre et associée à une réduction du titrage des inhibiteurs<sup>61</sup>. Il est nécessaire de mener des études randomisées de plus grande envergure pour confirmer de tels résultats.
- Dans la mesure où l'induction de la tolérance immune nécessite de fréquentes injections (jusqu'à une fois par jour), il faut généralement disposer d'un bon accès veineux. Chez les jeunes enfants dont les veines sont fines et/ou l'accès veineux est difficile, il est souvent nécessaire de poser un dispositif d'accès veineux central. Toutefois, le recours à un dispositif d'accès veineux central est corrélé à des complications, comme une infection et/ou une thrombose. C'est la raison pour laquelle l'emicizumab, qui

est administré par voie sous-cutanée et ne nécessite aucun accès veineux, est considéré comme une option plus simple que l'habituelle induction de la tolérance immune et peut permettre une réduction de la dose/fréquence des injections de concentrés de facteur VIII lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'une induction ou en lieu et place de celle-ci, mais cela n'a pas été démontré. Le débat reste posé, car il n'existe aucune donnée relative au risque d'inhibiteur en cas de traitement ponctuel par concentrés de facteur de coagulation pour traiter des saignements intercurrents alors que le patient est sous prophylaxie par emicizumab.

- On ignore si le traitement par emicizumab doit être démarré avant, pendant ou après une induction de la tolérance immune, ou en lieu et place de celle-ci<sup>62</sup>, et, pour répondre à cette question, il convient d'entreprendre des essais cliniques. Dans la mesure où l'emicizumab diffère biochimiquement du facteur VIII, de nombreuses questions restent en suspens en ce qui concerne les répercussions à long terme de la pathologie articulaire, l'immunogénicité et le rapport coût-efficacité chez les patients sans inhibiteurs.
- Bien que le recours à des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs ait suscité un certain intérêt, il convient encore de définir le rôle de tels agents, et, dans la mesure où il n'existe aucun consensus à ce sujet dans la prise en charge des patients avec inhibiteurs, il est nécessaire de conduire des essais cliniques en la matière.

### Prophylaxie par facteur VIII après induction de la tolérance immune

- Après la réussite de l'induction de la tolérance immune chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs, il est possible de mettre en œuvre une prophylaxie par facteur VIII avec une surveillance étroite de la réponse clinique.
- Un seul concentré de facteur VIII à demi-vie prolongée a été évalué pour son potentiel tolérogène dans la prévention de la formation d'inhibiteurs et dans l'induction de la tolérance immune. À ce jour, les données relatives à l'incidence des traitements avec des concentrés à demi-vie prolongée sont limitées<sup>58,60,63</sup>.

### Changement de produit

- Bien qu'il existe une controverse concernant l'apparition d'inhibiteurs chez les patients ayant changé de concentrés de facteur de coagulation, avec quelques cas signalés, les données figurant dans des études de grande envergure indiquent qu'il n'existe aucun élément probant pour

démontrer une quelconque augmentation du risque de survenue d'inhibiteurs<sup>64-66</sup>.

#### RECOMMANDATION 8.3.18 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A qui changent de type ou de marque de facteur, la FMH ne formule aucune préférence sur le choix du traitement, car les éléments probants disponibles actuellement indiquent que le changement de produit n'augmente pas le risque de développer des inhibiteurs.
- REMARQUE : la FMH encourage le choix d'un produit en fonction des avantages potentiels, comme la facilité d'administration, la sécurité, l'efficacité et les préférences personnelles.
- REMARQUE : la FMH soutient la collecte de données prospectives sur la formation d'inhibiteurs par produit, notamment avant et après le changement de produit. **BC**

#### RECOMMANDATION 8.3.19 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A sévère avec inhibiteurs, la FMH recommande d'utiliser de l'émicizumab plutôt qu'une prophylaxie par agents de contournement afin de réduire les épisodes hémorragiques, dans la mesure où l'émicizumab semble avoir des résultats plus satisfaisants que la prophylaxie par agents de contournement. **BC**

## 8.4 | Hémophilie B et inhibiteurs du facteur IX

### Facteurs de risque génétiques et environnementaux

- Les inhibiteurs dirigés contre le facteur IX sont presque exclusivement observés chez les patients atteints de la forme sévère de l'hémophilie B et très rarement dans les formes plus légères<sup>67</sup>.
- La survenue d'inhibiteurs est rare chez les patients atteints d'hémophilie B sévère et se produit le plus souvent chez ceux présentant des variantes nulles, qui ne produisent aucun facteur de coagulation endogène, dans la plupart des cas, en raison d'une délétion de grande taille, d'une variante avec décalage du cadre de lecture ou d'une mutation non-sens<sup>67,68</sup>. S'agissant de l'hémophilie B, aucune prédilection ancestrale n'a été démontrée pour le développement d'inhibiteurs.
- Il ne semble pas que la survenue d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie B soit liée à un type de

concentré de facteur IX en particulier et les signalements proviennent aussi bien de patients traités par concentrés de facteur IX plasmatiques que recombinants.

### Incidence des inhibiteurs

- La survenue d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie B est peu fréquente, avec une incidence cumulée maximale de 5 %<sup>69,70</sup>.
- Le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur IX est considéré comme la complication la plus grave chez les patients atteints d'hémophilie B<sup>9</sup>, en raison non seulement de l'absence de réponse au traitement par facteur IX, mais aussi des risques associés d'anaphylaxie et de syndrome néphrotique<sup>67</sup>.
- S'agissant de l'hémophilie B, le dépistage des inhibiteurs est semblable à celui de l'hémophilie A, la plupart des inhibiteurs apparaissant après un nombre médian d'expositions variant entre 9 et 11, et avant 20 expositions, et ce, généralement avant l'âge de deux ans<sup>18</sup>.
- Les stratégies thérapeutiques pour lutter contre les inhibiteurs du facteur IX sont semblables à celles pour les inhibiteurs du facteur VIII ; elles visent plus particulièrement à contrôler l'hémostase et à éradiquer les inhibiteurs.
- Compte tenu de la sévérité des complications, il est recommandé que les patients atteints d'hémophilie B fassent l'objet d'une surveillance étroite et qu'un test de dépistage des inhibiteurs soit réalisé tous les 6 à 12 mois suivant le début du traitement par concentrés de facteur de coagulation, puis chaque année par la suite.

### Fardeau de la maladie

#### Réaction anaphylactique au facteur IX

- Le développement d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie B est globalement associé à un fardeau semblable à celui de l'hémophilie A, mais peut également être associé à une réaction allergique aux concentrés de facteur IX. L'anaphylaxie se produit chez 50 % des patients atteints d'hémophilie B qui présentent des inhibiteurs<sup>20</sup> et, plus fréquemment, chez ceux présentant des mutations nulles. De telles réactions peuvent constituer un symptôme avant-coureur de la survenue d'inhibiteurs<sup>67</sup>.
- Les patients atteints d'hémophilie B sévère nouvellement diagnostiqués, notamment ceux ayant des antécédents familiaux d'hémophilie B sévère avec inhibiteurs et/ou présentant des variantes génétiques prédisposant au développement d'inhibiteurs, doivent être traités dans une clinique ou un hôpital capable de prendre en charge des

réactions allergiques sévères lors des 10 à 20 premières expositions aux concentrés de facteur IX, et équipé d'un dispositif d'urgence pour traiter l'anaphylaxie<sup>67</sup>. Les réactions anaphylactiques peuvent survenir plus tard, mais elles sont moins sévères généralement<sup>20,71</sup>.

#### **RECOMMANDATION 8.4.1 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B présentant une réaction anaphylactique au traitement par facteur IX, la FMH recommande de vérifier la présence d'un inhibiteur dirigé contre le facteur IX, dans la mesure où une réaction allergique peut être le premier symptôme de la survenue d'un inhibiteur. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.4.2 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant des antécédents familiaux d'inhibiteurs ou des facteurs de risque de survenue d'un inhibiteur, la FMH recommande de surveiller étroitement les premières injections dans un cadre clinique ou hospitalier en mesure de gérer toute réaction allergique sévère. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.4.3 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B ayant une réaction anaphylactique au traitement par facteur IX, la FMH recommande le dépistage d'un syndrome néphrotique, dans la mesure où il est plus fréquent chez les patients avec inhibiteurs dirigés contre le facteur IX ayant une réaction allergique au facteur IX. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.4.4 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs faisant une réaction allergique/anaphylactique au traitement par facteur IX, la FMH recommande d'administrer du facteur VII activé recombinant en cas d'hémorragie aiguë, mais s'oppose à toute utilisation de concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où il contient du facteur IX susceptible d'aggraver la réaction allergique.
- **REMARQUE :** pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs faisant une réaction allergique au traitement par facteur IX, la FMH indique que les données sont encore insuffisantes pour recommander une désensibilisation par administration répétée de faibles doses de facteur IX, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, et reconnaît que dans certains cas, cette approche peut aggraver la réaction allergique ou provoquer une réaction anaphylactique. En cas de désensibilisation par administration de facteur IX, la prudence s'impose et

il convient de confier la surveillance étroite du patient à des experts en la matière. **BC**

#### **RECOMMANDATION 8.4.5 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs faisant une réaction anaphylactique au traitement par facteur IX, la FMH recommande la mise en œuvre d'un traitement par agents de contournement à l'aide de facteur VII activé recombinant, plutôt que par concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où ce dernier contient du facteur IX susceptible de provoquer ou d'aggraver la réaction allergique. **BC**

#### **Prise en charge des saignements**

- La prise en charge des saignements chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs doit être réalisée en consultation avec un centre de traitement de l'hémophilie et par un personnel qualifié dans le traitement des inhibiteurs<sup>7,28</sup>.
- Le traitement des saignements chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs doit être individualisé<sup>67</sup>. Le choix du traitement doit se faire en tenant compte du titrage des inhibiteurs, de la réponse clinique au produit, de la localisation et de la nature de l'hémorragie<sup>7,29</sup> et de la disponibilité du produit en fonction du pays.

#### **RECOMMANDATION 8.4.6 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs présentant une hémorragie aiguë, la FMH recommande que le traitement soit défini en fonction de la nature de l'inhibiteur, à savoir de type faible ou fort répondeur, ainsi que des antécédents allergiques. **BC**

#### **Options thérapeutiques pour les patients présentant des inhibiteurs dirigés contre le facteur IX**

##### *Traitement avec facteur de remplacement*

- Pour ceux ayant un inhibiteur à faible répondeur, il est possible de mettre en œuvre un traitement par concentrés de facteur IX si les inhibiteurs sont suffisamment neutralisés pour contrôler les saignements. Des réactions allergiques et anaphylactiques survenant chez 50 % des patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs<sup>20</sup>, il est indispensable de procéder à une surveillance étroite.

#### **RECOMMANDATION 8.4.7 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs dirigés contre le facteur IX à faible répondeur, la FMH

**recommande d'administrer un traitement contenant du facteur IX afin de traiter les saignements aigus, à condition qu'il n'y ait aucune réaction allergique au facteur IX. **BC****

- Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs à fort répondeur ou ceux avec inhibiteurs à faible répondeur présentant une réaction allergique ou anaphylactique, il est possible d'avoir recours à un agent de contournement, à savoir du facteur VII activé recombinant, pour contrôler les saignements. Le concentré de complexe de prothrombine activé contenant du facteur IX, il peut provoquer ou aggraver une réaction allergique ou anaphylactique ; c'est la raison pour laquelle il convient d'éviter le recours au concentré de complexe de prothrombine activé chez les patients atteints d'hémophilie B. Toutefois, en l'absence d'une telle réaction, le concentré de complexe de prothrombine activé est tout aussi efficace pour contrôler les saignements aigus<sup>27</sup>.

#### **RECOMMANDATION 8.4.8 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs à fort répondeur, la FMH privilégie le recours au facteur VII activé recombinant plutôt qu'au concentré de complexe de prothrombine activé pour traiter des saignements aigus, dans la mesure où le concentré de complexe de prothrombine activé contient du facteur IX et peut provoquer une réaction allergique. **BC****

#### *Agents hémostatiques de contournement conventionnels*

- Les agents hémostatiques alternatifs visant à prévenir des saignements spontanés ou post-traumatiques (prophylaxie) chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs comprennent le facteur VII activé recombinant ou, en l'absence de réaction allergique/anaphylactique au facteur IX, le concentré de complexe de prothrombine activé<sup>34,47,60,72,73</sup>.
- La prophylaxie par agents de contournement chez les patients avec inhibiteurs n'est pas aussi efficace ni aussi pratique que la prophylaxie par facteur de remplacement conventionnelle chez les patients sans inhibiteurs<sup>72</sup>.
- Le traitement par agents de contournement, plus précisément par facteur VII activé recombinant, constitue l'approche standard. En règle générale, le concentré de complexe de prothrombine activé peut augmenter le risque de réaction anaphylactique en raison de la présence de facteur IX dans le produit et doit être évité chez les personnes atteintes d'hémophilie B avec inhibiteurs (voir

plus haut). Les deux agents sont efficaces pour traiter 90 % des saignements musculo-squelettiques et peuvent être utilisés dans le cadre d'une prophylaxie à long terme comme à court terme<sup>34,72</sup> (voir tableau 8-5).

- Dans la mesure où il n'existe aucun test de laboratoire fiable pour assurer le suivi d'un traitement par agents de contournement, il est conseillé de surveiller attentivement les taux d'hémoglobine, le volume de sang perdu, la cicatrisation des lésions et la réponse clinique au traitement, et notamment de collecter les résultats rapportés par le patient et ses commentaires.

#### **RECOMMANDATION 8.4.9 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs traités par agents de contournement, la FMH recommande d'assurer une surveillance clinique et d'envisager une surveillance en laboratoire avec un test de génération de thrombine et d'autres tests de coagulation, mais il est nécessaire de recueillir d'autres données pour pouvoir recommander cette dernière option. **BC****

#### *Traitements en cours d'essai clinique*

- Des traitements sans facteur de remplacement, comme le fitusiran (siRNA-AT3)<sup>50</sup> et les inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (anti-TFPI)<sup>51,74</sup>, font l'objet d'essais cliniques pour prévenir les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs. De tels traitements proposent une voie d'administration moins invasive et/ou une réduction du nombre d'injections et, s'ils s'avèrent sûrs et efficaces, obtiendront une autorisation de mise sur le marché.
- Un facteur VII activé recombinant à demi-vie prolongée avec hémostase *in vitro*<sup>48</sup> est actuellement en phase préliminaire d'essais cliniques pour prévenir les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs<sup>49</sup>. Un tel traitement peut diminuer la fréquence des injections et, s'il s'avère sûr et efficace, obtiendra une autorisation de mise sur le marché<sup>49</sup>.

#### **Induction de la tolérance immune**

- Compte tenu de la faible prévalence des inhibiteurs dans l'hémophilie B, les données relatives à l'induction de la tolérance immune sont limitées. Les principes thérapeutiques sont semblables à ceux de l'hémophilie A, mais le taux de réussite est plus faible, surtout chez les patients ayant une réaction allergique au facteur IX. Ces derniers peuvent faire l'objet d'une désensibilisation avant toute tentative d'induction, bien que peu de données existent sur l'efficacité ou la sécurité d'une telle approche.

**TABLEAU 8-5** Traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs

Hémophilie B	Inhibiteurs à faible répondeur	Inhibiteurs à fort répondeur
Agent	• FIX <sup>20,a</sup>	• rFVIIa ou aPCC <sup>27,b</sup>
Surveillance	• Test de l'activité du FIX (FIX:C)	• Thromboélastographie ou test de génération de thrombine <sup>46,c</sup>

Abréviations : aPCC, concentré de complexe de prothrombine activé ; FIX, facteur IX ; FIX:C, activité du FIX ; rFVIIa, facteur VII activé recombinant.

<sup>a</sup>Nécessitera un dosage plus élevé, plus fréquent si la demi-vie est raccourcie.

<sup>b</sup>Chez les patients ayant des inhibiteurs dirigés contre le FIX, il existe un risque élevé de réaction allergique et de syndrome néphrotique aux produits contenant du FIX, par exemple du concentré de complexe de prothrombine activé, et la prudence s'impose ; toutefois, pour les patients présentant une réaction allergique ou un syndrome néphrotique avec des produits contenant du FIX, il convient d'éviter d'utiliser du concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où il contient du FIX.

<sup>c</sup>Le test de génération de thrombine ne constitue pas un suivi de pointe et n'est pas disponible dans la plupart des laboratoires, mais il est de plus en plus utilisé pour évaluer la réponse.

- Les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs ayant présenté des réactions allergiques sévères au facteur IX peuvent développer un syndrome néphrotique qui peut être irréversible. Chez certains patients traités par induction de la tolérance immune, un syndrome néphrotique peut survenir ; il convient d'assurer une surveillance étroite, même après la fin du protocole d'induction, dans la mesure où le syndrome néphrotique peut persister.
  - Il existe peu de données sur le bon moment pour initier une induction de la tolérance immune chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs ; toutefois, certains ont initié une induction à forte dose/fréquence de facteur IX jusqu'à obtention de la tolérance, à savoir un titrage d'inhibiteur négatif de façon persistante, ainsi qu'une récupération et une demi-vie de retour à la normale. Cependant, aucun élément probant ne vient étayer cette approche qui est fondée sur la prise en charge des inhibiteurs pour l'hémophilie A. Il est important d'assurer une surveillance clinique et en laboratoire, notamment de toute réaction allergique ou d'un syndrome néphrotique.
  - On sait peu de choses sur le rôle des agents immunosuppresseurs chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs, faute de données disponibles ; il n'existe donc aucun consensus sur la pertinence d'une telle utilisation chez cette population de patients.
- **REMARQUE : chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs ayant entrepris une induction de la tolérance immune, il convient de mettre en œuvre, à l'instar des recommandations pour l'hémophilie A, un traitement avec facteur de remplacement à forte dose, en envisageant le recours à l'immunosuppression. Il est important de noter que le risque de syndrome néphrotique peut augmenter par le recours à une induction de la tolérance immune à forte dose. **BC****

#### Prophylaxie par facteur IX après induction de la tolérance immune

- Après la réussite de l'induction de la tolérance immune chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs (définie par le retour persistant à un titrage négatif des inhibiteurs), il est conseillé de mettre en œuvre une prophylaxie par facteur IX avec une surveillance étroite de la réponse clinique<sup>7</sup>.

#### Chirurgie et procédures invasives

- Avant toute intervention chirurgicale et procédure invasive, il est conseillé de vérifier la présence d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie B. Des précautions particulières, comme indiqué plus haut dans la section « Prise en charge des saignements », doivent être prises chez les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs, y compris la surveillance d'une réaction allergique et d'un syndrome néphrotique.
- Pour ceux ayant un inhibiteur à faible répondeur, il est possible d'envisager un traitement conventionnel par concentré de facteur IX, à condition d'atteindre des taux de facteur satisfaisants. Pour ceux ayant un inhibiteur à fort répondeur ou avec des antécédents de réactions allergiques

#### RECOMMANDATION 8.4.10 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs, la FMH n'est pas en mesure d'émettre une quelconque recommandation sur l'induction de la tolérance immune, dans la mesure où l'expérience relative à l'induction de la tolérance immune pour l'hémophilie B est limitée.**

aux concentrés de facteur IX, il est conseillé de mettre en œuvre un traitement par agents de contournement, à savoir par facteur VII activé recombinant, en tenant compte du fait qu'en cas de recours au concentré de complexe de prothrombine activé, il existe un risque de provoquer une réaction allergique ou d'aggraver une telle réaction chez ceux ayant des antécédents de réactions allergiques, en raison de la présence de facteur IX dans un tel produit.

- Si la balance hémostatique n'est pas satisfaisante malgré le recours au facteur VII activé recombinant ou au concentré de complexe de prothrombine activé en monothérapie, il est possible d'alterner ces deux agents<sup>37</sup>, tout en reconnaissant que cette approche est fondée sur une petite étude observationnelle, mais aussi qu'il existe un risque accru de provoquer une réaction allergique ou d'aggraver une telle réaction en raison de la présence de facteur IX dans le concentré de complexe de prothrombine activé.
- Il est nécessaire de procéder à une surveillance périopératoire étroite de la réponse clinique, notamment de la thrombose ou d'une coagulopathie de consommation (voir Recommandation 8.4.9 sur la surveillance clinique du traitement par agents de contournement, plus haut).
- Une fois l'hémostase rétablie et stabilisée selon le protocole requis pendant trois à cinq jours, ces agents peuvent être progressivement diminués sur une période minimale d'une semaine.

#### RECOMMANDATION 8.4.11 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs à faible répondeur subissant une intervention chirurgicale, la FMH ne privilégie aucun type de concentré de facteur IX, mais recommande des injections plus fréquentes compte tenu de la courte demi-vie du facteur IX. **BC****

#### RECOMMANDATION 8.4.12 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs dirigés contre le facteur IX subissant une intervention chirurgicale, la FMH recommande d'administrer du facteur VII activé recombinant plutôt que du concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où ce dernier contient du facteur IX susceptible de provoquer ou d'aggraver une réaction allergique. **BC****

#### RECOMMANDATION 8.4.13 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs et allergiques au facteur IX subissant une intervention chirurgicale, la FMH privilégie**

**l'administration de facteur VII activé recombinant plutôt que de concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où ce dernier contient du facteur IX susceptible de provoquer ou d'aggraver une réaction allergique. **BC****

#### RECOMMANDATION 8.4.14 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie B avec des inhibiteurs subissant une intervention chirurgicale, la FMH recommande d'assurer une surveillance clinique étroite de la thrombose ou de la coagulopathie de consommation. **BC****

#### Changement de produit

- Bien qu'il existe une controverse concernant l'apparition d'inhibiteurs chez les patients atteints d'hémophilie B ayant changé de concentrés de facteur IX, avec quelques cas signalés, il n'existe aucun élément probant pour démontrer une quelconque augmentation du risque de survenue d'inhibiteurs<sup>64</sup>.

#### RECOMMANDATION 8.4.15 :

**Pour les patients atteints d'hémophilie B qui changent de type ou de marque de facteur, la FMH ne formule aucune préférence sur le choix du traitement, car les éléments de preuve actuels indiquent que le changement de produit n'augmente pas le risque de développer des inhibiteurs, mais les essais cliniques rigoureux font défaut. **BC****

## Bibliographie

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):786-793.
3. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):752-759.
4. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186-197.
5. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-1061.
6. 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):2054-2064.
7. 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.
8. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
  9. Ragni MV, Ojeifo O, Feng J, et al. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study. *Haemophilia.* 2009;15(5):1074-1082.
  10. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia.* 2010;16(5):747-766.
  11. 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):227-239.
  12. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2224-2231.
  13. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia.* 2011;17(1):e202-e210.
  14. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. The natural history of factor VIII: C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study, II: observations on the initial development of factor VIII: C inhibitors. *Blood.* 1988;71(2):344-348.
  15. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2003;1(6):1228-1236.
  16. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046-4055.
  17. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood.* 2014;124(15):2333-2336.
  18. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate: four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):968-975.
  19. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia.* 1998;4(4):558-563.
  20. 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):1027-1031.
  21. Carcao M, Re W, Ewenstein B. The role of previously untreated patient studies in understanding the development of FVIII inhibitors. *Haemophilia.* 2016;22(1):22-31.
  22. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood.* 2019;134(3):317-320.
  23. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):930-937.
  24. Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2015;21(2):227-233.
  25. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood.* 2013;122(11):1954-1962.
  26. Eckhardt CL, Loomans JL, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2015;13(7):1217-1225.
  27. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol.* 2018;180(4):501-510.
  28. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-374.
  29. 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):256-263.
  30. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 6):1-7.
  31. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood.* 2009;113(1):11-17.
  32. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood.* 2019;134(24):2127-2138.
  33. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9):809-818.
  34. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtson E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9):1904-1913.
  35. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1684-1692.
  36. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109(2):546-551.
  37. Seaman CD, Ragni MV. Sequential bypassing agents during major orthopedic surgery: a new approach to hemostasis. *Blood Adv.* 2017;1(17):1309-1311.
  38. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv.* 2019;3(11):1722-1724.
  39. Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia.* 2002;8(3):280-287.
  40. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
  41. 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):811-822.
  42. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv.* 2018;2(20):2780-2782.
  43. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2019;6(6):e295-e305.
  44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia.* 2019;25(1):33-44.
  45. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1383-1390.
  46. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem.* 2019;65(2):254-262.
  47. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, Koepsell SA, Harper JL. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia.* 2020;26:e5-e8.
  48. Bar-Ilan A, Livnat T, Hoffmann M, et al. In vitro characterization of MOD-5014, a novel long-acting carboxy-terminal peptide (CTP)-modified activated FVII. *Haemophilia.* 2018;24(3):477-486.
  49. Gruppo RA, Malan D, Kapocsi J, et al. Phase 1, single-dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):1984-1993.
  50. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(9):819-828.

51. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2018;16(11):2184-2195.
52. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD009961.
53. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol.* 2010;150(5):515-528.
54. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia.* 2007;13(Suppl 1):1-22.
55. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia.* 2015;21(3):365-373.
56. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia.* 2017;23(5):654-659.
57. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119(6):1335-1344.
58. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia.* 2016;22(6):e552-e554.
59. 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):245-252.
60. Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(6):747-755.
61. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia.* 2019;25(5):789-796.
62. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. *Blood Adv.* 2018;2(20):2783-2786.
63. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684.
64. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia.* 2014;20(2):200-206.
65. Dube E, Bonnefoy A, Merlen C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia.* 2018;24(2):236-244.
66. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of switching factor VIII products in the era of evolving concentrates: myths and facts. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(5):563-576.
67. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in hemophilia B. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(6):578-589.
68. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):24-33.
69. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361(9371):1801-1809.
70. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica.* 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160>
71. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia.* 2011;17(3):494-499.
72. Leissing CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood.* 2015;126(2):153-159.
73. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia.* 2014;20(1):65-72.
74. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):743-754.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# 9 ENJEUX PARTICULIERS RELATIFS À LA PRISE EN CHARGE

Jerzy Windyga<sup>1</sup> | Gerard Dolan<sup>2</sup> | Kate Khair<sup>3</sup> | Johnny Mahlangu<sup>4</sup> | Richa Mohan<sup>5</sup> | Margaret V. Ragni<sup>6</sup> | Abdelaziz Al Sharif<sup>7</sup> | Lisa Bagley<sup>8</sup> | R. Sathyanarayanan<sup>9</sup> | Glenn F. Pierce<sup>10</sup> | Alok Srivastava<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Department of Hemostasis Disorders and Internal Medicine, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Disease, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Varsovie, Pologne

<sup>2</sup>Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

<sup>3</sup>Centre for Outcomes and Experience Research in Child Health, Illness and Disability Research Unit (ORCHID) et Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Royaume-Uni

<sup>4</sup>Department of Molecular Medicine and Haematology, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburg, Afrique du Sud

<sup>5</sup>Empowering Minds Society for Research and Development, New Delhi, Inde

<sup>6</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis

<sup>7</sup>Amman, Jordanie

<sup>8</sup>Londres, Royaume-Uni

<sup>9</sup>Chennai, Inde

<sup>10</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>11</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.**

## 9.1 | Introduction

- Les personnes atteintes d'hémophilie et leur famille peuvent être confrontées à un certain nombre de problèmes de santé ou de prise en charge au cours de leur vie. Il s'agit notamment de saignements et de complications sur le plan reproductif, susceptibles d'affecter les porteuses, d'exigences particulières en matière de chirurgie et de procédures invasives, de questions psychosociales, ainsi que d'une série de comorbidités liées au mode de vie et au vieillissement.
- Dans la mesure où la prise en charge de ces troubles peut parfois être complexe, il convient que les personnes concernées par l'hémophilie et leur famille soient formées en permanence afin de prévenir et/ou de répondre aux problématiques du présent chapitre en collaboration avec les membres de l'équipe pluridisciplinaire.

## 9.2 | Porteuses

- En règle générale, les formes les plus sévères d'hémophilie touchent les hommes ; les femmes sont d'habitude qualifiées de porteuses.

- Souvent, les porteuses sont asymptomatiques, car l'anomalie génétique du gène *F8* ou *F9* d'un des deux chromosomes X est compensée par le gène *F8* ou *F9* de l'autre chromosome X qui fonctionne normalement et produit des facteurs à un taux se situant dans la limite inférieure des valeurs normales.
- Une partie des porteuses a une faible activité du facteur VIII ou IX en raison d'une lyonisation (mise en veille aléatoire d'un des deux chromosomes X, aussi appelée inactivation du chromosome X), qui peut déboucher sur une hémophilie mineure, modérée, voire, dans de rares cas, sévère. À l'instar des hommes, les femmes symptomatiques doivent être qualifiées d'hémophiles en précisant le degré de sévérité.

### Transmission de l'hémophilie

- Une femme qui présente une variante pathogène du gène *F8* ou *F9* est qualifiée de femme porteuse automatique de l'hémophilie. Les femmes porteuses automatiques peuvent être identifiées comme porteuses d'un gène déficient en se fondant sur l'analyse des antécédents familiaux.
- Les femmes porteuses automatiques incluent :
  - toute fille biologique d'un père atteint d'hémophilie ;
  - toute mère biologique d'un enfant atteint d'hémophilie dont au moins un autre homme de la famille est atteint d'hémophilie (à savoir, un frère, un grand-père maternel, un oncle, un neveu ou un cousin) ou dont l'une des femmes de la famille est une porteuse de l'hémophilie reconnue (à savoir, une mère, une sœur, une grand-mère maternelle, une tante, une nièce ou une cousine) ;

- toute mère biologique d'au moins deux enfants atteints d'hémophilie.
- Les porteuses potentielles incluent :
  - toute fille biologique, sœur, mère, grand-mère maternelle, tante, nièce ou cousine d'une porteuse de l'hémophilie ;
  - toute mère biologique d'un enfant atteint d'hémophilie et sans antécédents familiaux connus d'hémophilie ou sans présence de porteuses de l'hémophilie.

### Taux de facteur chez les porteuses

- Les porteuses dont les taux de facteur VIII ou IX se situent dans les valeurs normales peuvent ne jamais avoir besoin d'un traitement avec facteur de remplacement. Toutefois, certaines porteuses ayant des taux de facteur dans la limite inférieure des valeurs normales (à savoir, inférieurs à 50 UI/dl) présentent des problèmes hémorragiques semblables à ceux des hommes atteints d'hémophilie mineure (par exemple, hémorragie après une extraction dentaire, une intervention chirurgicale ou un traumatisme), ainsi que des problèmes propres aux femmes, comme des saignements menstruels prolongés ou abondants<sup>1</sup>.
- Les porteuses qui présentent une tendance hémorragique plus importante qu'escompté compte tenu de leur taux de facteur, à l'instar des hommes, peuvent présenter un second déficit de coagulation, comme une variante du gène du facteur Willebrand ou une dysfonction plaquettaire congénitale.

### RECOMMANDATION 9.2.1 :

- **Les porteuses de l'hémophilie, quel que soit leur taux de facteur, doivent être enregistrées auprès d'un centre de traitement de l'hémophilie. **BC****

### RECOMMANDATION 9.2.2 :

- **Les porteuses de l'hémophilie ayant des taux de facteur bas doivent être traitées et prises en charge au même titre que les hommes atteints d'hémophilie. **BC****

### Dosage du facteur chez les porteuses

- Tous les parents proches de sexe féminin (mère, sœur ou fille) d'une personne atteinte d'hémophilie doivent faire l'objet d'un dosage des facteurs, notamment avant toute procédure invasive, tout accouchement ou dès l'apparition de tout symptôme hémorragique inhabituel<sup>1,2</sup>.
- Chez les porteuses potentielles, il convient de confirmer le diagnostic en procédant à un test génétique, s'il est disponible, dans la mesure où les taux de facteur peuvent être supérieurs à 50 UI/dl<sup>3,4</sup>.

- Chez certaines porteuses, il est possible d'obtenir des taux de facteur correspondant à une hémophilie modérée, voire sévère, à la suite d'un processus de lyonisation<sup>5</sup> (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Tableau 2-1).

### RECOMMANDATION 9.2.3 :

- **Toutes les porteuses potentielles et automatiques de l'hémophilie doivent faire doser leur taux de facteur VIII ou IX afin de déterminer leur niveau basal avant toute procédure importante, intervention chirurgicale ou grossesse. **BC****

### Symptômes hémorragiques

- Les manifestations les plus courantes chez les porteuses symptomatiques incluent<sup>1</sup> :
  - ménorragie (saignements menstruels abondants) ;
  - dysménorrhée (douleurs lors des saignements menstruels) ;
  - hémorragie post-partum ;
  - hémorragie péri-ménopausique (saignement anormal pendant la transition préménopause) ;
  - hémorragie anormale isolée, à la suite d'un traumatisme ou après une intervention médicale (par exemple, une extraction dentaire ou une intervention chirurgicale).
- L'hormonothérapie est utile dans la prise en charge des saignements menstruels abondants<sup>6,7</sup>. Les options thérapeutiques incluent :
  - les formulations orales, sous-cutanées ou transdermiques contenant des œstrogènes/progestérones/progestines ;
  - le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.
- Les antifibrinolytiques oraux, par exemple l'acide tranexamique (15 à 25 mg/kg toutes les six à huit heures), peuvent également être utiles pour gérer les saignements menstruels abondants<sup>8</sup>.

### Conseil génétique

- Le conseil génétique est une composante essentielle mais complexe dans la prise en charge globale des personnes et des familles ayant reçu un diagnostic d'hémophilie, ainsi que des personnes à risque<sup>9</sup>.
- L'éventail et la disponibilité des services varient d'un pays<sup>10</sup> et d'un centre de traitement de l'hémophilie<sup>11</sup> à l'autre, le conseil génétique comprend, en règle générale<sup>9</sup> :
  - la collecte et l'analyse des antécédents familiaux et médicaux afin d'évaluer le risque de survenue de la maladie ;

- l'éducation à la transmission, aux tests génétiques, aux traitements, à la prévention et aux ressources disponibles ; et
- le conseil visant à permettre des choix éclairés et à s'adapter au risque et à la situation.
- Le conseil génétique doit tenir compte de l'expérience et du ressenti de l'individu, ainsi que du contexte et des facteurs sociaux, culturels et religieux susceptibles d'influencer les décisions et les options relatives au statut génétique.
- Les conseillers en génétique peuvent aider les porteuses automatiques et potentielles de l'hémophilie à comprendre les risques hémorragiques et génétiques et à s'adapter aux conséquences sur le plan médical, psychologique, familial et reproductif qu'implique leur statut génétique<sup>9</sup>.
- Le rôle des conseillers en génétique consiste principalement à expliquer aux personnes l'histoire naturelle de l'hémophilie, à établir leur arbre généalogique, à procéder à l'évaluation des risques relatifs à la transmission de l'hémophilie, à faciliter les tests génétiques, à les aider à traiter et à intégrer les informations génétiques et à discuter des différentes options en cas de désir d'enfant<sup>9</sup>.
- Lorsque l'accès à des conseillers en génétique est restreint, le centre de traitement de l'hémophilie et les membres de l'équipe pluridisciplinaire, notamment les médecins, les infirmiers et/ou les travailleurs psychosociaux<sup>9</sup>, se chargent souvent de fournir d'importantes informations génétiques<sup>2</sup>.

