

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

---

ANNEE 2001

THESE N° 213

HEMOPHILIE - FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES



THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---

Présenté et soutenu publiquement le :

6 avril 2001

PAR

M<sup>ELLE</sup> PEYROT Stéphanie

Née le 12 / 05 / 1977

A GUERET

EXAMINATEURS DE LA THESE

M<sup>me</sup> le Professeur BOSGIRAUD C.

M<sup>me</sup> RATSIMBAZAFY V. Pharmacien hospitalier

M<sup>me</sup> GAILLARD S. Médecin hospitalier

M<sup>me</sup> GORGE O. Docteur en pharmacie

M<sup>me</sup> ROUSSEAU A. Maître de conférence HDR

Président

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

**ASSEESSEURS:** Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

**PROFESSEURS:**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>BENEYTOUT Jean-Louis</b> | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE        |
| <b>BOSGIRAUD Claudine</b>   | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE<br>PARASITOLOGIE |
| <b>BROSSARD Claude</b>      | PHARMACOTECHNIE                          |
| <b>BUXERAUD Jacques</b>     | CHIMIE ORGANIQUE<br>CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| <b>CARDOT Philippe</b>      | CHIMIE ANALYTIQUE                        |
| <b>CHULIA Albert</b>        | PHARMACOGNOSIE                           |
| <b>CHULIA Dominique</b>     | PHARMACOTECHNIE                          |
| <b>DELAGE Christiane</b>    | CHIMIE GENERALE ET MINERALE              |
| <b>DREYFUSS Gilles</b>      | PARASITOLOGIE                            |
| <b>DUROUX Jean-Luc</b>      | PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE                   |
| <b>GHESTEM Axel</b>         | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE               |
| <b>HABRIOUX Gérard</b>      | BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE         |
| <b>LACHATRE Gérard</b>      | TOXICOLOGIE                              |
| <b>MOESCH Christian</b>     | HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT         |
| <b>LOUDART Nicole</b>       | PHARMACODYNAMIE                          |

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET Maryse**

# **REMERCIEMENT A**

**Madame le Professeur BOSGIRAUD ,**

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté la présidence de mon jury.  
Soyez assurée de ma profonde gratitude.

**Madame RATSIMBAZAFY , Pharmacien hospitalier,**

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail et pour les conseils  
que vous m'avez prodigués avec gentillesse.

**Madame ROUSSEAU, Maître de conférence HDR,**

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

**Madame GAILLARD, médecin praticien hospitalier correspondant d'hémovigilance,  
coordinateur régional du traitement de l'hémophilie.**

Pour la bienveillance que vous me témoignez en acceptant de juger ce travail.

**Madame GORGE, Docteur en pharmacie,**

Pour avoir accepté de faire partie du jury, pour sa gentillesse et son soutien.

**MES PARENTS ET MA SŒUR NATHALIE,**

Pour m'avoir soutenue pendant toutes ces années d'études.

**JEAN-CLAUDE,**

Pour m'avoir soutenue et encouragée.

**MA FAMILLE ET MES AMIS**

**Je dédie ce travail à tous ceux que j'aime tendrement.**

# **SOMMAIRE**

**INTRODUCTION** p 10

**L'HEMOPHILIE** p 12

**GENERALITE SUR L'HEMOPHILIE** p 13

**MECANISME HEMOSTATIQUE** p 14

**LES SIGNES CLINIQUES DE L'HEMOPHILIE** p 23

**GENETIQUE DE LA MALADIE** p 28

**DIAGNOSTIC ET ETUDE GENETIQUE FAMILIALE** p 30

**LES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES** p 34

**GENERALITES** p 35

**LEGISLATION** p 36

**PROCESSUS DE FABRICATION DES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES** p 47

**1. OBTENTION DE LA PROTEINE COAGULANTE** p 47

**2. LA PURIFICATION** p 54

**3. LA SECURISATION** p 56

**LE TRAITEMENT** p 65

|   |      |
|---|------|
| <b>1. GENERALITES</b>   | p 65 |
| <b>2. FRACTIONS COAGULANTES ET HEMOPHILIE A</b>                             | p 69 |
| 2.1. <u>Les facteurs VIII plasmatiques</u>                                  | p 69 |
| 2.2. <u>Les produits recombinants contenant de l'albumine humaine</u>       | p 71 |
| 2.3. <u>Le produit recombinant sans albumine humaine</u>                    | p 72 |
| 2.4. <u>Effets indésirables</u>   | p 73 |
| 2.5. <u>Posologies, mode d'administration</u>                               | p 74 |
| 2.6. <u>Incompatibilités</u>  | p 76 |
| <b>3. FRACTIONS COAGULANTES ET HEMOPHILIE B</b>                             | p 77 |
| 3.1. <u>Les facteurs IX plasmatiques</u>                                    | p 77 |
| 3.2. <u>Le produit recombinant sans albumine : BeneFix</u>                  | p 78 |
| 3.3. <u>Contre-indications</u>  | p 79 |
| 3.4. <u>Effets indésirables et précaution d'emploi de tous ces produits</u> | p 79 |
| 3.5. <u>Posologie, mode d'administration</u>                                | p 81 |
| <b>4. TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILE AYANT DES ANTICORPS CIRCULANTS</b>         | p 83 |
| 4.1. <u>Généralités</u>   | p 83 |
| 4.2. <u>Facteur de la coagulation VII recombinant : NovoSeven®</u>          | p 85 |

|  |       |
|--|-------|
| 4.3. <u>Les complexes prothrombiniques activés</u>                       | p 89  |
| 5. CONCLUSION  | p 95  |
| <b>PRISE EN CHARGE DU PATIENT<br/>HEMOPHILE</b>                          | P 97  |
| <b>INTRODUCTION</b>  | p 98  |
| <b>LES DOCUMENTS DU PATIENT HEMOPHILE</b>                                | p 99  |
| <b>LA PREVENTION DE LA SURVENUE DES HEMORRAGIES CHEZ<br/>L'HEMOPHILE</b> | p 100 |
| <b>L'AUTOTRAITEMENT</b>  | p 106 |
| <b>HEMOPHILIE, HANDICAP ET DROITS SOCIAUX</b>                            | p 108 |
| <b>CONCLUSION</b>  | p 111 |
| <b>CONCLUSION GENERALE</b>   | p 112 |

# **INTRODUCTION**

L'hémophilie A et l'hémophilie B sont les déficits héréditaires de la coagulation les plus graves. Vers 1900, la médiane de l'espérance de vie de l'hémophile sévère était de onze ans, et elle restera très inférieure à celle de la population générale jusque dans les années soixante, soit jusqu'à la découverte des concentrés de facteurs VIII et IX. Ceux-ci ont amélioré considérablement le pronostic vital et l'invalidité locomotrice jusque-là inéluctable de l'hémophilie sévère, jusque vers 1978 à 1985, alors que le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) s'abattit sur de très nombreux hémophiles traités par concentrés de facteur (27).

De nos jours, le nombre d'hémophiles en France est estimé à 4000.

- l'hémophilie A traduit un déficit en facteur VIII, alors que la B traduit un déficit en facteur IX et sont donc traitées par des concentrés différents (27) ;
- elles n'ont pas la même prévalence, l'hémophilie A est beaucoup plus fréquente (27).

Elles sont traitées par deux grands types de produits antihémophiliques : ceux d'origine plasmatique et ceux issus du génie génétique, les facteurs recombinants. Toutefois en présence d'anticorps circulant inhibant des facteurs VIII et IX, on a recours aux mêmes produits (35).

Malgré les progrès de la thérapeutique, ces médicaments présentent certains effets indésirables. Ces déficits en facteurs de la coagulation requièrent une hygiène de vie.

# **L'HEMOPHILIE**

## **GENERALITES SUR L'HEMOPHILIE**

L'hémophilie est une maladie hémorragique due à un déficit en facteur VIII de la coagulation (hémophilie A) ou en facteur IX de la coagulation (hémophilie B) (19). C'est la plus fréquente des maladies hémorragiques graves. L'hémophilie A touche environ 1 naissance sur 5 000 enfants de sexe masculin et l'hémophilie B 1 sur 30 000 (37).

L'hémophilie A ou B est une maladie génétique de transmission récessive liée au chromosome X. Elle s'exprime chez les garçons et elle est transmise par les femmes conductrices. (l'hémophilie féminine est extrêmement rare mais possible)

Il existe trois degrés de sévérité de l'hémophilie :

- l'hémophilie sévère : elle est caractérisée par un déficit profond en facteurs antihémophiliques. Le taux de facteur VIII ou IX est inférieur à 1% (par rapport au taux normal qui est de 0.1mg/L de plasma pour le facteur VIII et de 5mg/L pour le facteur IX) ;
- l'hémophilie modérée : le taux de facteur VIII ou IX est compris entre 1 et 5%. Les saignements hémorragiques sont plus modérés et souvent provoqués (19) ;
- l'hémophilie mineure : le taux de facteur VIII ou IX est compris entre 5 et 30% (25). Les accidents sont rares et uniquement provoqués (19).

En cas d'hémorragie ou de suspicion d'hémorragie chez un patient hémophile, un traitement substitutif est indispensable pour arrêter le saignement et prévenir les complications (16). Actuellement, les produits antihémophiliques ont deux origines : le plasma humain et le génie génétique (19, 35, 16).

## **MECANISME HEMOSTATIQUE**

L'hémostase est un ensemble de réactions physiologiques permettant l'arrêt spontané des hémorragies dues à la rupture de la paroi d'un vaisseau sanguin. On distingue trois temps :

- l'hémostase primaire avec des phénomènes vasculaires, plaquettaires ;
- la coagulation plasmatique ;
- la fibrinolyse.

L'hémophilie est une maladie hémorragique due à un déficit en facteur VIII ou IX responsable d'une anomalie de la coagulation plasmatique. Afin de mieux le comprendre nous allons détailler les différents processus de l'hémostase.

### **1. L'HEMOSTASE PRIMAIRE**

Ce premier processus implique la paroi vasculaire, les plaquettes et il se divise en deux temps, un temps vasculaire et un temps plaquettaire.

#### **1.1. Le temps vasculaire**

Il est caractérisé par une vasoconstriction qui apparaît immédiatement après la blessure et dure environ une minute et permet la mise en place des autres mécanismes de l'hémostase. Cette constriction vasculaire diminue les pertes hémorragiques.

#### **1.2. Le temps plaquettaire**

Il débute par l'adhésion des plaquettes aux fibres de collagène du sous-endothélium. Ce phénomène est renforcé par l'intervention du facteur de Willebrand qui établit des ponts entre, d'une part, des sites de la surface du collagène et, d'autre part, des molécules de glycoprotéines Ib (GPIb) de la surface plaquettaire. Cette adhésion amorce une activation des thrombocytes qui se traduit par des modifications morphologiques et métaboliques de ceux-ci. Ils changent de formes, deviennent sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent, couvrant ainsi une plus grande surface des fibrilles conjonctives.

De plus ces plaquettes activées sécrètent dans le milieu extracellulaire le contenu de leurs granules denses (ADP, ATP, sérotonine, ion calcium) et de leurs granules  $\alpha$  (fibrinogène, le facteur V de la coagulation, le facteur antihéparine) et subissent un remaniement de leurs membranes plasmiques et intracellulaires (49, 27, 1) (figure 1).

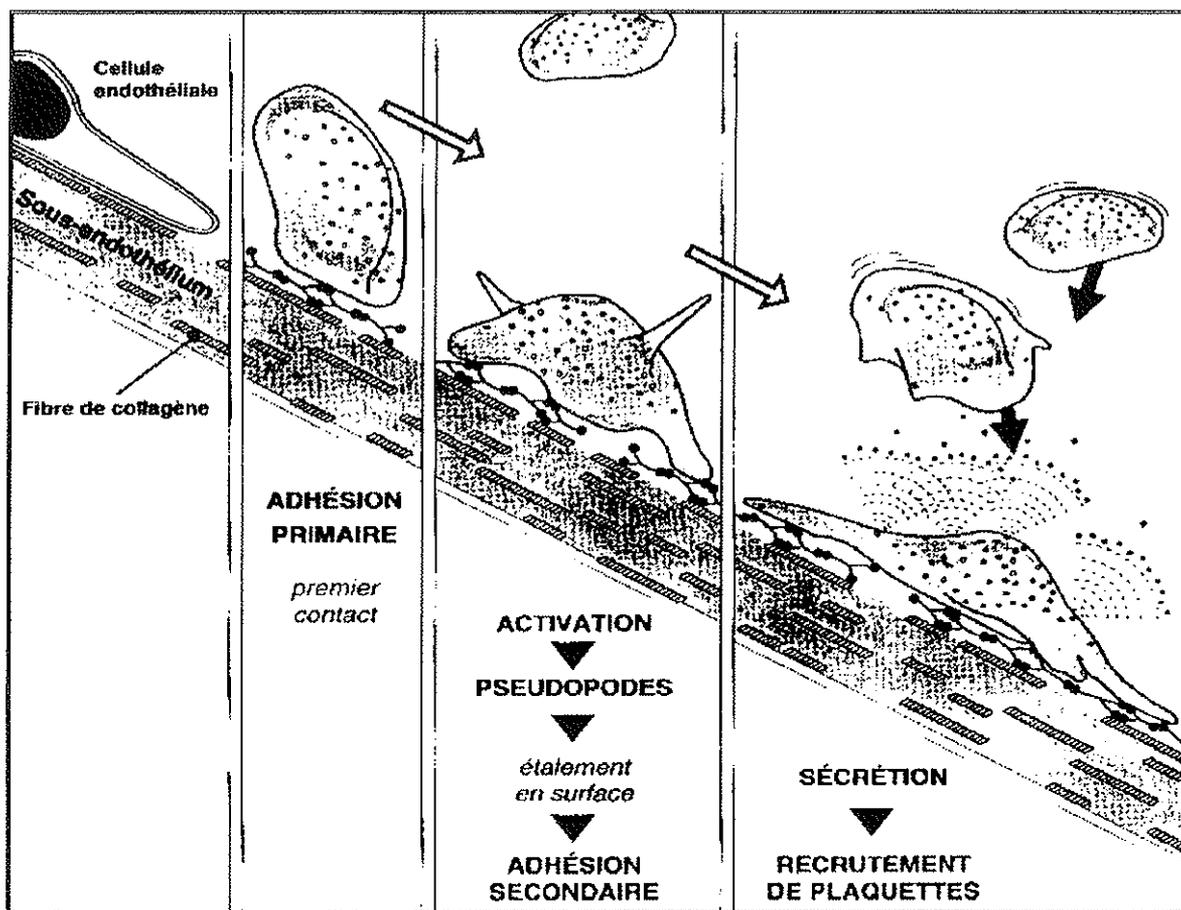


Figure 1 : ETAPES DE L'ADHESION.

L'adhésion et les sécrétions plaquettaires aboutissent à leur agrégation qui permet alors la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc. Ce dernier est instable car les plaquettes ne sont reliées entre elle que par un pont de fibrinogène. Ce processus est suivi de la coagulation plasmatique.