### Soutien psychosocial

- L'évaluation et le conseil en matière psychosocial doivent être intégrés en permanence dans la prise en charge globale des porteuses. Ces porteuses peuvent avoir besoin d'être orientées vers des travailleurs du champ psychosocial (par exemple, un psychologue) pour obtenir un soutien complémentaire afin de répondre à des problématiques psychologiques ou émotionnelles qui peuvent survenir au cours du processus de conseil génétique ou à différentes étapes de la vie.
- La collaboration entre les travailleurs psychosociaux et les conseillers en génétique peut améliorer la prise en charge générale du patient.
- Les porteuses peuvent ressentir un large éventail d'émotions et être impactées sur le plan psychosocial de diverses façons. Elles peuvent notamment ressentir un sentiment de culpabilité et de tristesse, de même que le poids de leurs choix en matière de reproduction ou des conséquences découlant de la transmission de leur variante génétique<sup>12</sup>. Ces sentiments touchent des générations entières, notamment les grands-mères porteuses et les pères atteints d'hémophilie<sup>12</sup>.
- Il est important que les centres de traitement de l'hémophilie et les professionnels de santé (notamment les conseillers en génétique et les généticiens cliniques), ainsi que les familles et les associations de patients soient conscients que la situation d'une femme porteuse peut évoluer au fur et à mesure de la vie, et que ces dernières peuvent avoir besoin d'un conseil génétique et/ou d'un soutien psychosocial à plusieurs reprises dans leur vie<sup>12</sup>.
- Un conseil génétique complet comprenant un système formalisé d'éducation, de prise en charge, de suivi et de soutien médical et psychosocial des porteuses doit être mis en œuvre<sup>10</sup>.

### Tests génétiques

- Les tests génétiques permettent d'identifier les porteuses et de procéder à un diagnostic prénatal. Dans la mesure du possible, les tests génétiques doivent être proposés aux porteuses potentielles lorsqu'elles sont suffisamment mûres pour comprendre les conséquences d'un tel diagnostic et donner leur consentement<sup>13</sup>.
- Il est important de connaître et de respecter la législation pertinente régissant les tests génétiques et le diagnostic prénatal du pays où le service est dispensé.
- Voir aussi Chapitre 4 : Évaluation génétique.

### RECOMMANDATION 9.2.4 :

- **Les porteuses de l'hémophilie doivent se voir proposer un conseil génétique comprenant les options disponibles et les implications sur le plan reproductif. **BC****

### Diagnostic prénatal

- Le diagnostic prénatal est généralement proposé pour accompagner le planning familial et l'évaluation des risques. Déterminer si un fœtus de sexe masculin est affecté par l'hémophilie permet aux parents et aux professionnels de santé de prendre des décisions concernant la grossesse, comme le recours à la césarienne pour tout fœtus atteint d'une forme sévère afin de réduire le risque d'hémorragie intracrânienne et le recours à l'anesthésie pendant l'accouchement (voir Chapitre 4 : Évaluation génétique).

### Grossesse et planification prénatale

- Le suivi de la grossesse des porteuses doit impliquer une étroite coopération entre l'équipe responsable de la prise en charge de l'hémophilie et l'équipe du service d'obstétrique. Il est important de disposer d'un protocole pour l'accouchement qui doit être partagé avec la femme porteuse et figurer dans son dossier médical.

### Taux de facteur pendant la grossesse

- Au cours de la grossesse, les taux de facteur VIII peuvent augmenter de façon significative chez les porteuses et revenir par la suite à un niveau normal. En revanche, les taux de facteur IX ne varient généralement pas de manière notable<sup>14</sup>.
- Même avec des taux de facteur supérieurs à 50 UI/dl au cours du troisième trimestre de la grossesse, les porteuses peuvent présenter des saignements anormaux au cours de l'accouchement ; il est donc essentiel de connaître les antécédents hémorragiques de la femme porteuse, ainsi que son taux de facteur, ses antécédents familiaux et les circonstances de ses accouchements antérieurs<sup>15</sup>, et ce, dans la mesure du possible, avant toute grossesse.

#### RECOMMANDATION 9.2.5 :

- **Les porteuses doivent faire doser leur taux de facteur VIII ou IX au troisième trimestre de la grossesse afin d'évaluer leurs risques hémorragiques au cours de l'accouchement et pendant la période post-partum. **BC****

### Travail et accouchement

- Chez les porteuses, une anesthésie locorégionale (péridurale) n'est pas contre-indiquée si le bilan d'hémostase est normal et que le taux de facteur pertinent est supérieur à 50 UI/dl ou que, grâce à un traitement prophylactique, le taux est porté à plus de 50 UI/dl<sup>16</sup>. L'anesthésie doit être réalisée par un anesthésiste spécialisé, en tenant compte des taux de facteur et du bilan d'hémostase de la femme porteuse, avec, le cas échéant, un protocole de soins adapté.
- Le traitement avec facteur de remplacement, s'il est nécessaire, doit être administré pour maintenir le taux de facteur au-dessus de 50 UI/dl pendant la phase de travail, l'accouchement et après la naissance, pendant au moins trois jours en cas d'accouchement par voie basse et cinq jours après césarienne<sup>16,17</sup>. Pour les porteuses portant un fœtus indemne de l'hémophilie, la voie d'accouchement doit être déterminée en fonction des conditions obstétricales. Certains suggèrent d'opter pour une césarienne afin d'éviter toute hémorragie intracrânienne chez un nourrisson suspecté d'être atteint d'hémophilie sévère<sup>18</sup>.
- Que ce soit par voie basse ou par césarienne, l'accouchement de nouveau-nés atteints d'hémophilie ou soupçonnés de l'être doit être atraumatique, afin de réduire le risque de complications hémorragiques<sup>14</sup>.
- En cas d'accouchement par voie basse, il faut éviter d'utiliser les forceps et les ventouses obstétricales, ainsi que de recourir à toute procédure invasive sur le fœtus, comme

le prélèvement sanguin du cuir chevelu du fœtus et la pose d'électrodes du cuir chevelu fœtales<sup>19</sup>.

- Voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2 pour le traitement avec facteurs de coagulation dans le cadre de chirurgies majeures et mineures.

#### RECOMMANDATION 9.2.6 :

- **Pour les porteuses attendant un enfant, l'accouchement doit avoir lieu dans un hôpital ayant un accès à des spécialistes de l'hémophilie, où il est possible de prendre en charge rapidement toute complication lors du travail et de l'accouchement afin de préserver la sécurité de la mère et de l'enfant. **BC****

#### RECOMMANDATION 9.2.7 :

- **Pour les porteuses attendant un enfant, la FMH recommande de ne pas recourir aux instruments d'aide à l'accouchement. **BC****

### Prise en charge post-partum

- Après l'accouchement<sup>5</sup>, les taux de facteur VIII et de facteur Willebrand peuvent diminuer assez rapidement et revenir à leur niveau basal au cours des sept à dix jours suivant la naissance de l'enfant, mais parfois plus tôt<sup>20</sup>.
- Il est important de surveiller et de maintenir le taux de facteur après l'accouchement dans la mesure où les porteuses courent un risque plus élevé d'hémorragie primaire ou secondaire pendant la phase post-partum<sup>21</sup>. En cas d'hémorragie post-partum, il convient de mettre en œuvre en première intention un traitement avec facteur de remplacement, des antifibrinolytiques (acide tranexamique) et un traitement hormonal<sup>5</sup>.
- Le traitement hormonal prophylactique peut être initié juste après l'accouchement et poursuivi pendant un mois chez certaines porteuses considérées comme à risque hémorragique plus élevé<sup>5</sup>.
- Dans le cas de l'hémophilie A<sup>5</sup>, la desmopressine est parfois utilisée pendant la période post-partum (voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques – Autres options pharmacologiques – Desmopressine [DDAVP]).
- Chez les porteuses risquant de présenter une hémorragie post-partum à un stade avancé, il convient de surveiller le taux d'hémoglobine avant de sortir de la maternité<sup>22</sup>.
- Il est possible qu'une hémorragie tardive survienne jusqu'à 35 jours suivant l'accouchement ; les porteuses doivent être informées d'un tel risque et reçues par un médecin deux semaines après la naissance de l'enfant. Il peut être approprié de surveiller toute hémorragie post-partum pendant un à deux mois<sup>22</sup>.

**RECOMMANDATION 9.2.8 :**

- **Les porteuses de l'hémophilie doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter toute hémorragie primaire ou secondaire post-partum, qui doit être prise en charge par des mesures hémostatiques appropriées. **BC****

**Dépistage des nouveau-nés**

- Il convient de prélever le sang du cordon ombilical de tous les nouveau-nés de sexe masculin dont la mère est porteuse de l'hémophilie afin d'évaluer les taux de facteur de coagulation dans le but d'identifier rapidement et de prendre en charge l'hémophilie. Les résultats des dosages doivent être notifiés aux parents par un membre qualifié de l'équipe responsable de la prise en charge de l'hémophilie.
- Normalement, chez les nouveau-nés et les prématurés indemnes de l'hémophilie, le taux de facteur VIII à la naissance se situe dans les mêmes valeurs normales que chez les adultes ou dans une fourchette légèrement supérieure. Il est donc possible de diagnostiquer la plupart des cas d'hémophilie A à la naissance, à l'exception de l'hémophilie A mineure, où, si le résultat se situe à la limite inférieure des valeurs normales, il convient de procéder à de nouveaux dosages lorsque le nourrisson atteint environ six mois<sup>23</sup>.
- Contrairement au taux de facteur VIII, le taux de facteur IX à la naissance est bien moins élevé chez les nouveau-nés atteints d'hémophilie. Le taux est encore plus bas chez les prématurés<sup>23</sup>. Bien qu'en règle générale, il soit possible de diagnostiquer l'hémophilie B modérée ou sévère pendant la période néonatale, il convient de répéter les dosages pour détecter une forme mineure chez les nourrissons âgés de trois à six mois.

**RECOMMANDATION 9.2.9 :**

- **Les bébés de sexe masculin de porteuses automatiques ou potentielles d'hémophilie doivent être soumis à un prélèvement du cordon ombilical pour doser les taux de facteur et mesurer le temps de thromboplastine partielle activée. **BC****

**Prise en charge des fausses couches**

- Par fausse couche, on entend l'interruption de grossesse ou l'avortement spontané avant 20 semaines de gestation<sup>24,25</sup> par expulsion complète ou incomplète des produits de la conception de l'utérus, soit parce que l'embryon ne se développe pas ou parce que le fœtus est mort *in utero*<sup>25</sup>.
- Une fois que la mort de l'embryon ou du fœtus est établie ou que la fausse couche est en cours, l'obstétricien procède à une évacuation chirurgicale de l'utérus ou attend l'expulsion spontanée des produits de la conception.

- La prise en charge chirurgicale d'un avortement spontané est privilégiée chez les patientes atteintes d'une anomalie hémostatique préexistante, comme un trouble héréditaire de la coagulation<sup>24</sup>. Dans de tels cas, il est nécessaire de mettre en œuvre un traitement hémostatique approprié, conformément aux protocoles périopératoires recommandés (voir 9.5 Chirurgie et procédures invasives, plus bas, et Chirurgie et procédures invasives – Tableau 7-2 pour le traitement avec facteurs de coagulation dans le cadre de chirurgies majeures et mineures).
- Dans la mesure où les saignements qui surviennent au cours de la grossesse sont presque toujours dus à des causes obstétriques, il est nécessaire d'établir un protocole obstétrique approprié. En cas de saignement chez une femme porteuse, une prise en charge hémostatique adaptée peut également être nécessaire.
- La prise en charge hémostatique consiste à remplacer le facteur de coagulation déficient ou toute autre modalité thérapeutique, conformément aux protocoles de prise en charge des complications hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie.

**9.3 | Circoncision**

- La circoncision est une procédure chirurgicale largement pratiquée qui concerne près de 30 % des hommes dans le monde<sup>26,27</sup>.
- Sur le plan médical, les avantages de la circoncision incluent une réduction du risque de maladies sexuellement transmises, de carcinome du pénis et de cancer du col de l'utérus chez les partenaires sexuelles des hommes circoncis<sup>28</sup>.
- Les indications médicalement admises comprennent le traitement d'un phimosis, d'un paraphimosis, d'une balanite récurrente et d'une balanoposthite récurrente<sup>27,29</sup>. Les raisons et les indications hors du champ médical peuvent être d'ordre social, culturel, personnel ou religieux.
- Dans le domaine de l'hémophilie, la circoncision est corrélée à un certain nombre de complications, notamment des saignements prolongés, des infections, un retard de cicatrisation/une nécrose plus importante de la peau, la gangrène, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'hépatite transmise par les produits sanguins contaminés visant à traiter le saignement, un risque de développement d'inhibiteurs après la naissance, les répercussions néfastes sur le plan psychosocial et le risque de mortalité<sup>29,30</sup>.

- Chez les patients atteints d'hémophilie, les facteurs clés à prendre en compte en matière de circoncision incluent des critères individuels, comme la présence d'inhibiteurs, l'accès veineux et la cicatrisation, ainsi que l'expertise et les ressources disponibles au centre de traitement de l'hémophilie ou à l'hôpital. Invariablement, les patients saignent au moment de retirer les points de suture. Il convient, par conséquent, d'assurer une prise en charge par traitement avec facteur de remplacement (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2 pour le traitement avec facteurs de coagulation dans le cadre de chirurgies majeures et mineures).
- Il convient de procéder à l'évaluation du bénéfice-risque et d'en discuter avec la famille et les autres aidants.

#### **RECOMMANDATION 9.3.1 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie, la procédure de circoncision doit être effectuée de préférence par un chirurgien expérimenté et une équipe en hématologie dans un centre de traitement ayant accès à des concentrés de facteur de coagulation. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.3.2 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie, le taux de facteur plasmatique doit être porté entre 80 et 100 UI/dl juste avant la procédure. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.3.3 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie faisant l'objet d'une circoncision, il convient de dispenser des soins périopératoires afin de cautériser tous les vaisseaux susceptibles de saigner. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.3.4 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie faisant l'objet d'une circoncision, la FMH suggère l'utilisation de colle de fibrine en topique comme traitement complémentaire, fabriquée avec des procédés fiables de réduction/d'inactivation virale si disponible, afin de réduire le risque de transmission d'agents pathogènes par le sang. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.3.5 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie faisant l'objet d'une circoncision, la FMH recommande d'adapter le traitement avec facteur de remplacement en fonction du déroulement clinique de la procédure. S'il est nécessaire de poursuivre un tel traitement, il convient de maintenir les taux de facteur au-dessus de 50 UI/dl les trois premiers

jours, puis au-dessus de 30 UI/dl pendant les quatre à huit jours suivants. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.3.6 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie ayant fait l'objet d'une circoncision, il convient de doser les inhibiteurs si le saignement persiste et que la réponse au traitement avec facteur de remplacement et aux mesures hémostatiques n'est pas satisfaisante. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.3.7 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie ayant fait l'objet d'une circoncision, il convient d'utiliser, le cas échéant, du fil non résorbable et de le retirer 10 à 14 jours après l'intervention ; le saignement inhérent à la procédure doit être pris en charge par un traitement avec facteur de remplacement. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.3.8 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant un saignement persistant après une circoncision, il convient d'envisager toutes les hypothèses, notamment un saignement des vaisseaux sanguins, un déficit en facteur de coagulation ou une dysfonction plaquettaire. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.3.9 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant un saignement persistant après une circoncision, il convient de mettre en œuvre un traitement complémentaire et de soutien comprenant une transfusion et des mesures hémostatiques locales, comme l'application d'agents topiques. **BC**

## **9.4 | Vaccinations**

- La vaccination contre les maladies transmissibles est essentielle pour prévenir certaines maladies. Les personnes atteintes d'hémophilie doivent recevoir tous les vaccins recommandés pour leur groupe d'âge.
- Les difficultés associées à la vaccination incluent :
  - la voie d'administration du vaccin ; et
  - la vaccination des patients dont l'immunité est compromise (par exemple, infection par le VIH).
- Les vaccins à virus vivant peuvent être contre-indiqués chez les patients immunodéprimés.
- Il n'existe aucun élément probant indiquant que la vaccination entraîne la survenue d'inhibiteurs<sup>31</sup>.

**RECOMMANDATION 9.4.1 :**

- Les enfants et les adultes atteints d'hémophilie doivent être vaccinés au même titre que la population générale ; toutefois les vaccins doivent être de préférence administrés par voie sous-cutanée plutôt qu'intramusculaire ou intradermique, la première solution étant aussi sûre et efficace que les deux autres et ne nécessitant pas l'injection de facteurs de coagulation.
- REMARQUE : s'il est nécessaire de vacciner par voie intramusculaire, il convient d'administrer une dose de concentré de facteur de coagulation en amont et d'utiliser la plus petite aiguille disponible (de calibre 25 à 27).
- REMARQUE : en outre, il convient d'appliquer une poche de glace sur le site d'injection pendant cinq minutes avant l'administration du vaccin et de faire un point de compression sur la zone pendant au moins dix minutes afin de réduire le saignement et le gonflement. **BC**

**RECOMMANDATION 9.4.2 :**

- Chez les enfants et les adultes atteints d'hémophilie et infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la FMH recommande de procéder aux vaccinations standards, comme le vaccin contre les infections à pneumocoques, le vaccin contre la grippe et les vaccins contre l'hépatite A et B. **BC**

**RECOMMANDATION 9.4.3 :**

- Chez les enfants et les adultes atteints d'hémophilie et infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la FMH recommande d'éviter d'administrer des vaccins à virus vivant (comme ceux contre la varicelle, la fièvre jaune, le rotavirus, la poliomyélite par voie orale, ainsi que le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole [ROR]). **BC**

**9.5 | Chirurgie et procédures invasives**

- Une intervention chirurgicale peut être nécessaire en cas de complications liées à l'hémophilie ou à des maladies sans rapport avec l'hémophilie. Les questions abordées dans les paragraphes suivants sont d'une importance capitale en cas d'intervention chirurgicale sur un patient atteint d'hémophilie.
- Chez les patients atteints d'hémophilie, toute intervention chirurgicale doit être planifiée et préparée par l'équipe de professionnels de santé de façon particulière par rapport à ce qui est nécessaire pour les autres patients.
- L'anesthésiste doit avoir de l'expérience dans le traitement des patients atteints de troubles de la coagulation.
- L'anesthésie neuraxiale nécessite d'avoir des taux de facteur supérieurs à 50 UI/dl afin d'éviter les saignements et les complications neurologiques qui en découlent<sup>32</sup>.
- L'intervention chirurgicale doit être programmée en début de semaine et de journée afin de bénéficier, le cas échéant, d'un service de laboratoire et du soutien d'une banque de sang.
- Il convient de disposer de quantités suffisantes de concentrés de facteur de coagulation (ou d'agents de contournement pour les patients avec inhibiteurs) lors de l'intervention elle-même et de la phase postopératoire afin de maintenir un niveau de protection suffisant pendant toute la durée nécessaire pour le rétablissement et/ou la rééducation (pour les patients avec inhibiteurs, voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation – Chirurgie et procédures invasives).
- En l'absence de concentrés de facteur de coagulation ou d'agents de contournement, il est nécessaire de s'appuyer sur une banque de sang pour disposer des composants plasmatiques appropriés.
- Les doses et la durée d'administration des concentrés de facteur de coagulation ou d'autres agents hémostatiques varient en fonction du type d'intervention chirurgicale pratiquée (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2 pour le traitement avec facteurs de coagulation dans le cadre de chirurgies majeures et mineures).
- Il convient d'évaluer l'efficacité de l'hémostase en cas de procédure chirurgicale selon les critères définis par le Comité scientifique et de normalisation de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (voir tableau 9-1)<sup>33</sup>.
- Le traitement par concentrés de facteur de coagulation ou autres agents hémostatiques doit être envisagé avant toute procédure invasive visant à poser un diagnostic, comme la ponction lombaire, l'examen des gaz du sang artériel ou toute endoscopie avec biopsie.
- La desmopressine peut être utile pour obtenir la balance hémostatique nécessaire à une intervention chirurgicale ou toute autre procédure invasive chez les patients atteints d'hémophilie A mineure et répondant de façon satisfaisante à un tel traitement (sans contre-indications médicales) dans le cas d'une intervention ou d'une hémorragie mineure<sup>34</sup>. Les limites de la desmopressine incluent la rétention d'eau, l'hyponatrémie et la tachyphylaxie. La tachyphylaxie se produit lorsque des doses répétées de desmopressine sont administrées à de courts intervalles (12 à 24 heures), avec une diminution approximative de 30 % de l'activité

**TABEAU 9-1** Définition de la pertinence de l'hémostase pour les procédures chirurgicales<sup>33</sup>

<b>Excellente</b>	Perte de sang pendant et après l'opération semblable à celle d'un patient non hémophile (variation de 10 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents de contournement n'est requise <b>et</b></li> <li>• Besoin de transfusion du dérivé sanguin semblable à celui d'un patient non hémophile</li> </ul>
<b>Bonne</b>	Perte de sang pendant et/ou après l'opération légèrement plus élevée par rapport à ce qui est prévu pour un patient non hémophile (entre 10 et 25 %), mais selon le chirurgien ou l'anesthésiste concerné, une telle différence est jugée insignifiante <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucune dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents de contournement n'est requise <b>et</b></li> <li>• Besoin de transfusion du dérivé sanguin semblable à celui d'un patient non hémophile</li> </ul>
<b>Satisfaisante</b>	Perte de sang pendant et/ou après l'opération plus élevée par rapport à ce qui est prévu pour un patient non hémophile (entre 25 et 50 %), et traitement supplémentaire requis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents de contournement requise <b>ou</b></li> <li>• Besoin accru (jusqu'à deux fois supérieur aux prévisions) de transfusion du dérivé sanguin</li> </ul>
<b>Médiocre/ Aucune</b>	Perte de sang importante pendant et/ou après l'opération qui augmente considérablement (> 50 %) par rapport à ce qui est prévu pour un patient non hémophile, intervention nécessaire et aucune raison chirurgicale/médicale autre que l'hémophilie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension non prévue ou transfert imprévu vers les soins intensifs à cause de l'hémorragie <b>ou</b></li> <li>• Besoin considérablement accru (plus de deux fois supérieur aux prévisions) de transfusion du dérivé sanguin</li> </ul>

*Remarques* : à l'exception des estimations de perte de sang au cours de l'opération, les données des taux d'hémoglobine avant et après l'opération et le nombre d'unités de concentrés de globules rouges transfusés peuvent également être utilisés, s'ils sont pertinents, afin d'évaluer la perte sanguine due à l'intervention chirurgicale. L'hémostase chirurgicale doit être évaluée par le chirurgien ou l'anesthésiste concerné et les registres doivent être renseignés dans les 72 heures suivant l'opération. Les procédures chirurgicales sont qualifiées de majeures ou de mineures. Par intervention majeure, on entend toute procédure nécessitant un soutien hémostatique supérieur à cinq jours consécutifs.

Abréviations : FIX, facteur IX ; FVIII, facteur VIII.

du facteur VIII à partir de la deuxième dose dans le cas d'un intervalle de 24 heures. En raison d'une potentielle tachyphylaxie, la desmopressine peut ne pas être une bonne option pour les patients nécessitant une balance hémostatique satisfaisante pendant de longues périodes, par exemple, à la suite d'une intervention chirurgicale majeure<sup>35</sup>.

- L'association de desmopressine et de concentré de facteur VIII peut permettre de surmonter plusieurs des inconvénients des traitements pris séparément ; toutefois, l'expérience et les connaissances relatives à l'efficacité et à la sécurité de l'association médicamenteuse sont insuffisantes<sup>35</sup>.
- En cas de besoin, ou d'indisponibilité des concentrés de facteur de coagulation, la desmopressine et les antifibrinolytiques (acide tranexamique ou acide epsilon-aminocaproïque) constituent des alternatives thérapeutiques pour soutenir l'effet hémostatique du traitement avec facteur de remplacement initial<sup>36</sup>. Parmi les antifibrinolytiques, l'acide tranexamique est le plus puissant et le mieux toléré. Ce composé est particulièrement efficace et utile dans le cas des hémorragies des muqueuses.
- Voir Chapitre 5 : Agents hémostatiques – Autres options pharmacologiques – Desmopressine (DDAVP).

- Avant toute intervention chirurgicale et lorsque la réponse au traitement est sous-optimale pendant la période postopératoire, il convient de doser les inhibiteurs (voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation – Chirurgie et procédures invasives).

#### **RECOMMANDATION 9.5.1 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie A ou B doivent pouvoir bénéficier facilement, après évaluation, des interventions chirurgicales majeures et électives susceptibles d'améliorer leur bien-être ou leur qualité de vie. **BC****

#### **RECOMMANDATION 9.5.2 :**

- **La FMH recommande que les patients atteints d'hémophilie nécessitant une intervention chirurgicale soient pris en charge par ou en coopération avec le centre de référence de l'hémophilie. **BC****

#### **RECOMMANDATION 9.5.3 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie nécessitant une intervention chirurgicale, il convient de disposer de quantités suffisantes de concentrés de facteur de**

coagulation pour l'intervention elle-même, mais également pour maintenir une protection suffisante pendant la phase postopératoire et la durée nécessaire pour le rétablissement et/ou la rééducation. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.5.4 :

- La FMH recommande aux centres pratiquant des interventions chirurgicales sur des patients atteints d'hémophilie de disposer du soutien approprié d'un laboratoire capable d'assurer un suivi fiable des taux de facteur de coagulation pendant la période périopératoire. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.5.5 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie A nécessitant une intervention chirurgicale, la FMH recommande l'utilisation de desmopressine pour rétablir la balance hémostatique si la réponse thérapeutique du patient à la desmopressine est satisfaisante lors des tests réalisés avant l'intervention chirurgicale.
- REMARQUE : la desmopressine n'est pas recommandée pour la balance hémostatique chirurgicale chez certains patients atteints d'hémophilie A mineure dont la réponse à la desmopressine (augmentation de l'activité du facteur VIII) n'est pas satisfaisante ou chez qui le recours à la desmopressine est contre-indiqué (par exemple, chez ceux atteints d'une maladie cardiovasculaire importante).
- REMARQUE : en raison du risque de tachyphylaxie, la desmopressine ne doit pas être administrée pendant plus de trois à cinq jours consécutifs, à moins que le patient puisse faire l'objet d'une surveillance étroite et qu'il puisse passer aux concentrés de facteur de coagulation en cas de tachyphylaxie. Par contre, si la durée prévue du traitement est supérieure à trois à cinq jours (par exemple, en cas d'intervention chirurgicale majeure), les professionnels peuvent choisir d'éviter le recours à la desmopressine dès le départ.
- REMARQUE : la desmopressine constitue l'option privilégiée pour les patients atteints d'hémophilie A mineure pour éviter le coût des concentrés de facteur de coagulation et le risque potentiel de survenue d'inhibiteurs, qui augmente avec le nombre d'expositions.
- REMARQUE : étant donné la nécessité d'assurer une surveillance étroite, il convient de confier la prise en charge de tels patients à un hématologue expérimenté. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.5.6 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie nécessitant une intervention chirurgicale, il convient

d'envisager le recours aux antifibrinolytiques et à des agents hémostatiques topiques si des traitements complémentaires sont nécessaires pour compléter le traitement avec facteur de remplacement. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.5.7 :

- L'évaluation préopératoire et postopératoire de tous les patients atteints d'hémophilie A ou B doit comprendre le dépistage et le dosage des inhibiteurs. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.5.8 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie nécessitant une intervention chirurgicale, la FMH déconseille le recours à une anesthésie neuraxiale. Si une telle anesthésie est nécessaire, elle ne doit être pratiquée qu'en mettant en œuvre une protection par facteur de coagulation, dans la mesure où la sécurité des procédures neuraxiales n'a pas été établie pour les patients atteints d'hémophilie.
- REMARQUE : il est admis que, dans certains centres, l'anesthésie neuraxiale est acceptable après avoir rétabli la balance hémostatique chez les patients atteints d'hémophilie, alors que dans d'autres centres, une telle procédure est déconseillée et l'anesthésie générale est préférable. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.5.9 :

- Les patients atteints d'hémophilie A mineure et tous les patients atteints d'hémophilie traités par traitement avec facteur de remplacement pour la première fois sont particulièrement exposés au risque de survenue d'inhibiteurs et doivent donc être soumis à un nouveau dépistage d'inhibiteurs 4 à 12 semaines après l'intervention chirurgicale. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.5.10 :

- Chez les patients chirurgicaux atteints d'hémophilie B nécessitant un traitement intensif avec facteur de remplacement, la FMH recommande de ne pas utiliser de concentré de complexe de prothrombine en raison du risque d'accumulation de facteurs II, VII et X, qui peut être corrélée à un risque accru de complications thrombotiques. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.5.11 :

- La FMH recommande un traitement avec facteur de remplacement pendant au moins trois jours pour des procédures chirurgicales mineures et d'au moins sept à dix jours pour des procédures majeures. **BC**

**RECOMMANDATION 9.5.12 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B nécessitant une intervention chirurgicale majeure, la FMH recommande de ne pas recourir systématiquement à une thromboprophylaxie pharmacologique. **BC****

**9.6 | Sexualité**

- Les personnes atteintes d'hémophilie peuvent avoir des relations sexuelles tout à fait normales<sup>37</sup>. Bien que la santé sexuelle ait, en règle générale, été insuffisamment évaluée dans les soins de routine des personnes atteintes d'hémophilie, des études récentes indiquent que la prévalence de difficultés liées à l'activité sexuelle est nettement plus élevée que dans la population générale<sup>38</sup>.
- Les complications corrélées à l'hémophilie peuvent s'accompagner d'un dysfonctionnement sexuel, comme un manque de libido ou une impuissance. La douleur, la peur d'avoir mal ou l'analgésie peuvent affecter le désir sexuel, et l'arthropathie hémophilique peut restreindre les capacités physiques et donc les relations sexuelles.
- Le vieillissement, les saignements articulaires et le capital articulaire contribuent à une mauvaise santé sexuelle ; en outre, une mauvaise santé sexuelle est fortement corrélée à un état de santé général détérioré<sup>38</sup>.
- Les personnes atteintes d'hémophilie ont déclaré avoir souffert de raideurs articulaires qui ont affecté leur vie sexuelle (53 %), de douleurs articulaires dues à l'activité sexuelle (53 %), et ne pas avoir été informées de façon appropriée sur les questions relatives à l'activité sexuelle<sup>39</sup>.
- L'activité sexuelle peut parfois être à l'origine de saignements musculaires (par exemple, l'ilio-psyas) et il est parfois nécessaire de prendre en charge de tels épisodes ou de fournir des conseils en la matière afin de réduire toute récurrence<sup>40</sup> (voir Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques).
- La sexualité est également affectée par les complications virales, comme les infections du virus de l'hépatite C (VHC) et du VIH<sup>40</sup>.
- Les maladies liées à l'âge, telles que l'hypertension et le diabète sucré, peuvent également entraîner des problèmes de sexualité, ainsi que certains médicaments utilisés pour traiter certaines comorbidités.
- Dans certains cas, les inhibiteurs oraux de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil et tadalafil) peuvent être bénéfiques. Il convient de noter que ces médicaments inhibent légèrement l'agrégation plaquettaire *in vitro* et peuvent causer une épistaxis du fait de la congestion nasale.
- Outre les effets physiques sur la sexualité, les personnes atteintes d'hémophilie peuvent être confrontées à des problématiques sociales et psychologiques liées à la santé sexuelle. Les inquiétudes liées à la possibilité de provoquer un saignement lors de l'activité sexuelle, le manque de libido, les questions d'image corporelle, la peur du rejet, les effets secondaires des médicaments, la douleur et la fatigue ont tous été signalés comme affectant la vie sexuelle des personnes atteintes d'hémophilie<sup>40</sup>.
- Les influences culturelles peuvent jouer un rôle dans la décision d'une personne de discuter ou non de sa santé sexuelle avec son professionnel de santé. Certaines personnes ayant des réticences à discuter de ces problématiques, les membres de l'équipe pluridisciplinaire sont invités à initier la conversation et à encourager les patients à aborder la question de leur santé sexuelle et de leur qualité de vie. Une telle approche doit être intégrée dans la prise en charge habituelle<sup>40</sup>.
- L'hématospermie (définie comme la présence macroscopique de sang dans le sperme) n'est pas rare chez les personnes atteintes d'hémophilie et peut provoquer une anxiété considérable chez certaines personnes et leurs partenaires.
- L'hématospermie est rarement liée à des dysfonctionnements graves ; une pathologie plus grave peut toutefois être sous-jacente, nécessitant dès lors des examens complémentaires.