## 2. LA COAGULATION PLASMATIQUE

La coagulation conduit à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot. Une dizaine de protéines plasmatiques interagissent entre elles et avec des surfaces cellulaires pro coagulantes comme le facteur tissulaire, les phospholipides pro coagulants et ceci en présence d'ions calcium (tableau I).

Les processus enzymatiques de la coagulation sont structurés en deux chaînes de réactions impliquant les voies intrinsèque et extrinsèque qui se terminent sur un tronc commun.

Tableau I : LES FACTEURS DE LA COAGULATION

| Classe et nom   | Fonction   |
|---|--|
| <p><i>Pro-enzymes vitamine K dépendants</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur II (prothrombine)</li> <li>• Facteur X (Stuart)</li> <li>• Facteur VII (proconvertine)</li> <li>• Facteur IX (antihémophilique B)</li> </ul> | <p>Précurseur de la thrombine</p> <p>Le Xa génère la thrombine</p> <p>Démarre la voie extrinsèque</p> <p>Rôle important dans la voie intrinsèque</p> |
| <p><i>Cofacteurs protéiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur tissulaire</li> <li>• Facteur VIII (antihémophilique A)</li> <li>• Facteur V (pro accéléline)</li> </ul>   | <p>Cofacteur du VIIa</p> <p>Cofacteur du IXa</p> <p>Cofacteur du Xa</p>  |
| <p><i>Phospholipides membranaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De plusieurs cellules vasculaires</li> <li>• Des plaquettes</li> </ul>   | <p>Cofacteur du (VIIa + facteur tissulaire )</p> <p>Cofacteur du complexe (IXa + VIII ) et (Xa + V)</p>  |
| <p><i>Facteur de la phase de contact (pro-enzymes)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Facteur XII</li> <li>• Prékallicroïne</li> <li>• Kininogène de haut poids moléculaire</li> <li>• Facteur XI</li> </ul>                    | <p>Ces trois éléments génèrent le IXa</p> <p>Le XIa active le IX</p>   |
| <p><i>Facteurs formant le caillot</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrinogène</li> <li>• Facteur XIII (pro-enzyme)</li> </ul>  | <p>Précurseur de la fibrine</p> <p>Stabilise la fibrine</p>  |

Il est important de noter que tous ces facteurs de la coagulation sont constamment renouvelés dans l'organisme afin de compenser les pertes naturelles. En cas de besoin, la production de ces facteurs s'accroît, mais une fois libérés dans le flux sanguin leur activité diminue progressivement. Chaque facteur a une demi-vie qui lui est propre. Ainsi, pour le facteur VIII, elle est de 12 heures. Cette notion est importante car elle permet de déterminer la fréquence d'administration du traitement substitutif (49, 41, 1, 27, 19).

## 2.1. Mécanismes des différentes voies de la coagulation et son autorégulation (figure 2)

Les mécanismes de ces voies sont essentiellement constitués de protéolyses successives après fixation des facteurs sur des phospholipides soit plaquettaires soit tissulaires.

### 2.1.1. Mécanismes de la voie extrinsèque

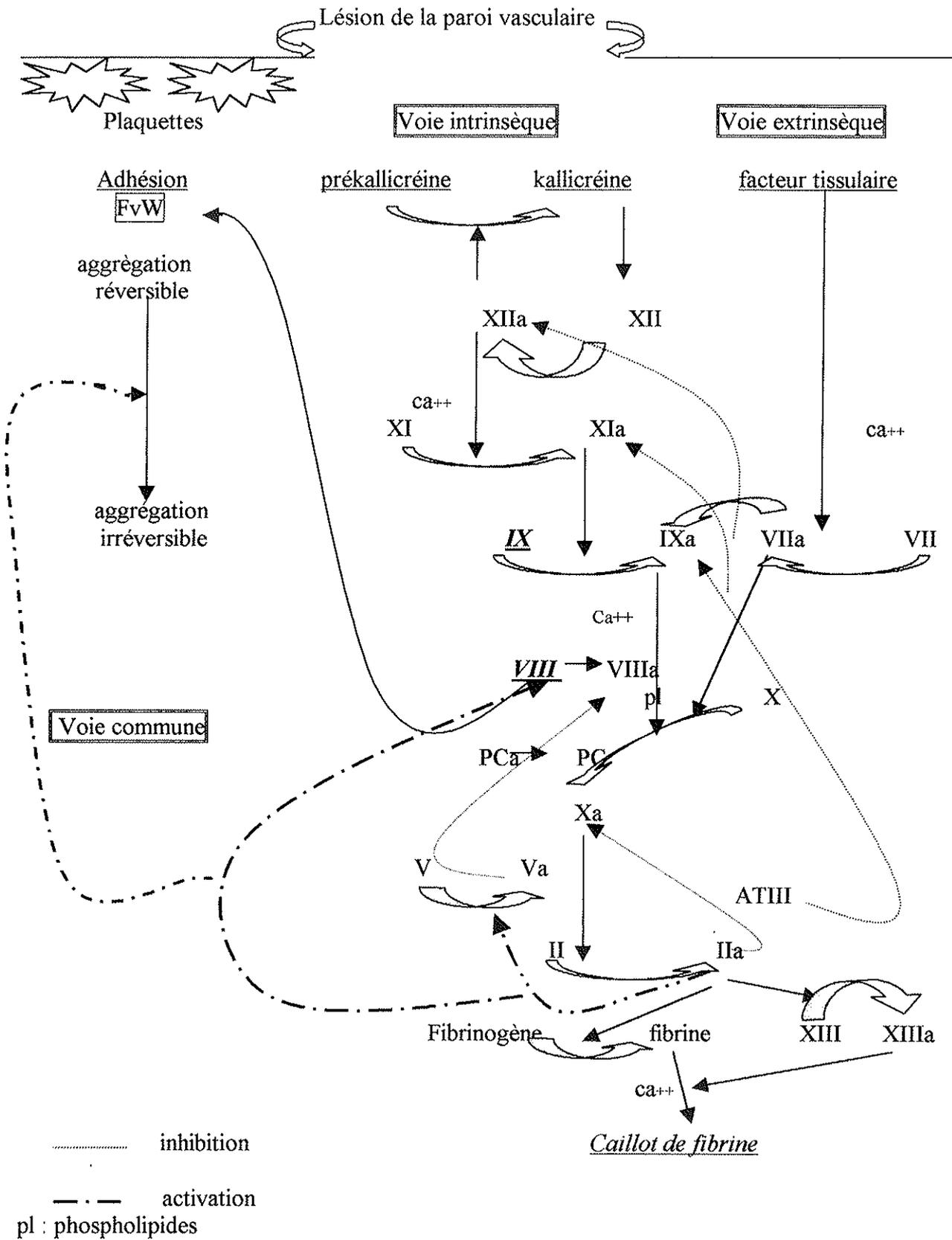
Ce processus s'effectue en quelques secondes après le traumatisme vasculaire. Les vaisseaux et les tissus voisins libèrent des substances, lesquelles vont former un complexe constituant la thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire (FT). Ce facteur associé à la sérine protéase, des phospholipides membranaires et du calcium ionisé va activer le facteur VII (VIIa). Ce dernier va à son tour activer le facteur X qui, avec la contribution du facteur V activé (Va), transformera la prothrombine (II) en thrombine (IIa). Cette dernière permettra la consolidation du caillot formé lors de l'hémostase primaire, le thrombus blanc, en transformant le fibrinogène en fibrine.

### 2.1.2. Mécanismes de la voie intrinsèque

La première étape de cette voie est caractérisée par l'activation du système contact. Elle est déclenchée par la fixation des facteurs XII et XI, ainsi que de la prékallicréine sur une surface électronégative. Cette phase contact est indépendante du calcium et toutes ces réactions sont auto-amplifiées. Elles aboutissent à la formation du facteur XI activé (XIa). Ce dernier va provoquer la protéolyse du facteur IX fixé sur une surface phospholipidique par l'intermédiaire du calcium, ce qui aboutit à la formation du facteur IX activé (IXa), lequel à son tour va activer le facteur X avec l'intervention d'un cofacteur protéique (facteur VIII), des ions calcium et des

phospholipides membranaires de la cellule endothéliale. A la suite de ce processus, les mécanismes sont identiques à ceux décrits dans la voie extrinsèque, à savoir que la cascade enzymatique à partir du facteur Xa aboutit à la transformation de fibrinogène en fibrine.

Figure 2 : ROLE DES FACTEURS VIII ET IX DANS LA CASCADE DE LA COAGULATION



### 2.1.3. L'autorégulation de la coagulation

Certains facteurs sont capables d'amplifier les réactions enzymatiques de la coagulation tel que le facteur IIa qui active la formation des facteurs VIIIa et Va.

Mais il existe aussi des rétroactions négatives qui constituent d'importants mécanismes d'autorégulation pour prévenir et enrayer l'hémostase excessive, donc le risque de thrombose.

L'antithrombine III (AT III) est le principal inhibiteur de la coagulation. C'est une glycoprotéine donc l'action s'exerce sur la thrombine, mais aussi sur de nombreux facteurs activés de la coagulation : Xa, IXa, XIa, XIIa. Il faut noter aussi que la présence d'héparine accélère considérablement la formation des complexes enzyme-AT III.

Le système de la protéine inhibe la protéolyse des facteurs VIII et V en présence de son cofacteur la protéine C, de phospholipides et de calcium.

Certains mécanismes ne sont pas spécifiques, ainsi le flux sanguin empêche l'accumulation locale de thrombine ou la fibrine qui, elle, est capable de fixer l'excès de thrombine formée et de l'inactiver.

### 3. FIBRINOLYSE (FIGURE 3)

Ce processus qui permet la lyse du caillot de fibrine est indispensable afin d'éviter l'obturation totale des vaisseaux sanguins (19). Il débute une fois que la plaie est totalement guérie et restaure la circulation sanguine.

Le mécanisme de fibrinolyse consiste en la protéolyse de la fibrine par la plasmine.

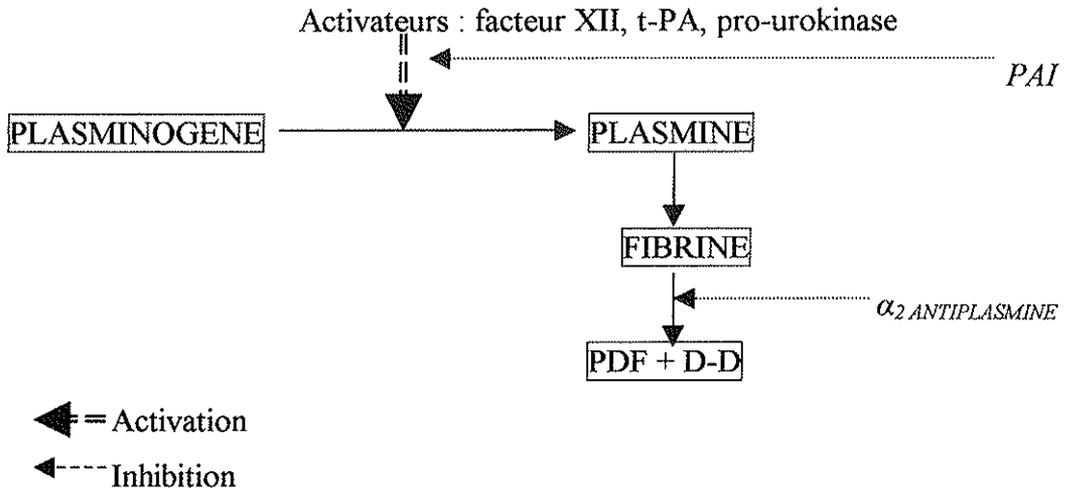
#### 3.1. Mécanismes

Dans un premier temps, la fibrine adsorbe à sa surface les principales molécules fibrinolytiques, le plasminogène et l'activateur tissulaire du plasminogène ou t-PA. A la suite de ce phénomène, il se produit une abondante sécrétion d'activateurs de la fibrinolyse tels que le facteur XII et la pro urokinase qui, elle, est sécrétée par le rein. Ces activateurs, associés au t-PA, vont permettre la transformation du plasminogène en plasmine. Cette enzyme protéolytique va à son tour dégrader la fibrine en « produits de dégradation de la fibrine » (PDF) et en D-Dimère (D-D) (27).

#### 3.2. La régulation de la fibrinolyse

Parmi les inhibiteurs de la dégradation de la fibrine, on peut noter : le facteur anti-XII, l'inhibiteur du t-PA et de l'urokinase, ou l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI), ou encore le  $\alpha_2$  antiplasmine (27).

Figure 3 : LA FIBRINOLYSE



## **LES SIGNES CLINIQUES DE L'HEMOPHILIE**

L'expression clinique est identique, qu'il s'agisse d'une hémophilie A ou B (30). Elle est caractérisée par le syndrome hémorragique, essentiellement constitué d'hémarthroses et hématomes (40). On peut observer différents accidents hémorragiques qui dépendent du taux sanguin d'activité du facteur VIII dans le cas de l'hémophilie A, et de celui du facteur IX dans le cas de l'hémophilie B. Ces accidents varient également selon l'individu ; quelques hémophiles dont le taux de facteur antihémophilique est très faible présentent peu de problèmes, tandis que d'autres avec le même taux ont de nombreux accidents hémorragiques.

S'il existe d'autres hémophiles dans la famille, le taux de facteurs et la fréquence des accidents sont comparables. Certains hémophiles connaissent des accidents hémorragiques par périodes, notamment saisonnières, tandis que chez d'autres, des facteurs psychologiques semblent intervenir.

L'hémophilie se traduit par un saignement prolongé mais, en aucun cas, par un saignement plus rapide que celui d'un individu normal (41). Les complications hémorragiques sont toujours démesurées par rapport au traumatisme initial (40).

### **1. LES HEMORRAGIES INTERNES**

#### **1.1. L'hémarthrose**

L'accident hémophilique le plus fréquent est l'hémarthrose. Il survient dans les premières années de la vie, dès l'apprentissage de la marche. C'est un épanchement hémorragique intra-articulaire touchant principalement les genoux, les coudes et les chevilles, car ces trois articulations sont exposées à toutes sortes de traumatismes : gravité de l'hémarthrose de la hanche. D'abord, un vaisseau rompu au niveau de la synoviale déverse le sang dans la cavité articulaire. Ensuite, la lyse des globules rouges commence, puis la synoviale se recouvre de fer et d'autres débris cellulaires et devient inflammatoire. Ce stade est appelé « synovite ». Les débris restant dans la cavité attaquent progressivement le cartilage articulaire. L'évolution d'une hémarthrose se traduit par une dégradation articulaire qui devient inéluctable surtout après plusieurs accidents identiques car le cartilage se fragmente, et les

extrémités osseuses deviennent ostéoporotiques puis se déforment et prennent des positions inhabituelles. Ce tableau s'accompagne d'une amyotrophie précoce, favorisant une instabilité articulaire qui entretient les hémarthroses : arthropathie hémophilique (41, 27, 49).

## 1.2. Les hématomes

### 1.2.1. Les hématomes des tissus mous : ecchymoses

Ces ecchymoses apparaissent dès le plus jeune âge lorsque l'enfant commence à se déplacer. Quelques fois elles apparaissent sans qu'aucune cause ne puisse être trouvée. On parle alors d'ecchymoses « spontanées ». L'hématome typique chez un hémophile ressemble à une bosse. Le saignement qui est interrompu normalement par la formation d'un caillot va perdurer chez l'hémophile jusqu'à ce que la pression des tissus soit égale à la pression au niveau des vaisseaux blessés. Ceci explique que ces saignements surviendront plutôt dans les tissus normalement lâches que dans les tissus serrés (41).

Il existe plusieurs types d'ecchymoses :

- l'ecchymose superficielle qui se présente sous forme d'un saignement sans gravité sous la peau ;
- l'ecchymose cutanée qui, elle, indique parfois une lésion plus profonde. Ce type d'hématome s'accompagne souvent de douleur et de gonflement, et parfois d'une perte de la mobilité (41). Certaines de ces ecchymoses doivent faire l'objet d'une surveillance très soignée, tout particulièrement lorsqu'elles se situent au niveau du cou ou des reins (41).

### 1.2.2. Les hématomes musculaires

Ils représentent 10 % à 20 % des complications hémorragiques. Ces saignements surviennent après une torsion brusque, un coup, une entorse ou une injection intramusculaire.

Ils sont dangereux en raison des risques de compression. En effet, la pression exercée par des saignements négligés est quelque fois suffisante pour interrompre l'irrigation sanguine

de quelques fibres ou de tout le muscle. Il en résulte la formation d'un tissu cicatriciel non fonctionnel qui peut aboutir à la déformation d'une articulation (41, 49, 27).

La gravité de ces hématomes dépend de leur étendue et surtout de leur localisation. Certains peuvent être à l'origine de complications sérieuses (tableau II).

Il s'agit de :

- l'hématome de l'avant-bras qui risque d'entraîner une compression des vaisseaux et des nerfs, et de provoquer une rétraction en griffes des muscles de la main. Sans traitement, le pronostic fonctionnel de cette main peut être engagé ;

- les hématomes des muscles psoas et iliaque qui entraînent une forte douleur au niveau de la partie basse de l'abdomen ou autour des reins. Leur localisation dans la partie droite du corps peut entraîner une confusion avec une crise d'appendicite.

L'hématome du psoas ou de l'iliaque peut comprimer le nerf crural, nerf innervant la peau de la partie antérieure de la jambe et qui se situe entre l'os iliaque et le ligament. La compression provoque une douleur, une boiterie et une perte de sensibilité au niveau de cette zone.

- les hématomes du quadriceps et des ischio-jambiers

Le quadriceps est un ensemble de muscles situés à la partie antérieure de la cuisse, qui permet l'extension de l'articulation du genou et la flexion de la hanche. Par conséquent un hématome situé dans cette région du corps peut provoquer une instabilité du genou.

Les ischio-jambiers se trouvent à l'arrière de la cuisse et leur rôle est de fléchir le genou et d'étendre la hanche. Tout hématome ischio-jambier peut être responsable d'un flexum du genou ;

- les hématomes du mollet qui sont douloureux et s'accompagnent de l'impossibilité de fléchir le pied. Lorsque ces hématomes sont négligés, ils peuvent aboutir à la rétraction du tendon d'Achille, obligeant le patient à marcher sur les orteils et la plante du pied ( pied en équerre) (41, 49).

Tableau II

| LES LOCALISATIONS DANGEREUSES DES HEMATOMES |   |
|---|---|
| Tête et cou                                 | Orbite de l'œil ; plancher de la bouche et langue ; cou   |
| Bras et main                                | Aisselles ; face antérieure de l'avant-bras ; paquet vasculo-nerveux ; nerf médian ; paume de la main |
| Jambe                                       | Muscles releveurs du pied ; creux poplités ; mollet   |
| Abdomen                                     | Psoas ; grand droit de l'abdomen ; aine   |
| Fessier                                     | Gros muscle fessier   |

Ces hématomes sont dangereux car ils compriment un axe vasculo-nerveux ou mettent en jeu une fonction vitale (41, 40).

### 1.3. Les hémorragies au niveau du système nerveux

Ce sont des manifestations rares mais constituant une extrême urgence. Il existe deux causes principales :

#### 1.3.1. Les saignements intracrâniens

Ils sont dus essentiellement à la rupture des vaisseaux sanguins situés sous la dure mère. Ces hémorragies sont provoquées par un choc sur la tête.

Elles entraînent une compression du cerveau qui va se traduire chez l'hémophile par un ensemble de signe de compression intracranienne apparaissant graduellement. Au début, le patient souffre de céphalées sévères puis d'une irritabilité, d'une gêne à la lumière, de nausées et de vomissements (41, 28, 49).

### 1.3.2. Les saignements intra-cérébraux

Ces hémorragies rares qui touchent les méninges sont imprévisibles. Ce sont des causes de décès chez l'hémophile.

L'ensemble de ces saignements provoque une destruction des parties du cerveau touchées. Cependant, il existe des situations dans lesquelles certains patients se sont rétablis de façon remarquable avec le temps (41).

## **2. LES HEMORRAGIES EXTERNES**

Ces saignements sont visibles, les blessures mineures de la peau et des muqueuses ne présentent que très rarement des problèmes. Cependant ne pas négliger les saignements de la bouche qui peuvent favoriser l'apparition d'infection lorsqu'ils se prolongent, surtout si l'hygiène dentaire est mauvaise. Il faut également surveiller et traiter le plus rapidement possible les épistaxis et les hématomes péri orbitaire (41).

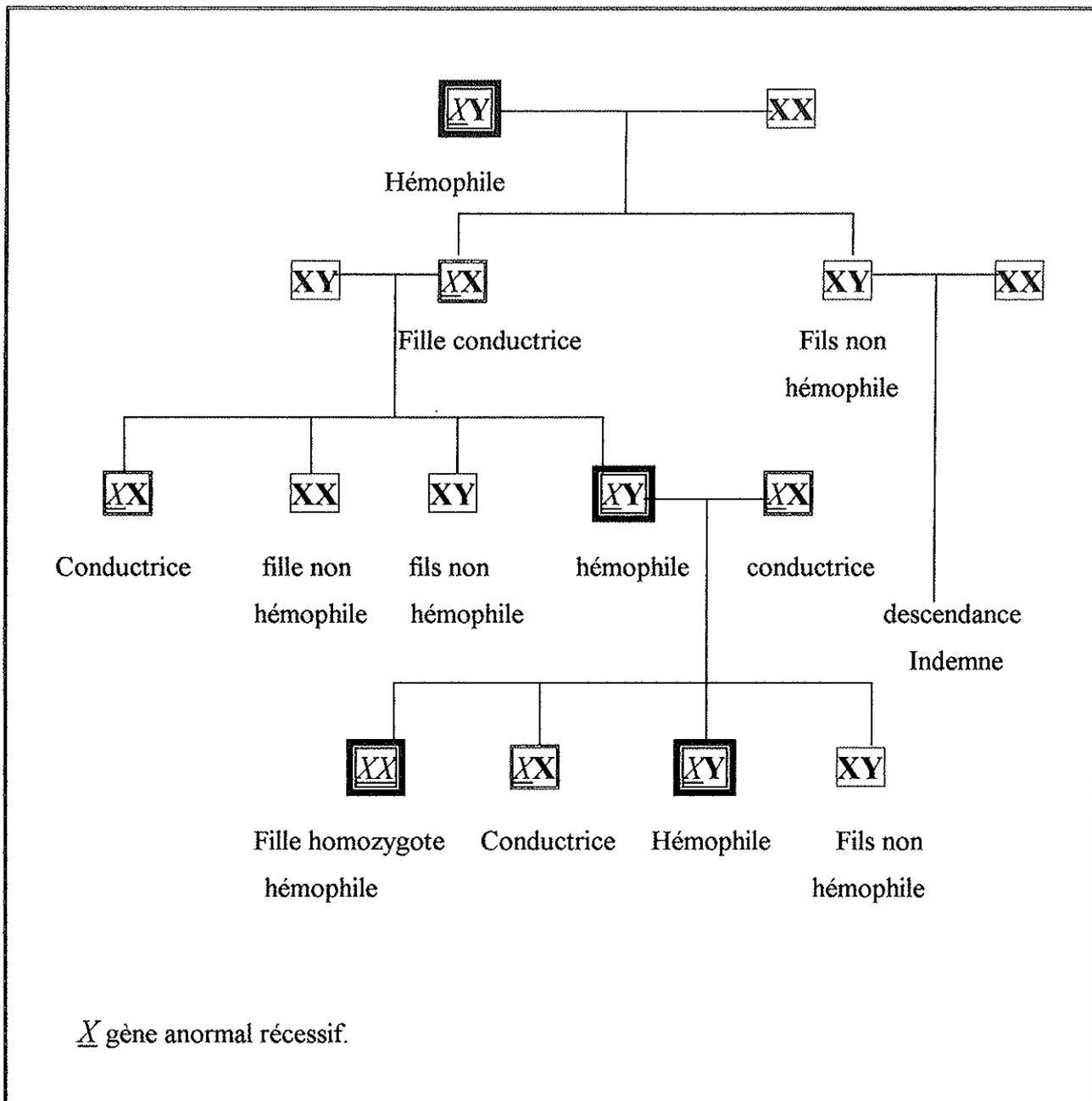
## **GENETIQUE DE LA MALADIE**

L'hémophilie est une maladie récessive liée au chromosome X. Elle est due une anomalie du gène A ou B (du facteur VIII ou IX) qui occupe un locus du bras long du chromosome X. Il résulte donc un déficit en ces facteurs de la coagulation.

Cette maladie touche les garçons et elle est transmise par des femmes conductrices généralement asymptomatiques.

Il est important de remarquer que les filles d'un hémophile seront forcément des femmes conductrices alors qu'aucun de ses fils ne sera hémophile et ne pourra transmettre la maladie (27, 41, 49). En revanche, la fille d'une conductrice peut être, elle-même, conductrice ou non, et ses fils, atteints ou non d'hémophilie (figure 4).

Figure 4 : LA TRANSMISSION HEREDITAIRE DE L'HEMOPHILIE



Dans 30 % des cas, aucun antécédent familial d'hémophilie n'est mis en évidence. On sait alors que la maladie est due à une mutation génétique (1).

## **DIAGNOSTIC ET ETUDE GENETIQUE FAMILIALE**

### **1. DIAGNOSTIC CLINIQUE**

L'hémophilie est une maladie hémorragique qu'il est important de diagnostiquer le plus précocement possible, afin de permettre aux patients d'avoir une vie la plus normale possible.

Il repose sur :

- l'interrogatoire permettant de retrouver des antécédents familiaux d'hémophilie ou une tendance hémorragique anormale ;
- l'examen clinique qui permet de mettre en évidence un ou plusieurs signes cliniques caractéristiques de l'hémophilie.

### **2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE**

Ce diagnostic repose (37) sur l'exploration de la coagulation et est effectué après un diagnostic clinique ( tableau III).

#### 2.1. Le temps de céphaline activée

Cette exploration permet la mise en évidence de tout déficit en facteurs de la coagulation, car il consiste à mettre un échantillon de plasma du malade en présence de céphaline, d'activateurs de la coagulation comme le facteur XII et XI, de calcium et de comparer ce temps à celui d'un échantillon témoin (21). La céphaline est un mélange de phospholipides qui miment les phospholipides de la membrane plaquettaire (37).

L'hémophilie A ou B est caractérisée par un allongement du temps de céphaline activée. Mais il faut noter que ce temps peut être allongé dans d'autre pathologie telle que la maladie de Willebrand.

#### 2.2. Les temps de thrombine et de Quick

Le temps de thrombine permet de savoir si le fibrinogène est normal (49).

Le temps de Quick quant à lui permet l'exploration de la voie exogène donc des facteurs VII, X, V, II et du fibrinogène. Dans cette exploration, un échantillon du plasma du

malade est mis en présence de calcium et de thromboplastine tissulaire en excès afin de ne pas activer la voie endogène de la coagulation, puis le résultat obtenu est comparé à celui d'un plasma témoin (21). Dans l'hémophilie les temps de thrombine et de Quick sont normaux.

### 2.3. Le dosage des facteurs de la coagulation

Il est essentiel, et permet de différencier l'hémophilie de la maladie de Willebrand d'une part et l'hémophilie A de l'hémophilie B d'autre part. Les facteurs dosés sont les facteurs VIII et IX, et celui de Willebrand (49).

Selon le taux de facteur VIII pour l'hémophilie A et de facteur IX pour l'hémophilie B, on peut évaluer la sévérité de la maladie (tableau III) (27).

Tableau III : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'HEMOPHILIE (27, 22)

|                                |            | Hémophilie A |                |                 | Hémophilie B |                |                 | Maladie de Willebrand |
|--------------------------------|------------|--------------|----------------|-----------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------------|
|                                |            | sévère       | modérée        | atténuée        | sévère       | modérée        | atténuée        |                       |
| Taux de facteur                | VIII       | ≤ 1 %        | entre 1 et 5 % | entre 5 et 30 % |              |                |                 | normal                |
|                                | IX         |              |                |                 | ≤ 1 %        | entre 1 et 5 % | entre 5 et 30 % | normal                |
|                                | Willebrand | normal       | normal         | normal          | normal       | normal         | normal          | abaissé               |
| Temps de saignement            |            | normal       | normal         | normal          | normal       | normal         | normal          | allongé               |
| Numération plaquettaire        |            | normale      | normale        | normale         | normale      | normale        | normale         | normale               |
| Temps de thrombine et de Quick |            | normaux      | normaux        | normaux         | normaux      | normaux        | normaux         | normaux               |
| Temps de céphaline activée     |            | Très allongé | allongé        | allongé         | Très allongé | allongé        | allongé         | allongé               |

### 3. ETUDES GENETIQUE ET FAMILIALE

Elles peuvent être conduites grâce :

- au dosage des facteurs de la coagulation de la femme potentiellement conductrice ;
- à l'étude en génétique moléculaire (37).

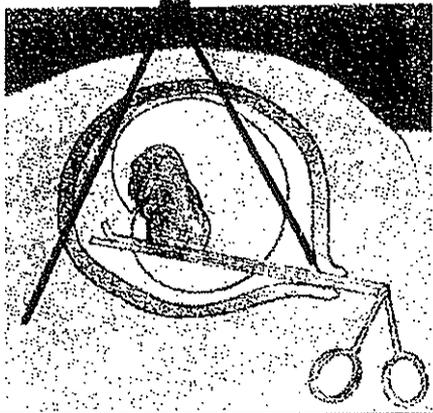
Il est important de noter que dans de nombreux cas, les femmes conductrices ont un taux en facteur VIII ou IX diminué. Toutefois, ces valeurs ne sont pas systématiquement modifiées, et il existe une zone d'incertitude ne permettant pas de conclure formellement sur le statut de conductrice (37). De plus, il est possible de recourir à l'analyse de l'ADN des chromosomes X à l'aide de sondes moléculaires spécifiques pour les gènes mutants de l'hémophilie.