**RECOMMANDATION 9.6.1 :**

- **Les patients adultes atteints d'hémophilie doivent être évalués sur des questions relatives à leur santé sexuelle dans le cadre de leur prise en charge habituelle afin de tenir compte des effets éventuels de l'âge, des saignements articulaires, des douleurs et des raideurs articulaires, ainsi que des saignements musculaires (par exemple, l'ilio-psyas) susceptibles de survenir pendant l'activité sexuelle. **BC****

**RECOMMANDATION 9.6.2 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant des comorbidités et susceptibles de faire l'objet de complications liées à l'hémophilie accompagnées d'un dysfonctionnement d'ordre sexuel, la FMH recommande aux professionnels de santé des centres de traitement de l'hémophilie d'adopter une approche psychosociale globale et cohérente, incluant les questions liées à l'activité sexuelle et à la qualité de vie. **BC****

## 9.7 | Enjeux psychosociaux

- L'hémophilie sévère est corrélée à un fardeau psychologique et financier pour les personnes atteintes d'hémophilie et leurs aidants<sup>41</sup>. L'hémophilie ayant une incidence sur de nombreux aspects de la vie quotidienne du patient et de sa famille, le soutien psychologique et social est une composante importante de la prise en charge globale de l'hémophilie<sup>42</sup>.
- Pour les personnes atteintes d'hémophilie et d'autres complications connexes, ainsi que pour leur famille, la prise en charge psychosociale est un aspect important de l'offre de soins.
- Le travailleur social et/ou d'autres membres de l'équipe pluridisciplinaire s'acquittent généralement de cette tâche. Il s'agit principalement :
  - de fournir autant d'informations que possible sur les dimensions physique, psychologique, affective et économique de l'hémophilie, en employant des termes simples afin que le patient et sa famille puissent comprendre ;
  - de fournir un soutien et des conseils psychosociaux aux patients, aux parents et aux autres membres de la famille (notamment la fratrie indemne de la maladie) ;
  - de s'entretenir directement avec les enfants atteints d'hémophilie, et pas seulement avec leurs parents, au sujet de leur traitement ;
  - d'évaluer et de répondre aux problématiques liées à l'adhésion au traitement ;
  - d'aider les patients à comprendre les problématiques et les difficultés liées à la scolarité ou au travail et à y faire face ;
  - d'encourager les patients et les membres de la famille à mettre en place un réseau de soutien (par exemple, en constituant ou en rejoignant des groupes de soutien au sein du centre de traitement de l'hémophilie ou de l'association de patients) ;
  - de collaborer avec l'association de patients afin d'offrir un programme pédagogique aux patients, aux familles et aux professionnels de santé, et de plaider pour la défense de l'offre de soins ;
  - de solliciter l'aide des structures de soins locales lorsque les travailleurs sociaux ne sont pas disponibles ;
  - d'encourager les patients, les membres de leur famille et les aidants à discuter des problématiques et des difficultés liées à la santé mentale, comme la dépression et l'anxiété ;

- de reconnaître les signes alarmants de surmenage et de dépression, lesquels sont fréquents chez les patients atteints d'une maladie chronique, et de proposer des conseils et des ressources aux patients pour pouvoir y faire face ;
  - d'encourager les patients à s'adonner à des activités productives et épanouissantes aussi bien chez eux que sur leur lieu de travail.
- Voir 9.9 Enjeux médicaux dans la population âgée – Enjeux psychosociaux liés à l'âge, plus bas.

### RECOMMANDATION 9.7.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie sévère, la FMH recommande de fournir un soutien psychologique et social dans le cadre d'une prise en charge globale, en faisant appel aux structures de soins locales lorsqu'aucun psychologue ou travailleur social n'est disponible. **BC****

### RECOMMANDATION 9.7.2 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande aux centres de traitement de l'hémophilie d'aider les patients et les familles à constituer ou à rejoindre des groupes ou un réseau de soutien, ainsi que de les encourager à adhérer à leur association de patients. **BC****

### RECOMMANDATION 9.7.3 :

**Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande une programmation appropriée d'actions d'accompagnement au sein des centres de traitement de l'hémophilie et des associations de patients afin d'assister efficacement les patients à chaque étape de leur vie, grâce à l'évaluation de leurs progrès, à l'évaluation et à la prévention des comorbidités et des incapacités fonctionnelles, à l'évaluation des fonctions cognitives et émotionnelles, au dépistage de la dépression et à l'orientation, le cas échéant, vers un service spécialisé et au renforcement des relations sociales. **BC****

## 9.8 | Comorbidités

- L'augmentation de l'espérance de vie chez les personnes atteintes d'hémophilie – due aux progrès majeurs réalisés dans la prise en charge de l'hémophilie, notamment la disponibilité de concentrés de facteur de coagulation sûrs et efficaces – s'accompagne de toute une série de nouveaux défis à relever. Un nombre croissant de personnes atteintes d'hémophilie développent des comorbidités importantes,

comme des maladies cardiovasculaires et métaboliques, des maladies rénales et des cancers/malignités<sup>43</sup>.

- En conséquence, les centres de traitement de l'hémophilie ont de plus en plus besoin de l'expertise de spécialistes, ce qui n'était pas le cas par le passé, comme l'avis de cardiologues, d'endocrinologues et d'oncologues<sup>44</sup>.
- En règle générale, les comorbidités survenant chez les patients âgés atteints d'hémophilie doivent être prises en charge en collaboration avec les spécialistes pertinents, comme c'est le cas avec le reste de la population du même âge indemne de la maladie, mais il convient d'adapter le traitement en cas d'augmentation du risque hémorragique découlant du recours à des procédures invasives ou à des médicaments susceptibles de provoquer des saignements<sup>44</sup>.

### Cancer/malignité

- Le risque de développer un cancer augmente avec l'âge et il en va de même pour les patients âgés atteints d'hémophilie<sup>45</sup>.
- Les données collectées au fil du temps indiquent que les patients âgés atteints d'hémophilie présentent une incidence plus élevée de malignités liées à des infections par le VIH (par exemple, lymphome non hodgkinien, carcinome basocellulaire, sarcome de Kaposi) et par le VHC (par exemple, carcinome hépatocellulaire)<sup>46-48</sup>.
- On ignore si l'hémophilie a une incidence sur la prévalence d'autres cancers chez les personnes atteintes d'hémophilie et il reste à déterminer si l'hémophilie a une incidence sur l'évolution clinique de la malignité<sup>49-51</sup>.
- Des analyses plus récentes suggèrent qu'à l'exception du carcinome hépatocellulaire dû à une infection chronique par l'hépatite, le taux de mortalité par cancer est essentiellement le même chez les personnes atteintes d'hémophilie que dans la population générale<sup>52</sup>.
- Le risque d'hémorragie et de cancer chez les personnes atteintes d'hémophilie est renforcé par les facteurs suivants<sup>44</sup> :
  - le recours à des procédures invasives pour le diagnostic et le traitement ;
  - la thrombocytopénie induite par la chimiothérapie et/ou la radiothérapie.
- Par conséquent, le traitement hémostatique doit être administré non seulement de façon ponctuelle en cas de procédure invasive, mais aussi dans le cadre d'une prophylaxie continue en cas de thrombocytopénie sévère due à une chimiothérapie et/ou à une radiothérapie<sup>44</sup>.
- On ignore à quel niveau la numération plaquettaire devrait se situer chez les patients atteints d'hémophilie avec malignité. Certains experts conseillent la mise en œuvre d'une prophylaxie avec un traitement avec facteur

de remplacement lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 30 000/ $\mu$ l, nonobstant la prise en charge de la thrombocytopénie<sup>44</sup>, bien que de précédentes études suggèrent que la prophylaxie devrait être mise en place lorsque la numération plaquettaire chute en dessous de 50 000/ $\mu$ l en raison du risque d'hémorragie du système nerveux central et d'autres saignements graves<sup>53</sup> (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2).

- La thrombocytopénie n'étant pas en soi antithrombotique, une prophylaxie antithrombotique doit être envisagée pour les types de malignité qui sont corrélés à un risque élevé de thrombose<sup>44</sup>.
- Pour les patients atteints d'hémophilie chez lesquels un cancer est diagnostiqué, ce qui, dans la population générale, s'accompagne d'un risque accru de thromboembolie veineuse, la prophylaxie de la thromboembolie peut ne pas être nécessaire dans la mesure où les patients présentant des anomalies de coagulation sont relativement protégés contre la thromboembolie veineuse<sup>53,54</sup>.

#### RECOMMANDATION 9.8.1 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande un dépistage du cancer en fonction de l'âge. **BC****

#### RECOMMANDATION 9.8.2 :

- **Pour le diagnostic et la prise en charge de toute malignité chez les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande la mise en œuvre, si nécessaire, d'un traitement avec facteur de remplacement approprié pour réduire le risque hémorragique. **BC****

#### RECOMMANDATION 9.8.3 :

- **Chez les patients atteints d'hémophilie, si la chimiothérapie ou la radiothérapie s'accompagne d'une thrombocytopénie sévère et durable, la FMH recommande le recours à un traitement prophylactique continu. **BC****

#### RECOMMANDATION 9.8.4 :

- **Les traitements antinéoplasiques pour les patients atteints d'hémophilie chez lesquels un cancer a été diagnostiqué doivent être les mêmes que ceux recommandés pour la population générale. **BC****

#### RECOMMANDATION 9.8.5 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs chez lesquels un cancer a été diagnostiqué, la FMH**

**conseille que les décisions de prise en charge de la prophylaxie de la thromboembolie veineuse soient prises en fonction de l'évaluation du risque d'hémorragie et de thrombose de chaque patient. En cas d'association d'une telle prophylaxie avec des concentrés de facteur, elle doit être gérée avec soin pour maintenir le taux de facteur en dessous du seuil de risque de thromboembolie veineuse.**

- **REMARQUE : si une thromboprophylaxie pharmacologique est mise en place chez des patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs chez lesquels un cancer a été diagnostiqué, elle doit être semblable à celle appliquée dans la population générale, à condition qu'un traitement avec facteur de remplacement approprié soit mis en œuvre, en tenant compte du fait qu'un taux de facteur supérieur à la normale peut entraîner un risque de thromboembolie veineuse. **BC****

### Accident vasculaire cérébral (AVC)

- Les patients atteints d'hémophilie sont sujets à des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, qui constituent le type de saignement le plus grave pour cette population ; des accidents vasculaires cérébraux ischémiques/thrombotiques ont également été signalés<sup>55,56</sup> (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2).

### Fibrillation auriculaire

- La fibrillation auriculaire non valvulaire est le type d'arythmie le plus courant et est corrélée à une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral embolique. Sa prévalence dans la population générale augmente avec l'âge, allant de < 0,1 % chez les patients de moins de 55 ans à 3 % chez les patients entre 65 et 69 ans, et jusqu'à 9 % chez les patients de plus de 80 ans<sup>57-59</sup>.
- Les résultats d'études récentes indiquent que la prévalence de la fibrillation auriculaire chez les patients atteints d'hémophilie est semblable à celle enregistrée dans la population générale<sup>60</sup>.
- Il n'existe aucun élément probant suggérant que les patients atteints d'hémophilie et de fibrillation auriculaire sont protégés des complications thromboemboliques.
- La prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire comprend des stratégies de contrôle du rythme, comme la cardioversion ou l'ablation ; toutefois, de telles stratégies ne permettent pas toujours d'éviter le recours à des anticoagulants<sup>54</sup>.
- La sélection des patients atteints d'hémophilie ayant de fortes chances de tirer avantage sur le plan médical d'une

cardioversion doit être réalisée par un cardiologue dans le cadre du centre de traitement de l'hémophilie<sup>44</sup>.

- L'occlusion de l'appendice auriculaire gauche peut constituer une alternative pour les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et un risque élevé d'hémorragie et de cardioembolie<sup>61</sup>.
- Chez les patients sans diathèse hémorragique, les décisions relatives au traitement par anticoagulants de la fibrillation auriculaire sont prises en pondérant le risque d'accident vasculaire cérébral d'un individu tel qu'il est calculé au moyen de la grille d'évaluation CHA2DS2-VASc par rapport à un risque estimé de saignement résultant d'un traitement anticoagulant (le risque de saignement associé à l'anticoagulation pour la fibrillation auriculaire dans la population générale est calculé au moyen de la grille d'évaluation HAS-BLED)<sup>54</sup>.
- Il n'existe aucun élément probant pour confirmer ou infirmer l'hypothèse selon laquelle les grilles d'évaluation CHA2DS2-VASc et HAS-BLED sont aussi utiles chez les patients atteints d'hémophilie<sup>54,60</sup>.
- Il n'existe aucune ligne directrice fondée sur des éléments probants pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire chez les patients atteints d'hémophilie.

### RECOMMANDATION 9.8.6 :

- **Les patients atteints d'hémophilie et de fibrillation auriculaire non valvulaire doivent être suivis par une équipe médicale composée d'hématologues et de cardiologues. **BC****

### RECOMMANDATION 9.8.7 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie sévère ou modérée présentant une fibrillation auriculaire, la FMH recommande une prise en charge fondée sur le taux basal de facteur VIII ou IX et le risque d'accident vasculaire cérébral, en pondérant le risque d'accident vasculaire cérébral tel qu'il est calculé au moyen de la grille d'évaluation CHA2DS2-VASc par rapport à un risque estimé de saignement résultant d'un traitement anticoagulant et en interrompant un tel traitement si le risque d'accident vasculaire cérébral est jugé inférieur au risque hémorragique. **BC****

### RECOMMANDATION 9.8.8 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie et présentant une fibrillation auriculaire à risque élevé d'hémorragie et de thromboembolie, la FMH recommande une occlusion de l'appendice auriculaire gauche, en particulier si un**

traitement avec facteur de remplacement à long terme n'est pas possible.

- **REMARQUE** : l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche pour les patients atteints d'hémophilie et de fibrillation auriculaire doit être précédée d'une évaluation du risque individuel d'hémorragie et de thromboembolie et réalisée conformément aux conseils d'un cardiologue. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.8.9 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie présentant un risque élevé d'accident vasculaire cérébral et de fibrillation auriculaire non valvulaire ou chez lesquels un tel risque est supérieur au risque de complications hémorragiques, la FMH recommande d'envisager avec prudence le recours à des anticoagulants.
- **REMARQUE** : le choix entre les anticoagulants oraux directs et les antagonistes de la vitamine K dépend des protocoles locaux, de la disponibilité des antidotes pour l'inversion de l'action des anticoagulants et de la possibilité de maintenir le taux résiduel du facteur de coagulation déficient à un niveau adéquat.
- **REMARQUE** : malgré la rareté des éléments probants concernant cette indication chez les patients atteints d'hémophilie, la plupart des experts suggèrent de maintenir le taux résiduel du facteur de coagulation déficient à  $\geq 15$  à 30 UI/dl, en cas d'administration d'anticoagulants pour traiter une fibrillation auriculaire.
- **REMARQUE** : la réponse aux anticoagulants oraux directs et aux antagonistes de la vitamine K pouvant varier, la décision d'administrer des anticoagulants doit être prise en fonction de chaque patient, en consultation avec un cardiologue. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.8.10 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs, un traitement antithrombotique est généralement contre-indiqué. **BC**
- Il est nécessaire de mener des recherches supplémentaires pour mieux comprendre la sécurité du traitement antithrombotique chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII traités par emicizumab.

#### **Thrombose/thromboembolie veineuse**

- On estime que les patients atteints d'hémophilie sont protégés contre une thromboembolie veineuse en raison de leur déficit en facteur de coagulation.

- La thromboembolie veineuse est rare chez les patients atteints d'hémophilie, notamment chez ceux atteints de thrombophilie héréditaire ; toutefois, plusieurs cas de thromboembolie veineuse ont été signalés dans le cadre d'interventions chirurgicales (par exemple, prothèse totale de genou ou de hanche ou chirurgie abdominale majeure pour un cancer). On part du postulat que, dans un tel cadre clinique, la protection naturelle contre la thromboembolie veineuse est atténuée par l'administration de fortes doses de concentrés du facteur de coagulation déficient<sup>62-64</sup>.
- Le traitement intensif par concentré de complexe de prothrombine chez les patients atteints d'hémophilie B peut entraîner une accumulation de facteurs de coagulation II, VII et X, susceptible d'accroître le risque de survenue d'une thromboembolie veineuse<sup>65</sup>.
- Le traitement intensif avec agents de contournement peut également être associé à un risque accru de thromboembolie veineuse<sup>54,65</sup>.
- L'utilisation concomitante d'emicizumab et de concentré de complexe de prothrombine activé peut également entraîner des complications thrombotiques, notamment une thromboembolie veineuse et une microangiopathie thrombotique<sup>66</sup> (voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation).
- Il n'existe actuellement aucun consensus fondé sur des éléments probants concernant la prise en charge d'une thromboembolie veineuse chez les patients atteints d'hémophilie. Il a été suggéré la possibilité d'administrer des anticoagulants lorsque le taux du facteur de coagulation déficient est maintenu au-dessus de 30 UI/dl<sup>44</sup> ou de 15 UI/dl<sup>54</sup>.
- La réponse hémostatique aux agents de contournement est souvent imprévisible ; les antithrombotiques ne doivent donc être utilisés que chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs à fort répondeur qui sont les plus susceptibles de développer des thromboses. Dans de rares cas, le risque de thrombose liée à l'absence de traitement peut l'emporter sur le risque de complications hémorragiques et donc justifier l'utilisation d'agents antithrombotiques (pour les patients avec inhibiteurs, voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation).

#### **RECOMMANDATION 9.8.11 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie subissant une intervention chirurgicale et présentant un risque élevé de développer une thromboembolie veineuse (par exemple, en cas de chirurgie orthopédique majeure, de chirurgie abdominale majeure pour un cancer ou d'immobilisation prolongée après une intervention

chirurgicale), la FMH recommande une évaluation individuelle du risque de thromboembolie veineuse. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.8.12 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie subissant une intervention chirurgicale et présentant un risque élevé de développer une thromboembolie veineuse et des complications hémorragiques, la FMH recommande un éventuel recours à des méthodes mécaniques de thromboprophylaxie.
- REMARQUE : contrairement à la thromboprophylaxie pharmacologique, les méthodes mécaniques de thromboprophylaxie ne sont pas associées à un risque de complications hémorragiques. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.8.13 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie chez lesquels la balance du risque hémorragique par rapport au risque de thromboembolie veineuse encourage la mise en œuvre d'une thromboprophylaxie pharmacologique, la FMH recommande la même pratique que celle mise en œuvre dans la population générale, à condition qu'un traitement avec facteur de remplacement soit administré.
- REMARQUE : les décisions relatives au traitement par anticoagulants chez un patient atteint d'hémophilie doivent toujours être précédées d'une évaluation du risque hémorragique et thrombotique. Chez certains patients atteints d'hémophilie, le risque de saignement incontrôlé peut l'emporter sur le bénéfice de l'administration d'anticoagulants. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.8.14 :

- Pour les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs, la FMH recommande l'utilisation de doses prophylactiques d'anticoagulants uniquement après obtention d'une balance hémostatique satisfaisante grâce à un traitement avec facteur de remplacement adéquat.
- REMARQUE : si le risque d'hémorragie incontrôlée est plus important que le bénéfice d'une administration d'anticoagulants, les anticoagulants ne doivent pas être utilisés.
- REMARQUE : une telle recommandation ne s'applique pas aux patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs chez lesquels les anticoagulants sont généralement contre-indiqués. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.8.15 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs présentant un épisode aigu de thromboembolie veineuse,

la FMH recommande l'administration d'anticoagulants à fortes doses pour une durée minimale, en association avec un traitement avec facteur de remplacement, et une étroite surveillance clinique et en laboratoire.

- REMARQUE : une telle recommandation ne s'applique pas aux patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs chez lesquels les anticoagulants sont généralement contre-indiqués. **BC**
- Il est nécessaire de mener des recherches supplémentaires pour mieux comprendre la sécurité du traitement antithrombotique chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII traités par emicizumab.

#### Syndrome métabolique

- Le syndrome métabolique est associé à l'obésité et au manque d'activité physique, tous deux courants chez les patients âgés atteints d'hémophilie en raison d'une arthropathie hémophilique sévère<sup>43</sup>.
- L'obésité (indice de masse corporelle [IMC]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) est un problème de santé majeur dans les pays développés, aussi bien dans la population générale que chez les patients atteints d'hémophilie<sup>67</sup>. Le nombre de patients atteints d'hémophilie en surpoids augmente également<sup>68</sup>.
- L'obésité a une incidence sur l'activité physique, aussi bien chez les enfants<sup>69</sup> que chez les adultes<sup>70</sup>. Bien qu'il existe peu d'études sur les effets de l'obésité dans le cadre spécifique de l'hémophilie, certaines données montrent que le surpoids a une incidence significative sur l'amplitude de mouvement et la capacité fonctionnelle des articulations des membres inférieurs, ainsi que sur les douleurs articulaires, susceptible d'avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie globale<sup>71,72</sup>.
- Le surpoids et l'obésité peuvent affecter la fréquence des saignements de différentes façons : certains patients obèses/en surpoids présentent des taux de saignements réduits, mais cela s'explique peut-être par un niveau d'activité physique plus faible ; à l'inverse, d'autres patients obèses atteints d'hémophilie ont tendance à avoir plus de saignements articulaires par rapport au reste de la population des patients atteints d'hémophilie qui ne sont pas obèses<sup>70</sup>.
- L'accès veineux est plus complexe chez les personnes obèses atteintes d'hémophilie, ce qui peut empêcher leur capacité à s'autotrainer et à adhérer au protocole de soins<sup>73</sup>. Une moindre adhésion à la prophylaxie peut entraîner une augmentation des saignements articulaires et *in fine* une aggravation de l'arthropathie hémophilique et de l'arthrose chez les patients obèses atteints d'hémophilie<sup>70</sup>.

- Les patients atteints d'hémophilie en surpoids ou obèses ont une récupération des facteurs différente. La récupération médiane du facteur VIII est de 2,65 chez les enfants obèses par rapport à 1,94 chez ceux ayant un poids normal<sup>74,75</sup>.
- Pour certains patients obèses, le dosage en fonction de la masse corporelle maigre peut s'avérer efficace, tout en réduisant le coût du traitement fondé sur la masse corporelle. Toutefois, il convient de mesurer les données pharmacocinétiques de chaque patient, notamment le taux maximal et le taux résiduel, ainsi que le taux de facteur à certains moments bien précis pour définir le dosage idéal.
- La gestion du poids doit être proposée à tous les patients dans le cadre d'une démarche de santé au sein des centres de traitement de l'hémophilie. Elle doit comprendre :
  - une formation à la nutrition pour les parents des enfants atteints d'hémophilie ainsi que pour les adultes atteints d'hémophilie ;
  - des programmes de gestion du poids ;
  - un soutien psychologique ;
  - des programmes d'activité physique (de préférence sous la supervision d'un kinésithérapeute) ;
  - un traitement pharmacologique ;
  - une chirurgie bariatrique ; et
  - une collaboration avec une équipe médicale/ chirurgicale spécialisée dans l'obésité.
- Il est possible de recourir à une chirurgie bariatrique chez les personnes obèses atteintes d'hémophilie<sup>76</sup>.

#### **RECOMMANDATION 9.8.16 :**

- **La taille et le poids des patients atteints d'hémophilie doivent être régulièrement relevés afin de surveiller l'indice de masse corporelle. **BC****

#### **RECOMMANDATION 9.8.17 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie en surpoids ou obèses doivent être orientés vers un service dispensant des conseils diététiques et/ou de gestion du poids. **BC****

#### **RECOMMANDATION 9.8.18 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie et d'obésité doivent être traités avec des facteurs VIII ou IX sur la base de la masse corporelle maigre après évaluation des caractéristiques pharmacocinétiques de chaque patient. **BC****

#### **Diabète sucré**

- On sait peu de choses sur la prévalence du diabète sucré chez les personnes atteintes d'hémophilie, mais il a été constaté qu'elle était plus élevée dans cette population que dans la population générale<sup>43</sup>.

- Si un traitement par insuline est préconisé, les injections sous-cutanées peuvent être réalisées sans provoquer de saignement et sans avoir recours à un traitement avec facteur de remplacement<sup>37</sup>.
- L'augmentation du poids corporel/de l'indice de masse corporelle est un facteur de risque majeur, non seulement pour la survenue du diabète sucré, mais aussi pour l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires et d'autres dommages aux articulations arthropatiques. Il est donc conseillé de pratiquer une activité physique et de mettre en œuvre un protocole de kinésithérapie visant à prévenir toute détérioration supplémentaire des articulations<sup>43</sup>.

#### **RECOMMANDATION 9.8.19 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie doivent bénéficier du même dépistage pour le diabète que la population générale. **BC****

#### **RECOMMANDATION 9.8.20 :**

- **Les patients atteints d'hémophilie et de diabète doivent bénéficier des mêmes stratégies de prise en charge du contrôle du diabète que la population générale ; si un traitement par insuline est préconisé, les injections par voie sous-cutanée peuvent être administrées sans risque de complications hémorragiques et sans avoir recours à un traitement avec facteur de remplacement. **BC****

#### **Maladie rénale**

- Une incidence plus élevée de maladies rénales a été constatée chez les personnes atteintes d'hémophilie par rapport à la population générale. En outre, la probabilité de décès par insuffisance rénale est environ 50 fois plus élevée chez les patients atteints d'hémophilie que dans la population générale<sup>45</sup>.
- La fréquence croissante des maladies rénales chez les patients âgés atteints d'hémophilie est probablement due à un certain nombre de facteurs de risque concomitants, notamment<sup>44,45</sup> :
  - âge plus avancé ;
  - population non blanche ;
  - hypertension ;
  - antécédents de saignements rénaux et d'hématurie susceptibles de provoquer des lésions rénales structurelles ;
  - infection par le VIH et traitement antirétroviral combiné ;
  - utilisation d'acides aminés antifibrinolytiques.
- Par conséquent, le recours à la dialyse devrait augmenter chez les patients atteints d'hémophilie<sup>44</sup>.

- Chez les patients ayant besoin d'une thérapie de remplacement rénal, le choix entre une dialyse péritonéale et une hémodialyse dépend de caractéristiques propres au patient, comme le risque accru d'infection chez les patients atteints de cirrhose et/ou d'ascite<sup>45</sup>.
- En théorie, la dialyse péritonéale est préférable à l'hémodialyse, car elle ne nécessite une protection par facteur qu'au moment de la mise en place du cathéter ; toutefois une telle procédure est corrélée à un risque élevé d'infections péritonéales, notamment chez les patients infectés par le VHC et le VIH. Par conséquent, l'hémodialyse avec administration d'héparine et d'une dose unique de concentré de facteur de coagulation est souvent privilégiée<sup>44</sup>.
- Si l'on opte pour l'hémodialyse, il est indispensable de poser un accès veineux central. Avant la mise en place du dispositif, les taux de facteur doivent se situer entre 80 et 100 UI/dl, puis être maintenus entre 50 et 70 UI/dl pendant les trois jours suivant l'intervention<sup>45,77</sup>.

### Ostéoporose

- Il a été démontré que la densité minérale osseuse est plus faible chez les personnes atteintes d'hémophilie. Une faible densité minérale osseuse est corrélée à un plus grand nombre d'articulations arthropatiques, à une perte de l'amplitude de mouvement articulaire et à une atrophie musculaire entraînant une diminution de l'activité physique<sup>78,79</sup>.
- Il reste encore à déterminer s'il est nécessaire d'assurer une surveillance régulière de la densité osseuse chez les patients atteints d'hémophilie ; elle peut être conseillée pour les patients présentant des facteurs de risque élevés ou multiples.
- Il convient d'encourager des exercices physiques avec mise en charge et la pratique de sports pertinents favorisant le développement et le maintien d'une bonne densité osseuse chez les patients les plus jeunes, à condition que leurs articulations le leur permettent, afin de renforcer la densité osseuse et de réduire les risques de développer ultérieurement de l'ostéoporose.
- Il convient d'envisager une supplémentation en calcium et en vitamine D ou la prise de bisphosphonate pour les patients présentant une ostéopénie et de procéder à une évaluation dentaire avant d'initier tout traitement à long terme à base de bisphosphonate<sup>80,81</sup>.

### Maladie articulaire dégénérative

- Les lésions articulaires progressent de façon quasi linéaire avec l'âge, non seulement chez les patients

atteints d'hémophilie sévère, mais aussi chez ceux atteints d'hémophilie modérée<sup>44</sup>.

- Parmi les facteurs contribuant à de telles lésions figurent l'ostéoporose et l'ostéopénie, une vie sédentaire, le surpoids et l'obésité<sup>44</sup>.
- Compte tenu de l'augmentation du taux de morbidité articulaire, il est nécessaire d'adopter des stratégies de prévention. Si la prophylaxie secondaire réduit bien l'incidence des hémorragies, son efficacité à améliorer la fonction articulaire n'a pas été clairement établie<sup>45</sup>.
- Voir aussi Chapitre 10 : Complications musculo-squelettiques.

#### RECOMMANDATION 9.8.21 :

- **Il convient d'encourager tous les patients atteints d'hémophilie à pratiquer une activité physique et à avoir un apport suffisant en calcium et en vitamine D.**
- **REMARQUE : les patients atteints d'hémophilie présentant des lésions et des troubles musculo-squelettiques doivent bénéficier d'une kinésithérapie et d'une rééducation sous la supervision d'un kinésithérapeute compétent dans le domaine de l'hémophilie. **BC****

#### RECOMMANDATION 9.8.22 :

- **Les patients atteints d'hémophilie présentant de l'ostéoporose, des fractures de fragilité ou un risque accru de fracture doivent être traités avec des médicaments anti-ostéoporotiques individualisés. **BC****

## 9.9 | Enjeux médicaux dans la population âgée

- Voir aussi 9.8 Comorbidités, plus haut, pour en savoir plus sur la question du cancer/de la malignité, des accidents vasculaires cérébraux, de la fibrillation auriculaire, de la thrombose/thromboembolie veineuse, du syndrome métabolique, du diabète sucré, des maladies rénales et des maladies articulaires dégénératives.
- Il est important d'informer régulièrement les patients âgés et de les conseiller sur l'importance d'interagir avec l'équipe responsable de la prise en charge de l'hémophilie sur leurs problèmes de santé afin de pouvoir bénéficier d'un traitement adapté.
- Les patients âgés atteints d'hémophilie doivent bénéficier, au même titre que les patients non atteints, d'actions d'éducation thérapeutique et avoir accès aux stratégies de

prévention visant à réduire le risque ou l'incidence de la morbidité liée à l'âge.

- Il convient d'inclure l'équipe chargée de l'hémophilie dans la prise en charge des aspects et des complications liés au vieillissement et de veiller à une consultation étroite et à un accord sur les protocoles de soins.
- Les patients atteints d'hémophilie mineure peuvent avoir besoin d'une formation et d'une attention particulières pour mettre en évidence les problèmes potentiels liés à l'hémophilie et à d'autres maladies.

#### **RECOMMANDATION 9.9.1 :**

La FMH recommande que les patients âgés atteints d'hémophilie bénéficient du même accès que la population générale à l'éducation thérapeutique et aux stratégies de prévention visant à réduire les risques ou l'incidence des morbidités liées à l'âge. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.9.2 :**

- La FMH recommande que l'équipe chargée de l'hémophilie soit étroitement associée à la prise en charge des aspects et des complications liés au vieillissement et qu'elle soit étroitement consultée et qu'elle donne son accord sur les protocoles de soins. **BC**

### **Hypertension**

- Des études ont montré que les personnes atteintes d'hémophilie ont une tension artérielle moyenne plus élevée, risquent deux fois plus de souffrir d'hypertension et prennent plus d'antihypertenseurs que la population générale<sup>82,83</sup>.
- L'hypertension est corrélée aux facteurs de risque habituels, comme le vieillissement, le diabète sucré, la dyslipidémie ou un indice de masse corporelle élevé et l'obésité ; toutefois, les causes de l'augmentation de la prévalence de l'hypertension chez les patients atteints d'hémophilie restent à déterminer<sup>84,85</sup>.
- L'hypertension est un facteur de risque bien établi des maladies cardiovasculaires, des maladies rénales et des hémorragies intracrâniennes, qui peuvent toutes poser des problèmes importants dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie<sup>84</sup>.
- Compte tenu du risque accru d'hémorragie, les patients atteints d'hémophilie souffrant d'hypertension doivent recevoir un traitement approprié et faire contrôler régulièrement leur tension artérielle.
- En l'absence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, il convient de maintenir une pression artérielle systolique  $\leq 130$  mm Hg et une pression diastolique  $\leq 80$  mm Hg.

#### **RECOMMANDATION 9.9.3 :**

- **Pour tous les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande de mesurer régulièrement la tension artérielle dans le cadre de la prise en charge conventionnelle.**
- **REMARQUE : une telle recommandation est fondée sur les données indiquant une prévalence plus élevée de l'hypertension chez les patients atteints d'hémophilie, quel que soit leur âge, par rapport aux hommes dans la population générale. **BC****

#### **RECOMMANDATION 9.9.4 :**

- Pour tous les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande la même prise en charge de l'hypertension artérielle que dans la population générale.
- **REMARQUE : les patients atteints d'hémophilie présentant de l'hypertension peuvent être traités dans un centre de traitement de l'hémophilie ou orientés vers des professionnels de santé primaire en fonction du système de santé et des pratiques de soins sur le plan local. **BC****

### **Maladies des artères coronaires**

- Il existe des éléments probants démontrant que les personnes atteintes d'hémophilie développent de l'athérosclérose à un rythme semblable à celui de la population générale<sup>86,87</sup>.
- En revanche, les patients atteints d'hémophilie ont un taux de mortalité cardiovasculaire inférieur à celui de la population générale (très probablement en raison d'une génération de thrombine plus faible au point de rupture de la plaque)<sup>87,88</sup>.
- On ignore si le recours croissant à la prophylaxie chez les patients âgés atteints d'hémophilie entraînera une augmentation de la mortalité cardiovasculaire<sup>89</sup>.
- Les personnes atteintes d'hémophilie sévère, modérée ou mineure peuvent développer une cardiopathie ischémique manifeste. La prise en charge de tels cas doit être individualisée et nécessite une coopération étroite entre l'équipe responsable de la prise en charge de l'hémophilie et celle de cardiologie.
- Il est particulièrement difficile de prendre une décision sur le traitement antithrombotique d'un patient présentant une tendance naturelle aux saignements ; une étude récente a montré que les médicaments antiplaquettaires et anticoagulants augmentent les saignements sévères chez les patients atteints d'hémophilie (rapport de cotes = 3,5)<sup>90</sup>.
- Lorsqu'on envisage un traitement antithrombotique chez des patients atteints d'hémophilie, il convient d'évaluer les éléments suivants<sup>54</sup> :
  - phénotype hémorragique du patient ;

- intensité du traitement antithrombotique ;
- durée prévue du traitement ; et
- caractéristiques de l'agent antithrombotique.
- Les professionnels de santé suivant des patients atteints d'hémophilie doivent les informer des risques cardiovasculaires et les encourager à réduire les risques (tabagisme, obésité, activité physique) ou à les optimiser (hypertension, hyperlipidémie)<sup>89</sup>.

#### **RECOMMANDATION 9.9.5 :**

- Les patients atteints d'hémophilie doivent bénéficier du même dépistage et de la même prise en charge des facteurs de risque individuels de maladies cardiovasculaires que la population générale. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.9.6 :**

- Les patients atteints d'hémophilie présentant une maladie cardiovasculaire doivent bénéficier de soins adaptés à leur situation individuelle en consultation avec un cardiologue. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.9.7 :**

- Pour les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs chez lesquels une maladie cardiovasculaire a été diagnostiquée, la FMH recommande une prise en charge semblable à celle de la population générale, à l'exception de la nécessaire correction supplémentaire de l'hémostase à l'aide de concentrés de facteur de coagulation.
- REMARQUE : les décisions relatives à la stratégie de traitement cardiovasculaire des patients atteints d'hémophilie doivent toujours être précédées d'une évaluation individuelle des risques d'hémorragie et de thrombose et de la sévérité de la maladie cardiaque et mises en œuvre conformément à l'avis d'un cardiologue. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.9.8 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs à fort répondeur, la FMH recommande de limiter le recours aux antithrombotiques chez ceux pour lesquels le risque de thrombose non traité l'emporte sur le risque de complications hémorragiques.
- REMARQUE : une telle recommandation est fondée sur la constatation que la réponse hémostatique aux agents de contournement est souvent imprévisible.
- REMARQUE : il convient de mener des recherches supplémentaires pour mieux comprendre la sécurité relative au traitement thrombotique chez les patients traités par emicizumab. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.9.9 :**

- Étant donné la rareté des données publiées sur le traitement antiplaquettaire chez les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande une évaluation minutieuse des risques individuels d'hémorragie et de thrombose.
- REMARQUE : il a été suggéré que le taux résiduel du facteur de coagulation défini soit maintenu à un niveau supérieur à  $\geq 15$  à 30 UI/dl dans le cadre d'un traitement antiplaquettaire double et à  $\geq 1$  à 5 UI/dl dans le cadre d'un traitement antiplaquettaire simple ; toutefois, l'approche thérapeutique doit être adaptée à chaque patient.
- REMARQUE : la décision d'avoir recours à un traitement antiplaquettaire chez un patient atteint d'hémophilie doit toujours être prise en consultation avec un cardiologue. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.9.10 :**

- Étant donné la rareté des données publiées sur les patients atteints d'hémophilie subissant une intervention coronarienne percutanée, la FMH recommande d'évaluer minutieusement les risques individuels d'hémorragie et de thrombose.
- REMARQUE : il a été suggéré que, chez les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs subissant une intervention coronarienne percutanée, le taux de facteur de coagulation déficient soit maintenu à un taux maximal de 80 à 100 UI/dl aussi longtemps que des doses thérapeutiques d'antithrombotiques sont utilisées ; toutefois, l'approche thérapeutique doit être adaptée à chaque patient.
- REMARQUE : la décision d'avoir recours à un traitement antithrombotique pour une telle indication doit toujours être prise en consultation avec un cardiologue. **BC**

#### **RECOMMANDATION 9.9.11 :**

- Étant donné la rareté des données publiées sur les patients atteints d'hémophilie subissant un pontage aortocoronarien, la FMH recommande d'évaluer minutieusement les risques individuels d'hémorragie et de thrombose.
- REMARQUE : il a été suggéré que, chez les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteurs subissant un pontage aortocoronarien, à l'instar d'autres procédures chirurgicales majeures, le taux de facteur de coagulation déficient soit maintenu à un taux maximal de 80 à 100 UI/dl pendant toute la phase périopératoire, jusqu'à ce que la cicatrisation de la plaie soit suffisante ; toutefois, l'approche thérapeutique doit être adaptée à chaque patient.

- **REMARQUE** : la décision d'avoir recours à un traitement antithrombotique pour une telle indication doit toujours être prise en consultation avec un cardiologue. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.9.12 :

- Étant donné la rareté des données publiées sur les patients atteints d'hémophilie ayant subi un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST pour lequel il n'est pas possible de pratiquer une intervention coronarienne percutanée précoce, la FMH recommande d'évaluer minutieusement les risques individuels d'hémorragie et de thrombose.
- **REMARQUE** : le recours aux fibrinolytiques peut être envisagé, après correction complète de la balance hémostatique grâce à un traitement avec facteur de remplacement.
- **REMARQUE** : la décision d'avoir recours à des fibrinolytiques pour une telle indication doit toujours être prise en consultation avec un cardiologue. **BC**

#### RECOMMANDATION 9.9.13 :

- Lorsque le remplacement d'une valve cardiaque chez un patient atteint d'hémophilie est préconisé, il convient d'opter de préférence pour une valve bioprothétique afin d'éviter de recourir à un traitement anticoagulant à durée indéterminée. **BC**

#### Hypercholestérolémie

- Les taux de cholestérol moyens des patients atteints d'hémophilie seraient inférieurs à ceux de la population générale<sup>91</sup>. Les taux de cholestérol (cholestérol total, lipoprotéine de haute densité et une portion de lipoprotéine de faible densité) doivent être mesurés chez les patients âgés atteints d'hémophilie susceptibles de développer une maladie cardiovasculaire.
- En cas de taux de cholestérol élevé, le traitement approprié est mis en place. En règle générale, le rapport cholestérol total/lipoprotéine de haute densité ne doit pas être supérieur à huit.

#### RECOMMANDATION 9.9.14 :

- Chez les patients atteints d'hémophilie, la prise en charge de l'hypercholestérolémie doit être la même que pour la population générale. **BC**

#### Enjeux psychosociaux liés à l'âge

- Pour les patients âgés atteints d'hémophilie, une arthropathie invalidante et douloureuse peut affecter la qualité de vie et entraîner une perte d'indépendance<sup>92</sup>.
- Les patients âgés peuvent être aux prises avec des problèmes affectifs qu'ils n'avaient pas prévus en raison

d'expériences néfastes liées à l'hémophilie (par exemple, les hospitalisations) au cours de leur jeunesse<sup>89</sup>.

- Le fait d'adapter le domicile et le lieu de travail, ainsi qu'un recours aux analgésiques, peuvent améliorer la qualité de vie et préserver l'autonomie.
- Un soutien psychosocial actif doit être apporté par un travailleur social, un infirmier spécialisé en hémophilie, un médecin et/ou un psychologue.
- La visite de contrôle annuelle du patient au centre de traitement de l'hémophilie est un moment privilégié pour évaluer les besoins qui évoluent avec l'âge et y répondre. Si nécessaire, il convient d'adresser les patients, avec leur accord, aux services et aux ressources pertinents.

#### RECOMMANDATION 9.9.15 :

- Les adultes atteints d'hémophilie devant faire face, avec l'âge, à de nombreux changements personnels et sociaux, la FMH recommande des évaluations régulières et un soutien sur le plan psychosocial en fonction de leurs besoins. **BC**

#### Évaluation de la qualité de vie

- Les personnes atteintes d'hémophilie peuvent être confrontées à divers problèmes psychosociaux qui peuvent avoir des répercussions sur leur bien-être. L'évaluation de la qualité de vie peut permettre :
  - d'identifier le ressenti des patients sur leur état de santé et leurs besoins ;
  - de collecter des éléments probants sur les résultats cliniques afin d'améliorer la qualité de vie ;
  - de servir de dépistage rapide afin d'identifier les patients et les populations susceptibles de nécessiter une évaluation plus détaillée de leur état de santé et de leurs besoins en matière de qualité de vie ; et
  - d'identifier les besoins individuels et généraux du patient en matière de formation et/ou d'éducation aux fins d'améliorer l'autogestion.
- Voir aussi Chapitre 11 : Évaluation des résultats.

#### Bibliographie

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
2. Ljung R, Tedgard U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):31-36.
3. 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):301-336.
4. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol*. 1975;30(4):447-456.

5. Mauser-Bunschoten EP. *Symptomatic Carriers of Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 46*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1202.pdf>. Accessed September 18, 2019.
6. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17(Suppl 1):6-13.
7. Pai M, Chan A, Barr R. How I manage heavy menstrual bleeding. *Br J Haematol*. 2013;162(6):721-729.
8. Lambert C, Meite ND, Sanogo I, et al. Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: a cross-sectional study in Cote d'Ivoire (Ivory Coast). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):26.
9. Alabek M, Mohan R, Raia M. *Genetic Counselling for Hemophilia. Treatment of Hemophilia Monograph No. 25*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1160.pdf>. Accessed February 12, 2020.
10. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a South African cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24(6):978-986.
11. Genetics Working Party on behalf of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Clinical Genetics Services for Haemophilia*; 2018. [http://www.ukhcdco.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines\\_on\\_genetics\\_services\\_for\\_haemophilia\\_v5-3\\_1\\_final.pdf](http://www.ukhcdco.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf). Accessed May 4, 2020.
12. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN. "It was a lot tougher than I thought it would be": a qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1324-1332.
13. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia*. 2008;14(3):584-592.
14. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(1):56-64.
15. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
16. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust*. 2019;210(7):326-332.
17. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21(1):81-87.
18. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(Suppl 4):1-10.
19. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: causes and management. *Am J Dis Child*. 1989;143(9):1107-1110.
20. Girgis MR, Gusba L, Kuriakose P. Management of haemophilia carriers around the time of their delivery: phenotypic variation requiring customization of management. *Haemophilia*. 2018;24(3):e128-e129.
21. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
22. Canadian Hemophilia Society. *All About Carriers: A Guide for Carriers of Hemophilia A and B*. Montreal, QC: Canadian Hemophilia Society; 2007. <https://www.hemophilia.ca/files/All%20About%20Carriers.pdf>. Accessed September 18, 2019.
23. Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208-215.
24. James AH. Bleeding and the management of hemorrhagic disorders in pregnancy. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:616-626.
25. Saraiya M, Green CA, Berg CJ, Hopkins FW, Koonin LM, Atrash HK. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States—1981-1991. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):172-176.
26. Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015;21(1):52-57.
27. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23(2):207-214.
28. Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Karimi M. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. *Haemophilia*. 2013;19(3):e177-e178.
29. Seck M, Sagna A, Gueye MS, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol*. 2017;17:8.
30. Elalfy MS, Elbarbary NS, Eldebeiky MS, El Danasoury AS. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):485-493.
31. 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):283-290.
32. 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):1126-1134.
33. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
34. Batty P, Austin SK, Khair K, et al. Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2017;176(5):796-804.
35. Schütte 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.
36. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
37. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Comorbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15(4):853-863.
38. Chai-Adisaksopha C, Skinner M, Curtis R, et al. Sexual health in patients with hemophilia: the insights from the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):2141.
39. Tobase P, Mahajan A, Francis D, Leavitt AD, Giermasz A. A gap in comprehensive care: sexual health in men with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e389-e391.
40. Blamey G, Buranahirun C, Buzzi A, et al. Hemophilia and sexual health: results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:243-255.
41. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHES study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):106.
42. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83.
43. Zimmermann R, Staritz B, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
44. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
45. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
46. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):374-377.
47. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multi-center study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C: the Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood*. 1998;91(4):1173-1177.
48. Thalappillil A, Ragni MV, Comer DM, Yabes JG. Incidence and risk factors for hepatocellular cancer in individuals with haemophilia: a National Inpatient Sample study. *Haemophilia*. 2019;25(2):221-228.

49. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2009;15(4):894-899.
50. Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995: Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia*. 1998;4(5):714-720.
51. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):197-206.
52. Dunn AL, Austin H, Soucie JM. Prevalence of malignancies among U.S. male patients with haemophilia: a review of the Haemophilia Surveillance System. *Haemophilia*. 2012;18(4):532-539.
53. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood*. 1990;75(6):1267-1272.
54. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016;128(2):178-184.
55. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic strokes in congenital bleeding disorders: comparison with myocardial infarction and other acute coronary syndromes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):6-12.
56. Chu WM, Ho HE, Wang JD, et al. Risk of major comorbidities among workers with hemophilia: a 14-year population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9803.
57. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
58. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-493.
59. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
60. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G, ADVANCE Working Group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014;20(5):682-686.
61. Schutgens RE, Tuinburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunshoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15(4):952-958.
62. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S50-S52.
63. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10(4):319-326.
64. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):298-304.
65. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B: a critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279-284.
66. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
67. Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarming high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia*. 2010;16(3):455-459.
68. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia*. 2008;14(5):1035-1038.
69. Khair K, Holland M, Bladen M, et al. Study of physical function in adolescents with haemophilia: the SO-FIT study. *Haemophilia*. 2017;23(6):918-925.
70. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, Gerdes VE, Buller HR, Kamphuisen PW. The impairment in daily life of obese haemophiliacs. *Haemophilia*. 2011;17(2):204-208.
71. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*. 2017;23(6):812-820.
72. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
73. Ullman M, Zhang QC, Brown D, Grant A, Soucie JM, Hemophilia Treatment Center Network Investigators. Association of overweight and obesity with the use of self and home-based infusion therapy among haemophilic men. *Haemophilia*. 2014;20(3):340-348.
74. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(3):361-367.
75. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*. 2014;20(2):226-229.
76. Yerrabothala S, McKernan L, Ornstein DL. Bariatric surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(3):e232-e234.
77. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeyckay JM, et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(5):629-648.
78. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):596-603.
79. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity? *Haemophilia*. 2007;13(1):79-84.
80. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci*. 2008;38(1):33-40.
81. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. *Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance*. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. <https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf>. Accessed September 18, 2019.
82. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):274-278.
83. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
84. Sun HL, Yang M, Sait AS, von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(4):549-555.
85. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
86. Biere-Rafi S, Tuinburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):30-37.
87. 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):207-214.
88. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):20-22.
89. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2019;184(5):712-720.
90. Desjonquieres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy: results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol*. 2019;185(4):764-767.
91. 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):525-530.
92. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):8-12.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# 10 COMPLICATIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES

Adolfo Llinás<sup>1</sup> | Pradeep M. Poonnoose<sup>2</sup> | Nicholas J. Goddard<sup>3</sup> | Greig Blamey<sup>4</sup> | Abdelaziz Al Sharif<sup>5</sup> | Piet de Kleijn<sup>6</sup> | Gaëtan Dupont<sup>7</sup> | Richa Mohan<sup>8</sup> | Gianluigi Pasta<sup>9</sup> | Glenn F. Pierce<sup>10</sup> | Alok Srivastava<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Fundacion Santa Fe de Bogota et Universidad de los Andes, Bogota, Colombie

<sup>2</sup>Department of Orthopaedics, Christian Medical College, Vellore, Inde

<sup>3</sup>Department of Trauma and Orthopaedics, Royal Free Hospital, Londres, Royaume-Uni

<sup>4</sup>Adult Bleeding Disorders Clinic, Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, MB, Canada

<sup>5</sup>Amman, Jordanie

<sup>6</sup>Van Creveldekliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays-Bas

<sup>7</sup>Lyon, France

<sup>8</sup>Empowering Minds Society for Research and Development, New Delhi, Inde

<sup>9</sup>Orthopedic and Traumatology Department, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Pavie, Italie

<sup>10</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>11</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.**

## 10.1 | Introduction

- L'hémophilie se caractérise par des saignements aigus, dont plus de 80 % sont localisés dans des articulations spécifiques (le plus fréquemment dans les chevilles, les genoux et les coudes et souvent aux hanches, aux épaules et aux poignets) et dans certains muscles (ilio-psoas et gastrocnémien)<sup>1,2</sup>. Des saignements spontanés peuvent se produire selon la sévérité de la maladie (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Tableau 2-1), ou des saignements intercurrents peuvent se produire selon le traitement prophylactique mis en œuvre.
- Chez les enfants atteints d'hémophilie sévère, les premiers saignements musculaires et articulaires surviennent, en règle générale, au moment où ils commencent à marcher à quatre pattes ou à se mettre debout, soit entre 12 et 24 mois, mais parfois un peu plus tard<sup>3</sup>.
- Les saignements articulaires récurrents provoquent progressivement des lésions dans les articulations dues à l'accumulation de sang dans la cavité articulaire et à l'inflammation synoviale. Cela entraîne des complications, comme la synovite chronique et l'arthropathie hémophilique<sup>1,2</sup>. Pour en savoir plus et connaître les recommandations sur les saignements articulaires, voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2.

- Un traitement inadapté des hémorragies intramusculaires peut entraîner des contractures musculaires, notamment des muscles biarticulaires (par exemple, les muscles du mollet et du psoas), souvent avant l'âge adulte<sup>1,2</sup>. D'autres complications plus graves, telles que le syndrome de loge et les pseudotumeurs, peuvent également survenir (voir « Traitement avec facteur de remplacement », et 10.5 Pseudotumeurs, plus bas).
- La prophylaxie visant à prévenir les épisodes hémorragiques est considérée comme le traitement privilégié, à condition que les ressources le permettent<sup>4</sup>.
- Pour récupérer complètement sur le plan fonctionnel, il convient d'associer un traitement par concentrés de facteur de coagulation ou tout autre agent hémostatique (par exemple, des agents de contournement pour les patients avec inhibiteurs) à de la kinésithérapie.

### Éducation thérapeutique du patient et des aidants

- Dans le domaine de l'hémophilie, l'éducation thérapeutique du patient sur les questions musculo-squelettiques est essentielle et devrait couvrir la question de la santé des articulations et des muscles, la reconnaissance et le traitement des saignements musculo-squelettiques, la gestion de la douleur, les complications musculo-squelettiques et l'importance de la kinésithérapie et de la rééducation. Il est indispensable d'adopter une approche pluridisciplinaire en cas d'hémorragie et de complication<sup>5</sup> (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie).

## 10.2 | Synovite

- Après une hémarthrose aiguë, la membrane synoviale commence à s'enflammer, se remplit de sang (hyperhémie) et est extrêmement friable. Une synovite aiguë peut prendre plusieurs semaines à se résorber<sup>2,6,7</sup>.
- Une mauvaise prise en charge de la synovite aiguë peut occasionner des hémarthroses à répétition et des microsaignements<sup>1,2</sup> ; la membrane synoviale s'enflamme et s'hypertrophie de manière chronique et l'articulation a dès lors tendance à saigner à nouveau. Un cercle vicieux peut alors se mettre en place (hémorragie, perte d'amplitude de mouvement et inflammation), qui finit par entraîner des lésions irréversibles du cartilage<sup>7,8</sup> et des os, ainsi qu'une altération de la fonction articulaire<sup>6</sup>.
- Si un tel processus dure plus de trois mois, on parle alors de synovite chronique.
- Des évaluations sont régulièrement réalisées jusqu'à ce que l'articulation et la synovie soient complètement rétablies, et qu'il n'y ait plus de résidu sanguin ni de synovite associée<sup>9</sup>. L'examen physique des changements articulaires (par exemple, circonférence de l'articulation, force musculaire, épanchement articulaire, amplitude articulaire, douleur évaluée par échelle visuelle analogique) doit être effectué lors de toutes les visites de contrôle (voir Chapitre 11 : Évaluation des résultats). Toutefois, dans de nombreux cas, la synovie ne revient jamais à la normale.
- Étant donné que les signes cliniques ne représentent pas toujours la réalité articulaire, il est conseillé d'avoir recours à l'échographie<sup>9,10</sup>. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), bien qu'elle soit la technique la plus avancée en matière d'imagerie, est une technologie coûteuse, chronophage et difficile à réaliser chez les très jeunes enfants<sup>6</sup>.

### RECOMMANDATION 10.2.1 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande une évaluation physique régulière de l'état de la synovie après chaque saignement, de préférence en utilisant des techniques d'imagerie appropriées telles que l'échographie (dans la mesure du possible) jusqu'à ce que la situation soit maîtrisée, car l'évaluation clinique seule ne permet pas de détecter une synovite précoce.** **BC**

### Traitement de la synovite chronique

- Le traitement de la synovite chronique vise à supprimer l'activation synoviale et à réduire l'inflammation afin de préserver l'intégrité et la fonction articulaires<sup>11,12</sup>.

- Parmi les alternatives non chirurgicales figurent la prophylaxie de six à huit semaines (pour ceux ne bénéficiant pas d'une prophylaxie régulière), la kinésithérapie, et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pour réduire l'inflammation<sup>13,14</sup>.

### RECOMMANDATION 10.2.2 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant une synovite chronique et ne bénéficiant pas d'une prophylaxie régulière, la FMH recommande un traitement non chirurgical, comprenant une prophylaxie de courte durée de six à huit semaines afin de contrôler le saignement, une kinésithérapie pour améliorer la force musculaire et la fonction articulaire, et des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pour réduire la douleur et l'inflammation.**
- **REMARQUE : la kinésithérapie, avec des objectifs individualisés et des exercices adaptés à la capacité fonctionnelle du patient, doit être mise en œuvre progressivement avec des activités de mise en charge.**
- **REMARQUE : pour les patients souffrant de douleurs aiguës et de saignements récurrents, une attelle peut stabiliser l'articulation affectée et limiter le mouvement, mais la prudence est de mise, car toute immobilisation prolongée entraîne un affaiblissement musculaire. Il est donc conseillé de réaliser des exercices isométriques en dépit de l'attelle.**
- **REMARQUE : si la réponse aux alternatives non chirurgicales n'est pas satisfaisante, le traitement doit être intensifié pour traiter directement la synovite par un expert local.** **BC**

### RECOMMANDATION 10.2.3 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant une synovite chronique (caractérisée uniquement par une douleur minime et une amplitude de mouvement réduite), la FMH recommande de consulter un spécialiste de la santé musculo-squelettique au sein d'un centre de traitement de l'hémophilie.** **BC**

### Kinésithérapie pour traiter la synovite

- La kinésithérapie<sup>15,16</sup>, sous l'égide d'un centre de traitement de l'hémophilie, est recommandée tout au long du processus de rééducation, avec des exercices de mise en charge progressifs jusqu'à récupération fonctionnelle complète. Il peut s'agir d'exercices quotidiens visant à améliorer la force musculaire et à rétablir l'amplitude de mouvement de l'articulation<sup>17</sup>.

- La rééducation fonctionnelle peut être mise en œuvre en fonction des objectifs pratiques de chaque individu<sup>18</sup>.
- Le recours à une attelle peut être approprié pour stabiliser l'articulation affectée et limiter le mouvement afin de prévenir les hémorragies récurrentes et l'empiètement de la membrane synoviale<sup>19</sup> (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Hémorragies articulaires – Kinésithérapie et rééducation fonctionnelle).
- Dans les cas chroniques pour lesquels les mesures non chirurgicales ne donnent pas de résultat satisfaisant, une synovectomie/synoviorthèse peut être indiquée.

### Synovectomie/synoviorthèse

- Une synovectomie doit être envisagée en cas de persistance d'une synovite chronique accompagnée de saignements récurrents et fréquents qui ne peuvent être maîtrisés par d'autres approches thérapeutiques.
- L'intervention peut être réalisée de plusieurs façons : injection intra-articulaire chimique ou par radio-isotope (synoviorthèse), synovectomie arthroscopique ou synovectomie chirurgicale ouverte<sup>20,21</sup>.
- Il convient toujours de privilégier la synovectomie non chirurgicale chez tous les patients avant toute autre chose.
- La radiosynovectomie est indiquée pour toute synovite (confirmée cliniquement ou par échographie) causant au moins deux saignements dans une articulation particulière au cours des six derniers mois et malgré la mise en place d'un traitement adéquat<sup>9</sup>.
- La synovectomie radio-isotopique utilisant un émetteur bêta pur (phosphore-32, yttrium-90, rhénium-186 ou rhénium-188) est très efficace, a peu d'effets secondaires et peut être utilisée lors d'une simple intervention en ambulatoire<sup>9,22-30</sup>.
- Le choix de la synovectomie radio-isotopique et du dosage dépend de l'articulation à traiter, de l'état de la synovite et des radio-isotopes disponibles.
- Il convient de mettre en œuvre une prophylaxie avant toute radiosynovectomie : une injection de concentrés de facteur de coagulation suffit généralement pour réaliser une injection simple du radio-isotope.
- Dans la mesure du possible, il est recommandé d'administrer simultanément des stéroïdes intra-articulaires<sup>31</sup>.
- L'articulation doit ensuite être mise au repos pendant au moins 24 à 48 heures<sup>31,32</sup> avec une attelle ou un autre dispositif d'immobilisation, après quoi la rééducation peut commencer.
- Après une radiosynovectomie, la rééducation est moins invasive qu'en cas de synovectomie chirurgicale, mais il est indispensable d'aider les patients à récupérer leur

force, leur proprioception et la capacité fonctionnelle de l'articulation<sup>15</sup>. Un programme de rééducation individualisé d'au moins trois semaines peut être approprié<sup>26</sup>. Il convient d'éviter tout exercice intensif et toute mise en charge immédiatement après la radiosynovectomie<sup>33</sup>.

- Un tel traitement vise à réduire la synovite et la fréquence des saignements, donc indirectement la douleur. Cela n'a aucun effet sur la dégradation articulaire. En réduisant la douleur et les saignements et grâce à une rééducation appropriée, le patient peut récupérer ses fonctions articulaires. La réduction de la douleur survient en règle générale de une à trois semaines après l'injection<sup>31,32</sup>.
- Il convient d'attendre au moins six mois avant de répéter le traitement dans la même articulation<sup>31</sup>.
- Si les radio-isotopes ne sont pas disponibles, il est possible d'envisager une synoviorthèse chimique avec de la rifampicine ou du chlorhydrate d'oxytétracycline. La synoviorthèse chimique peut être douloureuse, et l'injection de sclérosant doit être associée à un anesthésique local intra-articulaire pour minimiser la douleur, complété par des analgésiques oraux (une combinaison d'acétaminophène/ de paracétamol et d'un opioïde) selon que de besoin<sup>34-36</sup>.
- Il peut être nécessaire de procéder à de fréquentes injections : en règle générale, une injection hebdomadaire pendant cinq à six semaines est nécessaire jusqu'à la maîtrise complète de la synovite<sup>34-36</sup>.

### RECOMMANDATION 10.2.4 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant une synovite chronique persistante, la FMH recommande une synovectomie non chirurgicale comme traitement de premier choix, en procédant à une synovectomie radio-isotopique avec un émetteur bêta pur (phosphore-32, yttrium-90, rhénium-186 ou rhénium-188). Une dose de concentré de facteur de coagulation doit être administrée pour chaque dose d'isotope utilisée.**
- **REMARQUE : le choix de l'isotope dépend de l'articulation à traiter et de la disponibilité de l'isotope souhaité.**
- **REMARQUE : l'articulation doit être immobilisée pendant au moins 24 heures, puis faire l'objet d'une rééducation progressive pour rétablir la capacité articulaire et la force musculaire.**
- **REMARQUE : lorsque les radio-isotopes ne sont pas disponibles, la synoviorthèse chimique avec de la rifampicine ou de l'oxytétracycline (une injection hebdomadaire pendant cinq à six semaines) constitue une alternative, accompagnée d'une dose de concentré de facteur de coagulation à chaque injection, d'un anesthésique local et d'analgésiques oraux. **BC****

- En cas de résistance de la synovite chronique au traitement par radiosynovectomie, une embolisation sélective des vaisseaux sanguins qui alimentent la synovie peut être réalisée. Une telle procédure ne doit être réalisée que dans des centres d'imagerie médicale spécialisés<sup>37</sup>.
- La synovectomie chirurgicale peut être envisagée lorsque d'autres procédures moins invasives ont échoué ou lorsqu'une procédure supplémentaire est nécessaire et doit être réalisée par arthroscopie<sup>38</sup>, comme l'ablation d'un ostéophyte tibial antérieur de la cheville.
- Il convient de privilégier la synovectomie arthroscopique plutôt que la synovectomie par chirurgie ouverte<sup>39</sup>.
- Si une synovectomie chirurgicale (par arthroscopie ou chirurgie ouverte) est nécessaire, il convient de mettre en œuvre une protection prophylactique suffisante avec des concentrés de facteur de coagulation ou les agents hémostatiques appropriés pour toute la durée de la procédure et de la rééducation postopératoire. La procédure doit être réalisée par une équipe expérimentée dans un centre de traitement de l'hémophilie dédié.

#### RECOMMANDATION 10.2.5 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant une synovite chronique et pour lesquels des interventions non chirurgicales ne donnent plus de résultats satisfaisants, la FMH recommande de procéder à une synovectomie chirurgicale (de préférence arthroscopique et non pas ouverte), réalisée uniquement par une équipe expérimentée au sein d'un centre de traitement de l'hémophilie. **BC****
- Voir aussi Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation – Hémophilie A/Hémophilie B – Chirurgie et procédures invasives et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives.

### 10.3 | Arthropathie hémophilique

- L'arthropathie hémophilique peut être le résultat d'un seul saignement ou de saignements récurrents. En règle générale, elle évolue de façon progressive, de l'hémarthrose à la synovite chronique et aux érosions étendues de la surface articulaire, pour aboutir au stade le plus avancé, celui de la destruction articulaire, autrement appelée arthropathie

hémophilique chronique<sup>40</sup>, qui se manifeste souvent au cours de la deuxième décennie de la vie, en particulier si la prophylaxie n'est pas disponible ou inadaptée.

- Les hémorragies musculaires peuvent entraîner une déformation articulaire et des contractures, notamment en cas de saignements dans le muscle du psoas ou gastrocnémien. Les contractures en flexion fixe entraînent une perte de mouvement et une gêne fonctionnelle significative. Il est donc important de les prévenir.
- À mesure que l'articulation se détériore, l'amplitude de mouvement et le gonflement de l'articulation s'atténuent en raison de la fibrose progressive de la membrane synoviale et de la capsule. Lorsque l'articulation s'ankylose (se raidit), la douleur peut diminuer ou disparaître.
- La technique radiographique appropriée pour évaluer l'arthropathie hémophilique chronique dépend du stade d'avancement de la pathologie.
- L'IRM est utile pour évaluer les prémices d'une arthropathie et montrera les tout premiers changements ostéocartilagineux des tissus mous<sup>41-43</sup>.
- L'échographie est utile pour évaluer l'état des tissus mous et du cartilage périphérique dans les premiers stades de l'arthropathie hémophilique<sup>44</sup>.
- Les radiographies ne montreront pas les tout premiers signes et ne sont utilisées que pour évaluer les changements d'une arthropathie à un stade avancé<sup>45,46</sup>.
- Voir Chapitre 11 : Évaluation des résultats.

#### Traitement de l'arthropathie hémophilique chronique

- Le traitement vise à réduire l'incidence des hémarthroses, à améliorer la capacité articulaire, à soulager la douleur et à aider le patient à reprendre ses activités quotidiennes normales.
- Les options thérapeutiques de l'arthropathie dépendent de nombreux facteurs, notamment :
  - du stade d'avancement de la pathologie ;
  - des symptômes du patient ;
  - de l'âge du patient ;
  - de l'incidence des capacités fonctionnelles et du mode de vie du patient ;
  - des ressources disponibles.
- La douleur doit être maîtrisée grâce à l'administration d'analgésiques appropriés.
- Voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Prise en charge de la douleur.

### *Kinésithérapie pour traiter l'arthropathie hémophilique*

- La kinésithérapie vise à préserver la force musculaire et la capacité fonctionnelle. Elle est une composante essentielle de la prise en charge de l'arthropathie hémophilique chronique.
- L'intensité de la kinésithérapie doit être renforcée progressivement et adaptée en fonction de la protection prophylactique mise en œuvre ; la kinésithérapie doit être moins intense chez les patients ayant un accès restreint aux concentrés de facteur de coagulation.
- Si les ressources et l'accès aux facteurs sont restreints, il est possible de mettre en œuvre une kinésithérapie sans avoir recours à une protection par facteur, à condition que le traitement soit coordonné par une équipe pluridisciplinaire ayant une expertise dans le domaine musculo-squelettique<sup>47</sup>.
- Une couverture prophylactique provisoire peut être nécessaire si un saignement intercurrent survient à la suite d'une séance de kinésithérapie<sup>16</sup>. D'autres types de thérapie, comme la kinésithérapie, la thérapie manuelle, l'électrothérapie et l'hydrothérapie, peuvent être utilisés pour compléter le programme de kinésithérapie<sup>48</sup>.

#### **RECOMMANDATION 10.3.1 :**

- **Pour la prévention et le traitement de l'arthropathie hémophilique chronique chez les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande d'associer un traitement régulier avec facteur de remplacement afin de réduire la fréquence des saignements à une kinésithérapie visant à préserver la force musculaire et la capacité fonctionnelle. La kinésithérapie peut être effectuée avec ou sans protection par facteur, en fonction de la disponibilité et de la réponse du patient au traitement. **BC****
- Les autres techniques de prise en charge traditionnelles incluent :
  - la pose de plâtres successifs pour corriger les déformations<sup>49</sup> ;
  - les dispositifs de traction ;
  - la pose d'appareils orthopédiques et d'orthèses pour soutenir les articulations douloureuses et instables<sup>19</sup> ;
  - les aides à la marche ou à la mobilité pour diminuer les contraintes sur les articulations portantes ;
  - les adaptations à la maison, à l'école ou dans l'environnement de travail pour permettre la participation du patient aux activités communautaires et l'exercice professionnel, ainsi que pour faciliter les activités quotidiennes<sup>50</sup>.

#### **RECOMMANDATION 10.3.2 :**

- **Pour la prévention et le traitement des séquelles dues à l'arthropathie articulaire chez les personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande de mettre en œuvre des mesures non chirurgicales, comme l'utilisation d'attelles, d'orthèses, d'aides à la mobilité, ainsi que de plâtres successifs et de dispositifs de traction afin d'aider à corriger les contractures de flexion. De telles mesures peuvent être réalisées avec ou sans protection par facteur de remplacement. **BC****

#### *Interventions chirurgicales*

- Si ces mesures non chirurgicales ne suffisent pas à soulager la douleur et à améliorer la capacité fonctionnelle de manière satisfaisante, il faut peut-être envisager une intervention chirurgicale.
- Selon l'état d'avancement de la pathologie, les interventions chirurgicales peuvent comprendre les procédures suivantes :
  - synovectomie et débridement de l'articulation, le cas échéant<sup>38</sup> ;
  - arthroscopie pour libérer les adhérences intra-articulaires et corriger l'empiètement, notamment dans le coude et la cheville<sup>51</sup> ;
  - libération des tissus mous extra-articulaires pour traiter les contractures<sup>52</sup> ;
  - ostéotomie pour corriger la déformation angulaire ;
  - fixateurs externes pour aider à corriger une déformation<sup>53</sup> ;
  - prothèse articulaire (genou, hanche, épaule, coude ou cheville)<sup>54</sup> ;
  - excision de la tête radiale pour certains patients atteints d'arthropathie radiocapitellaire<sup>55</sup> ;
  - arthrodèse d'une arthropathie douloureuse de la cheville.
- Des ressources adéquates, notamment une prophylaxie (par exemple, des concentrés de facteur de coagulation en quantité suffisante) et une rééducation postopératoire doivent être disponibles pour procéder à une intervention chirurgicale et augmenter les chances de réussite de l'intervention<sup>56-58</sup>.