### 4. DIAGNOSTIC PRENATAL

Ce diagnostic peut être plus ou moins précoce. Il est possible dès la huitième semaine de gestation, grâce à un prélèvement de villosité chorale sur lequel est réalisée une étude de l'ADN foetal, qui renseigne à la fois sur le sexe de l'enfant et sur son atteinte éventuelle par une hémophilie.

Mais le diagnostic *in utero* peut être réalisé plus tardivement, vers la 15<sup>ème</sup> ou 16<sup>ème</sup> semaine de grossesse, avec une amniocentèse permettant de déterminer le sexe de l'enfant. S'il s'agit d'un garçon, un prélèvement de sang foetal au niveau de la veine ombilicale est pratiqué sous échographie en vue du dosage des facteurs antihémophiliques (figure 5).

Diagnostic de la 8<sup>ème</sup> semaine



Diagnostic de la 15<sup>ème</sup> ou 16<sup>ème</sup> semaine

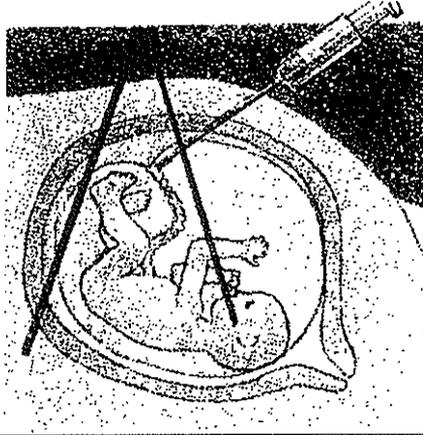


Figure 5 : LES METHODES DE DIAGNOSTIC PRENATAL.

# **LES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES**

## **GENERALITES**

En cas d'hémorragie ou de suspicion d'hémorragie chez un patient hémophile, un traitement substitutif est indispensable pour arrêter le saignement et prévenir les complications. Jusque dans les années 1960, l'unique traitement consistait à transfuser du sang total ou du plasma complet. Une meilleure connaissance des pathologies et la mise au point de techniques de fractionnement des facteurs ont permis d'obtenir des produits de plus en plus concentrés, avec une réduction très importante du volume à injecter et une amélioration considérable de la qualité de vie des patients. Les thérapeutes ont à leur disposition les dérivés plasmatiques et les produits recombinants (16). Ces médicaments sont, à tort, regroupés sous l'appellation «médicaments dérivés du sang» (42).

Ces produits sont soumis à une législation particulière. De plus, leur fabrication sur le territoire français, est effectuée à partir de dons bénévoles et anonymes, sous le monopole du Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies : LFB.

Pour diminuer les risques infectieux, les procédures de sélection des donneurs, de contrôles microbiologiques des dons, des produits intermédiaires ou des produits finis, ainsi que les techniques de fabrication et d'élimination/inactivation virale ont été améliorées au cours des dernières années. En parallèle, les perfectionnements apportés aux procédés de fractionnement ont conduit à l'obtention de concentrés protéiques spécifiques de plus en plus purs, présentant une meilleure tolérance (15).

## LEGISLATION

Jusqu'en 1993, l'organisation de la transfusion sanguine française reposait sur la loi du 21 juillet 1952. Cette loi concernait l'utilisation thérapeutique du sang, de son plasma et de ses dérivés (15).

Le 4 janvier 1993, une loi (n°93-5), visant à renforcer le contrôle de l'activité transfusionnelle et précisant les responsabilités des différents intervenants a été adoptée (15).

### 1. LA LOI DU 4 JANVIER 1993

La loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicaments précise que les produits stables préparés industriellement à partir du sang ou de composants constituent des médicaments dérivés du sang, soumis par conséquent aux dispositions législatives et réglementaires du livre V du *code de la santé publique* (CSP) relatives aux médicaments (article L 670-1 CSP) (40).

#### Chapitre V (9)

« Des médicaments dérivés du sang et du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies

« Art. L. 670-1. - Les produits stables préparés à partir du sang et de ses composants constituent des médicaments dérivés du sang et sont soumis aux dispositions du livre V, sous réserve des dispositions du présent chapitre.

Il s'agit de la transposition en droit français de la directive européenne 89/381/CEE du 14 juin 1989.

Comme tout médicament, les médicaments dérivés du sang doivent obtenir une *autorisation de mise sur le marché* (AMM) pour leur commercialisation en France. Elle est prévue à l'article L 610 du CSP et ne peut être attribuée à un médicament dérivé du sang que lorsque ce dernier est préparé à partir du sang ou de composants du sang prélevés dans les conditions définies aux articles L 666-3 à L 666-7 du CSP (40).

« Art. L. 666-3. - Le prélèvement ne peut être fait qu'avec le consentement du donneur par un médecin ou sous sa direction et sa responsabilité.

« Aucune rémunération ne peut être allouée au donneur, sans préjudice du remboursement des frais exposés, dans des conditions fixées par décret (4).

« Art. L. 666-4. - Le sang, ses composants et leurs dérivés ne peuvent être distribués ni utilisés sans qu'aient été faits des analyses biologiques et des tests de dépistage de maladies transmissibles, dans des conditions définies par décret (5).

« Art. L. 666-5. - Aucun prélèvement de sang ou de ses composants en vue d'une utilisation thérapeutique pour autrui ne peut avoir lieu sur une personne mineure ou sur une personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

« Toutefois, s'agissant des mineurs, un prélèvement peut être effectué à titre exceptionnel, lorsque des motifs tirés de l'urgence thérapeutique et de la compatibilité tissulaire l'exigent.

« Le Prélèvement ne peut alors être opéré qu'à la condition que chacun des titulaires de l'autorité parentale y consente expressément par écrit. Le refus de la personne mineure fait obstacle au prélèvement (6).

« Art. L. 666-6. - Les caractéristiques du sang ne peuvent être modifiées avant le prélèvement en vue d'une utilisation thérapeutique pour autrui que par un médecin et dans les établissements de transfusion sanguine. Cette modification ne peut intervenir qu'avec le consentement écrit du donneur, ce dernier ayant été préalablement averti par écrit des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement. Elle ne peut pas être réalisée sur les personnes mentionnées à l'article L. 666-5 (7).

« Art. L. 666-7. - Le receveur ne peut connaître l'identité du donneur, ni le donneur celle du receveur. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don de son sang et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée.

« Il ne peut être dérogé à ce principe d'anonymat qu'en cas de nécessité thérapeutique (8).

En France, le sang ne peut être collecté que par les établissements de transfusion sanguine dans le respect des principes éthiques, et le fractionnement du plasma français est réalisé exclusivement par le LFB.

De même pour les médicaments d'importation, l'AMM ne peut être délivrée que si ces produits sont issus de dons de sang bénévoles.

A titre exceptionnel, des dérogations sont possibles si le médicament apporte une amélioration en terme d'efficacité ou de sécurité thérapeutique, ou si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour satisfaire les besoins sanitaires. Dans ce cas, l'AMM est octroyée pour une durée de deux ans qui ne pourra être renouvelée qu'en cas de persistance des conditions citées ci-dessus (art. L 670-4 du CSP). Il faut souligner que dans ces cas, les fabricants doivent justifier leurs revendications, et que les analyses biologiques et les tests de dépistage exigés sont équivalents à ceux demandés pour les médicaments issus de dons bénévoles (40).

« Art. L 670-4. - L'autorisation de mise sur le marché prévue par l'article L. 601 ne peut être attribuée pour un médicament dérivé du sang que lorsqu'il est préparé à partir de sang ou de composants du sang prélevés dans les conditions définies aux articles L. 666-3 à L. 666-7.

« Toutefois, à titre exceptionnel, une autorisation de mise sur le marché peut, par dérogation, être délivrée à un médicament préparé à partir de sang ou de composants de sang prélevés dans des conditions non conformes au second alinéa de l'article L. 666-3 ou aux articles L. 666-6 et L. 666-7 si ce médicament apporte une amélioration en termes d'efficacité ou de sécurité thérapeutiques ou si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour satisfaire les besoins sanitaires. Dans ce cas, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée de deux ans qui ne peut être renouvelée qu'en cas de persistance des conditions susnommées (10).

## 2. L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (ART. L 601 CSP)

Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur, doivent faire l'objet avant leur commercialisation ou leur distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'*agence française de sécurité sanitaire des produits de santé* (AFSSAPS).

Elle est délivrée pour cinq ans, renouvelable par période quinquennale et peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'AFSSAPS.

Elle est assortie de conditions adéquates, et ne peut être accordée que lorsque le fabricant justifie que :

- le médicament ou produit n'est pas nocif dans les conditions normales d'emploi ;
- la composition qualitative et quantitative est validée ;
- son intérêt thérapeutique est démontré ;
- il dispose d'une méthode de fabrication et de contrôle garantissant la qualité du médicament (bonnes pratiques de fabrication).

### 2.1. L'AMM des médicaments dérivés du sang (40)

Avec ces médicaments, comme pour tous les médicaments contenant des produits biologiques ou dont la fabrication fait appel à de tels produits, le problème est d'assurer l'absence de transmission d'agents infectieux.

Que ce soit des médicaments déjà commercialisés ou en essais cliniques, il est indispensable, afin de garantir la sécurité des produits administrés au patient, que l'AFSSAPS dispose :

- des garanties des sources d'origine biologique humaine : matière première de base, sélection des donneurs, méthodes et lieux de recueil, essais et contrôles pratiqués, traçabilité des lots, etc ;
- de l'identification des étapes du procédé de fabrication, d'extraction, de purification de nature à éliminer, à inactiver les virus et les agents de contamination non conventionnels ;
- des études de validation prouvant l'efficacité des étapes citées précédemment.

Le groupe d'experts de l'agence sur la sécurité virale des médicaments est chargé de donner un avis sur la sécurité, vis à vis des virus et autres agents transmissibles, des médicaments contenant des produits biologiques ou dont les méthodes de fabrication font appel à de tels produits, pour une demande d'AMM, un essai clinique ou toute question relative à la sécurité virale.

## 2.2. L'AMM des médicaments issus des biotechnologies

Les médicaments issus de biotechnologies sont produits par recombinaison génétique, dont le principe est basé sur la production de protéines de structure primaire identique à celles des protéines naturelles (40). Même pour ces médicaments, le « risque zéro » n'est pas complètement assuré. En effet, la préparation finale est exempte de produits d'origine humaine et les procédés de fabrication mis en œuvre permettent d'obtenir des principes actifs de très haute pureté. Néanmoins, ils restent susceptibles de contenir, à l'état de traces, des impuretés d'origine animale (souris, bœuf, hamster...), là aussi, de nature diverse (fragments de protéines animales ; risque résiduel de transmission d'agents contaminants l'animal, connus ou inconnus, conventionnels ou non...) (42). Ainsi ces produits devront garantir, y compris au stade des essais cliniques, que toutes les mesures de sécurité ont été prises :

- garanties des sources de tissus et de liquides corporels d'origine humaine ou animale, nature du matériau de départ, lignée cellulaire, milieux de culture et réactif d'origine animale, méthodes et lieux de recueil, essais et contrôles pratiqués, traçabilité, etc ;
- identification des étapes du procédé de fabrication, d'extraction, de purification de nature à éliminer, à inactiver les virus et les agents de contamination non conventionnels ;
- mise en œuvre d'études de validation prouvant l'efficacité des étapes citées ci-dessus (40).

### 3. L'AUTORISATION TEMPORAIRE UTILISATION (ATU)

Il existe deux catégories d'ATU :

- ATU nominative ;
- ATU de cohorte.

L'ATU est définie dans l'article L 610-2 du CSP qui précise que les dispositions de l'article L 601 ne font pas d'obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié et :

- que l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM, et que cette demande s'engage à la déposer dans un délai déterminé ;
- ou que ces médicaments sont prescrits à des malades nommément désignés et, le cas échéant, importés dans ce but, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors que leur sécurité sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et qu'ils sont susceptibles de présenter un « bénéfice réel ».

L'utilisation de ces médicaments est autorisée pour une durée limitée, par l'AFSSAPS. Elle peut être suspendue ou retirée lorsque les conditions précitées ne sont plus remplies ou pour des raisons de santé publique (40).

### 4. LE DON DU SANG

Les dons de sang se font dans les *établissements de transfusion sanguine* (ETS) agréés par l'établissement française du sang. La sécurisation des produits commence par la qualité du don. En France, le don de sang est bénévole, volontaire et anonyme chez des sujets de 18 à 65 ans (26), comme il est précisé dans les articles L 666-3 à L 666-7 du CSP.

Pour être utilisé, le don doit être « qualifié » : cette qualification passe par la sélection des donneurs et le contrôle biologique du sang prélevé (26). De plus, il existe des règles de bases qui concernent :

- l'âge ;
- le volume prélevé, en fonction de la masse corporelle du donneur, avec un maximum de 8 ml/kg sans dépasser un volume total de 500 ml ;

- la fréquence : maximum 5 fois par an pour les hommes ; 3 fois par an, pour les femmes ;
- l'intervalle, doit être au minimum de 2 mois entre chaque don (40).

#### 4.1. La sélection médicale du donneur

La mise en place des Bonnes Pratiques de Prélèvement en 1993 [arrêté du 22 septembre 1993 (40)] a contribué à renforcer la sélection médicale des donneurs, étape primordiale pour assurer le niveau de qualité le plus élevé possible (26).

La sélection médicale des donneurs comporte trois étapes essentielles :

- l'information pré-don, qui permet l'auto-exclusion du donneur par un document recensant les différents facteurs de risque pouvant entraîner son exclusion (26) (tableau IV) ;

Tableau IV :  
EXEMPLE D'INFORMATION PRÉ-DON UTILISÉE PAR LES EFS EN FRANCE (31)

#### Dix questions à poser avant le don

1. Avez-vous déjà eu des problèmes de santé (anciens ou récents) ?

Avez-vous été hospitalisé, transfusé ?

2. Avez-vous consulté votre médecin dans les trois derniers mois (fièvres, ganglions) ?

3. Avez-vous eu un problème infectieux dans les trois derniers mois (gastroentérite, angine, bronchite, etc) ?

4. Avez-vous pris des médicaments ou reçu un traitement récemment (y compris de l'aspirine) ?

5. Avez-vous déjà eu une hépatite virale (jaunisse), ou été en contact avec une personne souffrant ou ayant souffert d'hépatite ?

6. Avez-vous utilisé, même une seule fois, des drogues par voie intraveineuse (seringue) ?

7. Avez-vous déjà été soigné(e) pour une maladie sexuellement transmissible ?

8. Avez-vous eu des relations homosexuelles ?

9. Avez-vous changé de partenaire sexuel durant les six derniers mois ?

10. Avez-vous un ou plusieurs partenaires ou un partenaire exposé à un risque de contamination au virus du ou de l'hépatite (homosexuel, bisexuel, ayant utilisé une drogue intraveineuse, prostitué(e), originaire d'un pays à risque) ?