#### **RECOMMANDATION 10.3.3 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant une arthropathie hémophilique chronique et pour lesquels des interventions non chirurgicales n'ont pas donné de résultats satisfaisants en matière de réduction de la douleur et d'amélioration des capacités fonctionnelles, la FMH recommande de consulter un spécialiste orthopédique pour connaître les alternatives chirurgicales qui peuvent inclure les procédures suivantes :**

- **synovectomie et débridement de l'articulation ;**
- **arthroscopie pour libérer les adhérences intra-articulaires et corriger l'empêchement ;**
- **libération des tissus mous extra-articulaires pour traiter les contractures ;**
- **ostéotomie pour corriger la déformation angulaire ;**
- **arthrodèse (de la cheville) ;**
- **remplacement de l'articulation en cas d'arthrite à un stade avancé.**
- **REMARQUE : des ressources adéquates, notamment des concentrés de facteur de coagulation ou tout autre agent hémostatique approprié en quantité suffisante (par exemple, des agents de contournement pour les patients avec inhibiteurs), et une rééducation postopératoire doivent être disponibles pour augmenter les chances de réussite de l'intervention. **BC****
- Voir aussi Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation – Hémophilie A/Hémophilie B – Chirurgie et procédures invasives et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives.

## 10.4 | Hémorragies musculaires

- Les saignements peuvent survenir dans n'importe quel muscle du corps, souvent à la suite d'une blessure ou d'un étirement brusque.
- Par saignement musculaire, on entend un épisode hémorragique dans un muscle, déterminé par examen clinique et/ou par imagerie. En règle générale, il est associé à une douleur et/ou à un gonflement, ainsi qu'à un déficit fonctionnel, par exemple une boiterie associée à un saignement du mollet<sup>59</sup>.
- Un dépistage précoce et une prise en charge adéquate des saignements musculaires sont importants pour prévenir une contracture permanente, un nouveau saignement et la formation, à terme, d'une éventuelle pseudotumeur<sup>60</sup>.
- Parmi les symptômes d'un saignement musculaire figurent :
  - une gêne musculaire et la persistance d'un membre en position antalgique ;
  - une douleur vive si le muscle est activement contracté ou étiré ;
  - une tension et une sensibilité à la palpation ; et
  - un gonflement.
- Les sites de saignement musculaire associés à un compromis neurovasculaire, comme les groupes de muscles fléchisseurs profonds des membres, nécessitent une prise en charge immédiate afin de prévenir toute lésion permanente et perte de capacité fonctionnelle. Parmi ces groupes figurent :
  - le muscle ilio-psoas (risque de paralysie du nerf fémoral) ;
  - les loges postérieures superficielles et profondes de la jambe inférieure (risque de lésion des nerfs tibial postérieur et péronier profond) ; et
  - le groupe des fléchisseurs des muscles de l'avant-bras (risque de contracture ischémique de Volkmann).
- Des saignements peuvent également survenir dans des muscles plus superficiels, comme les biceps, les ischiojambiers, les quadriceps et les muscles fessiers.
- De nouvelles données suggèrent que l'échographie musculo-squelettique peut être utile pour différencier les saignements musculaires d'autres syndromes de douleur localisée<sup>61,62</sup>. Toutefois, si un patient ou un clinicien soupçonne une hémorragie musculaire ou a du mal à évaluer si un saignement est en cours, il est conseillé de mettre immédiatement en œuvre un traitement hémostatique avant de procéder à des examens de confirmation du diagnostic ou en attendant les résultats.

### Traitement avec facteur de remplacement

- Un saignement musculaire non traité peut provoquer un syndrome de loge (saignement musculaire profond dans un espace fermé) avec des lésions neuromusculaires et tendineuses secondaires, ainsi qu'une contracture et une nécrose musculaires. En outre, un muscle blessé qui n'est pas correctement rééduqué peut exercer des effets secondaires sur les articulations adjacentes<sup>63</sup>.
- La meilleure manière d'obtenir les résultats les plus satisfaisants possibles est de traiter immédiatement les saignements musculaires avec des concentrés de facteur de coagulation, de préférence dès que le patient reconnaît les premiers signes d'inconfort ou juste après un traumatisme, afin d'augmenter le taux de facteur chez le patient et d'arrêter ainsi l'hémorragie. Le traitement avec facteur de remplacement doit être poursuivi jusqu'à disparition des symptômes et des signes hémorragiques, en règle générale pendant au moins cinq à sept jours, si les symptômes indiquent des saignements récurrents ou une aggravation des symptômes neurovasculaires<sup>64-66</sup> (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2).
- Répéter les injections aussi souvent que nécessaire, notamment s'il existe un risque potentiel de syndrome

de loge et/ou s'il est nécessaire de mettre en œuvre une rééducation complète<sup>2,67</sup>.

- Voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation pour la prise en charge des patients avec inhibiteurs.

#### **RECOMMANDATION 10.4.1 :**

- **Tous les patients atteints d'hémophilie présentant des saignements musculaires doivent recevoir immédiatement un traitement avec facteur de remplacement et, le cas échéant, faire l'objet d'une observation pour toute complication neurovasculaire associée audit saignement. **BC****

#### **Prise en charge et surveillance clinique**

- Il est important d'assurer un suivi permanent du patient pour détecter un éventuel syndrome de loge. Les symptômes d'un tel syndrome comprennent une douleur croissante, une perte de sensation, une perte des capacités fonctionnelles et une mauvaise irrigation sanguine de la zone distale. En cas de doute, mesurer la pression dans la loge.
- La douleur doit être évaluée fréquemment et régulièrement, dans la mesure où elle est un indicateur indirect d'une pression dans la loge.
- Les saignements musculaires peuvent nécessiter une augmentation du protocole analgésique pour soulager la douleur (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Prise en charge de la douleur).
- Outre le traitement avec remplacement de facteur ou tout autre agent hémostatique pertinent, les cliniciens peuvent mettre en œuvre les mesures suivantes comme traitement complémentaire des saignements musculaires aigus :
  - mise au repos du muscle lésé ;
  - dans la mesure du possible, surélévation de la zone affectée ; cela peut aider à réduire le gonflement associé<sup>68</sup> ;
  - le cas échéant, pose d'une attelle sur le membre affecté dans une position confortable et adaptation de la position au fur et à mesure que la douleur diminue ;
  - application de poches de glace/de froid autour du muscle pendant 15 à 20 minutes, toutes les quatre à six heures pour soulager la douleur. Ne pas appliquer de glace directement sur la peau.
- Voir aussi « Kinésithérapie et rééducation après un saignement musculaire », plus bas.

#### **RECOMMANDATION 10.4.2 :**

- **Pour tous les patients atteints d'hémophilie présentant un saignement musculaire, la FMH recommande une évaluation clinique détaillée, une mesure de la**

**douleur et sa prise en charge selon l'échelle de l'OMS, dans la mesure où la douleur liée aux saignements musculaires peut constituer un indicateur précoce de lésions neurovasculaires et tissulaires réversibles.**

- **REMARQUE : bien qu'il existe de nombreuses échelles d'évaluation de la douleur, il est préférable d'utiliser l'échelle d'évaluation de l'OMS, car il s'agit d'un outil simple et universel qui permet de mesurer de façon uniforme la douleur chez les personnes atteintes d'hémophilie et de générer des données comparables à l'échelle d'une population, lesquelles contribuent à faire avancer la recherche et le traitement de l'hémophilie. **BC****

#### **Syndrome de loge**

- Le compromis neurovasculaire est une urgence musculo-squelettique et nécessite une observation directe et continue, ainsi qu'une surveillance pour déterminer s'il faut procéder à une fasciotomie. Il convient de mettre en œuvre une prophylaxie afin d'augmenter et de maintenir le taux de facteur pendant au moins cinq à sept jours, le temps que les symptômes disparaissent, ainsi qu'une kinésithérapie et une rééducation afin de récupérer les fonctions musculaires de base<sup>69-71</sup> (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2).
- Si l'on soupçonne un syndrome de loge à l'examen clinique, il faut mesurer la pression de la loge. Si les soupçons sont confirmés, il faut procéder à une fasciotomie dans les 12 heures qui suivent l'apparition du syndrome de loge<sup>72-74</sup>. En cas de fasciotomie tardive, les probabilités de complications sont très élevées. Une telle procédure est alors contre-indiquée<sup>75</sup>.
- Une fasciotomie hâtive est associée à de meilleurs résultats chez le patient, notamment une diminution des lésions musculaires et nerveuses. Une fois le déficit nerveux moteur survenu, il est rare que le patient se rétablisse complètement après une fasciotomie.
- Chez les patients atteints d'hémophilie, s'il existe des doutes sur l'adéquation de la réponse hémostatique, comme c'est le cas chez les patients avec des inhibiteurs de type fort répondeur, il peut être nécessaire de mettre en œuvre une période d'observation plus longue pour éventuellement éviter une fasciotomie et le risque de saignement incontrôlé après la procédure. Toutefois, tout retard dans la mise en œuvre de la fasciotomie, une fois le syndrome de loge diagnostiqué, peut entraîner des résultats moins satisfaisants en matière de récupération musculaire et par conséquent une perte des capacités fonctionnelles<sup>76</sup>.

**RECOMMANDATION 10.4.3 :**

- Chez les patients atteints d'hémophilie présentant un saignement musculaire avec des symptômes associés à un syndrome de loge et un compromis neurovasculaire, il est nécessaire de procéder à une fasciotomie dans les 12 heures qui suivent l'apparition des symptômes et avant que des lésions irréversibles ne surviennent en raison de la nécrose des tissus. **BC**

**Kinésithérapie et rééducation après un saignement musculaire**

- Il convient d'entreprendre une kinésithérapie dès que la douleur s'atténue et de la mettre en œuvre progressivement pour rétablir le muscle dans sa longueur, sa force et ses capacités fonctionnelles<sup>15,73</sup>. La kinésithérapie et la rééducation doivent être supervisées et dirigées par un kinésithérapeute expérimenté dans le domaine de l'hémophilie et démarrées :
  - en assurant une couverture prophylactique appropriée pendant la kinésithérapie et la rééducation. Lorsque les ressources et la disponibilité des facteurs sont limitées, la kinésithérapie sans protection par facteur peut être menée à bien en phase de rééducation si le traitement est coordonné par une équipe pluridisciplinaire expérimentée dans le domaine musculo-squelettique<sup>47</sup> ;
  - en utilisant un moulage en série ou une attelle, selon que de besoin, afin de corriger toute contracture ;
  - en utilisant une attelle de soutien en cas de lésions nerveuses ;
  - en évaluant régulièrement la douleur du patient pendant la kinésithérapie, ce qui peut suggérer un nouveau saignement<sup>77</sup>.

**Hémorragie de l'ilio-psoas**

- Une hémorragie de l'ilio-psoas peut potentiellement provoquer des lésions musculo-squelettiques ; par conséquent, il convient de mettre en œuvre dès que possible un traitement efficace avec remplacement de facteur ou tout autre agent hémostatique approprié pour réduire et prévenir toute complication connexe<sup>65</sup>.
- Une hémorragie de l'ilio-psoas peut présenter des symptômes parfois trompeurs<sup>68</sup>. Les signes peuvent inclure une douleur dans le bas de l'abdomen, l'aîne et/ou le bas du dos, avec une incapacité à se tenir droit ou à se mettre debout à partir de la position assise, ainsi qu'une douleur à l'extension, mais pas à la rotation, de l'articulation de la hanche<sup>64</sup>. Les symptômes d'une hémorragie de l'ilio-psoas peuvent ressembler à ceux d'une appendicite aiguë,

y compris un signe de Blumberg positif (sensibilité à la décompression)<sup>9</sup>. Une telle hémorragie peut également être confondue avec un saignement de la hanche.

- Une paresthésie peut survenir sur la face interne de la cuisse, tout comme d'autres signes de compression du nerf fémoral, tels que la perte du réflexe du tendon rotulien, une faiblesse du quadriceps et, enfin, une fonte musculaire<sup>9</sup>.
- Les patients souffrant d'un saignement de l'ilio-psoas doivent parfois être hospitalisés pour faire l'objet d'une observation et d'un contrôle de la douleur.
- Un alitement strict peut être indiqué. Il convient d'éviter d'utiliser des béquilles pour se déplacer, car les contractions musculaires peuvent exacerber la douleur et les saignements<sup>64-66</sup>.
- Il est utile de confirmer le diagnostic et de surveiller le rétablissement du patient en utilisant des examens d'imagerie (échographie, tomodensitométrie<sup>59</sup> ou IRM<sup>78</sup>)<sup>64-66</sup>.
- Toute activité physique doit être limitée jusqu'à disparition de la douleur et amélioration de l'extension de la hanche. Il est essentiel de mettre en œuvre un programme de kinésithérapie soigneusement supervisé afin de rétablir l'extension complète de la hanche, ainsi que ses capacités et ses fonctions, et de prévenir une nouvelle hémorragie<sup>64-66</sup>.
- Si des déficits neuromusculaires résiduels persistent, il peut être nécessaire de renforcer le soutien orthétique, notamment pour empêcher la flexion du genou due à la faiblesse du quadriceps.
- Voir aussi Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2 et Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation.

**10.5 | Pseudotumeurs**

- Une pseudotumeur est une affection propre à l'hémophilie susceptible de menacer la vie ou d'occasionner la perte d'un membre.
- Elle est due à un saignement des tissus mous qui n'a pas été correctement soigné, généralement dans les muscles adjacents aux os, lesquels peuvent alors être accessoirement touchés.
- Si elle n'est pas traitée, la pseudotumeur peut devenir énorme et causer des pressions sur les structures neurovasculaires adjacentes et des fractures pathologiques.
- Une fistule peut se former à travers la peau sus-jacente.
- Une pseudotumeur peut être évaluée et surveillée à l'aide de l'échographie.

- Une tomодensitométrie et une IRM permettent d'évaluer de manière approfondie et précise la pseudotumeur.

#### **RECOMMANDATION 10.5.1 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant un saignement des tissus mous et les signes d'une potentielle pseudotumeur, la FMH recommande une évaluation clinique et une confirmation par radiographie, échographie ou imagerie par résonance magnétique, selon que de besoin.**
- **REMARQUE : si l'échographie est utile pour procéder à une évaluation en série d'une pseudotumeur des tissus mous, l'IRM fournit des informations plus détaillées avant toute intervention chirurgicale.**
- **REMARQUE : une tomодensitométrie ou une angiographie par tomодensitométrie peut être indiquée, notamment pour une pseudotumeur de grande taille et/ou pour la planification préopératoire. **BC****

- La prise en charge dépend du site, de la taille et du degré de croissance de la pseudotumeur et de ses effets sur les structures voisines. Les options thérapeutiques comprennent le traitement avec remplacement de facteur et le suivi, l'aspiration, la radiation, l'excision chirurgicale et l'ablation chirurgicale.
- Pour les pseudotumeurs précoces de petite taille, il est possible d'essayer la mise en œuvre d'un traitement court avec remplacement de facteur (six à huit semaines) et de surveiller la pseudotumeur à l'aide d'échographies en série. S'il s'avère que la pseudotumeur a diminué, il faut poursuivre le traitement avec remplacement de facteur associé à des échographies répétées pendant quatre à six mois<sup>79,80</sup> (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2).

#### **RECOMMANDATION 10.5.2 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie qui ont développé des pseudotumeurs précoces de petite taille (avant toute pseudocapsule) sans accès à une prophylaxie régulière, la FMH recommande la mise en œuvre d'un traitement avec facteur de remplacement de courte durée (six à huit semaines) et la poursuite éventuelle du traitement si des évaluations échographiques en série indiquent que la pseudotumeur diminue, avec une nouvelle évaluation après quatre à six mois. **BC****
- La prise en charge des pseudotumeurs est complexe et associée à un taux élevé de complications potentielles. Les alternatives thérapeutiques comprennent l'embolisation,

la radiothérapie, la prise en charge percutanée, l'ablation chirurgicale et le remplissage de la cavité morte<sup>9</sup>.

- L'aspiration de la pseudotumeur, suivie d'injections de colle de fibrine, d'une embolisation artérielle ou de radiothérapie, peut guérir certaines lésions plus petites<sup>81,82</sup>.
- L'excision chirurgicale peut être nécessaire pour les pseudotumeurs de grande taille. Leur ablation avec la pseudocapsule – plutôt que l'évacuation de l'hématome – est nécessaire.
- La résection chirurgicale des pseudotumeurs abdominales/pelviennes de grande taille constitue un défi particulier dans la prise en charge chirurgicale de l'hémophilie et ne doit être réalisée que par des équipes expérimentées en hémophilie. Il a été constaté que l'embolisation préopératoire était utile pour l'excision des dites tumeurs de grande taille.

#### **RECOMMANDATION 10.5.3 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant une pseudotumeur de grande taille, la FMH recommande de procéder à l'excision chirurgicale de la pseudotumeur avec la pseudocapsule, réalisée uniquement par une équipe chirurgicale ayant de l'expérience dans le domaine de l'hémophilie, au sein d'un centre de traitement de l'hémophilie dans la mesure du possible, suivie d'une surveillance étroite et de la mise en œuvre d'une prophylaxie à long terme pour prévenir toute récurrence des saignements.**
- **REMARQUE : toute fluctuation du taux de facteur au cours de la première année suivant l'intervention chirurgicale peut augmenter le risque de récurrence des saignements. Par conséquent, il est indispensable d'assurer une surveillance étroite et de corriger de façon optimale le taux de facteur. **BC****
- Voir aussi Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation – Hémophilie A/Hémophilie B – Chirurgie et procédures invasives et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives.

## **10.6 | Fractures**

- Les fractures ne sont pas fréquentes chez les patients atteints d'hémophilie en dépit d'une incidence élevée d'ostéopénie et d'ostéoporose. Cela s'explique probablement par le fait que les patients réduisent leurs déplacements, ainsi que l'intensité de leurs activités<sup>83</sup>.

- Toutefois, un patient souffrant d'une arthropathie hémophilique court un risque de fractures autour des articulations présentant une perte importante d'amplitude de mouvement et de l'ostéoporose.
- En cas de fracture, il faut mettre immédiatement en œuvre un traitement avec facteur de remplacement<sup>83-85</sup>. L'idéal est que le patient bénéficie d'une prophylaxie continue (par exemple, de fortes doses de concentrés de facteur de coagulation) pour porter le taux de facteur à au moins 50 UI/dl pendant au moins une semaine<sup>11,83-85</sup>. Par la suite, il convient de maintenir un taux moins important pendant 10 à 14 jours, le temps que la fracture se stabilise et pour prévenir les saignements des tissus mous (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2).

#### RECOMMANDATION 10.6.1 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie souffrant d'une fracture, la FMH recommande un traitement immédiat avec des concentrés de facteur de coagulation ou tout autre agent hémostatique, ainsi qu'un traitement continu pour maintenir un taux de facteur suffisant pour contrôler les saignements pendant au moins une semaine, en fonction de la probabilité de saignement liée au site de la fracture ou à sa stabilité. Par la suite, il est possible de maintenir un taux de facteur moins important pendant 10 à 14 jours afin de prévenir les saignements des tissus mous, le temps que la fracture se stabilise. Il est indispensable d'assurer une surveillance clinique étant donné le risque de syndrome de loge.** **BC**
- Le plan de prise en charge doit être conçu en fonction de la fracture et inclure une couverture prophylactique appropriée si des procédures chirurgicales sont nécessaires.
- Dans la mesure du possible, il faut éviter les plâtres complets et les plâtres fendus, surtout dans les premiers stades ; les attelles sont préférables<sup>83</sup>. La surveillance, en particulier des fractures de l'avant-bras, est obligatoire afin d'éviter les complications telles qu'un syndrome de loge.
- Envisager le recours à des fixateurs externes pour les fractures ouvertes/infectées<sup>86</sup>.
- Éviter si possible une immobilisation prolongée, car elle peut entraîner une limitation importante de l'amplitude des mouvements dans les articulations adjacentes<sup>83,84</sup>.
- Organiser une kinésithérapie dès que la fracture est stabilisée afin de restaurer l'amplitude des mouvements, la force et la fonction musculaire<sup>33</sup>.

#### RECOMMANDATION 10.6.2 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie souffrant d'une fracture, la FMH recommande la pose d'une**

**attelle plutôt que d'un plâtre circulaire afin d'éviter tout syndrome de loge (notamment dans les premiers stades) et des fixateurs externes pour les fractures ouvertes ou infectées.** **BC**

#### RECOMMANDATION 10.6.3 :

- **Pour les personnes atteintes d'hémophilie souffrant d'une fracture, la FMH recommande d'éviter toute immobilisation prolongée et conseille de mettre en œuvre une kinésithérapie et une rééducation supervisées dès que la fracture est stabilisée afin de rétablir l'amplitude de mouvement, la force et les capacités musculaires.** **BC**
- Voir aussi Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation – Hémophilie A/Hémophilie B – Chirurgie et procédures invasives et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives.

## 10.7 | Chirurgie orthopédique chez les personnes atteintes d'hémophilie

- Pour les patients atteints d'hémophilie devant subir une chirurgie orthopédique, mieux vaut que la prise en charge se fasse dans un centre de traitement de l'hémophilie où une équipe pluridisciplinaire est en mesure d'adapter l'approche thérapeutique<sup>5,11</sup>.
- La chirurgie électorale à sites multiples avec des interventions simultanées ou séquentielles, associée à la mise en œuvre d'un traitement avec facteur de remplacement<sup>87</sup> ou tout agent hémostatique, peut permettre un rétablissement plus rapide de la démarche et des capacités motrices dans leur ensemble (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2).
- L'utilisation de stimulateurs locaux de la coagulation peut être pertinente. L'infiltration de la zone lésée avec des agents anesthésiques locaux (lignocaïne/lidocaïne et/ou bupivacaïne), combinée à l'emploi d'une colle/d'un aérosol de fibrine et d'adrénaline, est utile pour contrôler le suintement en cas d'interventions dans de vastes champs chirurgicaux<sup>56,88,89</sup>.
- Chez les patients atteints d'hémophilie, les soins postopératoires nécessitent, outre un traitement avec facteur de remplacement (de préférence en continu) ou toute autre prophylaxie, une surveillance étroite de la douleur, et souvent des doses plus élevées d'analgésiques dans la période qui suit l'intervention chirurgicale<sup>56</sup>.

- Il est indispensable de mettre en place une bonne communication avec l'équipe de rééducation postopératoire<sup>33</sup>. Connaître les détails de l'intervention chirurgicale et de l'état articulaire périopératoire facilitera l'élaboration du programme de rééducation le plus pertinent.
- Dans le cadre d'une prise en charge globale, la kinésithérapie pré et postopératoire est nécessaire pour obtenir un résultat fonctionnel optimal<sup>33</sup>.

#### **RECOMMANDATION 10.7.1 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie nécessitant une intervention chirurgicale orthopédique, notamment en cas de suintement à la fermeture, ainsi qu'en cas d'espace mort ou de cavité, la FMH suggère l'utilisation de stimulateurs locaux de la coagulation, et de procéder à l'infiltration de la zone lésée avec des agents anesthésiques locaux (lignocaïne/lidocaïne et/ou bupivacaïne), combinée à l'emploi d'une colle/d'un aérosol de fibrine et d'adrénaline, afin de contrôler le suintement de sang en cas d'interventions dans de vastes champs chirurgicaux. **BC****

#### **RECOMMANDATION 10.7.2 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie nécessitant une intervention chirurgicale orthopédique, la FMH recommande de mettre en œuvre un traitement avec facteur de remplacement, ainsi qu'une surveillance étroite et une gestion de la douleur, avec des doses plus élevées d'analgésiques dans la période suivant l'intervention chirurgicale. **BC****

#### **RECOMMANDATION 10.7.3 :**

- **Pour les patients atteints d'hémophilie en période postopératoire à la suite d'une intervention orthopédique, la FMH recommande un programme de rééducation progressive par un kinésithérapeute expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie. **BC****

- Voir aussi Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2, Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation – Hémophilie A/Hémophilie B – Chirurgie et procédures invasives et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives.

## **10.8 | Remplacement d'une articulation**

- Le remplacement d'une articulation est indiqué en cas d'arthropathie hémophilique établie, accompagnée de

douleurs et d'incapacité fonctionnelle, pour lesquelles un traitement non chirurgical ou tout autre traitement ne donne pas de résultats satisfaisants.

- Le remplacement d'une articulation ne doit être réalisé que dans un centre de traitement de l'hémophilie reconnu, disposant de chirurgiens orthopédistes, de l'expertise dans le domaine hématologique et du soutien d'un laboratoire.
- Un tel centre doit disposer d'une équipe pluridisciplinaire, notamment d'un infirmier, d'un travailleur social et d'un kinésithérapeute connaissant les besoins spécifiques d'un patient atteint d'hémophilie nécessitant une arthroplastie<sup>90</sup>.

### **Hémostase pendant la période périopératoire**

- Assurer un suivi méticuleux de l'hémostase est indispensable à la réussite de la procédure chirurgicale. Les taux de facteur plasmatiques spécifiques nécessaires pendant les différentes phases de l'intervention sont présentés au Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-2. Certains centres administrent des facteurs de façon continue, notamment au cours des 72 premières heures, ce qui permet de maintenir un taux résiduel suffisamment protecteur<sup>91</sup>.
- Il a été démontré que l'utilisation d'antifibrinolytiques et de colles de fibrine réduit les pertes sanguines. Toutefois, il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement postopératoire<sup>92</sup>.
- Il n'est généralement pas nécessaire de recourir à une prophylaxie de la thrombose veineuse profonde chez les patients subissant une arthroplastie et bénéficiant d'une protection par facteur de coagulation, sauf si des taux plasmatiques élevés doivent être maintenus au cours de la période postopératoire<sup>93</sup> (s'agissant de la thromboembolie veineuse et de la thromboprophylaxie en cas de chirurgie, voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives).

### **Considérations chirurgicales**

- S'agissant du genou, il existe souvent un décalage antéropostérieur/médiolatéral, qu'il convient d'anticiper. Parfois, il est nécessaire d'avoir recours à un implant sur mesure. Une déformation angulaire importante, une subluxation rotulienne et une subluxation postérieure du tibia se produisent souvent, qui peuvent nécessiter une libération importante des tissus mous.
- Dans certains cas, une arthropathie bilatérale simultanée du genou a été recommandée et il convient d'envisager le recours à des procédures supplémentaires, selon que de besoin<sup>87</sup>.
- Les principes du remplacement de genou sont les mêmes que pour la population générale. Le plus souvent, on utilise

des implants stabilisés par voie postérieure ou des implants avec tiges et augments pour les défauts osseux associés.

- Il convient d'utiliser du ciment aux antibiotiques chaque fois qu'une fixation par ciment est réalisée.
- La fermeture de la plaie doit être réalisée avec grand soin.
- Il n'existe aucun consensus sur l'utilisation de drains.
- Il n'existe aucun consensus sur le meilleur type de fixation pour une prothèse de hanche<sup>94</sup>.

### Kinésithérapie postopératoire

- La kinésithérapie doit être démarrée dès que possible, de préférence le jour même de l'intervention chirurgicale. Les séances de rééducation doivent se concentrer sur la récupération des capacités corporelles, comme l'amplitude de mouvement et la force musculaire, avant d'être dédiées à l'augmentation de l'entraînement fonctionnel et de l'endurance.
- Pour prévenir la formation de toute adhérence articulaire, il est indispensable de mobiliser l'articulation aussi vite que possible et d'axer le travail sur la récupération du mouvement<sup>95</sup>. Au cours de cette phase, il convient également de prêter attention à tout retard de cicatrisation ou au risque de reprise des saignements. La rééducation fonctionnelle est certes l'objectif principal, mais seulement une fois que toutes les capacités corporelles ont été rétablies.
- Les kinésithérapeutes exerçant dans les centres de traitement de l'hémophilie sont, en règle générale, les plus compétents pour élaborer un programme sûr et complet en ambulatoire. Par ailleurs, le kinésithérapeute spécialisé en hémophilie peut se mettre en contact avec un confrère exerçant près du domicile du patient afin de le prendre en charge après l'intervention chirurgicale<sup>57</sup>.

### RECOMMANDATION 10.8.1 :

- **Pour les patients atteints d'hémophilie, la FMH recommande de procéder au remplacement d'une articulation uniquement dans les cas d'arthropathie hémophilique établie pour lesquels tout traitement non chirurgical ou tout autre traitement chirurgical ne donne pas de résultats satisfaisants et qui présentent une douleur associée, une incapacité fonctionnelle et une participation réduite aux activités de la vie quotidienne.**
- REMARQUE : en périopératoire, l'acide tranexamique et les colles de fibrine peuvent être utilisés pour réduire les pertes de sang.
- REMARQUE : l'idéal est de démarrer la kinésithérapie le jour même de l'intervention chirurgicale, en mobilisant l'articulation dès que possible, et de mettre en œuvre

**des exercices pertinents de façon progressive afin de récupérer le mouvement et la force musculaire. **BC****

### Complications et considérations à long terme

- Par rapport à la population générale, les patients atteints d'hémophilie ont tendance à présenter des scores fonctionnels du genou moins satisfaisants et des complications postopératoires après une arthroplastie du genou. Cela s'explique principalement par des facteurs de complications et le fait que plusieurs articulations sont atteintes<sup>96-98</sup>.
- La chirurgie du genou ne doit pas être retardée trop longtemps, dans la mesure où la déformation en flexion préopératoire a une importance significative sur le résultat postopératoire. Le risque d'obtenir des résultats insuffisants et de développer des déformations en flexion après l'intervention est plus élevé lorsque les genoux présentent une déformation en flexion de plus de 25 degrés<sup>99</sup>.
- Par le passé, le taux d'infection consécutive à une arthroplastie chez les patients atteints d'hémophilie était plus élevé que dans la population générale. Toutefois, ce taux d'infection a diminué dans les dix dernières années. À l'heure actuelle, le taux est quasiment le même que pour le reste de la population<sup>54</sup>.
- Les patients atteints d'hémophilie courent un risque plus élevé de contracter une infection secondaire tardive<sup>100</sup>.
- Les patients infectés par le VIH ou le VHC courent un risque plus élevé de contracter une infection de la prothèse orthopédique.
- Le cycle de vie à long terme de la prothèse orthopédique est le même que dans la population générale et dépend du degré d'expertise de l'équipe responsable de la prise en charge globale de l'hémophilie, du type d'implant utilisé et de la sévérité de la maladie musculo-squelettique de l'articulation<sup>54,101</sup>.
- Voir aussi Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation – Hémophilie A/Hémophilie B – Chirurgie et procédures invasives et Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge – Chirurgie et procédures invasives.