Si vous répondez oui à l'une de ces questions ou si vous avez le moindre doute, parlez-en au médecin durant l'entretien médical.

- l'entretien médical évalue les facteurs de risque par rapport aux différents virus pathogènes et permet d'appliquer les mesures de précaution vis à vis de la maladie de Creutzfeld-Jakob et des agents transmissibles non conventionnels. Depuis le 15 septembre 1997, tout donneur ayant été traité par un produit biologique non sécurisé est exclu : cette mesure s'adresse aux personnes transfusées ;
- un examen clinique évalue l'état de santé du donneur afin de ne pas mettre en cause sa propre santé ni celle du receveur.

#### 4.2. La qualification biologique du don (26)

Selon l'arrêté du 4 janvier 1995, « la qualification biologique du don présente un double objet : elle vise en premier lieu à assurer la sécurité du receveur vis à vis des risques liés à la compatibilité immuno-hématologique et aux maladies transmissibles par le sang et, en second lieu, lorsque des anomalies ou des particularités sont mises en évidence à l'occasion d'analyses, elle assure la protection du donneur par son information ».

Cette qualification nécessite la mise en place des contrôles biologiques rendus obligatoires au niveau de l'union européenne, complétés par ceux exigés par la réglementation française. Ils comportent deux versants :

- le dépistage des maladies transmissibles : recherche des anticorps anti-VIH<sub>1</sub> et<sub>2</sub>, anti-HTLV<sub>1</sub> et<sub>2</sub>, anti-hépatite C, des anti-HBc, des antipaludéens, de l'antigène HBs, dépistage de la syphilis et dosage des alanines amino transférases ;
- les tests d'immuno-hématologie : groupage sanguin ABO, Rhésus (+/- phénotype Rhésus et Kell), recherche des agglutinines irrégulières.

Toutes ces mesures appliquées au don du sang ont permis de constater une baisse de la séroprévalence des marqueurs viraux.

## 5. LA PHARMACOVIGILANCE

Le décret du 6 mai 1995 précise les règles particulières de pharmacovigilance relatives aux médicaments dérivés du sang.

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments, des insecticides, des acaricides, des produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles de contact et des médicaments et produits contraceptifs. Elle comporte :

- le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;
- la réalisation des études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et autres produits cités ci-dessus (40).

## 6. LA TRAÇABILITE

### 6.1. Généralités

Le rôle des établissements de transfusion sanguine et des établissements de santé en matière de traçabilité est défini par le décret du 6 mai 1995 relatif aux médicaments dérivés du sang (15).

La traçabilité permet un suivi des médicaments dérivés du sang (40). Elle s'effectue lors de leur fabrication, de leur distribution et de leur administration. Elle permet d'identifier rapidement les dons à partir desquels a été fabriqué un lot donné, ainsi que les lots qui ont été fabriqués à partir de dons donnés. Elle permet également d'identifier les lots de médicaments dérivés du sang administrés à un patient donné (traçabilité ascendante), ainsi que les patients auxquels un lot donné (traçabilité descendante), a été administré (15).

### 6.2. Modalités de dispensation et de suivi

Le décret du 6 mai 1995 définit, dans le paragraphe 2, les modalités de délivrance et de suivi des médicaments dérivés du sang ainsi que les fonctions de chaque intervenant. Il

est important de noter que les facteurs anti-hémophiliques ne sont dispensables qu'en milieu hospitalier.

#### 6.2.1. Le conditionnement.

Le conditionnement d'un médicament dérivé du sang doit comporter trois étiquettes détachables dont une sur le conditionnement secondaire et deux sur le conditionnement primaire. Ces étiquettes doivent préciser :

- la dénomination du médicament ;
- le nom de l'entreprise ;
- le numéro de lot (15) ;
- un code barre comportant le numéro AMM ou ATU et le numéro de lot (40) ;
- la mention « médicament dérivé du sang humain » (15).

#### 6.2.2. La mise à disposition

##### *6.2.2.1. Par l'industrie pharmaceutique (40)*

Les fabricants, les importateurs, les exportateurs, les distributeurs en gros de médicament dérivés du sang doivent enregistrer à la cession des médicaments :

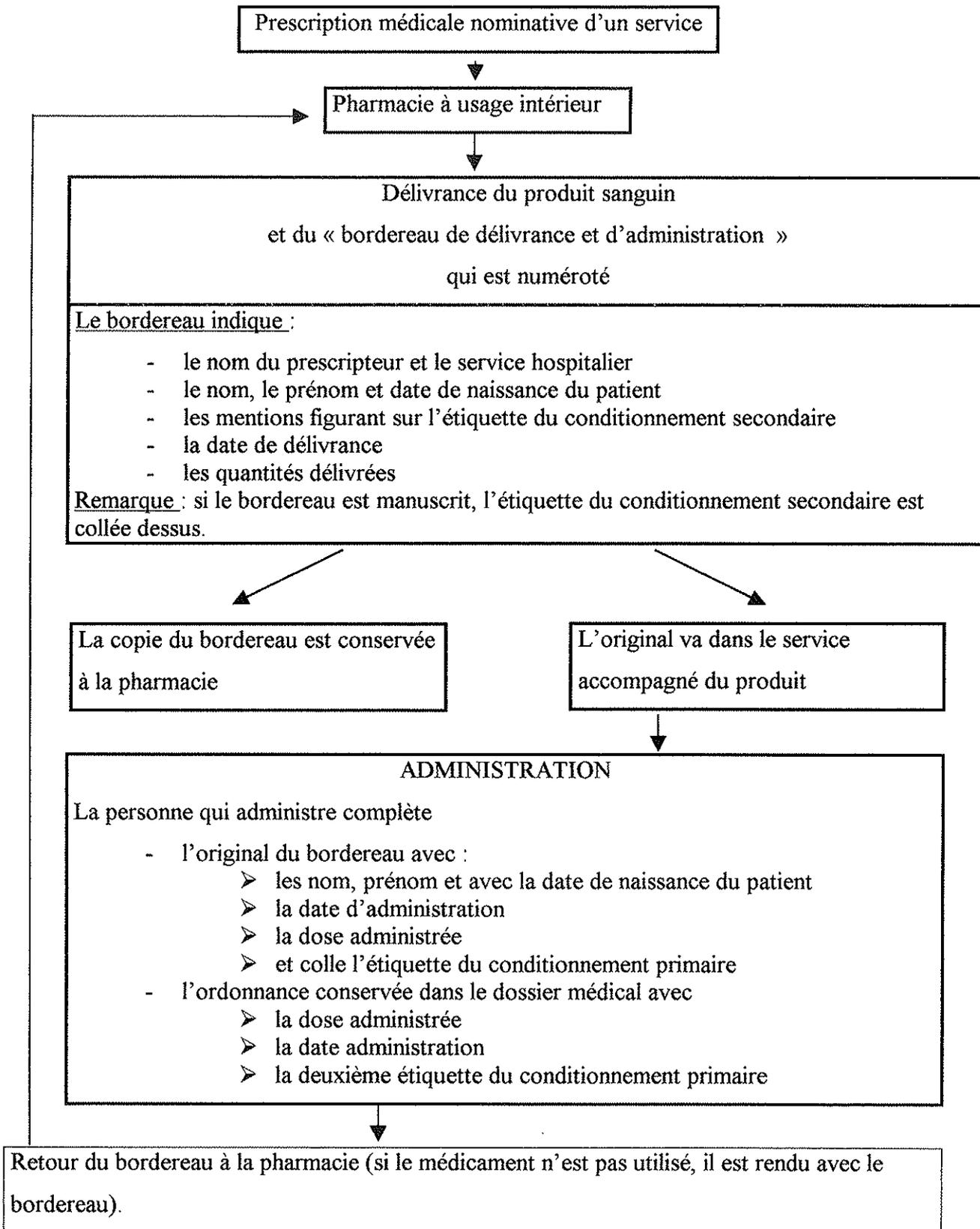
- le nom du médicament ;
- le numéro de lot et le nombre d'unités délivrées ;
- la date de l'opération de sortie ;
- le nom et l'adresse du ou des destinataires ;
- pour les fabricants, les données permettant d'identifier les prélèvements de sang utilisés pour la préparation de chaque lot de médicament.

Le document mentionnant toutes ces informations doit être conservé 40 ans.

##### *6.2.2.2. Par un établissement de santé avec une pharmacie à usage intérieur*

*(Figure 6) (40)*

Figure 6 : DISPENSATION DU MEDICAMENT PAR UNE PHARMACIE A USAGE INTERIEUR



Remarque : ce bordereau est à conserver 40 ans.

Il faut souligner que paradoxalement, la traçabilité ne s'exerce que sur les principes actifs et pas sur les excipients. Tel est le cas de certains interférons utilisés en thérapeutique contenant de l'albumine humaine comme :

- ROFERON® en poudre qui est un interféron utilisé dans le traitement de l'hépatite C ;
- BETAFERON® qui est indiqué dans le traitement de la sclérose en plaque ;
- INTRONA®, lui prescrit dans le traitement de l'hépatite B chronique (50).

Les médicaments entièrement issus de *génie génétique* quant à eux ne sont pas réglementairement soumis à *la traçabilité* mais, dans la pratique, celle-ci est *réalisée* (40).

## **PROCESSUS DE FABRICATION DES FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES**

Les médicaments dérivés du sang sont produits aujourd'hui industriellement dans le respect des bonnes pratiques de fabrication pharmaceutique. Ils font l'objet d'un processus de fabrication complexe visant à obtenir un produit pur, non dénaturé, conservant ses propriétés physiologiques, et exempt d'agents infectieux (40) (tableau VIII).

### **1. OBTENTION DE LA PROTEINE COAGULANTE**

#### **1.1. A partir du plasma (figure : 7)**

En France, la préparation des différentes fractions plasmatiques est effectuée, à partir de dons de sang qui sont, comme décrit précédemment, anonymes, gratuits, sélectionnés à la suite d'un entretien médical et sécurisés par la recherche de marqueurs viraux (17).

Au plan industriel, les médicaments dérivés du sang sont fabriqués par fractionnement de plasma humain (tableau V) poolé à partir de plusieurs milliers de dons de sang (40).

Tableau V : LA COMPOSITION DU PLASMA (40)

| Les protéines            | Concentration en mg/L |
|--------------------------|-----------------------|
| ➤ Albumine               | • 35000-50000         |
| ➤ IgG                    | • 8000-18000          |
| ➤ Fibrinogène            | • 2000-4500           |
| ➤ Alpha-1-antitrypsine   | • 1300-300            |
| ➤ IgA                    | • 900-4500            |
| ➤ IgM                    | • 600-2500            |
| ➤ Antithrombine III      | • 220-390             |
| ➤ Transferrine           | • 200-320             |
| ➤ Alpha-2-macroglobuline | • 150-420             |
| ➤ Haptoglobine           | • 150-300             |
| ➤ Facteur Willebrand     | • 20-70               |
| ➤ Facteur IX             | • 4-6                 |
| ➤ Protéine C             | • 3-7                 |
| ➤ Facteur VIII           | • 0.1-0.2             |

Le poolage du plasma permet d'obtenir une grande quantité de protéines, mais en revanche, il augmente le risque d'avoir un don infectieux dans le pool de départ.

Schématiquement, il existe deux phases dans la production de ces facteurs anti-hémophilique :

- les étapes de partition (fractionnement, purification) avec l'obtention de protéines purifiées ;
- les étapes d'élimination et/ou d'inactivation virale (40).

Les différentes fractions plasmatiques sont obtenues à l'aide de procédés industriels telles que (15) :

- les techniques par précipitation permettant une séparation des principales protéines plasmatiques ;
- les techniques de chromatographie qui, elles, aboutissent à une extraction « fine » des protéines plasmatiques présentes en faible concentration et qui permettent également la purification de ces différentes fractions plasmatiques.

Les méthodes utilisées quelles qu'elles soient doivent permettre de garantir des médicaments dérivés du sang sûrs et efficaces (40).

#### 1.1.1. Les techniques de fractionnement par précipitation

- La cryoprécipitation

C'est la première étape de préparation des médicaments dérivés du sang qui consiste, en pratique à congeler le plasma entre  $-50^{\circ}\text{C}$  et  $-70^{\circ}\text{C}$  (40). Cette méthode conduit à la formation d'un cryoprécipité et d'un surnageant (40).

Le cryoprécipité permettra l'isolement du facteur VIII, du facteur de Willebrand et du fibrinogène, après chromatographies.

Quant au surnageant, il va subir un fractionnement par l'alcool pour l'obtention de l'albumine, et des immunoglobulines, puis après chromatographies, de l'alpha-1 antitrypsine (15).

Cette technique n'atteint qu'un faible degré de purification et n'a aucune efficacité concernant l'inactivation virale. Elle doit être systématiquement suivie par des méthodes de purification et d'inactivation.

- La précipitation par l'alcool : méthode de Cohn.