## 10.9 Répercussions psychosociales des complications musculo-squelettiques

- Malgré les grands progrès réalisés dans le traitement de l'hémophilie au cours des dernières années, les personnes atteintes d'hémophilie continuent de faire face à des

- difficultés psychosociales en lien avec les complications d'ordre musculo-squelettique de l'hémophilie. Cela touche particulièrement ceux qui ont grandi avant de bénéficier d'une prophylaxie ou qui n'ont pas accès à la prophylaxie<sup>102</sup>.
- Une étude portant sur des personnes atteintes d'hémophilie modérée ou sévère a démontré que celles présentant les arthropathies les plus graves avaient une moins bonne qualité de vie, notamment sur le plan physique<sup>103</sup>.
  - Les limitations psychosociales liées à l'arthropathie hémophilique peuvent être aggravées par<sup>104</sup> :
    - l'évolution de la démarche ;
    - le nombre d'articulations affectées ;
    - une douleur chronique.
  - Les répercussions psychosociales de ces facteurs aggravants peuvent se traduire par<sup>104</sup> :
    - un absentéisme scolaire ou professionnel ;
    - des limitations dans la pratique sportive ;
    - une vie sociale réduite et/ou un isolement accru ;
    - une perception de soi négative en lien avec l'image corporelle, la masculinité et/ou l'estime de soi ;
    - l'absence d'un sentiment de normalité ;
    - une souplesse physique limitée pour adopter certaines positions sur le plan sexuel ;
    - des difficultés à établir des relations personnelles ;
    - une perte et/ou un changement de statut ;
    - une fatigue accrue ;
    - des comportements d'adaptation négatifs.
  - Chez les personnes atteintes d'hémophilie, l'invalidité due à la maladie articulaire survient souvent plus tôt que dans la population générale et peut nuire à la capacité d'exercer de façon fiable une activité professionnelle. Ces personnes sont parfois amenées à prendre leur retraite plus tôt que prévu, ce qui entraîne une perte ou un changement de statut néfaste dans toutes les sphères de la vie et sur le plan financier<sup>104</sup>.
  - Les interventions psychosociales doivent être entreprises en fonction du contexte et des attentes spécifiques du patient, notamment de ses besoins sur le plan culturel, éducatif, social, émotionnel et physiologique<sup>105</sup>.
  - La prise en charge psychosociale individuelle peut avoir pour objectif d'aider le patient à s'adapter à la douleur et à l'incapacité fonctionnelle<sup>105</sup> et à mettre en place des stratégies d'adaptation, notamment :
    - identifier/reconnaître les facteurs de stress et les forces ;
    - hiérarchiser les sujets d'inquiétude (à savoir, définir les objectifs et les priorités et élaborer des stratégies pour y répondre individuellement) ;
    - examiner différentes options ;
  - s'informer ;
  - renforcer les réseaux d'aide et de soutien ;
  - communiquer de façon efficace ;
  - mettre les choses en perspective ;
  - utiliser des stratégies d'évitement ;
  - utiliser des autodéclarations d'adaptation<sup>106</sup>.
  - L'intervention psychosociale renforce la résilience du patient en favorisant un bon état de santé et une bonne estime de soi, une souplesse cognitive, la résistance, l'optimisme et l'assertivité.
  - Le mentorat par les pairs et l'apprentissage en groupe contribuent à favoriser la solidarité, à réduire l'isolement, à améliorer la capacité à s'informer et à renforcer la résilience<sup>107</sup>.
- RECOMMANDATION 10.9.1 :**
- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant des douleurs musculo-squelettiques chroniques ou des capacités fonctionnelles limitées, la FMH recommande une prise en charge psychosociale adaptée aux besoins spécifiques du patient en fonction de sa situation culturelle, éducative, sociale, émotionnelle et physiologique. **BC****
- RECOMMANDATION 10.9.2 :**
- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant des douleurs musculo-squelettiques chroniques ou des capacités fonctionnelles limitées, la FMH recommande une évaluation spécifique individualisée sur le plan psychosocial et une prise en charge visant à améliorer la qualité de vie du patient, notamment des conseils d'ordre psychosocial, éducatif et professionnel, ainsi qu'un soutien en matière de planification financière. **BC****
- RECOMMANDATION 10.9.3 :**
- **Pour les patients atteints d'hémophilie présentant des douleurs musculo-squelettiques chroniques ou des capacités fonctionnelles limitées, la FMH recommande de promouvoir les réseaux de soutien, le mentorat par les pairs et les occasions de formation en groupe afin de soutenir leur capacité à faire face aux complications musculo-squelettiques, à réduire l'isolement et à renforcer la résilience. **BC****

## Bibliographie

1. Llinas A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.

3. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
4. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
5. 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.
6. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, Sabbour A, Heijnen L. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):509-520.
7. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:6-11.
8. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-640.
9. Rodriguez-Merchan EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165-173.
10. Timmer MA, Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e141-e143.
11. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
12. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):26-31.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
15. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
16. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
17. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia*. 2002;8(3):413-418.
18. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):157-160.
19. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
20. Llinas A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):177-180.
21. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 2005;29(5):296-300.
22. van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):548-550.
23. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, et al. Radionuclide synovectomy/synoviorthesis (RS) in patients with bleeding disorders: a review of patient and procedure demographics and functional outcomes in the ATHNdataset. *Haemophilia*. 2017;23(6):926-933.
24. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-e216.
25. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013;19(2):275-280.
26. Teysler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V. Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med*. 2013;16(1):44-49.
27. Martinez-Esteve A, Alvarez-Perez RM, Nunez-Vazquez R, et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(1):12-16.
28. Chew EM, Tien SL, Sundram FX, Ho YK, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia*. 2003;9(5):632-637.
29. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188Re-sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004;10(5):422-427.
30. Kachooei AR, Heidari A, Divband G, et al. Rhenium-188 radio-synovectomy for chronic haemophilic synovitis: evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2020;26(1):142-150.
31. European Association of Nuclear Medicine. *EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy*. European Association of Nuclear Medicine; 2002. [http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radio\\_synovectomy.pdf](http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radio_synovectomy.pdf). Accessed May 3, 2020.
32. Williams PL, Crawley JC, Freeman AM, Lloyd DC, Gumpel JM. Feasibility of outpatient management after intra-articular yttrium-90: comparison of two regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):13-14.
33. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):108-112.
34. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia*. 2011;17(2):296-299.
35. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl 2):26-30.
36. Suh HC, Kim DK, Kang SH, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: Korean experience with a 2-week interval protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):449-456.
37. Shanmugasundaram S, Chandra V, Kolber M, Kumar A, Contractor S, Shukla PA. Endovascular management of hemarthrosis in patients with bleeding diatheses: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:362-368.
38. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(Suppl 2 Pt 2):254-261.
39. Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):38-44.
40. Poenaru DV, Patrascu JM, Andor BC, Popa I. Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(5):685-692.
41. Doria AS, Lundin B, Miller S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14(2):303-314.
42. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(5):1168-1171.
43. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293-304.
44. 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):1170-1179.
45. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(3):287-305.
46. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
47. John JA. Low-cost treatment for haemophilic knee contractures [rapid response]. *BMJ*. 1997;315:962.
48. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD011180.

49. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):20-24.
50. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):25-29.
51. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002;8(3):372-374.
52. Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the management of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):5-9.
53. Balci HI, Kocaoglu M, Eralp L, Bilen FE. Knee flexion contracture in haemophilia: treatment with circular external fixator. *Haemophilia*. 2014;20(6):879-883.
54. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(8):1085-1089.
55. Atalar AC, Koc B, Birisik F, Ersen A, Zulfiqar B. Benefits of radial head excision in patients with haemophilia: mid-term functional results. *Haemophilia*. 2016;22(1):e25-e29.
56. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
57. Lobet S, Pendeveille E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):989-998.
58. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):538-543.
59. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
60. Caviglia HA, Landro ME, Salgado P, Douglas Price AL, Daffunchio C, Neme D. Epidemiology of iliopsoas haematoma in patients with haemophilia. *J Epidemiol Res*. 2016;2(2):18-21.
61. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
62. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
63. Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Influence of ankle plantar flexor muscle architecture and strength on gait in boys with haemophilia in comparison to typically developing children. *Haemophilia*. 2014;20(3):413-420.
64. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia*. 2003;9(6):721-726.
65. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-467.
66. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;328:19-24.
67. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med*. 2010;39(2):158-165.
68. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
69. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surg Br*. 1983;65(1):19-23.
70. Beyer R, Ingerslev J, Sorensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):926-931.
71. Raitlon GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia: clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br*. 1987;69(1):100-102.
72. Llinas A, Silva M, Pasta G, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):132-135.
73. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop*. 2015;12(4):237-241.
74. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol*. 2008;45(2 Suppl 1):S58-S63.
75. Sheridan GW, Matsen FA 3rd. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58(1):112-115.
76. Long B, Koymfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of acute compartment syndrome in the emergency department. *J Emerg Med*. 2019;56(4):386-397.
77. Beeton KE, Rodriguez-Merchan C, Alltree J, Cornwall J. *Rehabilitation of Muscle Dysfunction in Hemophilia*, Revised ed. Treatment of Hemophilia Monograph No. 24. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1158.pdf>. Accessed February 13, 2020.
78. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(Suppl 1):S69-S73.
79. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia*. 2009;15(1):253-260.
80. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop*. 1995;19(4):255-260.
81. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia, part II: muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine*. 2002;69(6):556-559.
82. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia*. 2009;15(2):448-457.
83. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia*. 2002;8(2):104-111.
84. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A—experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia*. 2007;13(4):391-394.
85. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2008;14(3):661-664.
86. Lee V, Srivastava A, PalaniKumar C, et al. External fixators in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(1):52-57.
87. Schild FJ, Mauer-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1741-1743.
88. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia*. 1999;5(6):392-396.
89. Serban M, Poenaru D, Pop L, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie*. 2009;29(Suppl 1):S39-S41.
90. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. *J Appl Hematol*. 2014;5(3):75-85.
91. Wong JM, Mann HA, Goddard NJ. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(4):607-612.
92. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, et al. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):402.
93. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(19):1801-1811.
94. Parsa A, Azizbaig Mohajer M, Mirzaie M. Hip arthroplasty in haemophilia: a systematic review. *Hip Int*. 2018;28(5):459-467.

95. Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, et al. Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemophilia*. 2015;21(4):e300-e305.
96. Rodriguez-Merchan EC. Correction of fixed contractures during total knee arthroplasty in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):33-38.
97. Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty*. 2005;20(5):664-668.
98. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(1):85-91.
99. Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, Buyukasik Y, Tokgozoglul AM, Alpaslan M. Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty. *Haemophilia*. 2012;18(3):358-363.
100. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemophilia*. 2011;17(5):e831-e832.
101. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: a review of consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia*. 2018;24(2):299-306.
102. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the Sao Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia*. 2017;23(5):682-688.
103. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005;11(1):43-48.
104. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia*. 2012;18(5):699-707.
105. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia*. 2014;20(1):44-51.
106. Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Kontinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum*. 2001;45(1):48-55.
107. Breakey VR, Bouskill V, Nguyen C, Luca S, Stinson JN, Ahola Kohut S. Online peer-to-peer mentoring support for youth with hemophilia: qualitative needs assessment. *JMIR Pediatr Parent*. 2018;1(2):e10958.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

## 11

## ÉVALUATION DES RÉSULTATS

Pradeep M. Poonnoose<sup>1</sup> | Brian M. Feldman<sup>2</sup> | Piet de Kleijn<sup>3</sup> | Manuel A. Baarslag<sup>4</sup> | Radoslaw Kaczmarek<sup>5</sup> | Johnny Mahlangu<sup>6</sup> | Margaret V. Ragni<sup>7</sup> | Glenn F. Pierce<sup>8</sup> | Alok Srivastava<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopaedics, Christian Medical College, Vellore, Inde

<sup>2</sup>Department of Paediatrics, University of Toronto, Division of Rheumatology, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada

<sup>3</sup>Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays-Bas

<sup>4</sup>Bemmel, Pays-Bas

<sup>5</sup>Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, États-Unis

<sup>6</sup>Department of Molecular Medicine and Haematology, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburg, Afrique du Sud

<sup>7</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis

<sup>8</sup>Fédération mondiale de l'hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>9</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

**Toutes les déclarations qualifiées de recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus et sont accompagnées du sigle **BC**.**

### 11.1 | Introduction

- Afin d'optimiser le traitement et de prendre des décisions cliniques économiquement rationnelles, il est indispensable de disposer d'éléments probants objectifs illustrant les résultats à court et à long terme des schémas thérapeutiques<sup>1</sup>.
- Par résultat, on entend l'état d'un patient qui résulte d'une maladie ou d'une intervention médicale. Ce résultat est évalué par un examen clinique comprenant l'utilisation d'instruments d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (en anglais, *HRQoL*) génériques et spécifiques à la maladie, des mesures des résultats rapportés par les patients et des tests de laboratoire, y compris des examens par imagerie<sup>2-7</sup>. Ces outils mesurent toute une série de paramètres, notamment les activités et la participation, la structure et les fonctions corporelles, le fardeau de la maladie, ainsi que l'état de santé subjectif, comme décrit plus bas dans le présent chapitre.
- Les instruments d'évaluation aussi bien génériques que spécifiques à l'hémophilie permettent d'évaluer la nature des incapacités physiques et des limitations fonctionnelles, ainsi que leurs répercussions sur la vie des personnes atteintes d'hémophilie et de leur famille<sup>1</sup>.
- Le recours croissant à de tels instruments permet d'évaluer chaque patient de façon normée et de comparer les données entre des individus et des cohortes<sup>8-10</sup>.

### Objectifs de l'évaluation des résultats

- L'évaluation des résultats peut être utilisée pour suivre l'évolution de la maladie d'un individu en particulier, obtenir des informations pour orienter la prise en charge clinique, mesurer la réponse à un traitement et déterminer s'il est nécessaire de le modifier. L'évaluation des résultats peut également être utile pour mesurer l'état de santé d'un groupe de patients ainsi que la qualité des soins, et plaider pour obtenir d'autres ressources.
- En outre, l'évaluation des résultats peut être utilisée à des fins de recherche, par exemple pour documenter l'histoire naturelle de la maladie, tester de nouveaux traitements ou comparer différents traitements.
- La recherche à partir de résultats liés à l'état de santé peut être utilisée pour prendre des décisions éclairées concernant les dépenses relatives à un traitement.

### 11.2 | Évaluation des résultats dans le domaine de l'hémophilie

- Dans le domaine de l'hémophilie, l'évaluation des résultats doit couvrir deux aspects : ceux liés à la maladie et ceux liés au traitement.
- Les résultats liés à la maladie concernent l'efficacité du traitement hémostatique et sont illustrés comme suit :
  - fréquence des saignements ; et
  - répercussions des saignements sur la santé musculo-squelettique et d'autres systèmes à court et à long terme, notamment l'incidence de l'hémophilie sur le plan psychosocial.

- Les résultats liés au traitement doivent faire l'objet d'un suivi, avec un plan prospectif et systématique, et doivent inclure le dépistage et le test des personnes atteintes d'hémophilie traitées avec des concentrés de facteur de coagulation pour tout développement d'inhibiteurs (voir Chapitre 8 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation).
- Parmi les autres complications moins fréquentes liées au traitement avec facteur de remplacement figurent la thrombose et les réactions allergiques/anaphylactiques (voir Chapitre 9 : Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge).

### Fréquence des saignements

- La fréquence des saignements (notamment les hémorragies musculaires et articulaires) et la réponse au traitement ont été les indicateurs les plus importants de l'efficacité du traitement hémostatique et les meilleurs critères de prédiction des résultats musculo-squelettiques à long terme.
- Tous les saignements doivent être documentés par les patients/aidants en temps réel, au fur et à mesure de leur survenue, à l'aide d'un carnet de santé de l'hémophilie manuscrit ou électronique ou tout autre système de suivi, et analysés régulièrement (au moins une fois par an) par le professionnel de santé chargé de la prise en charge de l'hémophilie en utilisant un protocole standard (voir Chapitre 2 : Prise en charge globale de l'hémophilie – Traitement à domicile – Autogestion).
- Plus particulièrement, les saignements dans le système nerveux central nécessitent d'être documentés en raison des répercussions potentielles sur les fonctions neurologiques et musculo-squelettiques.
- Étant donné les possibles difficultés à déterminer sur le plan clinique les hémorragies articulaires et musculaires et à documenter de façon harmonisée cet important paramètre, il convient de suivre les critères définis par le Comité scientifique et de normalisation de l'ISTH<sup>11</sup>.
- Un saignement articulaire se signale par une sensation diffuse inhabituelle dans l'articulation, associée à l'un des éléments suivants<sup>11</sup> :
  - augmentation du gonflement ou de la chaleur de la peau de l'articulation ;
  - augmentation de la douleur ; ou
  - perte progressive de l'amplitude de mouvement ou difficulté à solliciter le membre affecté par rapport à la normale.
- Un saignement musculaire est un épisode hémorragique dans un muscle, déterminé cliniquement et/ou par des examens par imagerie, en règle générale, associé à une

douleur et/ou à un gonflement et à une perte de mouvement par rapport à un état basal<sup>11</sup>.

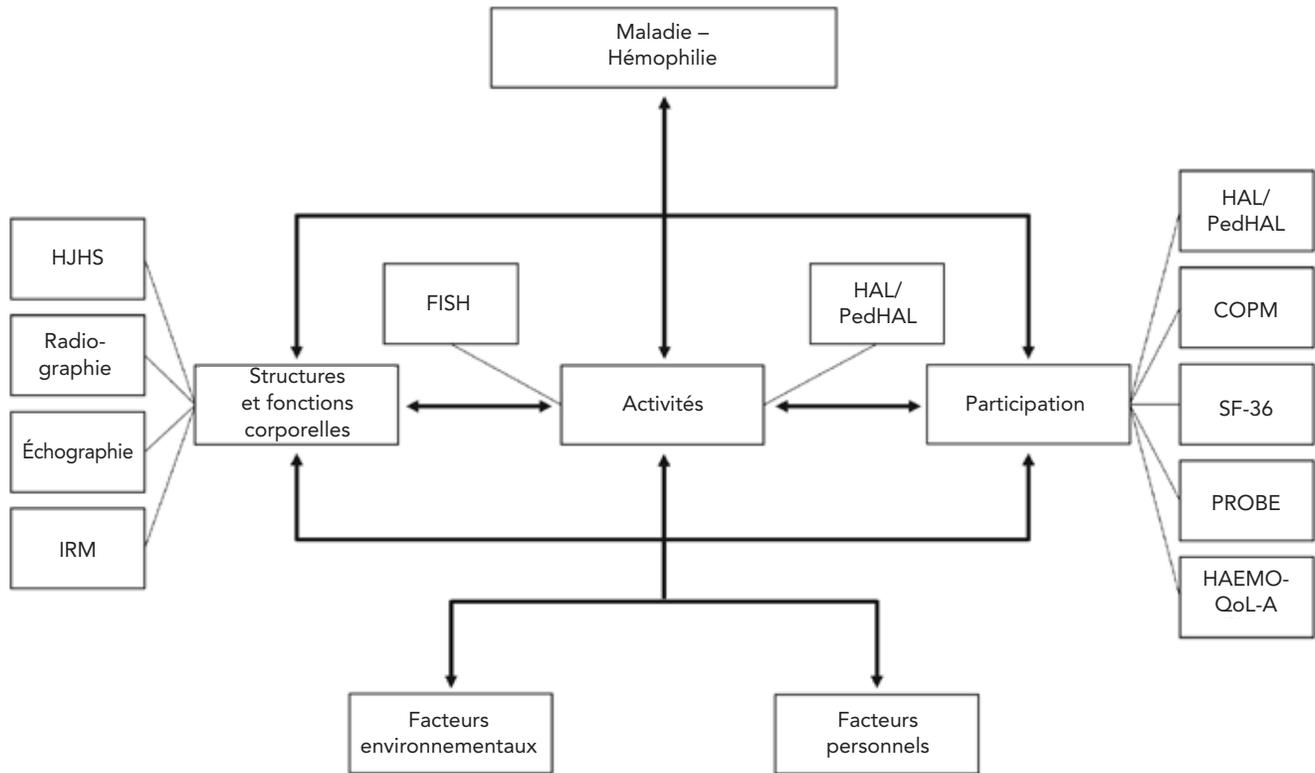
- Chez les nourrissons et les jeunes enfants, le fait d'être réticent à solliciter un membre peut indiquer un saignement musculaire ou articulaire<sup>11</sup>.
- Il existe plusieurs définitions de l'efficacité du traitement hémostatique pour les saignements musculaires ou articulaires qui doivent être utilisées au moment de documenter les résultats liés au traitement (voir Chapitre 7 : Traitement des hémorragies particulières – Tableau 7-1).

### RECOMMANDATION 11.2.1 :

- **Pour les professionnels de santé suivant des personnes atteintes d'hémophilie, la FMH recommande de veiller à ce que les patients/aidants documentent en temps réel la fréquence de tous les saignements afin de les passer en revue ensemble au moins une fois par an, en portant une attention particulière aux saignements intra-articulaires, intramusculaires et du système nerveux central, notamment au degré de rétablissement du patient. Il convient d'utiliser les critères définis par le Comité scientifique et de normalisation de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis*. **BC****

### Évaluation de la douleur dans le domaine de l'hémophilie

- Dans le domaine de l'hémophilie, la douleur peut être aiguë (comme dans le cas d'une hémorragie aiguë) ou chronique (en cas d'arthropathie), ou les deux douleurs peuvent survenir simultanément.
- La douleur liée à l'hémophilie peut être évaluée à l'aide d'échelles d'évaluation numériques ou visuelles unidimensionnelles<sup>12</sup>, comme l'échelle d'évaluation de la douleur de Wong-Baker (FACES)<sup>13,14</sup>, de questionnaires multidimensionnels sur la douleur, comme le Questionnaire McGill sur la douleur (QMD)<sup>15</sup> ou le Questionnaire concis de la douleur (*Brief Pain Inventory BPI*)<sup>16,17</sup>, ou d'instruments spécifiques à la maladie, comme le *Multidimensional Haemophilia Pain Questionnaire* (MHPQ).
- Il est également possible d'évaluer la douleur par le biais de sous-échelles intégrées dans des questionnaires sur la qualité de vie – aussi bien génériques<sup>18</sup> que spécifiques à la maladie<sup>19</sup> –, mais également grâce à des instruments d'évaluation de l'état articulaire, comme les outils score de Gilbert<sup>20</sup> et le *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS)<sup>21</sup>.
- La douleur est mieux évaluée et prise en charge dans le cadre d'une offre de soins globale<sup>16</sup>.



**FIGURE 11-1** Modèle de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) de l'OMS, avec instruments d'évaluation des résultats par domaine. *Canadian Occupational Performance Measure (COPM)* ; *Functional Independence Score in Hemophilia (FISH)* ; *Hemophilia-specific quality-of-life questionnaire for adults (HAEMO-QoL-A)* ; *Haemophilia Activities List (HAL)* ; *Hemophilia Joint Health Score (HJHS)* ; imagerie par résonance magnétique (IRM) ; *Haemophilia Activities List – Pediatric (PedHAL)* ; *Patient-Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE)* ; *36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)*.

### Domaines permettant d'évaluer les répercussions des saignements sur l'appareil locomoteur et d'autres systèmes

- Pour des maladies comme l'hémophilie, il est recommandé d'évaluer les résultats selon les domaines définis par le modèle de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>22,23</sup>.
- Selon cette classification, l'évaluation du handicap et de la santé<sup>4,24</sup> doit se concentrer sur les répercussions de la pathologie sur la structure et les fonctions corporelles, les activités et la participation.
- De tels domaines peuvent être affectés par des facteurs liés à la situation individuelle du patient, à savoir les antécédents et la condition d'une personne, et comprennent à la fois des facteurs environnementaux et individuels.
- Les facteurs environnementaux comprennent les sphères physique, sociale et comportementale au sein desquelles un individu évolue et effectue des activités quotidiennes.
- Les facteurs personnels comprennent des éléments qui ne font pas nécessairement partie de l'état de santé d'un individu, comme l'âge, le sexe ou l'origine ethnique.
- Voir figure 11-1 pour un aperçu du modèle de la CIF et des instruments d'évaluation des résultats par domaine.
- La notion de qualité de vie est complexe et englobe de nombreuses caractéristiques relatives à l'environnement social, culturel, économique et physique d'un individu, ainsi que son état de santé physique et mental<sup>4,22</sup>.
- La qualité de vie liée à la santé correspond à une évaluation autodéclarative dont les mesures comprennent généralement plusieurs aspects inclus dans le modèle de la CIF<sup>25</sup>. Pour que l'évaluation ait une quelconque utilité, il est préférable de ne pas l'utiliser seule, mais de l'accompagner d'une

évaluation de la structure corporelle, des fonctions et des activités.

- Alors que la plupart des instruments d'évaluation peuvent être utilisés chez les enfants plus âgés, il existe peu d'outils spécifiques à la maladie validés pour évaluer les résultats chez les très jeunes enfants atteints d'hémophilie sévère (à savoir, les enfants de moins de quatre ans) au moment du démarrage d'une prophylaxie à long terme et lorsque les risques de développer un inhibiteur sont les plus élevés.
- Ces instruments ne permettent pas tellement de détecter des changements subtils à la suite d'interventions thérapeutiques chez des enfants présentant un bon état articulaire et une faible fréquence de saignement et doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi<sup>26</sup>.

### 11.3 | Structures et fonctions corporelles

- Par structures corporelles, on entend les structures anatomiques et les parties du corps, comme les organes, les membres et leurs composants<sup>22,24</sup>.
- Par fonctions corporelles, on entend les fonctions physiologiques de ces systèmes, comme l'amplitude de mouvement, la force et la stabilité des articulations.
- Dans le cas de l'hémophilie, il s'agit, par exemple, de l'état des articulations et de groupes musculaires spécifiques, évalué à la fois cliniquement et radiologiquement.

#### Mesures recommandées relatives à la structure et aux fonctions corporelles dans le domaine de l'hémophilie

- Le *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS) est l'instrument d'examen physique le mieux étudié, tant chez les enfants que chez les adultes<sup>21,27,28</sup> (voir figure 11-2).
- Le score radiologique de Pettersson<sup>29</sup> est l'instrument de mesure par imagerie de la structure articulaire le plus largement utilisé. Ce score n'est pas pertinent pour détecter les premiers signes de changements ; par conséquent, des instruments plus sensibles ont été développés pour évaluer l'arthropathie (voir tableau 11-1).
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est probablement l'instrument le plus sensible pour évaluer la structure articulaire. Il existe un certain nombre d'échelles pouvant être utilisées pour mesurer l'arthropathie par IRM<sup>30,31</sup> ; toutefois, une telle technique est onéreuse, chronophage et difficile à utiliser auprès de jeunes enfants (voir tableau 11-2).
- À présent, il existe différents systèmes d'évaluation de l'arthropathie hémophilique par échographie<sup>32-35</sup> qui

**TABLEAU 11-1** Score radiologique de Pettersson<sup>29</sup>

Aspect radiologique	Appréciation	Points attribués <sup>a</sup>
<b>Ostéoporose</b>	Absence	0
	Présence	1
<b>Hypertrophie épiphysaire</b>	Absence	0
	Présence	1
<b>Irrégularités des surfaces articulaires (microgéodes)</b>	Absence	0
	Légère	1
	Importante	2
<b>Pincement de l'interligne</b>	Absence	0
	< 50 %	1
	> 50 %	2
<b>Géodes sous-chondrales</b>	Absence	0
	1 géode	1
	> 1 géode	2
<b>Destruction des surfaces articulaires</b>	Absence	0
	Présence	1
<b>Modification des rapports des surfaces articulaires</b>	Absence	0
	Légère	1
	Importante	2
<b>Déformation de l'articulation avec angulation et/ou désaxation osseuse</b>	Absence	0
	Légère	1
	Importante	2

<sup>a</sup>Score articulaire possible : de 0 à 13 points par articulation (score total possible, 6 × 13 = 78).

permettent de détecter les épanchements articulaires<sup>36</sup>, les premiers signes d'une maladie articulaire<sup>37</sup> et d'une maladie articulaire subclinique<sup>38</sup>, ainsi que de promouvoir l'adhésion au traitement<sup>39</sup> (voir tableau 11-3).

- Les algorithmes de notation par échographie peuvent être relativement subjectifs, mais leur fiabilité peut être améliorée si l'évaluation est effectuée par un professionnel de santé spécialisé en hémophilie et formé à l'échographie musculo-squelettique<sup>35</sup>.
- De nouveaux éléments probants suggèrent que l'échographie musculo-squelettique peut être utilisée dans l'évaluation et la prise en charge cliniques de l'arthropathie hémophilique et de ses douleurs, dans la mesure où elle permet de différencier les saignements articulaires de l'inflammation

Patient ID # : \_\_\_\_\_

Nom du physiothérapeute : \_\_\_\_\_

Évaluation # : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

Heure : \_\_\_\_\_

jj / mm / aaaa

**Score de l'état articulaire du patient atteint d'hémophilie 2.1 – Fiche de synthèse**

	Coude gauche		Coude droit		Genou gauche		Genou droit		Cheville gauche		Cheville droit	
Gonflement	<input type="checkbox"/>	NE										
Durée (gonflement)	<input type="checkbox"/>	NE										
Atrophie musculaire	<input type="checkbox"/>	NE										
Craquement articulaire	<input type="checkbox"/>	NE										
Perte de flexion	<input type="checkbox"/>	NE										
Perte d'extension	<input type="checkbox"/>	NE										
Douleur articulaire	<input type="checkbox"/>	NE										
Force	<input type="checkbox"/>	NE										
<b>Total articulaire</b>												

**Somme du total articulaire et du score de la marche**

**+**

NE = Non-évaluable

( NE dans les items relatifs à la marche)

**Score total HJHS**

**=**

**Gonflement**

- 0 = Aucun gonflement
- 1 = Mineur
- 2 = Modéré/modérée
- 3 = Sévère

**Craquement articulaire**

- 0 = Aucun
- 1 = Mineur
- 2 = Sévère

**Force** (avec l'échelle de Daniels & Worthingham)

- Dans la limite de l'amplitude de mouvement disponible
- 0 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance maximale (gr.5)
- 1 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance (mais n'est pas en mesure de le faire avec une résistance maximale) (gr.4)
- 2 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance minimale (gr.3+), ou maintien de la position de test contre la gravité (gr.3)
- 3 = Capable d'effectuer partiellement l'amplitude de mouvement contre la gravité (gr.3-/2+), ou capable de se mouvoir dans la limite de l'amplitude de mouvement sans gravité (gr.2), ou dans la limite partielle de l'amplitude de mouvement sans gravité (gr.2-)
- 4 = Résidu (gr.1) ou aucune contraction musculaire (gr.0)
- NE = Non évaluable

**Durée**

- 0 = Aucun gonflement ou < 6 mois
- 1 = > 6 mois

**Perte de flexion**

- Controlatérale :**
- 0 = < 5°
  - 1 = 5° - 10°
  - 2 = 11° - 20°
  - 3 = > 20°
- Tableaux normatifs :**
- 0 = dans la norme
  - 1 = 1° - 4°
  - 2 = 5° - 10°
  - 3 = > 10°

**Atrophie musculaire**

- 0 = Aucune
- 1 = Mineure
- 2 = Sévère

**Perte d'extension**

- (à partir de l'hyperextension)
- Controlatérale :**
- 0 = < 5°
  - 1 = 5° - 10°
  - 2 = 11° - 20°
  - 3 = > 20°
- Tableaux normatifs :**
- 0 = dans la norme
  - 1 = 1° - 4°
  - 2 = 5° - 10°
  - 3 = > 10°

**Marche globale** (marche, escaliers, course, saut sur 1 jambe)

- 0 = Toutes les compétences sont dans les limites normales
- 1 = Une des compétences n'est pas dans les limites normales
- 2 = Deux des compétences ne sont pas dans les limites normales
- 3 = Trois des compétences ne sont pas dans les limites normales
- 4 = Aucune
- NE = Non évaluable

**Douleur articulaire**

- 0 = Pas de douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement compétence dans les limites normales
- 1 = Pas de douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement ; douleur uniquement en cas de légère compression ou palpation
- 2 = Douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement

**REMARQUE : un manuel d'instructions et des feuilles de travail sont nécessaires pour présenter les commentaires généraux du HJHS :**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Score de l'état articulaire du patient atteint d'hémophilie 2.1, © The Hospital for Sick Children, Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, Regents of the University of Colorado, Karolinska Hospital, University Medical Centre Utrecht, 2009. Utilisé sous licence par le Hospital for Sick Children.

FIGURE 11-2 Hemophilia Joint Health Score 2.1 – Fiche de synthèse<sup>42</sup>.

articulaire et les saignements musculaires d'autres syndromes douloureux régionaux<sup>40,41</sup>. Toutefois, en toutes circonstances, si un patient ou un clinicien soupçonne un saignement articulaire ou musculaire ou a des difficultés à évaluer si un saignement est en cours, il est conseillé de mettre en œuvre un traitement hémostatique avant tout autre examen complémentaire ou en attendant les résultats.

## 11.4 | Activités et participation

- Par activité, on entend l'exécution d'une tâche ou d'une action par un individu<sup>4</sup>. Dans le cadre de l'hémophilie, il s'agit en règle générale d'activités déterminantes de la vie quotidienne (par exemple, marcher, monter un escalier, se brosser les dents, faire sa toilette).
- Par participation, on entend l'implication d'un individu dans le cadre d'interactions sociales du quotidien.

**TABLEAU 11-2** Échelle d'évaluation de l'arthropathie hémophilique par IRM de l'IPSG<sup>43</sup>

<b>Modifications des tissus mous</b>	Effusion/hémarthrose	Faible	(1) ____
		Modéré	(2) ____
		Important	(3) ____
	Hypertrophie synoviale	Faible	(1) ____
		Modéré	(2) ____
		Important	(3) ____
	Hémosidérine	Faible	(1) ____
		Modéré	(2) ____
		Important	(3) ____
<b>Sous-score</b>	Maximum 9 points		____
<b>Modifications ostéochondrales</b>	Érosions superficielles impliquant le cortex sous-chondral ou les bords de l'articulation	Toute érosion de surface	(1) ____
		Érosion d'au moins la moitié de la surface articulaire dans au moins un os	(1) ____
	Kystes sous-chondraux	Au moins un kyste sous-chondral	(1) ____
		Kystes sous-chondraux dans au moins deux os ou changements kystiques impliquant au moins un tiers de la surface articulaire sur au moins un os	(1) ____
	Dégradation du cartilage	Toute perte d'épaisseur du cartilage de l'articulation	(1) ____
		Perte d'au moins la moitié du volume total du cartilage articulaire dans au moins un os	(1) ____
		Perte totale du cartilage articulaire dans au moins une zone d'au moins un os	(1) ____
		Perte de cartilage articulaire sur toute l'épaisseur, y compris sur au moins la moitié de la surface articulaire, dans au moins un os	(1) ____
<b>Sous-score</b>	Maximum 8 points		____

Abréviations : IPSG, International Prophylaxis Study Group ; IRM, imagerie par résonance magnétique.

**TABLEAU 11-3** Méthode d'évaluation HEAD-US<sup>32</sup>

Activité de la maladie (synovite)	Échelle
<b>Synovie hypertrophique</b>	
0. Absence/minimale	0
1. Mineure/modérée	1
2. Sévère	2
<b>Lésions dues à la maladie (surfaces articulaires)</b>	
<b>Cartilage</b>	
0. Normal	0
1. Anomalies d'échotexture, perte focale d'épaisseur partielle/complète du cartilage impliquant < 25 % de la surface cible <sup>a</sup>	1
2. Perte d'épaisseur partielle/complète du cartilage impliquant ≤ 50 % de la surface cible <sup>a</sup>	2
3. Perte d'épaisseur partielle/complète du cartilage impliquant > 50 % de la surface cible <sup>a</sup>	3
4. Irrégularités de l'os sous-chondral avec/sans érosions et présence d'ostéophytes proéminents autour de l'articulation	4
<b>Os</b>	
1. Normal	0
2. Légères irrégularités de l'os sous-chondral avec/sans ostéophytes initiaux autour de l'articulation	1
3. Irrégularités de l'os sous-chondral avec/sans érosions et présence d'ostéophytes proéminents autour de l'articulation	2

Abréviations : HEAD-US, Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (détection précoce de l'arthropathie hémophilique par échographie).

<sup>a</sup>Coude, aspect antérieur de l'épiphyse humérale distale; genou, trochlée fémorale; cheville, aspect antérieur du dôme talien.

**TABLEAU 11-4** Haemophilia Activities List (HAL) 2005<sup>15</sup>

	Items (n)
<b>Items au total de la HAL</b>	42
<b>Items au total de la HAL par domaine</b>	
S'allonger/s'asseoir/s'agenouiller/se lever	8
Fonctions des jambes	9
Fonctions des bras	4
Utilisation des moyens de transport	3
Soins personnels	5
Tâches ménagères	6
Activités sportives et de loisirs	7
<b>Composants de la HAL</b>	
Extrémités supérieures (HAL <sub>upper</sub> )	9
Extrémités inférieures de base (HAL <sub>lowbas</sub> )	6
Extrémités inférieures complexes (HAL <sub>lowcom</sub> )	9

Remarque : disponible dans plusieurs langues au : <https://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-hal/>.

**TABLEAU 11-5** Haemophilia Activities List – Pediatric (PedHAL) v.11<sup>47</sup>

	Items (n)
<b>Items au total de la PedHAL</b>	53
<b>Items au total de la PedHAL par domaine</b>	
S'allonger/s'asseoir/s'agenouiller/se lever	10
Fonctions des jambes	11
Fonctions des bras	6
Utilisation des moyens de transport	3
Soins personnels	9
Tâches ménagères	3
Activités sportives et de loisirs	11

Remarque : disponible au : <http://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-pediatric-pedhal/>.