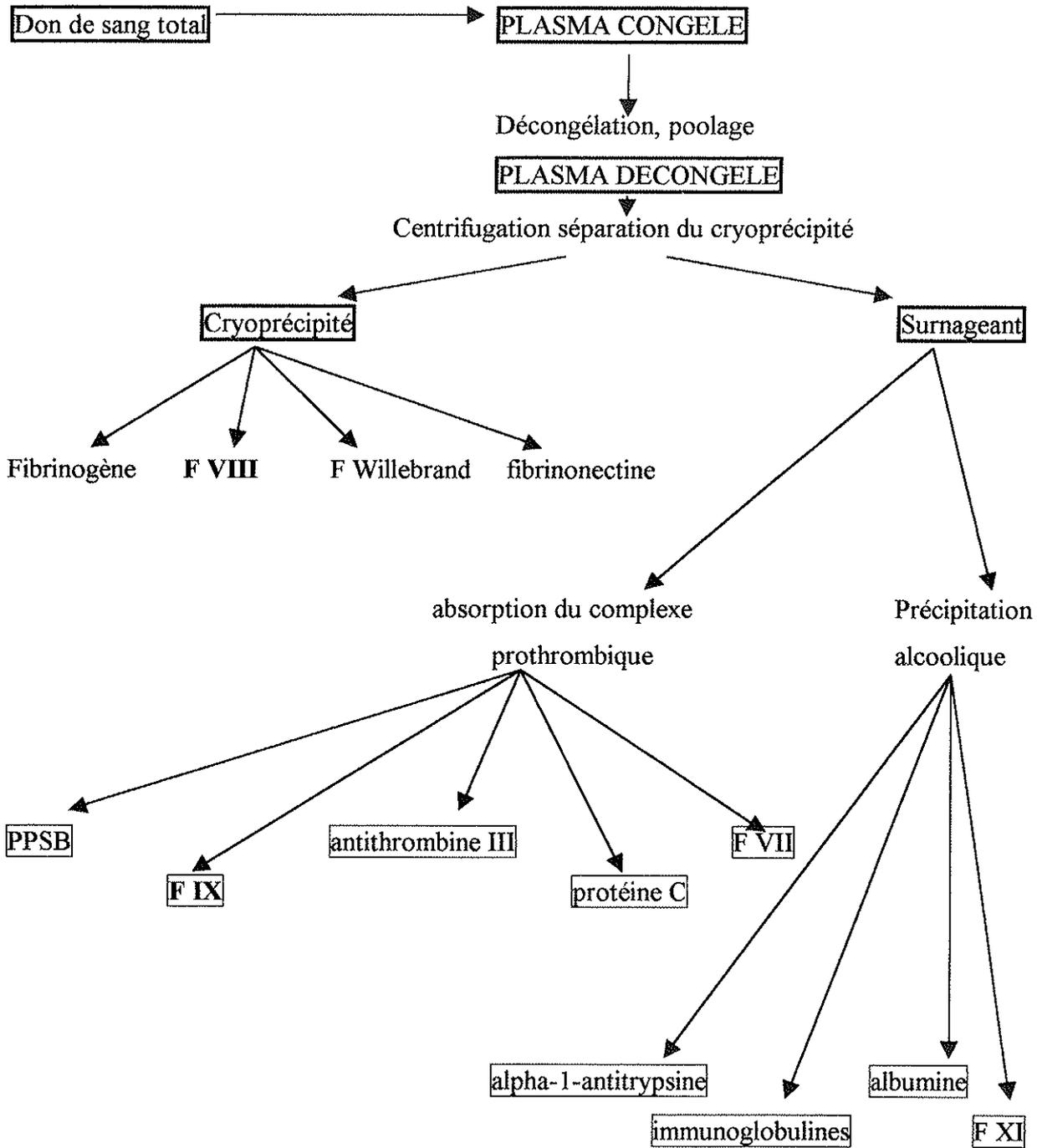
Cette méthode est basée sur une succession de précipitations par l'éthanol à froid, car celui-ci dénature les protéines à chaud (40). Elle repose également sur les différences de solubilité des protéines plasmatiques en fonction du pH, de la teneur

en éthanol, de la température, de la force ionique et de la concentration plasmatique (17). Chaque précipitation est suivie d'une étape de séparation, par centrifugation ou filtration, isolant le précipité du surnageant. Par la suite, la remise en solution du précipité permet de poursuivre la purification.

Il est important de noter que les concentrations en alcool utilisées assurent un effet bactériostatique. Il agit essentiellement par partition des virus entre le précipité et le surnageant (40).

La précipitation par l'alcool assure notamment l'isolement de l'albumine et des immunoglobulines (15).

Figure 7 : FRACTIONNEMENT ET PURIFICATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG



PPSB : prothrombine (II), proconvertine (VII), facteur de Stuart (X), facteur antihémophilique B (IX).

## 1.2. Par recombinaison génétique

La recombinaison génétique est fondée sur la production de protéines de structure primaire identique à celle des protéines naturelles.

La technique permet de modifier génétiquement une cellule animale en introduisant dans son génome, le gène codant pour la protéine dont l'expression est désirée (15).

Les cellules animales possédant les systèmes enzymatiques indispensables à l'expression de ce gène sont soit des cellules de rein de hamster nouveau-né, soit des cellules d'ovaire de hamster chinois (42). Il faut aussi noter que ces dernières ont été choisies en raison de nombreux avantages (11) :

- elles ont été très bien étudiées et bien caractérisées depuis 1951 ;
- elles ont été utilisées avec succès pour produire d'autres protéines recombinantes ayant une autorisation de mise sur le marché (érythropoïétine, hormone de croissance humaine...);
- elles sont capables de se développer en l'absence de sérum [sérum albumine humaine, transferrine, sérum albumine bovine par exemple (23)] et en suspension dans de grands volumes (11) ;
- elles ne peuvent être infectées que par un nombre très limité de virus humains pathogènes ;
- elles peuvent être cotransfectées. Cela permet la sélection et l'amplification par un inhibiteur d'une enzyme produite par la cellule (11).

La fabrication des facteurs recombinants se divise en plusieurs étapes (figure 8).

La première étape consiste à isoler, par clonage, le gène codant pour la protéine que l'on veut synthétiser.

La deuxième aboutit à la construction de l'ADN recombinant. Pour ceci, on introduit la partie codante du gène ou ADN complémentaire dans un vecteur. Ce dernier est une molécule capable de diriger la synthèse de la protéine dans la cellule hôte. Il y a donc une « combinaison » de fragments d'ADN d'origine différente, d'où le terme *d'ADN recombinant*.

La troisième étape consiste à introduire le vecteur contenant l'ADN complémentaire dans une cellule hôte : c'est l'étape de transfection. Le choix de la cellule dépend de la complexité de la protéine. Pour les protéines de grande taille et glycosylées, comme

les facteurs VIII et IX de la coagulation, on doit recourir à des cellules de mammifères (cellules de rein de hamster nouveau-né ou d'ovaire de hamster chinois) (12).

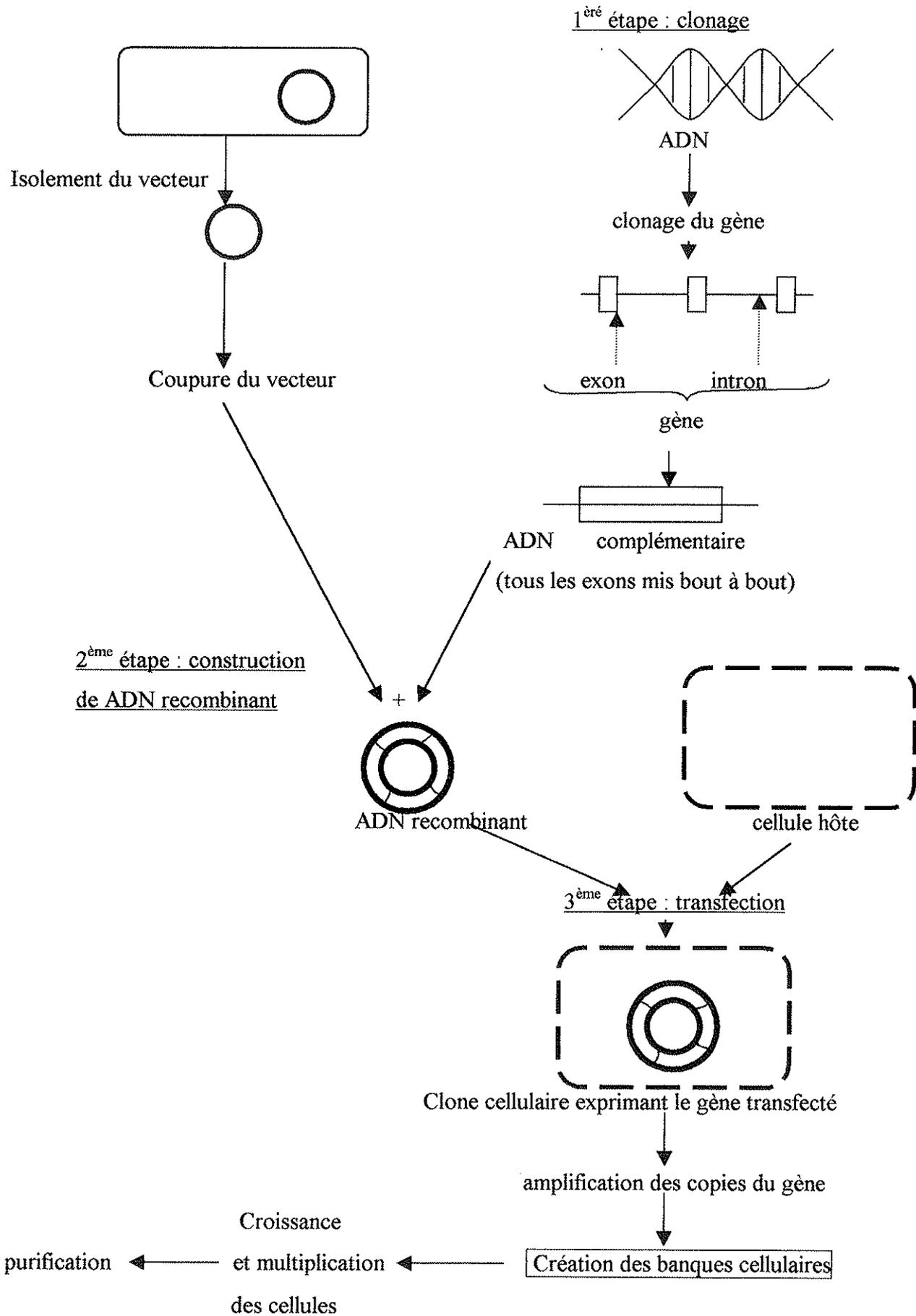
Ensuite, après une évaluation attentive et extensive de la lignée cellulaire et la caractérisation du facteur recombinant produit, une banque cellulaire souche est établie. Les cellules caractérisées sont cultivées dans une cuve de culture cellulaire, puis séparées en de nombreux échantillons qui sont congelés (11).

Puis, une ampoule de la banque cellulaire souche est prise, ramenée à température ambiante et mise en culture dans une cuve permettant la création de la banque cellulaire de travail. Cette dernière est ensuite contrôlée et répartie en plusieurs ampoules qui sont conservées à des températures très basses (11, 23).

Enfin, les cellules provenant de cette banque cellulaire de travail sont décongelées, et placées dans un bioréacteur avec un nouveau milieu de culture. Quand la densité cellulaire atteint le niveau optimal, une partie du contenu du bioréacteur est prélevée et purifiée pour obtenir le facteur recombinant (11).

Il est important de noter que les banques cellulaires actuelles sont conçues pour comporter un nombre de flacons suffisants de façon à pouvoir répondre à la demande pendant plusieurs années.

Figure 8 : FABRICATION D'UNE PROTEINE RECOMBINANTE



Ces produits recombinants, comme les dérivés plasmatiques ne sont pas dénués de tout risque de transmission virale. Aussi, il est important de faire suivre cette fabrication, d'une étape de purification.

## 2. LA PURIFICATION

Afin de purifier ces produits, il existe plusieurs méthodes qui sont :

- des techniques de chromatographie ;
- l'ultrafiltration (40, 15).

### 2.1. Les techniques de chromatographie

Les méthodes de séparation chromatographique sont mises en place pour la purification des protéines du plasma grâce à une séparation sélective qui s'obtient par le choix du support chromatographique et des caractéristiques des tampons d'élution.

Le choix du support chromatographique, du ligand pour la chromatographie d'affinité, des tampons d'élution, repose sur l'absence de toxicité et de bonne adaptabilité industrielle.

Elles participent par leur spécificité à l'élimination virale. Pour certaines techniques, il est observé une réduction virale, mais pas une inactivation. Les réductions obtenues varient énormément et dépendent du virus lui-même et du support chromatographique.

La combinaison de ces principes chromatographiques constitue un outil de fractionnement et de purification optimisé du plasma et permet l'obtention de produits thérapeutiques de haute pureté (40, 15).

#### 2.1.1. L'exclusion stérique

Cette chromatographie repose sur la séparation des protéines en fonction de leur taille moléculaire et du diamètre des pores de la phase stationnaire. Les gels utilisés sont soit des gels d'agarose, de dextran ou des gels synthétiques d'acrylamide, soit des gels mixtes acrylamide-agarose ou acrylamide-dextran (40, 15).

Actuellement, l'estimation du niveau global de purification atteint avec ces différentes techniques est de l'ordre de 10 000 par rapport au plasma de départ, en

assurant une très haute pureté des protéines plasmatiques obtenues et l'élimination de protéines « contaminantes », voire de certains agents pathogènes (40).

### 2.1.2. Echange d'ions

Cette technique est basée sur l'échange réversible entre les ions en solution tampon et ceux d'un support constitué d'une matrice insoluble sur laquelle sont greffés en surface des groupements ionisables associés à des ions mobiles. A des valeurs données de pH, les protéines sont ionisées et se fixent au support en fonction de leur charge. Les ions du tampon remplacent ensuite les protéines qui sont éluées sélectivement.

Les principaux supports sont des polymères cellulosiques, acryliques, polysaccharidiques, et en fonction de la nature des échanges, anioniques ou cationiques (40, 15).

### 2.1.3. Affinité

La chromatographie d'affinité est basée sur l'interaction spécifique et réversible entre les protéines plasmatiques et les ligands, molécules immobilisées par liaison covalente sur un support inerte (40, 15).

Il est important de noter que des risques résiduels liés à la présence éventuelle dans le produit final d'une petite quantité d'anticorps monoclonaux, ayant servi de support, peuvent exister pour les préparations obtenues par chromatographie d'immunoaffinité malgré l'utilisation en aval d'une chromatographie d'échange d'ions favorisant l'élimination de ces anticorps. Il s'agit d'un risque potentiel d'immunisation du patient contre ces anticorps et d'un risque de réactions allergiques lors de l'injection répétée du produit.

De plus, le risque de transmission de virus murins doit être également considéré (40, 15).

## 2.2. L'ultrafiltration

L'ultrafiltration est utilisée pour éliminer les composants de faible poids moléculaire (sel, alcool) et permet la concentration des solutions de protéines en continu. Ce procédé a

été appliqué dès le début des années 80 à la production de l'albumine et est utilisé pour l'obtention d'autres protéines (40, 15).

A l'issue de cette étape, la préparation protéique est pure ou, plus précisément, la plus pure possible en l'état des connaissances du moment.

Afin d'obtenir des produits d'une très haute pureté et, de plus, microbiologiquement surs, il faut faire succéder à cette purification une étape de sécurisation.

### **3. LA SECURISATION (TABLEAU VI)**

L'un des risques des médicaments dérivés du sang est la transmission d'agents infectieux, notamment viraux, car la transmission bactérienne et celle de parasites concerne, en principe, les produits labiles (15). La sécurité virale absolue ne pouvant être atteinte, il est indispensable de réduire le risque viral au niveau le plus faible possible. Pour y parvenir, des méthodes d'élimination et/ou d'inactivation virale sont appliquées au cours de la fabrication et sur le produit fini (40).

#### **3.1. Les risques bactériens, fongiques et parasitaires (42)**

Concernant la matière première d'origine humaine, ils sont réduits par la contre-indication au don du sang en cas de :

- fièvre ou infection au cours du mois précédent ;
- gastro-entérite fébrile au cours des six derniers mois ;
- tuberculose ;
- séjour ou retour d'une zone à risque de paludisme depuis moins de quatre mois ;
- antécédent de crises palustres ;
- toxoplasmose au cours de l'année précédente.

Sur le plan de la fabrication, les sécurisations bactérienne et fongique ne posent pas plus de problème que celles des autres médicaments destinés à la voie parentérale ; elles sont, en principe, parfaitement maîtrisées.