- Il est souvent difficile d'attribuer distinctement les éléments et les instruments d'évaluation des résultats à l'un ou à l'autre de ces deux domaines ; par conséquent, les deux domaines sont souvent associés dans l'évaluation des résultats.
- Dans le cas de l'hémophilie, la mesure des activités se fait par autodéclaration ou sur la base des performances (à savoir, par observation)<sup>22</sup>.

### Instruments recommandés pour mesurer les activités et la participation

- La *Haemophilia Activities List* (HAL)<sup>15,44</sup> est un instrument de mesure spécifique à la maladie. Il s'agit de l'instrument de mesure le plus utilisé dans les études sur les activités autodéclarées chez les adultes<sup>45</sup> et a été traduit dans de nombreuses langues. Les trois sous-scores (extrémités supérieures, extrémités inférieures de base et extrémités inférieures complexes) se sont avérés utiles aux États-Unis et au Royaume-Uni<sup>15,16,46</sup> (voir tableau 11-4).
- La *Haemophilia Activities List – Pediatric* (PedHAL)<sup>47</sup> est un instrument dérivé de la HAL. Il s'agit d'un instrument de mesure basé sur l'autodéclaration pour les enfants atteints d'hémophilie<sup>45</sup> (voir tableau 11-5).
- Ces deux instruments ont été développés par des professionnels de santé néerlandais spécialisés en hémophilie ; ils peuvent donc ne pas s'appliquer dans d'autres contextes culturels<sup>48,49</sup>.
- Le *Functional Independence Score in Hemophilia* (FISH)<sup>48,50</sup> est l'instrument de mesure le plus utilisé dans les études sur les performances observées chez les personnes atteintes d'hémophilie<sup>45</sup>, et de nombreux rapports font état de son utilisation dans différents pays et groupes d'âge (voir tableau 11-6).

**TABLEAU 11-6** Functional Independence Score in Hemophilia (FISH)<sup>48</sup>

Liste des activités testées		
Soins personnels	Transferts	Locomotion
Manger	S'asseoir/se lever	Marcher
Faire sa toilette	S'accroupir	Monter les escaliers
Prendre un bain		Courir
S'habiller		

Remarques : scores de 1 à 4 pour chaque activité en fonction du niveau d'autonomie ; 1, pas du tout en mesure de le faire ; 2, en mesure de le faire avec l'aide d'un tiers ; 3, en mesure de le faire sans l'aide d'un tiers, mais pas comme une personne valide ; 4, tout à fait en mesure de le faire comme une personne valide. Disponible au : <http://elearning.wfh.org/resource/functional-independence-score-in-hemophilia-fish/>.

- Le questionnaire *Patient-Reported Outcomes, Burdens and Experiences* (PROBE) comprend également des mesures qui évaluent les activités et la participation, comme la scolarité/la formation, l'exercice professionnel, la vie de famille et l'incidence sur les activités de la vie quotidienne<sup>6,7</sup> (voir 11.8 Résultats rapportés par les patients, plus bas).
- Le *Canadian Occupational Performance Measure* (COPM)<sup>51</sup> et le *McMaster Toronto Patient Disability Questionnaire* (MACTAR)<sup>52</sup> sont des instruments génériques qui ont été utilisés pour l'évaluation au jour le jour de la perception par un individu des changements en matière d'activités et de participation. Il est possible de les utiliser pour déterminer si les objectifs fixés ont été atteints.

## 11.5 | Facteurs environnementaux et personnels

### Facteurs environnementaux

- Bien que les facteurs environnementaux fassent partie du modèle de la CIF, il est rare qu'ils soient considérés comme des « résultats » en soi, mais peuvent constituer des leviers clés dans le processus de rééducation<sup>4</sup>.
- Les facteurs environnementaux qui influencent les résultats sont les éléments facilitant ou empêchant le traitement, notamment l'accès à un centre de référence de l'hémophilie, la disponibilité de concentrés de facteur de coagulation, la compréhension médicale, l'existence d'une couverture d'assurance maladie<sup>53</sup> et la distance entre le domicile et le centre de traitement de l'hémophilie<sup>54</sup>.
- Pour les enfants atteints d'hémophilie, le soutien familial et, selon que de besoin, une évaluation et un soutien psychosocial supplémentaire dispensé par l'équipe pluridisciplinaire peuvent constituer un facteur important de facilitation.

### Facteurs personnels

- Les forces et les faiblesses individuelles peuvent avoir une incidence significative sur les résultats d'un traitement.
- L'évaluation de facteurs, comme le locus de contrôle, et de caractéristiques psychologiques, comme la colère, la dépression et l'optimisme, peut être utilisée pour orienter et éclairer les soins individuels ou la recherche<sup>55</sup>.
- L'adhésion au traitement par le patient/la famille est un des facteurs importants qui influencent les résultats du traitement<sup>56,57</sup>.

## 11.6 | Facteurs économiques

- Les coûts et les avantages associés aux soins médicaux peuvent être quantifiés et utilisés à des fins de recherche, de développement de programme et de plaidoyer de santé.

### Coûts directs

- Les coûts directs comprennent le coût des traitements médicaux, des services de santé et des fournitures chirurgicales et médicales.
- Les concentrés de facteur de coagulation pour les patients atteints d'hémophilie sévère représentent en règle générale plus de 90 % des coûts relatifs au traitement<sup>58</sup>.

### Coûts indirects

- Les coûts indirects résultent de la perte de productivité au travail des patients adultes et des parents d'enfants atteints d'hémophilie compte tenu du temps qu'ils passent à gérer les soins dispensés à leur enfant.
- Les coûts qui résultent de la maladie ou de la recherche d'une offre de soins sont parfois similaires, mais varient souvent d'un pays à l'autre<sup>59</sup>.

**TABLEAU 11-7** EQ-5D<sup>68</sup>

Description du système EQ-5D <sup>a</sup>	EQ-VAS
Mobilité	Enregistre l'évaluation que fait le patient de son état de santé sur une
Soins personnels	échelle visuelle analogique verticale
Activités habituelles	allant de 0 (état de santé le moins
Douleur/inconfort	satisfaisant) à 100 (état de santé le
Anxiété/dépression	plus satisfaisant)

Abréviations : EQ, EuroQoL ; VAS, visual analog scale (ou échelle visuelle analogique).

<sup>a</sup>Il existe une version à trois items, une version à cinq items et une version pour les jeunes.

## 11.7 | Qualité de vie liée à la santé

- Par qualité de vie liée à la santé, on entend l'état de santé tel qu'il est ressenti par le patient ou sa famille<sup>25</sup>.
- La qualité de vie liée à la santé est généralement mesurée par le biais de questionnaires visant à quantifier l'état de santé du patient dans sa globalité.
- Étant donné leur nature globale, les mesures de la qualité de vie liée à la santé sont souvent plus superficielles dans leur portée que les mesures individuelles des différents domaines susmentionnés ; il est donc préférable de les associer à des évaluations spécifiques par domaine de la CIF, plutôt que de les utiliser seules<sup>60</sup>.
- Par ailleurs, il convient de souligner qu'elles doivent être validées dans la langue et en fonction du contexte social et culturel de l'endroit où elles sont utilisées, ce qui constitue un défi supplémentaire.

### Instruments les plus utilisés pour mesurer la qualité de vie liée à la santé

- Les questionnaires EQ-5D<sup>2,3</sup> et SF-36<sup>61,62</sup> sont des instruments génériques largement utilisés pour évaluer la qualité de vie liée à l'hémophilie (voir tableaux 11-7 et 11-8).
- Le questionnaire PROBE évalue la qualité de vie, mais également le fardeau que constitue la maladie pour les personnes atteintes d'hémophilie<sup>6,63-65</sup>.

**TABLEAU 11-8** 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)<sup>69</sup>

	Items (n)
<b>Items au total du SF-36</b>	36
<b>Items au total du SF-36 par domaine</b>	
Fonctionnement physique	10
Limitations des activités dues à des problèmes de santé physique	4
Limitations des activités dues à des problèmes personnels ou émotionnels	3
Énergie/fatigue	4
Bien-être émotionnel	5
Fonctionnement social	2
Douleur	2
État de santé général	5

- Pour les enfants atteints d'hémophilie, on utilise beaucoup le *Canadian Hemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool* (CHO-KLAT)<sup>4,66</sup>.
- Pour les adultes atteints d'hémophilie, on utilise beaucoup le *Hemophilia Well-Being Index*<sup>67</sup> et le *Hemophilia-specific QoL questionnaire for adults* (HAEMO-QoL-A)<sup>4,5</sup>.

#### RECOMMANDATION 11.7.1 :

- **La FMH recommande d'évaluer et de documenter l'état de santé musculo-squelettique et général de chaque patient au moins une fois par an. Il convient d'évaluer, dans la mesure du possible, la structure et les fonctions corporelles, le degré d'activité, la participation et la qualité de vie liée à la santé, conformément à la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé de l'Organisation mondiale de la santé, et dans un contexte clinique adapté.**
- **REMARQUE : dans la mesure du possible, il convient d'avoir recours à des définitions standards et aux outils validés suivants :**
  - pour la structure et les fonctions corporelles, l'outil d'évaluation clinique des articulations (le plus) fréquemment utilisé est le *Hemophilia Joint Health Score* (HJHS), aussi bien chez les enfants que chez les adolescents ;
  - dans le même domaine, le meilleur outil pour évaluer les premiers changements articulaires est l'échographie ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les changements ostéochondraux tardifs peuvent être évalués par une simple radiographie.
  - les niveaux d'activité fonctionnelle doivent être évalués en utilisant la technique la plus appropriée disponible, notamment la *Hemophilia Activities List* (HAL), la *Haemophilia Activities List – Pediatric* (PedHAL) ou le *Functional Independence Score in Hemophilia* (FISH).
  - la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) est un élément important de la mesure des résultats qui peut être évalué en utilisant des outils génériques ou spécifiques à la maladie, mais uniquement en association avec d'autres domaines de la CIF. **BC**

### 11.8 | Résultats rapportés par les patients

- Les résultats rapportés par les patients donnent un aperçu de l'état de santé du patient grâce à des informations provenant directement de ce dernier, sans interprétation

de la réponse du patient par un clinicien ou tout autre professionnel de santé<sup>70</sup>.

- Ces résultats englobent à la fois des mesures unidimensionnelles et multidimensionnelles des symptômes, de la qualité de vie liée à la santé, de l'état de santé, de l'adhésion au traitement, de la satisfaction à l'égard du traitement, ainsi que d'autres mesures<sup>71</sup>.
- Parmi les instruments génériques permettant d'obtenir des résultats rapportés par les patients figurent le *EQ-5D-5L*, le *Brief Pain Inventory v2* (BPI), l'*International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), le *Short Form 36 Health Survey v2* (SF-36v2) et le *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS)<sup>71,72</sup>. Parmi les instruments spécifiques à la maladie figurent la HAL<sup>73</sup>, pour les mesures de la qualité de vie liée à la santé, le CHO-KLAT<sup>66</sup>, le HAEMO-QoL-A<sup>5</sup>, et, pour le fardeau de la maladie, le questionnaire PROBE<sup>6</sup>.
- Bien que les données générées par les instruments permettant aux patients de rapporter leurs résultats puissent fournir des éléments probants sur les bénéfices d'un traitement du point de vue du patient, le choix de l'instrument doit être adapté à l'étude ou au besoin clinique de l'évaluation spécifique des résultats, plutôt qu'aux simples propriétés psychométriques dudit instrument<sup>74</sup>.

### 11.9 | Ensemble de mesures de base à utiliser sur le plan clinique ou dans le cadre de la recherche

- Dans le domaine de la santé, l'accent se déplace de plus en plus du volume des services dispensés à la valeur créée pour les patients. Dans ce contexte, par valeur, on entend les résultats obtenus par rapport à des coûts<sup>75</sup>.
- Alors que de nombreux outils d'évaluation ont été présentés plus haut, dans la pratique, les centres de traitement de l'hémophilie et les cliniciens peuvent sélectionner les instruments les plus appropriés pour leurs patients. Les instruments d'évaluation des résultats peuvent être classés selon trois catégories : obligatoires, recommandés et facultatifs<sup>1</sup>.
- Pour pouvoir déterminer la valeur potentielle des soins, mieux vaut utiliser des instruments de mesure standardisés.
- Cela implique de s'engager à mesurer une série de paramètres de base pour chacune des principales pathologies, en respectant une méthodologie de collecte bien définie à appliquer de façon universelle.
- Le Registre mondial des troubles de la coagulation (RMTC) propose aux centres de traitement de l'hémophilie une

plateforme permettant de collecter des données uniformes et standardisées sur les patients, ainsi que leurs résultats, l'objectif étant d'orienter la pratique clinique (<https://www.wfh.org/fr/que-faisons-nous-recherche-donnees/registre-mondial-des-troubles-de-la-coagulation>)<sup>8,9</sup>.

- Il est indispensable de définir un ensemble de paramètres essentiels pour évaluer les résultats selon les situations cliniques spécifiques de prise en charge de l'hémophilie dans le monde, afin d'améliorer l'offre de soins pour les personnes atteintes d'hémophilie et de mener des études plus approfondies sur les différentes approches thérapeutiques<sup>1</sup>. Une sélection d'instruments d'évaluation des résultats est disponible sur le site Web de la FMH dans la section « Compendium d'outils d'évaluation » (<https://elearning.wfh.org/resource/compendium-outils-evaluation/>)<sup>10</sup>.

## Bibliographie

- Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
- Wille N, Badia X, Bonsel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886.
- Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res*. 2010;19(6):887-897.
- Limberg PF, Terwee CB, Young NL, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017;23(4):497-510.
- Rentz A, Flood E, Altisent C, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023-1034.
- Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4:58.
- Patient Outcomes Research Group. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) study. PROBE website. <https://probestudy.org/>. Accessed November 6, 2019.
- World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. World Federation of Hemophilia website. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed January 15, 2020.
- Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
- World Federation of Hemophilia. Compendium of Assessment Tools. World Federation of Hemophilia website. <https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>. Accessed January 16, 2020.
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
- Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-657.
- Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia*. 2016;22(1):65-71.
- van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
- Kempton CL, Recht M, Neff A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24(2):261-270.
- Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
- Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):612-619.
- Remor E, Arranz P, Quintana M, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemophilia-QoL'. *Haemophilia*. 2005;11(6):603-610.
- Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.
- Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525.
- Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
- World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization website. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
- World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <https://www.who.int/classifications/icf/icfbeginnersguide.pdf>. Accessed January 15, 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>. Accessed November 18, 2019.
- Carcao M, Zunino L, Young NL, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: lessons learned with the CHO-KLAT tool. *Haemophilia*. 2020;26(1):73-78.
- Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-230.
- Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1-e10.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
- Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):107-114.
- Chan MW, Leckie A, Xavier F, et al. A systematic review of MR imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324-e334.
- 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):1170-1179.
- Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints. *Haemophilia*. 2015;21(3):e210-e222.

34. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. *Clin Radiol*. 2019;74(11):897 e899-897 e816.
35. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, et al. Development and reliability of the joint tissue activity and damage examination for quantitation of structural abnormalities by musculoskeletal ultrasound in hemophilic joints. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1569-1581.
36. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A. Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):490-499.
37. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA, Mali W, Fischer K. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI. *Haemophilia*. 2018;24(6):971-979.
38. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):253-261.
39. Di Minno A, Spadarella G, Nardone A, et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. *Blood Rev*. 2019;33:106-116.
40. Ceponis A, Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A. Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
41. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A, von Drygalski A. Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
42. International Prophylaxis Study Group. Hemophilia Joint Health Score (HJHS). World Federation of Hemophilia website. [https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment\\_Tools/HJHS\\_Summary\\_Score.pdf](https://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf). Accessed January 15, 2020.
43. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-970.
44. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-571.
45. 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.
46. McLaughlin P, Morris R, Chowdary P. Investigating the relationship between the HJHS and HAL in routine clinical practice: a retrospective review. *Haemophilia*. 2018;24(6):988-994.
47. Groen WG, van der Net J, Helders PJ, Fischer K. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (pedhal). *Haemophilia*. 2010;16(2):281-289.
48. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-626.
49. Wharf G, Buchner-Daley L, Gibson T, et al. The Jamaican Haemophilia Registry: describing the burden of disease. *Haemophilia*. 2018;24(4):e179-e186.
50. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11(6):598-602.
51. Padankatti SM, Macaden AS, Cherian SM, et al. A patient-prioritized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. *Haemophilia*. 2011;17(4):605-611.
52. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire—an individualized functional priority approach for assessing improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(3):446-451.
53. Zhou ZY, Wu J, Baker J, et al. Haemophilia utilization group study, Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data. *Haemophilia*. 2011;17(5):729-736.
54. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S. Feasibility and results of a mobile haemophilia outpatient care pilot project. *Hamostaseologie*. 2018;38(3):129-140.
55. Triemstra AH, Van der Ploeg HM, Smit C, Briet E, Ader HJ, Rosendaal FR. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Soc Sci Med*. 1998;47(5):581-593.
56. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):247-255.
57. 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-e250.
58. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. HUGS Steering Committee. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):63-70.
59. Cutter S, Molter D, Dunn S, et al. Impact of mild to severe hemophilia on education and work by US men, women, and caregivers of children with hemophilia B: the Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol*. 2017;98(Suppl 86):18-24.
60. vanden Berg HM, Feldman BM, Fischer K, Blanchette V, Poonnoose P, Srivastava A. Assessments of outcome in haemophilia—what is the added value of QoL tools? *Haemophilia*. 2015;21(4):430-435.
61. Ware JE. The SF36 Health Survey. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:337-345.
62. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1115-1128.
63. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. *Haemophilia*. 2019;25(3):365-372.
64. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Test-retest properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire and its constituent domains. *Haemophilia*. 2019;25(1):75-83.
65. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Psychometric properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021900.
66. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):34-43.
67. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. *Int J Behav Med*. 2013;20(4):609-617.
68. EuroQol Research Foundation. EQ-5D. EQ-5D website. <https://euroqol.org/>. Accessed November 7, 2019.
69. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND Health Care website. [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html). Accessed November 7, 2019.
70. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, CDRH. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD, United States: U.S. Department of Health and Human Services, 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures->

- use-medical-product-development-support-labeling-claims. Accessed March 9, 2020.
71. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. [http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf). Accessed May 20, 2020.
  72. HealthMeasures. PROMIS® (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). HealthMeasures website. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>. Accessed April 22, 2020.
  73. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia*. 2016;22(6):825-832.
  74. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinimetric instruments. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):102-107.
  75. Kempton CL, Wang M, Recht M, et al. Reliability of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Preference Adherence*. 2017;11:1603-1612.
  76. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med*. 2016;374(6):504-506.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

# 12 MÉTHODOLOGIE

Sandra Zelman Lewis<sup>1</sup> | Donna Coffin<sup>2</sup> | Lucy T. Henry<sup>3</sup> | Sonia O’Hara<sup>4</sup> | Thomas J. Schofield<sup>5</sup> | Maura Sostack<sup>6</sup> | Debbie Hum<sup>2</sup> | Melanie Golob<sup>7</sup> | Fiona Robinson<sup>2</sup> | Mark Brooker<sup>8</sup> | Vincent Dumez<sup>9</sup> | Glenn F. Pierce<sup>2</sup> | Alok Srivastava<sup>10</sup>

<sup>1</sup>EBO Consulting, LLC, Northbrook, Illinois, États-Unis

<sup>2</sup>Fédération mondiale de l’hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>3</sup>Ottawa, ON, Canada

<sup>4</sup>HCD Economics, Chester, Royaume-Uni

<sup>5</sup>EBO Consulting, LLC, Santa Monica, Californie, États-Unis

<sup>6</sup>EBO Consulting, LLC, Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis

<sup>7</sup>EBO Consulting, LLC, Olympia, Washington, États-Unis

<sup>8</sup>ex-Fédération mondiale de l’hémophilie, Montréal, QC, Canada

<sup>9</sup>Centre of Excellence on Partnership with Patients and the Public, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>10</sup>Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, Inde

## 12.1 | Contexte

La Fédération mondiale de l’hémophilie (FMH) a publié, en 2005, la première édition des Lignes directrices pour la prise en charge de l’hémophilie<sup>1</sup>. Ces lignes directrices ont été mises à jour en 2012<sup>2</sup> et ont été dès lors distribuées dans le monde entier, aussi bien sous forme imprimée que dématérialisée, à plus d’un million de personnes (y compris les téléchargements à partir du journal *Haemophilia* et des sites Web de la FMH, les distributions des exemplaires imprimés de la FMH, ainsi que les traductions réalisées par la FMH et les Organisations nationales membres). Pour cette troisième édition, la FMH a décidé d’adopter une nouvelle méthode d’élaboration, en intégrant des approches fondées sur des données probantes et des déclarations consensuelles fiables, dite méthode du consensus<sup>3</sup> conformément aux normes internationales établies pour les lignes directrices dans la pratique clinique<sup>4,5</sup>.

Dans le cas de maladies rares comme l’hémophilie<sup>6</sup>, l’élaboration de lignes directrices sur la base de données probantes est plus difficile compte tenu de la taille limitée des bases de données due au nombre restreint d’échantillons et à la rareté des données méthodologiquement rigoureuses issues d’essais randomisés. Dans le domaine de l’hémophilie, le large éventail de traitements et de pratiques utilisés dans le monde contribue également à la disparité actuelle des axes de recherche scientifique. S’agissant de différents aspects de la prise en charge (par exemple, les méta-analyses directes ou en réseau), les analyses quantitatives des données ne sont, en l’espèce, pas réalisables.

Lorsque les données probantes ne sont pas suffisamment élaborées pour étayer des analyses quantitatives visant à formuler des recommandations fondées sur de telles données, il est indispensable de fournir aux médecins, aux professionnels de santé, aux personnes atteintes d’hémophilie et aux représentants associatifs des conseils fiables<sup>4,7</sup>. La méthode du consensus<sup>3</sup> permet de formuler des recommandations impartiales, scientifiquement fondées et fiables grâce à des procédures transparentes associant les données probantes disponibles identifiées par une approche systématique afin de réduire les biais, d’une part, et les avis d’experts cliniques, d’autre part.

Le présent chapitre décrit la méthodologie employée pour élaborer la troisième édition des Lignes directrices pour la prise en charge de l’hémophilie de la FMH.

## 12.2 | Méthodologie

La méthode du consensus permet de formuler des recommandations sur la base de données probantes, étayées par une recherche systématique et approfondie de la littérature scientifique, qui fait tout d’abord l’objet d’un examen en fonction de critères d’inclusion/d’exclusion, suivi de l’extraction des données relatives aux éléments probants pertinents et disponibles. La technique Delphi est largement utilisée et acceptée pour solliciter un retour d’informations et parvenir à un consensus<sup>8</sup>. Il existe plusieurs variantes<sup>9-12</sup>, mais l’approche Delphi modifiée visant à formuler des recommandations dans

le cadre de lignes directrices permet de prendre en compte la base des éléments probants, ainsi que les opinions d'experts, tout en supprimant la survenue d'un biais d'interaction de groupe. La FMH a adopté la méthode du consensus qui est déjà utilisée par plusieurs sociétés médicales professionnelles<sup>13,14</sup>, dans la mesure où elle offre rigueur et transparence dans le processus d'élaboration de recommandations issues d'un consensus du panel d'experts sur la base d'éléments probants<sup>7</sup>. À l'instar des directives élaborées grâce à des éléments probants, la méthode du consensus comprend un examen rigoureux de la méthodologie et du contenu de toutes les parties prenantes, qu'elles soient externes ou internes. Une telle approche repose sur cinq piliers importants :

- confiance dans la composition et la sélection du panel d'experts ;
- recherche systématique et exhaustive des éléments probants ;
- obtention d'un consensus formel ;
- transparence des méthodes et des données ; et
- processus d'examen rigoureux.

### **Composition du panel d'experts : structure et examen**

La FMH a nommé un responsable et un assistant, tous deux ayant une vaste expérience de l'hémophilie et chargés de l'ensemble du contenu, ainsi qu'un consultant en méthodologie, avec une grande connaissance de l'élaboration de lignes directrices et de la méthode du consensus. Un Groupe de travail sur les lignes directrices a ensuite été constitué afin d'assurer un suivi objectif du processus. Il était composé de membres du Comité sur l'éducation de la FMH, de patients et d'un hématologue non impliqués dans l'élaboration des lignes directrices.

Le responsable du contenu et l'ancien vice-président médical de la FMH ont, dans un premier temps, invité le panel d'experts et de représentants à respecter les critères énoncés plus bas. Un objectif important, qui n'est pas toujours atteint par les organismes de conseil et de recherche<sup>15</sup>, est de veiller à ce qu'il n'existe aucun conflit d'intérêts grave parmi les responsables du projet et de réduire le nombre de personnes ayant un conflit d'intérêts pertinent.

Cette troisième édition des lignes directrices de la FMH propose une refonte totale des sept chapitres figurant dans l'édition de 2012, ainsi que plusieurs nouveaux chapitres. Chaque chapitre a été confié à un panel de sept à dix membres, composé d'un responsable de panel, de professionnels de santé avec une expertise clinique et de patients/d'aidants, cette dernière catégorie représentant au moins 25 % du panel. Au total, une cinquantaine de personnes ont été chargées d'élaborer le contenu

des onze chapitres, certaines d'entre elles intervenant sur plusieurs d'entre eux. La FMH a fait appel à ses bénévoles issus des quatre coins du monde, ainsi qu'à un vaste réseau d'experts dans différents domaines de la santé (hématologues, chirurgiens orthopédiques et autres spécialistes de la santé musculo-squelettique, kinésithérapeutes et ergothérapeutes, scientifiques de laboratoire, infirmiers, dentistes et travailleurs dans le champ psychosocial). Le panel comprenait aussi un nombre important de personnes atteintes d'hémophilie, dont certaines notamment ayant des complications comme des inhibiteurs, des troubles musculo-squelettiques et différentes comorbidités, ainsi que des parents d'enfants également concernés. Les membres du panel ont été sélectionnés en fonction de critères démographiques, géographiques et socio-économiques afin de garantir une représentation mondiale pertinente.

### **Processus de travail et de suivi du panel d'experts**

Les responsables des contenus et des chapitres ont orienté les travaux du panel d'experts tout au long du processus d'élaboration des chapitres et apporté leur expertise en matière de contenu. Les responsables des chapitres, avec le soutien d'autres professionnels de santé issus de leurs groupes, étaient chargés d'élaborer un ensemble de sujets secondaires par chapitre, de conseiller aux documentalistes médicaux la terminologie pertinente, de rédiger des recommandations de départ et des manuscrits, dans lesquels sont citées des recherches importantes. Ils devaient également veiller à ce que le point de vue des patients/aidants soit pris en considération. Bien que la plupart des recommandations concernent la prise en charge des patients et l'offre de soins, plutôt que les traitements, les responsables des contenus et des chapitres ont veillé à ce qu'aucun médicament ou aucune marque ne soit mentionné ; à l'exception du chapitre Diagnostic et contrôle en laboratoire, où les médicaments peuvent ne pas être reconnus par leur dénomination commune internationale (DCI) par les membres de la communauté, les marques commerciales ont été citées afin d'éviter toute erreur médicale. S'agissant des réactifs permettant d'établir un diagnostic, les marques spécifiques pour lesquelles des données probantes de validation du test ont été publiées ont été incluses dans chaque catégorie.

Tous les membres des différents panels d'experts ont participé à l'organisation des thématiques, à la génération des éléments probants, à la recherche d'un consensus sur les recommandations, ainsi qu'à la rédaction et à l'examen des manuscrits. Les réunions, les communications et les formations se sont déroulées par visioconférence, courriel et au moyen d'enquêtes électroniques. Les enregistrements des séances de formation, ainsi que les présentations, ont été mis à la

disposition de tous les membres par la suite. Pour finir, les membres du panel ont pu passer en revue tous les chapitres pour y apporter la touche finale avant que les intervenants externes procèdent à un examen final.

Les formations ont mis l'accent sur l'égalité de statut de tous les membres du panel, qu'il s'agisse de professionnels de santé ou de patients/aidants, l'importance de l'expertise de chacun et l'absolue nécessité de collaborer afin de solliciter et de valider tous les points de vue. Sous l'égide du Groupe de travail sur les lignes directrices, un facilitateur partenaire a été engagé pour offrir la formation sur les avantages d'une telle approche pour l'élaboration de lignes directrices et sur les modalités d'application de la méthode, et pour aider à sa mise en œuvre. Le facilitateur partenaire patient a soutenu les patients/aidants membres du panel d'experts tout au long du processus en les appelant tous les mois, pour prodiguer, le cas échéant, conseils et soutien non financier.

### Financement

Le financement des lignes directrices a été assuré exclusivement par la Fédération mondiale de l'hémophilie.

## 12.3 | Production d'éléments probants

Une équipe de documentalistes médicaux, d'experts dans la sélection, la méthodologie et l'extraction de données a été constituée afin de mettre à jour les éléments probants. Un examen systématique de la littérature scientifique a été réalisé pour dix des onze chapitres. Il n'a pas été jugé nécessaire de procéder à un tel examen pour le chapitre intitulé Principes des soins, qui se concentre sur les objectifs et les aspirations en l'espèce, compte tenu des connaissances actuelles dans le domaine de l'hémophilie et des données scientifiques et technologiques disponibles. Des recherches supplémentaires ont été diligentées pour cibler les procédures dentaires, les procédures chirurgicales et invasives planifiées et émergentes, et le domaine émergent de l'évaluation génétique, soit onze examens au total. Les détails des stratégies de recherche, les éléments des principaux rapports relatifs aux examens systématiques et les méta-analyses (PRISMA), ainsi que les éléments probants figurent dans les documents complémentaires disponibles en ligne.

### Critères d'éligibilité des études

#### *Population, interventions, comparaisons et résultats*

Pour tous les chapitres, les études incluant des patients atteints d'hémophilie A ou B ont été retenues. D'autres

critères de population ont été définis pour chaque chapitre. Aucun critère d'exclusion sur la base de l'âge ou du sexe n'a été appliqué. L'éligibilité des études incluses n'a été limitée ni par des interventions, ni par des comparaisons ou des résultats, quel que soit le domaine concerné.

#### *Stratégies de recherche et sources d'information*

Les stratégies de recherche ont toutes été élaborées par un documentaliste médical en collaboration avec les experts chargés de chaque chapitre et de l'ensemble des contenus. Seules les études chez l'Homme et de langue anglaise ont été retenues. Aucune exclusion d'ordre géographique ou en fonction de l'offre de soins n'a été appliquée. Les recherches ont été réalisées dans PubMed, la base de données Cochrane des examens systématiques (CDSR), le registre central Cochrane des essais contrôlés (CENTRAL) et EMBASE, couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2000 à la date où les recherches ont été entreprises, soit entre mai et novembre 2019. L'ensemble des stratégies de recherche sont disponibles dans les ressources complémentaires en ligne.

Les listes de référence des examens systématiques identifiés n'ont fait l'objet d'aucune étude ni recherche particulières, exception faite du nouvel examen de l'évaluation des résultats, dont le document de référence a été examiné. Les responsables des chapitres et les membres du panel d'experts ont été invités à proposer toute documentation pertinente n'ayant pas été identifiée lors des recherches formelles afin d'être examinée et éventuellement prise en compte.

#### *Configuration et type d'étude*

En raison du volume de la littérature identifiée, il a été nécessaire de limiter les études à inclure (par exemple, par année de publication et type d'étude) sans connaissance de ladite littérature. La plupart des études sélectionnées pour les extractions proviennent de publications postérieures au 1<sup>er</sup> janvier 2010 (précédant la date limite de recherche de l'édition précédente des lignes directrices), exception faite du nouveau chapitre intitulé Évaluation des résultats, pour lequel la date d'inclusion a été repoussée au 1<sup>er</sup> janvier 2005. Les articles et les examens qualitatifs supplémentaires jugés pertinents ont été référencés, le cas échéant, mais aucune extraction de données n'a été réalisée. Seuls des essais contrôlés randomisés, quasi randomisés et des études comparatives prospectives ont été retenus. Dans certains cas, des études rétrospectives ont été incluses à la demande des responsables d'un chapitre spécifique. Certaines des études incluses ont été par la suite confirmées comme étant rétrospectives au moment de l'extraction des données. Elles ont été conservées dans les tableaux des éléments probants

et indiquées comme rétrospectives dans la colonne *study design*. Les études transversales ont été incluses dans la base de données probantes pour le chapitre Diagnostic et contrôle en laboratoire. Les examens systématiques ont été inclus à titre de référence uniquement.

### **Sélection des études**

Pour chacune des onze stratégies de recherche, des critères de sélection ont été élaborés sur la base de critères prédéfinis, tels qu'ils ont été énoncés lors des échanges visant à élaborer la recherche par chapitre et en collaboration avec les responsables des chapitres. Les références identifiées ont été examinées pour déterminer l'éligibilité pour chaque chapitre à l'aide du logiciel de gestion des références Distiller SR<sup>®</sup>.

Une équipe de sept examinateurs confirmés a sélectionné titres et synthèses. Avant la sélection par chapitre, les examinateurs ont procédé à un test pilote en passant en revue 50 références. Des discussions ont ensuite eu lieu et des modifications, le cas échéant, apportées aux formulaires de sélection. Le reste des titres et des synthèses a été sélectionné lors d'un examen unique de tous les chapitres. Il n'y a pas eu de double examen. Pour huit des onze chapitres, une double sélection des titres et synthèses a été réalisée pour deux raisons. D'une part, l'équipe de sélection s'étant familiarisée avec la littérature identifiée à la suite des travaux de recherche et des discussions avec les responsables des chapitres et des contenus, des critères supplémentaires ont été appliqués pour la suite de la procédure. La sélection a été faite sans que les membres du panel en soient informés afin d'éviter tout biais dans les résultats. D'autre part, une seconde sélection des titres et synthèses a permis à l'équipe d'éliminer de façon efficace les références inutiles, avec des gains de temps et d'argent à la clé. Les références n'ayant pas été éliminées au stade de la sélection des titres et des synthèses ont fait l'objet d'un examen afin de déterminer leur éligibilité au moment de passer en revue l'ensemble du texte.

Pour plus de détails sur le traitement des références dans les diagrammes PRISMA, veuillez consulter les documents complémentaires disponibles en ligne.