### 3.2. Le risque de transmission des prions (42)

Ce risque est réduit par une contre- indication absolue au don du sang en cas de :

- traitement par des substances dérivées d'hormones extractives hypophysaires d'origine humaine (hormone de croissance) ou par des gonadotrophines ayant la même origine ;
  - traitement par des glucocérebrosidases extractives d'origine placentaire ;
  - antécédents familiaux de maladies neurodégénératives du type de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ;
  - signes cliniques neurologiques évoquant cette maladie ;
  - antécédent de transfusion sanguine ou tout autre traitement par des produits biologiques d'origine humaine non sécurisés (tympan, autre tissu humain homologue.)
- (42).

### 3.3. Les risques viraux

Rétrovirus, hépadnavirus, togavirus font partie des groupes de virus susceptibles d'être transmis par les médicaments dérivés du sang (15).

Deux autres groupes, les herpès virus et les parvovirus ne présentent un risque infectieux que chez les sujets immunodéprimés (15).

Les virus transmis par ces produits sont classés en virus enveloppé ou nu. Les virus enveloppés sont moins résistants que les nus. Ceci est dû à la nature lipidique de l'enveloppe qui est facilement détruite, par le traitement solvant-détergent entre autres. Le virus perd alors son pouvoir de fixation et donc d'invasion de la cellule.

#### 3.3.1. Les virus enveloppés (15)

##### 3.3.1.1. *Rétrovirus*

On trouve :

- le VIH-1 et VIH-2 qui sont responsables du syndrome d'immunodéficience acquis ;

- le HTLV-I et II qui sont responsables de leucémies T humaines et de maladies neurologiques, potentiellement présents dans les éléments figurés.

#### 3.3.1.2. *Hépadnavirus*

Cette famille englobe le VHB, responsable de l'hépatite B, et le VHD (agent delta) qui est un virus défectif dépendant de la présence du VHB.

#### 3.3.1.3. *Hépacivirus*

Il s'agit du VHC, responsable de l'hépatite C.

#### 3.3.1.4. *Herpès virus*

A cette famille appartiennent :

- le cytomégalovirus (CMV) et le Virus Epstein-Barr (EBV) ;
- le HSV-1, HSV-2, HHV-6.

### 3.3.2. Les virus nus

#### 3.3.2.1. *Hépatovirus*

Ils sont représentés par le VHA, responsable de l'hépatite A.

#### 3.3.2.2. *Parvovirus*

On trouve dans cette famille le parvovirus B19 qui entraîne une anémie aiguë, profonde et transitoire chez les patients présentant une drépanocytose ou une thalassémie, et une anémie profonde et durable voire une aplasie chez les sujets immunodéprimés.

### 3.3.3. Les procédés d'élimination/inactivation

Les tests sur chaque don, la sélection des donneurs, les techniques de fractionnement actuelles permettent d'assurer une charge virale minimale pour le plasma humain, matière première utilisée pour le fractionnement.

Cependant, il existe un risque résiduel à l'utilisation :

- du plasma, pour les médicaments d'origine plasmatique ;
- de cellules animales, pour les produits recombinants (40).

Aussi, la sécurité virale des médicaments dérivés du sang repose sur des procédés d'élimination/inactivation virales appliqués au cours de la fabrication, mais aussi sur le produit fini.

Actuellement, les procédés de fabrication validés de ces produits incluent une ou plusieurs étapes d'élimination/inactivation virales (40).

Les principales méthodes d'inactivation virale sont :

- l'inactivation thermique ;
- le traitement « solvant-détergent ».

D'autres techniques sont moins utilisées comme l'inactivation par le thiocyanate de sodium 3 M, combinée à l'ultrafiltration (40, 15).

#### *3.3.3.1. L'inactivation par la chaleur*

Le traitement par la chaleur est la première technique d'inactivation appliquée aux fractions coagulantes à partir des années 1980. Il existe trois procédés :

- le traitement par la chaleur sèche ;
- la pasteurisation ;
- le traitement par la vapeur chaude sous pression (40,15).

##### *a. Le traitement par la chaleur sèche*

Ce traitement consiste en une inactivation des fractions lyophilisées à des températures variant de + 60°C à +100°C, sous une atmosphère de vapeur inerte

pendant une durée très longue : plusieurs jours (40, 15). Le degré d'inactivation dépend de la formulation et de l'humidité résiduelle du produit traité (15).

Ce procédé est désormais peu utilisé, en raison de son manque de fiabilité à température non suffisamment élevée et du risque de dégradation des protéines, dénaturées par les températures élevées et/ou les durées prolongées nécessaires, ainsi que de la difficulté à assurer une répartition homogène des températures dans le produit (15). Actuellement, seul AUTOPLEX® est chauffé à sec, pendant six jours à 60°C (40).

#### *b. La pasteurisation*

La pasteurisation consiste en un chauffage en milieu liquide à 60°C durant 10 heures. Elle est obligatoire pour l'albumine (40, 15). Cette méthode est considérée comme efficace vis à vis de nombreux virus dont ceux du sida et des hépatites (15). Cependant, selon les méthodes utilisées pour vérifier l'efficacité des traitements, les résultats varient, notamment pour les virus non enveloppés comme le parvovirus B19 (40).

#### *c. Le traitement par la vapeur chaude sous pression*

Ce traitement consiste à exposer le concentré lyophilisé de médicaments dérivés du sang à la chaleur sous pressions de vapeur (supérieur à 1 000 mbar) et à des températures variables selon le produit (15).

Même si l'inactivation thermique donne de bons résultats, l'efficacité absolue n'est pas certaine (40).

#### *3.3.3.2. Inactivation par la méthode « solvant-détergent »*

Cette méthode consiste en une incubation de la solution plasmatique en présence d'un solvant organique (tri (n-butyl) phosphate ou TnBP à 0.3 %) et d'un détergent (tween 80 ou Triton X-100 à 1 %) dans des conditions précises de durée et de température (40, 15). Le solvant est ensuite éliminé par chromatographie d'absorption, précipitation ou ultrafiltration (15).

Cette technique est très utilisée, depuis plusieurs années en raison de sa grande capacité d'inactivation des virus enveloppés, dont le VIH et les VHB et VHC, mais elle n'a pas action sur les virus non enveloppés (40, 15).

#### *3.3.3.3. Inactivation par le thiocyanate de sodium*

L'utilisation combinée de thiocyanate de sodium à une concentration de 3M et de l'ultrafiltration a été proposée pour l'inactivation virale du facteur IX.

Cette méthode est très peu utilisée pour les médicaments dérivés du sang disponibles en France actuellement (15).

#### *3.3.3.4. L'élimination par nanofiltration*

C'est une filtration réalisée sur des membranes dont le diamètre des pores, de l'ordre de 15 nm, permet d'éliminer les virus de petite taille, particulièrement certains virus non enveloppés, résistants aux autres techniques d'inactivation (40, 15, 14, 33).

Elle constitue une étape d'élimination intéressante. Elle est applicable pour de nombreux virus puisque son efficacité dépend de la taille des virus et non de leur nature, et permet de conserver l'intégrité et l'efficacité des protéines plasmatiques. Elle n'est malheureusement applicable qu'aux protéines de petite taille (40).

Tableau VI : NIVEAU EFFICACITE DES METHODES D'INACTIVATION ET D'ELIMINATION VIRALES ACTUELLEMENT UTILISEES (40)

| Virus       | Procédés d'élimination                 |                 |                  | Procédés d'inactivation            |                   |               |                |
|-------------|--|-----------------|------------------|------------------------------------|-------------------|---------------|----------------|
|             | Méthodes contributives à l'élimination |                 |                  | Méthodes spécifiques d'élimination |                   |               |                |
|             | Précipitation par l'alcool             | Chromatographie | Ultra-Filtration | Nano-filtration                    | Solvant détergent | Chaleur sèche | Pasteurisation |
| VIH-1       | +                                      | +               | ++               | +                                  | ++                | +             | ++             |
| VHB         | +                                      | +               | ++               | +                                  | ++                | +             | ++             |
| VHC         | +                                      | +               | ++               | +                                  | ++                | +             | ++             |
| VHA         | +                                      | +               | ++               | +                                  | -                 | NR            | ++             |
| Parvo-virus | +                                      | +               | ++(15 nm)        | +                                  | -                 | NR            | +              |
| ATNC        | -                                      | -               | +/-              | +/-                                | -                 | NR            | -              |

ATNC : Agent de transmission non conventionnelle.

NR : non renseigné.

Tous ces procédés peuvent être appliqués au cours de la fabrication, mais la pasteurisation et le chauffage par la chaleur sèche peuvent en plus s'appliquer sur le produit fini (40,15).

Aucune des techniques précédemment citées ne peut garantir à elle seule une sécurité virale totale des produits finis.

L'association de techniques d'inactivation/élimination aux méthodes de purification et à une sélection rigoureuse des donneurs doit permettre l'obtention de produits microbiologiquement surs (15).

Tableau VII : METHODES DE FRACTIONNEMENT, DE PURIFICATION ET D'ELIMINATION ET/OU INACTIVATION VIRALES EMPLOYEES POUR LES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES UTILISES EN THERAPEUTIQUE (16, 45, 13, 40, 35, 15, 17, 11, 23, 20)

| Médicaments            | Origine     | fractionnement                     | purification  | Inactivation/<br>élimination   | Stabilisant :<br>albumine |
|------------------------|-------------|------------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------|
| Factane®<br>(VIII)     | plasmatique | surnageant de<br>cryoprécipitation | échange d'ions  | SD<br>nanofiltration           | non                       |
| Hemofil M®<br>(VIII)   | plasmatique | surnageant de<br>cryoprécipitation | immunoaffinité  | SD                             | oui                       |
| Monoclote-P®<br>(VIII) | plasmatique | surnageant de<br>cryoprécipitation | Immunoaffinité<br>ultrafiltration                                   | pasteurisation                 | oui                       |
| Recombinate®<br>(VIII) | recombinant | non                                | immunoaffinité<br>échange d'ions                                    | pasteurisation                 | oui                       |
| Bioclote®<br>(VIII)    | recombinant | non                                | immunoaffinité<br>échange d'ions                                    | pasteurisation                 | oui                       |
| Kogénate®<br>(VIII)    | recombinant | non                                | immunoaffinité<br>échange d'ions<br>ultradiafiltration<br>exclusion | chauffage<br>40°C              | oui                       |
| Helixate®<br>(VIII)    | recombinant | non                                | immunoaffinité<br>échange d'ions<br>ultradiafiltration<br>exclusion | chauffage<br>40°C              | oui                       |
| Refacto®<br>(VIII)     | recombinant | non                                | affinité  | NR                             | non                       |
| Betafact®<br>(IX)      | plasmatique | surnageant de<br>cryoprécipitation | échange d'ions<br>affinité  | SD<br>nanofiltration           | non                       |
| Mononine®<br>(IX)      | plasmatique | surnageant de<br>cryoprécipitation | Immunoaffinité<br>échange d'ions                                    | Thiocyanate<br>ultrafiltration | non                       |
| Benefix®<br>(IX)       | recombinant | non                                | pseudoaffinité  | nanofiltration                 | non                       |

| Médicaments | Origine     | fractionnement                     | purification                                | Inactivation/<br>élimination         | Stabilisant :<br>albumine |
|-------------|-------------|------------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------|
| Autoplex T® | plasmatique | Cohn                               | NR  | chaleur sèche                        | non                       |
| Feiba®      | plasmatique | surnageant de<br>cryoprécipitation | échange d'ions<br>ultra et<br>diafiltration | Chaleur<br>60°C pendant<br>10 heures | non                       |
| NovoSeven®  | recombinant | non                                | Immunoaffinité                              | SD                                   | non                       |

SD : solvant-détergent

NR : non renseigné

Il est important de noter qu'actuellement, certains laboratoires, comme Bayer notamment, développent un nouveau produit recombinant de « deuxième génération », tel que le Kogenate-SF®, qui se trouve en phase III d'essai clinique (40). Après le Kogenate commercialisé depuis 1993, certaines procédures ont été modifiées :

- l'albumine est remplacée par du saccharose ;
- les étapes de purification ont été simplifiées et ceci pourrait conduire à une meilleure intégrité de la molécule ;
- une étape de traitement par solvant- détergent a été rajoutée (40).

Ce nouveau produit ne montre aucune différence pharmacocinétique en terme de clairance plasmatique, de demi-vie et de concentration plasmatique maximum par rapport au produit de première génération (40).

## **LE TRAITEMENT**

### **1. GENERALITES**

L'hémophilie est un déficit héréditaire d'un facteur de la coagulation. Le traitement substitutif a pour but d'apporter le facteur déficitaire et de normaliser la coagulation (pendant un temps limité), permettant ainsi de prévenir ou d'arrêter le saignement (22).

Il existe des risques infectieux et d'apparition d'anticorps anti-facteur VIII et anti-facteur IX liés à l'utilisation de ces produits (40, 15). L'interrogatoire, les méthodes de purification et d'élimination/inactivation, comme rappelés précédemment, diminuent le premier risque.

Quant au second risque, il s'agit d'une allo-immunisation pouvant survenir au cours du traitement à l'égard de l'un de ces deux facteurs. Elle concerne 10 à 20 % des hémophiles A, et 2 à 4 % des hémophiles B (15).

La quantité et la nature du facteur à apporter est fonction :

- du type d'hémophilie (A ou B) ;
- du pourcentage initial du facteur déficitaire ;
- du poids du patient ;
- de l'importance et de la localisation du saignement ;
- de l'existence d'un anti-coagulant circulant ou inhibiteur du facteur VIII ou IX (actuel ou passé).

En théorie : la perfusion d'une unité internationale de facteur VIII par kilo de poids (UI/kg) augmente de 2 % environ le taux de facteur VIII. Donc une injection de 50 UI/kg donne un pourcentage circulant théorique de 100 %.

La perfusion d'une UI/kg de facteur IX augmente le taux sanguin de 1.5 % (22).

Certaines discordances entre le taux théorique et le taux réel sont possibles. Ainsi, il faut toujours vérifier le taux circulant, en situation chirurgicale en particulier.

Selon la demi-vie de ces facteurs, on peut déterminer la fréquence d'administration. Elle est de 8 à 14 heures pour le facteur VIII. Par conséquent, on renouvellera les injections toutes les 8 heures. Cette demi-vie se situe autour de 20 heures pour le facteur IX, ce qui entraînera un renouvellement des injections toutes les 12 heures (22).

En cas d'existence d'anticoagulants circulants, principal effet indésirable des traitements antihémophiliques, des stratégies thérapeutiques particulières seront mise en œuvre (22).

Cliniquement, la présence d'un inhibiteur est suspectée quand un épisode hémorragique ne répond plus au traitement substitutif. Le diagnostic de l'allo-immunisation est fondé sur le dépistage et le titre de l'inhibiteur. Le dépistage est réalisé à partir de la mesure du temps de céphaline après mélange du plasma du patient et d'un plasma témoin avant et après incubation. Il y a un allongement de ce paramètre en présence d'anticorps.

Après identification, le titre sera défini par la méthode Bethesda. Une unité Bethesda (UB) correspond à l'inactivation de 50% de facteur présent dans le mélange à parts égales du plasma du patient (testé à différentes dilutions) par rapport au plasma pool témoin (15,16). Le titre des anticorps circulant permet de différencier les faibles, dont le titre est inférieur à cinq unités Bethesda, et les forts répondeurs, dont le titre est élevé.