### **Extraction des données et élaboration de tableaux des éléments probants**

Pour chaque chapitre, un tableau reprenant les éléments probants a été établi. Les résultats pertinents ont été définis avec l'aide des responsables du chapitre concerné.

Un expert confirmé de la méthodologie a supervisé et organisé les tableaux. Une équipe composée de 15 personnes chargées de la méthodologie et de l'analyse des données a procédé à l'extraction des données pertinentes de toutes les études incluses. Il n'a pas été procédé à une double extraction. Pour chaque chapitre, les tableaux et les articles connexes ont été partagés avec le panel d'experts et utilisés par les responsables des chapitres et les professionnels de santé pour étayer les recommandations. Les tableaux reprenant les éléments probants sont disponibles dans les documents complémentaires en ligne.

### **Risques de biais dans les études individuelles**

Aucune analyse quantitative n'a été menée et aucune évaluation critique de la qualité des études individuelles n'a été faite. Il convient de noter que l'hémophilie est classée<sup>6</sup> dans la catégorie des maladies rares, ce qui limite par essence les études de recherche primaires ; par conséquent, la plupart des évaluations auraient abouti à un volume d'éléments probants faible ou très faible. Mis à part les restrictions de sélection et de recherche dans la littérature liées au type d'étude, aucune exclusion supplémentaire n'a été appliquée en matière de qualité méthodologique et logique des études de recherche.

De par leur conception, aucune des recommandations émises n'a fait l'objet d'un classement, dans la mesure où la plupart des éléments probants du domaine concerné, compte tenu des obstacles liés à la recherche clinique et à la collecte de données sur les maladies rares, sont insuffisants pour soutenir des méta-analyses. La notation est fondée sur deux éléments : la qualité des données probantes et l'équilibre entre les avantages et les inconvénients et/ou les risques. La première catégorie correspond à l'évaluation de la qualité des données probantes étayant les recommandations spécifiques à chaque résultat. Lorsque les données probantes de faible qualité sont réparties par résultat, les données restantes ne permettent pas de soutenir les analyses quantitatives. Tenter de classer ces recommandations peut induire en erreur la population cible des professionnels de santé<sup>16</sup>. La seconde catégorie n'est pas expressément définie en l'absence d'évaluation de la qualité. Nous n'avons par conséquent pas attribué de score aux recommandations.

En conséquence, par souci de transparence, les recommandations figurant dans les lignes directrices de la FMH n'ont pas fait l'objet d'un classement, mais ont été accompagnées de la mention « BC » pour signaler qu'elles ont été élaborées sur la base d'un consensus.

## 12.4 | Obtention d'un consensus formel grâce à la technique Delphi

### Procédures et règles de départ

Après la rédaction des recommandations par les professionnels de santé désignés, chaque ensemble de recommandations a été soumis à la technique Delphi.

Le Groupe de travail sur les lignes directrices a défini les règles de départ régissant la technique Delphi comme suit :

- trois tours maximum avant obtention d'un consensus ;
- taux de réponse minimal de 75 % des experts autorisés à voter à chaque tour ;
- seuil de 80 % de réponses favorables ou très favorables pour obtenir un consensus ;
- pas d'examen supplémentaire des énoncés approuvés par consensus au premier et au deuxième tours ;
- aucun rapport minoritaire autorisé.

Les recommandations rédigées qui n'ont pas fait l'objet d'un consensus après trois tours ne figurent pas dans les recommandations incluses dans les lignes directrices finales. Toutefois, les thématiques sous-jacentes peuvent être incluses dans le texte du chapitre connexe, souvent après recherche complémentaire dans les domaines concernés afin de résoudre toute controverse éventuelle.

### Enquêtes Delphi

Les enquêtes Delphi modifiées ont été menées à l'aide de SurveyMonkey, toutes les réponses restant anonymes, sauf pour l'administrateur indépendant qui a créé et géré le processus. Les membres du panel ont suivi deux formations sur la méthode du consensus, reçu des rappels écrits sur le processus et les règles Delphi, ainsi que des instructions sur la première page des enquêtes.

Les recommandations initiales ont été rédigées par les professionnels de santé, selon les directives données par les responsables des chapitres. Les recommandations ont été fondées sur les éléments probants figurant dans les tableaux des données probantes et les articles, ainsi que sur l'expérience et l'expertise des membres des panels. Ces derniers ont été formés à rédiger des recommandations. Le consultant et les éditeurs ont fourni des conseils et édité les recommandations afin de les rendre plus précises et applicables.

Avant le début de la procédure Delphi modifiée, l'ensemble des membres du panel d'un chapitre, y compris les patients et les soignants, se réunissent en téléconférence afin de discuter des éléments probants et de recevoir des instructions sur

la méthode Delphi. Ils ne sont pas autorisés à discuter des recommandations rédigées afin d'éviter l'apparition, ou la seule impression même, d'un quelconque biais en raison des interactions du groupe. Les membres du panel ont été autorisés à suggérer des sujets pour des recommandations supplémentaires ne figurant pas dans la liste. Dans ce cas, les professionnels de santé concernés par la section du chapitre concerné étaient chargés de rédiger de nouvelles recommandations afin de répondre aux lacunes identifiées.

Les membres du panel ont été encouragés à répondre de façon complète à chaque tour de l'enquête. Il a été conseillé aux professionnels de santé de fonder leur opinion sur les éléments probants et leur expérience dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie. Quant aux patients/aidants, il leur a été demandé de fonder leur opinion sur les éléments probants et leur expérience en tant que patients hémophiles/aidants au sein du système de santé. Les lignes directrices ont bénéficié de l'expérience des membres des panels désignés en qualité de patients/aidants. Toutefois, certains d'entre eux ont fait part de leur hésitation au moment de voter pour des recommandations pour lesquelles ils n'avaient pas forcément d'expertise ou d'expérience. Par conséquent, si la recommandation examinée concernait un domaine que les membres du panel de patients/aidants ne connaissaient pas bien, ils pouvaient se retirer en votant de manière neutre et en ajoutant la phrase « Aucune expérience dans le domaine » en commentaire. Ainsi, leur vote n'était pas intégré dans le scrutin. Dans l'ensemble des chapitres, 53 des 344 recommandations (15 %) ont fait l'objet d'un consensus, avec au moins un patient/aidant ayant alors opté pour cette solution. Une telle démarche a été adoptée au cas par cas par chaque patient/aidant des panels et n'a pas eu d'incidence sur les votes des autres membres.

Pour les recommandations qui n'ont pas fait l'objet d'un consensus lors des deux premiers tours, les responsables des chapitres ont rédigé des versions modifiées en fonction des commentaires des répondants. Ces nouvelles versions ont ensuite été soumises au vote lors d'un troisième tour. Les sujets des recommandations n'ayant pas fait l'objet d'un consensus au troisième tour pouvaient figurer dans les manuscrits accompagnés d'un appel à approfondir les recherches en la matière. Une fois tous les tours Delphi terminés, 13 des recommandations (< 4 %) n'ont pas fait l'objet d'un consensus. Les organismes de financement de la recherche sont invités à prioriser les domaines restant à approfondir.

Les résultats des enquêtes et le degré de consensus pour chaque recommandation sont disponibles sur demande (research@wfh.org).

### Exceptions faites à la procédure

À titre exceptionnel, certaines recommandations ont été examinées au-delà des trois tours initialement définis. Ainsi, une des trois recommandations figurant à la section des hémorragies musculaires du chapitre Traitement des hémorragies particulières a été à nouveau soumise au vote, dans la mesure où de nouveaux éléments probants (bien que de faible niveau) avaient été présentés, ce qui a soulevé des doutes sur l'aspect temporel figurant dans ladite recommandation. À la suite d'une discussion impromptue du groupe à propos de cette recommandation, la section dans laquelle figuraient les trois recommandations a été transférée au chapitre Complications musculo-squelettiques, ayant un panel d'experts différent et évitant ainsi tout biais connexe. Les membres du panel ont été informés de l'ensemble des éléments probants ; ils ont reçu les documents pertinents et les données extraites et voté sur la recommandation modifiée. Lors des examens visant à vérifier toute incohérence et lacune, trois autres recommandations (une au chapitre Traitement des hémorragies particulières et deux au chapitre Inhibiteurs des facteurs de coagulation) ont exigé des examens ou des observations complémentaires. Une recommandation a été exclue par inadvertance des enquêtes initiales pour le chapitre Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie. Toutes les recommandations ont fait l'objet d'amendements au cours de tours supplémentaires.

### 12.5 | Finalisation des recommandations et élaboration des manuscrits

À la fin du dernier tour des enquêtes Delphi, les responsables des chapitres ont finalisé le manuscrit de leur chapitre. Toutes les recommandations ayant fait l'objet d'un consensus ont été intégrées dans la section correspondante du manuscrit, en caractères gras et numérotées. Toutes les remarques sont considérées comme faisant partie intégrante des recommandations elles-mêmes et sont donc incluses dans les recommandations. *La FMH invite les personnes téléchargeant les recommandations sur des plateformes numériques, les intégrant dans des listes distinctes ou les utilisant séparément à toujours inclure les remarques comme partie intégrante des recommandations.*

Les présentes lignes directrices comportent un système de navigation intégré pour les chapitres, sections, recommandations et pour les ressources complémentaires. La base du système de numérotation se fait par chapitre, puis par section. Les recommandations sont numérotées en fonction des chapitres, puis des sections. Il sera ainsi plus

facile pour le lecteur de retrouver les informations étayant les recommandations. Par exemple, la recommandation 4.2.3 correspond à la troisième recommandation de la section 2 du chapitre 4.

### Vérification et finalisation

Chaque manuscrit de chapitre a été minutieusement vérifié. La version finale a été passée en revue avec soin par les responsables des chapitres, ainsi que par les membres du panel ; le responsable des contenus et son assistant ; le Groupe de travail sur les lignes directrices ; les principaux membres de la direction de la FMH, puis par une équipe externe constituée d'éminents spécialistes de la prise en charge de l'hémophilie et d'experts atteints d'hémophilie des quatre coins du globe afin de garantir une prise en compte mondiale des différents sujets. Pour finir, l'ensemble des lignes directrices ont été soumises à plusieurs organisations pour examen et éventuelle validation. Les observations apportées à chaque étape de la vérification ont été examinées par les responsables des chapitres, et le contenu a, le cas échéant, été modifié. Il était interdit de modifier ou d'éditer les recommandations et les remarques. Un examen final indépendant réalisé par les pairs a également été effectué par l'intermédiaire du journal *Haemophilia*, et les nombreux commentaires émis ont été pris en compte.

### 12.6 | Limites méthodologiques

Comme il est habituel dans l'élaboration de lignes directrices, les procédures méthodologiques doivent être adaptées de manière pragmatique afin de relever les défis en tenant compte des éléments probants disponibles, des questions organisationnelles et d'autres contraintes. De même, avec les présentes lignes directrices, il a été nécessaire de faire des compromis afin de fournir la meilleure orientation possible dans un domaine clinique où les données probantes sont limitées.

Les panels ont été constitués sur invitation et sans examen préalable d'éventuels conflits d'intérêts (bien que, dans la présente publication, figurent les déclarations). Les membres des panels ont été invités à participer à la définition du périmètre des recherches des chapitres, pour étayer les questions PICO (population/intervention/comparateurs/résultats) de départ établies *a priori*.

Des stratégies de recherche ont été élaborées par d'éminents documentalistes médicaux sur la base du périmètre discuté et de premières versions, sans aucun examen par les pairs à ce stade. Dans la mesure où les dernières lignes directrices

ont été publiées en 2012, les recherches ont été limitées à la période 2010-2019 pour les chapitres révisés. Toutefois, étant donné que la précédente édition ne comprenait aucun examen systématique formel, il est possible que certaines recherches portent à l'avenir sur une période antérieure à celle définie.

Les études identifiées et considérées comme rétrospectives par les personnes chargées de la sélection ont été exclues, exception faite des cas évoqués plus haut. S'agissant d'une maladie rare, tout particulièrement pour les sujets les plus subjectifs, de telles études auraient été incluses dans une base de données probantes plus complète et fiable.

En raison du nombre élevé de références provenant des recherches menées pour le chapitre Prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie, les références ont été limitées aux études portant sur des cohortes minimales de 40 patients. La taille des échantillons n'est pas un gage de qualité, mais il n'existait aucune autre option satisfaisante pour limiter le nombre d'études compte tenu du calendrier.

Il a été nécessaire de parvenir à un compromis et d'opter pour une sélection unique, plutôt que double avec décision, et des extractions de données uniques, plutôt que doubles avec décision.

Il n'y a eu aucune évaluation de la qualité des éléments probants ou de la faisabilité d'une quelconque analyse quantitative, dans la mesure où ces options avaient été écartées en raison des efforts déjà déployés pour mener des examens systématiques dans le cadre de cette maladie rare.

Un soutien considérable a été apporté aux panélistes bénévoles pour soulager leur charge de travail lors de la recherche documentaire, la sélection et l'extraction des données, ainsi que pour la rédaction des manuscrits. Comme pour toutes les lignes directrices comportant plusieurs chapitres, la cohérence de rédaction peut varier d'un chapitre à l'autre, mais les éditeurs médicaux se sont attachés à réduire toute répétition et à veiller à une qualité standard. Cette démarche a permis de garantir un format final cohérent pour tous les lecteurs des présentes lignes directrices.

## 12.7 | Mises à jour futures

Avec cette troisième édition, les Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la FMH évoluent considérablement et sont conformes aux normes actuelles en matière d'élaboration de lignes directrices grâce à la méthode du consensus<sup>3</sup>. Au fur et à mesure que des recherches supplémentaires seront menées dans le domaine de l'hémophilie, que les méthodes se normaliseront et que les connaissances progresseront, les données publiées seront

probablement plus homogènes et quantifiables, ce qui permettra à la FMH de mettre à jour les lignes directrices en fonction des éléments probants enregistrés dans de nombreux domaines. Cela renforcera également la rigueur méthodologique et les progrès scientifiques permettront d'affiner les prochaines recommandations, notamment celles relatives aux méthodes de diagnostic, aux agents hémostatiques, aux alternatives de substitution et à la prise en charge des inhibiteurs en dehors des traitements curatifs. Des efforts supplémentaires seront déployés pour assurer le suivi des différents travaux menés à l'échelle internationale afin de formuler des recommandations pour les plateformes numériques et d'améliorer la prise en charge, notamment sur le plan local, là où les soins sont dispensés.

## 12.8 | Conclusion

Bien que la présente édition des Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la FMH soit avant tout destinée aux professionnels de santé, elle sera également utile aux personnes atteintes d'hémophilie, aux organismes de santé, ainsi qu'aux représentants associatifs chargés de plaider dans le monde entier. Il s'agit de recommandations fiables, fondées sur des éléments probants et élaborées par des experts qui visent à informer et à rendre autonomes les professionnels de santé, les patients et leurs aidants, afin qu'ils puissent être mieux informés et participer activement à la prise de décision commune concernant le traitement de l'hémophilie et sa prise en charge.

Aucun soutien financier externe n'a été apporté à la FMH, aux membres des différents panels, au personnel de la FMH, ni aux consultants sollicités.

## Bibliographie

1. Srivastava A, Giangrande P, Poon MC, Chua M, McCraw A, Wiedel J. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. *Guidelines for the Management of Hemophilia*. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>. Accessed January 8, 2020.
3. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
4. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2011. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf\\_NBK209539.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf). Accessed January 8, 2020.

5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2012;156(7):525-531.
6. WHO Human Genetics Programme. Delivery of treatment for haemophilia: report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. World Health Organization, London, United Kingdom: World Health Organization, 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed February 28, 2020.
7. Neumann I, Schunemann HJ. Guideline groups should make recommendations even if the evidence is considered insufficient. *CMAJ.* 2020;192(2):E23-E24.
8. Whitman NI. The Delphi technique as an alternative for committee meetings. *J Nurs Educ.* 1990;29(8):377-379.
9. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval.* 2007;12(10):1-8.
10. Kwong JS, Chen H, Sun X. Development of evidence-based recommendations: implications for preparing expert consensus statements. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(24):2998-3000.
11. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health.* 1984;74(9):979-983.
12. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *JAMA.* 2019;322(8):725-726.
13. Miller R, Chrissian A. American Association for Bronchoscopy and Interventional Pulmonology. Personal communication. 2019.
14. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST updates its methodology. *Chest.* 2018;153(3):756-759.
15. Califf RM. A beginning to principles of ethical and regulatory oversight of patient-centered research. *Ann Intern Med.* 2018;169(8):579-580.
16. Detterbeck FC, Gould MK, Lewis SZ, Patel S. Extending the reach of evidence-based medicine: a proposed categorization of lower-level evidence. *Chest.* 2018;153(2):498-506.

#### INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Des informations complémentaires sont disponibles en ligne dans la section « Informations complémentaires ».

**Comment citer le présent article :** Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020; 26(Suppl 6):1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>

# REMERCIEMENTS

## CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

### Panélistes

Alok Srivastava a été le **responsable des contenus** pour l'ensemble du projet des lignes directrices. Il a contribué de manière substantielle à la conception et au design du projet, à l'organisation des panels et aux décisions méthodologiques. Il est également l'auteur principal de l'introduction et du chapitre consacré aux principes des soins.

Glenn F. Pierce a été le **co-responsable des contenus** pour l'ensemble du projet des lignes directrices, panéliste pour trois chapitres et a procédé à une révision approfondie à plusieurs reprises de tous les chapitres. Il a également contribué aux décisions méthodologiques. Initialement **co-responsable des contenus**, H. Marijke van den Berg a contribué à la conception du projet et des panels, tout en étant panéliste pour trois chapitres.

**Les responsables des chapitres** ont été les auteurs principaux des chapitres qui leur ont été attribués et la plupart d'entre eux ont également été panélistes pour d'autres chapitres. Tous les panélistes ont voté lors du scrutin Delphi.

Manuel Carcao	Margaret V. Ragni
Steve Kitchen	Elena Santagostino
Adolfo Llinás	Megan Sutherland
Johnny Mahlangu	Alok Srivastava
Steven W. Pipe	Jerzy Windyga
Pradeep M. Poonnoose	

**Les panélistes agissant en qualité de professionnels de santé**, autres que les responsables des chapitres, ont principalement examiné et commenté les diverses itérations des chapitres auxquels ils étaient affectés, mais certains ont également rédigé des sections importantes des chapitres. Tous les panélistes ont voté lors des cycles Delphi et ont été invités à examiner et à commenter tous les chapitres.

Erik Berntorp	Carmen Escuriola
Greig Blamey	Ettingshausen
Carlos D. De Brasi	Brian M. Feldman
Piet de Kleijn	Nicholas J. Goddard
Silmara A. de Lima	Emna Gouider
Montalvão	Kate Khair
Gerard Dolan	Barbara A. Konkle
Alison Dougall	Rolf C. R. Ljung

Richa Mohan	Alison Street
Margareth C. Ozelo	Claude Tayou Tagny
Gianluigi Pasta	Pierre Toulon
Shrimati Shetty	

**Les panélistes agissant en qualité de personnes atteintes d'hémophilie et de parents de personnes atteintes d'hémophilie** ont participé à l'examen des manuscrits des chapitres, au scrutin Delphi pertinents et ont été invités à examiner et à commenter tous les chapitres.

Abdelaziz Khaled Al Sharif	Radoslaw Kaczmarek
Manuel A. Baarslag	Augustas Nedzinskas
Lisa Bagley	Enrique David Preza Hernández
Francisco de Paula Careta	Bradley Rayner
Kim Chew	R. Sathyanarayanan
Gaëtan Dupont	Andrew Selvaggi
Mathieu Jackson	Ekawat Suwantaroj

### Autres

Les personnes suivantes ont agi en qualité de consultants ou de membres du personnel et n'ont pas participé aux votes Delphi :

- Sandra Zelman Lewis a contribué à la première version du chapitre sur la méthodologie et a été consultée pour l'élaboration des méthodes, du processus de méthode par consensus et des lignes directrices. Elle a contribué à la révision des chapitres et a fourni des conseils d'ordre général sur les étapes d'élaboration et de publication.
- Donna Coffin a assuré la gestion globale de l'élaboration des lignes directrices et était responsable de certaines sections du chapitre sur la méthodologie.
- Lucy T. Henry a supervisé le travail de documentation et contribué à la rédaction de certaines sections du chapitre sur la méthodologie.
- Sonia O' Hara a été la réviseuse principale. Elle a donné des conseils sur les stratégies de recherche, de sélection et de révision, et a contribué au chapitre sur la méthodologie.
- Thomas J. Schofield a été le chargé de méthodologie principal pour les extractions des données. Il a donné des conseils sur plusieurs activités documentaires et contribué au chapitre sur la méthodologie.

- Maura Sostack a été la documentaliste principale chargée d'élaborer et de mener à bien toutes les recherches. Elle a contribué au chapitre sur la méthodologie.
  - Debbie Hum, rédactrice médicale en chef et co-auteure du chapitre sur les principes de soins, a dirigé la révision, l'édition, la mise en page et la mise en œuvre des références par l'équipe de rédaction pour tous les manuscrits. Elle a également contribué au chapitre sur la méthodologie.
  - Melanie M. Golob a été cheffe de projet, contrôlant et organisant tous les aspects du projet, notamment en tant qu'administratrice indépendante du processus Delphi. Elle a également aidé à réviser, entre autres, le chapitre sur la méthodologie.
  - Fiona Robinson a été la première responsable du projet. Elle a coordonné les panels, les processus et l'élaboration des chapitres. Elle a contribué à la sélection de la méthode et au chapitre sur la méthodologie.
  - Mark Brooker a aidé à la constitution et à la gestion des panels, ainsi qu'à la sélection de la méthode et au chapitre sur la méthodologie.
  - Vincent Dumez a présidé le Groupe de travail sur les lignes directrices et géré toutes les activités, décisions et révisions des contenus du Groupe de travail.
- Tous les auteurs et les contributeurs ont pris part à l'approbation finale de la version soumise.

## ÉQUIPE CHARGÉE DU PROJET DES LIGNES DIRECTRICES

Les auteurs tiennent à souligner le travail du personnel de la FMH et de l'équipe de professionnels dirigée par Donna Coffin, Directrice Recherche et Éducation de la FMH, qui ont contribué à l'élaboration et à la réalisation des présentes lignes directrices.

### Directrice de projet

Donna Coffin

### Consultante en méthodologie

Sandra Zelman Lewis

### Cheffe de projet

Melanie M. Golob

### Cheffe documentaliste

Lucy T. Henry

### Facilitateur des partenaires patients

Mathieu Jackson

### Documentalistes médicaux

Maura Sostack

Heidi Tibollo

Aleksandra Florek

### Chargés de la sélection documentaire

Sonia O'Hara

Rebecca Bungay

Chantelle Garritty

Bianca Lallitto

Denisse Mendoza

Ellia Tootoonchian

Sophie Yoon

### Chargés de la méthodologie et de l'analyse des données

Thomas J. Schofield

Oluwaseun Akinyede

Zuleika Aponte

Saranya Chandurdu

Rodin El-Hachache

Michael Friend

Brandon Kerr

Sharath Krishna

Jane Lam

Denisse Mendoza

Erin Murray

Sheena Patel

Amy Shim

Ambrish Singh

Tracy Slanger

Sophie Yoon

### Rédacteurs médicaux

Debbie Hum

Ellen Klaschka Espiau

Georghia Michael

David Page

## GRUPE DE TRAVAIL SUR LES LIGNES DIRECTRICES

Vincent Dumez,  
président

Magdy El Ekiaby

Kate Meier

Glenn F. Pierce

Thomas Sannié

Deon York

## RÉVISEURS

### Réviseurs exécutifs de la FMH

Alain Baumann  
Glenn F. Pierce  
Alok Srivastava  
Alain Weill

### Réviseurs externes

Victor S. Blanchette (révision de l'ensemble du document)	Ingrid Pabinger- Fasching
Jan Astermark	Kathelijne Peerlinck
Miguel A. Escobar	Rajiv K. Pruthi
Gili Kenet	Doris V. Quon
Michael Makris	Leonard A. Valentino
Pier M. Mannucci	Christopher E. Walsh

## DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊTS

- Alok Srivastava – Bénéficie d'un soutien pour la recherche de Sanofi, Roche-Genentech, Novo Nordisk et Bayer Healthcare, a siégé aux comités consultatifs et d'allocation de subventions pour Takeda, Novo Nordisk, Roche-Genentech, Pfizer et Bayer Healthcare.
- Elena Santagostino – Membre d'un bureau de conférenciers et/ou d'un comité consultatif pour Shire/Takeda, Bayer, Pfizer, CSL Behring, Novo Nordisk, Grifols, Bioverativ, Sobi, Octapharma, Kedrion, Spark, uniQure et Roche.
- Alison Dougall – Aucun conflit d'intérêts à déclarer.
- Steve Kitchen – Honoraires de consultant/conférencier de Sobi, Novo Nordisk, Werfen, Roche, Bayer, Pfizer dans les deux dernières années.
- Megan Sutherland – Aucun conflit d'intérêts à déclarer.
- Steven W. Pipe – Honoraires de consultant : Apcintex, Bayer, BioMarin, Catalyst Biosciences, CSL Behring, HEMA Biologics, Freeline, Novo Nordisk, Pfizer, Roche/Genentech, Sangamo Therapeutics, Sanofi, Takeda, Spark Therapeutics, uniQure.
- Manuel Carcao – A bénéficié d'un soutien pour la recherche de Bayer, Bioverativ/Sanofi, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer et Shire/Takeda, reçu des honoraires de conférencier/membre de comités consultatifs pour Bayer/Sanofi, Biotest, CSL Behring, Grifols, LFB, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche et Shire/Takeda.
- Margaret V. Ragni – A bénéficié d'un soutien institutionnel pour la recherche d'Alnylam, BioMarin, Bioverativ, Sangamo et Spark, et a siégé à des comités consultatifs pour Alnylam, BioMarin, Bioverativ et Spark.
- Johnny Mahlangu – Bénéficie d'un soutien pour la recherche de Sanofi BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche, uniQure, siège à des comités consultatifs pour BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche, uniQure et est membre du bureau de conférenciers pour l'ISTH, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda et la FMH.
- Jerzy Windyga – Bénéficie d'un soutien d'Alnylam Pharmaceuticals Baxalta, Novo Nordisk, Octapharma, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Shire/Takeda, Sobi ; d'honoraires pour des interventions d'Alexion, Baxalta, CSL Behring, Ferring Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Sanofi/Genzyme, Shire/ Takeda, Siemens, Sobi, Werfen.
- Adolfo Llinás – Dans les 12 derniers mois, a reçu des honoraires de consultant de Bayer et Novo Nordisk.
- Nicholas J. Goddard – Aucun conflit d'intérêts à déclarer.
- Richa Mohan – Aucun conflit d'intérêts à déclarer.
- Pradeep M. Poonnoose – Aucun conflit d'intérêts à déclarer.
- Brian M. Feldman – A bénéficié d'un soutien pour la recherche de Novo Nordisk, et est l'un des concepteurs du *Haemophilia Joint Health Score*.
- Sandra Zelman Lewis – A été engagée par la FMH en tant que consultante dans le cadre du projet des lignes directrices.
- H. Marijke van den Berg – Aucun conflit d'intérêts à déclarer.
- Glenn F. Pierce – Consultant : BioMarin, Geneception, Generation Bio, St. Jude ; Comités consultatifs : Takeda, Pfizer ; Conseils d'administration : VP Médical de la Fédération mondiale de l'hémophilie, MASAC de la NHF.

## ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	acide désoxyribonucléique
AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
aPCC	concentré de complexe de prothrombine activé ( <i>activated prothrombin complex concentrate</i> )
APTT	temps de céphaline activée ( <i>activated partial thromboplastin time</i> )
ARN	acide ribonucléique
CDC	Centers for Disease Control (U.S.)
CFC	concentré de facteur de coagulation
CHAMP	CDC Hemophilia A Mutation Project
CHBMP	CDC Hemophilia B Mutation Project
CHO-KLAT	Canadian Hemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool
CIF	Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (OMS)
COPM	Canadian Occupational Performance Measure
COX-2	cyclooxygenase-2
CTH	centre de traitement de l'hémophilie
DDAVP	vasopressine 1-deamino-8-D-arginine, ou desmopressine
DPI	diagnostic génétique pré-implantatoire
EAHAD	European Association for Haemophilia and Allied Disorders
EMA	Agence européenne du médicament ( <i>European Medicines Agency</i> )
EQ	EuroQoL
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
EQ-VAS	EuroQoL Visual Analogue Scale
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FFP	fresh frozen plasma
FII, FIIa	facteur II, facteur II activé
FISH	Functional Independence Score in Hemophilia
FIX, FIXa	facteur IX, facteur IX activé
FIX:C	activité du facteur IX
FMH	Fédération mondiale de l'hémophilie
FV	facteur V
FVII, FVIIa	facteur VII, facteur VII activé
FVIII	facteur VIII
FVIII:C	activité du facteur VIII
FW	facteur Willebrand
FX, FXa	facteur X, facteur X activé

FXI	facteur XI
FXIII	facteur XIII
GenQA	Genomics Quality Assessment
HAEMO-QoL-A	Hemophilia-specific quality-of-life questionnaire for adults
HAL	Haemophilia Activities List
HEAD-US	détection précoce de l'arthropathie hémophilique par échographie ( <i>Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound</i> )
HGVS	Human Genome Variation Society
HJHS	Hemophilia Joint Health Score
HRQoL	qualité de vie liée à la santé ( <i>health-related quality of life</i> )
IEQAS	Programme international d'évaluation externe de la qualité ( <i>International External Quality Assessment Scheme</i> )
IgG	immunoglobuline G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
IMC	indice de masse corporelle
Inv1	inversion de l'intron 1
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITI	induction de la tolérance immune
MACTAR	McMaster Toronto Patient Disability Questionnaire
NGC	National Guideline Clearinghouse
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONM	organisation nationale membre
PCR	polymerase chain reaction ou réaction en chaîne de la polymérase
PedHAL	Haemophilia Activities List – Pediatric
PEG	polyethylene glycol ou polyéthylène glycol
PICO	population/intervention/comparateurs/résultats
POLICE	protection, charge optimale, glace, compression et élévation ( <i>protection, optimum loading, ice, compression, elevation</i> )
PPN	pool de plasma normal
PPP	plasma pauvre en plaquettes
PRICE	protection, repos, glace, compression et élévation ( <i>protection, rest, ice, compression, elevation</i> )
PRISMA	principaux rapports relatifs aux examens systématiques et méta-analyses ( <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> )
PROBE	Patient-Reported Outcomes, Burdens and Experiences
PTP	previously treated patients ou patients traités antérieurement
PUP	previously untreated patients ou patients sans traitement antérieur
QoL	quality of life ou qualité de vie
rFIX	facteur IX recombinant

rFIXFc	FIX-Fc recombinant
rFVIIa	facteur VII activé recombinant
rFVIII	facteur VIII recombinant
rFVIII-Fc	FVIII-Fc recombinant
RICE	repos, glace, compression, élévation ( <i>rest, ice, compression, elevation</i> )
RMTC	Registre mondial des troubles de la coagulation
SF-36	36-Item Short Form Survey Instrument
siRNA-AT	agent fondé sur l'interférence ARN qui cible l'antithrombine
SSC	Scientific and Standardization Committee of the ISTH
TCA	temps de céphaline activée
TFPI	tissue factor pathway inhibitor ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
TMDD	target-mediated drug disposition ou processus de saturation de la pharmacocinétique du médicament
TP	temps de prothrombine
UB	unité Bethesda
UI	unité internationale
UK NEQAS	U.K. National External Quality Assessment Service
VHA	virus de l'hépatite A
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

## SYMBOLES ET MESURES

µg	microgramme (mcg)	cm	centimètre
°C	degré Celsius	dl	décilitre
>	supérieur à	g	gramme
<	inférieur à	UI	unité internationale
=	égal à	kDa	kilodalton
≥	supérieur ou égal à	kg	kilogramme
≤	inférieur ou égal à	m	mètre
±	plus ou moins	mg	milligramme
×	multiplié par (fois)	ml	millilitre
UB	unité Bethesda		

## ORCID

Alok Srivastava  <https://orcid.org/0000-0001-5032-5020>  
 Elena Santagostino  <https://orcid.org/0000-0001-9639-6422>  
 Alison Dougall  <https://orcid.org/0000-0003-0543-3940>  
 Steve Kitchen  <https://orcid.org/0000-0002-6826-8519>  
 Steven W. Pipe  <https://orcid.org/0000-0003-2558-2089>  
 Manuel Carcao  <https://orcid.org/0000-0001-5350-1763>  
 Margaret V. Ragni  <https://orcid.org/0000-0002-7830-5379>  
 Johnny Mahlangu  <https://orcid.org/0000-0001-5781-7669>  
 Jerzy Windyga  <https://orcid.org/0000-0001-7877-4784>  
 Adolfo Llinás  <https://orcid.org/0000-0001-9573-8902>  
 Pradeep M. Poonmoose  <https://orcid.org/0000-0001-7715-9982>  
 Brian M. Feldman  <https://orcid.org/0000-0002-7813-9665>  
 Sandra Zelman Lewis  <https://orcid.org/0000-0003-3934-4452>  
 H. Marijke van den Berg  <https://orcid.org/0000-0002-2553-2324>  
 Glenn F. Pierce  <https://orcid.org/0000-0002-3310-328X>  
 Gerard Dolan  <https://orcid.org/0000-0003-3270-6932>  
 Margareth C. Ozelo  <https://orcid.org/0000-0001-5938-0675>  
 Emna Gouider  <https://orcid.org/0000-0001-7315-3479>  
 Kate Khair  <https://orcid.org/0000-0003-2001-5958>  
 Francisco de Paula Careta  <https://orcid.org/0000-0001-8590-3089>  
 Silmara A. de Lima Montalvão  <https://orcid.org/0000-0002-8920-3765>  
 Radoslaw Kaczmarek  <https://orcid.org/0000-0001-8084-1958>  
 Claude T. Tagny  <https://orcid.org/0000-0002-2179-3105>  
 Barbara A. Konkle  <https://orcid.org/0000-0002-3959-8797>  
 Rolf C. R. Ljung  <https://orcid.org/0000-0003-3999-8747>  
 Erik Berntorp  <https://orcid.org/0000-0002-1337-7195>  
 Gianluigi Pasta  <https://orcid.org/0000-0002-1919-5130>  
 Donna Coffin  <https://orcid.org/0000-0001-8372-4474>  
 Melanie Golob  <https://orcid.org/0000-0002-5800-3672>