Quoi qu'il en soit, le traitement devra être adapté en fonction du siège, de la gravité des hémorragies (tableau VIII).

Tableau VIII : LES DIFFERENTES INDICATIONS THERAPEUTIQUES EN FONCTION DU SIEGE ET DE LA GRAVITE DE L'HEMORRAGIE (22)

|                                       | Localisation de l'hémorragie                 | traitement   |
|---------------------------------------|--|--|
| <b><u>Hémorragies extérieures</u></b> | <i>Les plaies cutanées</i>                   | - Compression à la Reptilase® ;<br>- Si nécessaire substitution unique et/ou suture  |
|                                       | <i>Les plaies muqueuses (buccale, lèvre)</i> | - Substitution unique ou répétée, éliminer les caillots, compression à la Reptilase® , alimentation semi-liquide. Ajout d'un anti-fibrinolytique pour diminuer la fibrinolyse et, pour certain, des antibiotiques pendant une dizaine de jours. En cas d'épistaxis : nettoyage nasal, élimination du caillot, pommade HEC®... , compression. Si échec : mèche de coalgan®, algostéril® ou mèche résorbable (surgicel®)... Régime alimentaire semi-liquide. |
|                                       | <i>Hématurie</i>                             | - Boisson abondante afin de limiter le risque de colique néphrétique ;<br>- Antalgique en cas de douleur ;<br>- Substitution éventuellement répétée, si elle persiste plusieurs jours ou, si anémie, ou hématome intra-rénal ;<br>- <b>Minirin® et inhibiteurs de la fibrinolyse sont contre-indiqués.</b>   |
|                                       | <i>Hémorragies digestives</i>                | - Traitement substitutif urgent<br>- Hospitalisation   |

|                                     | <b>Localisation de l'hémorragie</b> |                                     | <b>traitement</b>  |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| <b>Hémorragie non extériorisées</b> | Hématroses                          | <i>Sans épanchement perceptible</i> | - Substitution unique ;<br>- Immobilisation non indispensable.   |
|                                     |                                     | <i>Avec épanchement mineur</i>      | - Substitution unique ou répétée ;<br>- Immobilisation ne dépassant pas 24 heures.   |
|                                     |                                     | <i>volumineuse</i>                  | - Antalgique, éventuellement ponction de genou ;<br>- Substitution répétée à la reprise de la marche ;<br>- Immobilisation en attelle 24 à 48 heures.                    |
|                                     |                                     | <i>Très volumineuse</i>             | - Ponction évacuatrice juste après substitution ;<br>- Immobilisation stricte en attelle.  |
|                                     |                                     | <i>de la hanche</i>                 | - Hospitalisation ;<br>- Substitution sur plusieurs jours, associée à une corticothérapie intra-veineuse brève ;<br>- Immobilisation stricte au lit pendant une semaine. |
|                                     |                                     | <i>Hématomes volumineux</i>         | - Hospitalisation, immobilisation stricte en attelle et/ou au lit ;<br>- Substitution associée à une corticothérapie.  |
|                                     |                                     | <i>Traumatisme crânien</i>          | - <b>Traitement substitutif même pour des traumatismes minimes.</b>  |

En France, la prise en charge des patients hémophiles est réalisée par les centres régionaux de traitement de l'hémophilie. Ces centres sont chargés du diagnostic des troubles de la coagulation, du suivi biologique, de la mise au point des protocoles de traitement, de la collaboration avec des établissements de transfusion sanguine, de l'accueil et du traitement des urgences, de la surveillance et du traitement de la séropositivité, de l'éducation de ces patients et de leurs familles, du conseil génétique et du dépistage prénatal, mais aussi de la

coordination des soins entre les différents services spécialisés impliqués dans la prise en charge des hémophiles (20, 29). Un suivi centralisé des patients à un double avantage : il permet une meilleure connaissance de la maladie et du fait de son positionnement géographique en milieu hospitalier, offre au hémophile la possibilité de rencontrer différents spécialistes dont il peut avoir besoin (29).

Les traitements substitutifs de chaque type d'hémophilie seront détaillés en fonction de la présence ou non d'inhibiteurs.

## 2. FRACTIONS COAGULANTES ET HEMOPHILIE A

L'hémophilie étant due à un déficit en facteur VIII, un traitement substitutif, d'origine plasmatique ou recombinant permettra de compenser ce déficit.

### 2.1. Les facteurs VIII plasmatiques

#### 2.1.1. Factane®

##### 2.1.1.1. *Composition (40,)*

Cette spécialité existe sous trois présentations :

|                                       |                    |
|---------------------------------------|--------------------|
| <u>Poudre</u> :                       | par flacon         |
| Facteur VIII humain de la coagulation |                    |
| d'activité spécifique $\geq 100$ UI   | 250 UI             |
| de facteur VIII C/mg de protéines :   | 500 UI ou 1 000 UI |

Excipients : citrate de sodium, chlorure de calcium, chlorure de sodium, glycine, chlorhydrate de lysine, saccharose.

|           |                      |
|-----------|----------------------|
| Solvant : | par flacon           |
| Eau ppi : | 2.5 ml, 5 ml ou 10ml |

## 2.1.2. Hemofil M®

### 2.1.2.1. Composition (40)

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| <u>Lyophilisat</u> :  | par flacon                    |
| Facteur VIII humain de la coagulation sanguine cryodesséché immunopurifié : | 250 UI, 500 UI ou<br>1 000 UI |

Excipients : albumine humaine plasmatique, chlorure de sodium, chlorure de calcium, macrogol 3 350, histidine.

|                  |            |
|------------------|------------|
| <u>Solvant</u> : | par flacon |
| Eau ppi :        | 10 ml      |

## 2.1.3. Monoclote-P®

### 2.1.3.1. Composition (40)

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| <u>Lyophilisat</u> :  | par flacon                    |
| Facteur VIII humain de la coagulation sanguine cryodesséché immunopurifié : | 250 UI, 500 UI ou<br>1 000 UI |

Excipients : : albumine humaine plasmatique, mannitol, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, pH ajusté par hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique.

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| <u>Solvant</u> : | par flacon            |
| Eau ppi :        | 2.5 ml, 5 ml ou 10 ml |

#### 2.1.4. Contre-indications

Ils sont contre indiqués chez les patients ayant des réactions allergiques connues à l'un des composants de la préparation utilisée (40, 20, 32, 36).

Hemofil M® et Monoclata P® ne doivent pas être utilisés en cas hypersensibilité connue aux protéines de souris. En effet, celles-ci sont employées, sous forme d'anticorps monoclonaux anti-facteur VIII, au cours de la purification par chromatographie d'immunoaffinité (40).

De plus, le Factane® peut être, exceptionnellement, utilisé en présence d'un inhibiteur du facteur VIII de type fort répondeur, supérieur à 5 UB, pour traiter un épisode hémorragique. Toutefois, un suivi par un médecin spécialiste de l'hémophilie est recommandé.

## 2.2. Les produits recombinants contenant de l'albumine humaine

### 2.2.1. Recombinate®/Bioclata®

#### 2.2.1.1. *Composition (40)*

|                            |                               |
|----------------------------|-------------------------------|
| <u>Lyophilisat</u> :       | par flacon                    |
| Octocog alfa (DCI)         |                               |
| Facteur VIII recombinant : | 250 UI, 500 UI ou<br>1 000 UI |

Excipients : solution d'albumine humaine plasmatique, chlorure de sodium, histidine, chlorure de calcium dihydroté.

|                  |            |
|------------------|------------|
| <u>Solvant</u> : | par flacon |
| Eau ppi :        | 10 ml      |

## 2.2.2. Kogenate®/Helixate®

### 2.2.2.1. Composition (40, 50)

Lyophilisat : par flacon

Octocog alfa (DCI)

Facteur VIII humain recombinant : 250 UI, 500 UI ou  
1 000 UI

Excipients : glycine, albumine plasmatique humaine, chlorure de sodium, chlorure de calcium.

Solvant : par flacon

Eau ppi : 2.5 ml, 5ml ou 10ml

## 2.2.3. Contre-indications (40, 50, 20, 36)

Il est contre indiqué d'utiliser ces produits recombinants, en cas :

- d'hypersensibilité connue aux protéines de souris ou de hamster ;
- d'allergie connue à un ou plusieurs constituants de la préparation.

## 2.3. Le produit recombinant sans albumine humaine

### 2.3.1. Refacto®

#### 2.3.1.1. Composition (50, 52,44)

Poudre lyophilisée : par flacon

Moroctocog alfa (DCI)

Facteur VIII de la coagulation recombinant : 250 UI, 500 UI ou  
1 000 UI

Excipients : Saccharose, chlorure de sodium, chlorure de calcium, L-histidine, polysorbate 80.

|                      |            |
|----------------------|------------|
| <u>Solvant</u> :     | par flacon |
| Chlorure de sodium : | 4 ml       |

### 2.3.2. Contre-indications (50, 52)

Hypersensibilité grave connue au principe actif, aux protéines de souris, de hamster ou de bovin ou tout autre composant de la préparation.

### 2.4. Effets indésirables (40, 50, 32, 52, 34)

Toutes ces protéine exogène peuvent induire des réactions allergiques au cours de l'injection. Les patients doivent être informés des premiers signes des réactions d'hypersensibilité : urticaire généralisé, oppression thoracique, respiration asthmatiforme, hypotension et anaphylaxie. En cas d'apparition de réactions allergiques ou anaphylactiques, il faut arrêter l'administration et en cas de choc, un traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) a été constatée chez des patients traités par des produits contenant du facteur VIII de coagulation. Il s'agit d'un effet indésirable relativement fréquent (10 à 20 %) préoccupant car rendant difficile la prise en charge thérapeutique ultérieure. Si le taux plasmatique de facteur antihémophilique n'atteint pas la valeur attendue ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée après une dose adéquate, il faut procéder à des analyses biologiques en vue de détecter la présence d'un inhibiteur et le titrer en unités internationales de facteur VIII neutralisées par millilitre de plasma (UB).

Pour les produits d'origine plasmatique, il existe un risque éventuel de transmission d'agents infectieux, bien que celui-ci soit limité par de stricts contrôles effectués lors de la sélection des dons et par des procédés d'élimination/inactivation (40, 32, 50). Aussi, il est conseillé de vacciner les patients contre les hépatites A et B.

Pour les produits recombinants, les effets indésirables suivants ont été observés après administration : réactions locales au point d'injection (brûlure, érythème transitoire, rash), une oppression thoracique, des sensations vertigineuses, des nausées (40, 50, 52, 34).

De plus, au cours des études cliniques réalisées sur Refacto®, des effets indésirables (0.2% sur 32 013 perfusions) ont été rapportés comme étant probablement ou éventuellement liés au traitement. Il s'agit de : dyspnée, complications liées au cathéter ou

à l'abord veineux, céphalées, paresthésies, augmentation des transaminases, modification du goût, fièvre, frissons, somnolence, sueurs, acné, douleur, prurit, trouble visuel, anorexie, gastrite, gastro-entérite, tachycardie, toux, traumatisme, moniliase, augmentation de la bilirubine, légère augmentation de CPK-MB enzymes habituellement témoin de la nécrose myocardique, et faiblesse musculaire (52).

#### 2.5. Posologies, modes d'administration

La posologie et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient (tableau IX) et les doses à administrer doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique (40, 50, 52).

Tableau IX : TAUX PLASMATIQUES A ATTEINDRE ET POSOLOGIES RECOMMANDEES EN FONCTION DU TYPE D'HEMORRAGIES (20, 15)

| Accident hémorragique ou acte chirurgical  | Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (en pourcentage de la normale)<br>Posologies (à titre indicatif)   |
|--|--|
| Hémorragie mineure   | 15 à 30% pendant au moins un jour<br>soit : 15-25 UI de facteur VIII/kg pendant 1 à 3 jours ou jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique.  |
| Hémorragies modérées à majeure<br>Interventions chirurgicales non majeures                               | 30 à 50 % soit :<br>25-30 UI de facteur VIII/kg toutes les 8 à 24 heures pendant 3 jours ou plus jusqu'à cicatrisation.  |
| Hémorragies majeures ou menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. Interventions chirurgicales majeures | 50 à 100% pendant 7 jours puis 30 à 50% pendant 7 jours supplémentaires soit :<br>une première dose de 50 UI/kg puis demi-doses toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital |

Il est particulièrement important de pratiquer des contrôles soigneux du traitement substitutif.

Bien que la posologie puisse être estimée par des calculs, il est recommandé, chaque fois que possible, de réaliser des dosages biologiques incluant le dosage du facteur antihémophilique sur le plasma du patient, à des intervalles de temps convenables pour s'assurer que les taux adéquats sont atteints et sont maintenus au cours du traitement. Si les valeurs attendues ne sont pas obtenues ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration d'une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'inhibiteur du facteur VIII (40, 50, 52).

Ces produits sont administrés par injection intraveineuse après reconstitution extemporanée de la poudre avec un solvant.

Il est important de noter qu'une fois reconstitués, ils ont une durée de péremption relativement courte. De plus, l'injection ne doit pas dépasser un certain débit (tableau X) (50, 52, 40).

Tableau X : DEBIT DE L'INJECTION EN FONCTION DES PRODUITS

| <b>SPECIALITES</b> | <b>DEBIT A NE PAS DEPASSER<br/>(en ml/min)</b> |
|--------------------|--|
| Factane®           | 4 ml/min                                       |
| Hemofil M®         | 10 ml/min                                      |
| Monoclote-P®       | 2 ml/min                                       |
| Recombinate®       | 10 ml/min                                      |
| Bioclote®          | 10 ml/min                                      |
| Kogenate®          | 1 à 2 ml/min                                   |
| Helixate®          | 1 à 2 ml/min                                   |
| Refacto®           | Adapté au confort du patient                   |

Pour effectuer la reconstitution de ces produits, le flacon de poudre doit être ramené à température ambiante, ensuite seulement on ajoute le solvant pour obtenir une solution homogène sans dépôt. Ces manipulations sont réalisées dans des conditions rigoureuses d'asepsie.

Il est important de :

- ne pas utiliser une solution contenant des particules en suspension ou présentant une modification de coloration ;
- ne pas réfrigérer une solution reconstituée ;
- ne pas réutiliser un reste de produit reconstitué (40, 50, 52)
- conserver les produits non reconstitués à une température comprise entre + 2°C et + 8°C.

## 2.6. Incompatibilités (40, 50, 52)

Les facteurs antihémophiliques A ne doivent être mélangés avec aucun autre produit et/ou médicament.

Il faut également noter que tous ces produits ne doivent être administrés au cours de la grossesse et de l'allaitement que si le bénéfice du traitement est supérieur au risque encouru.

En effet, aucune étude de reproduction animale ni sur l'allaitement n'a été réalisée (40, 52, 50).

Il existe un autre traitement non substitutif de l'hémophilie A, à base de Déamino-D-Arginine-vasopressine : DDAVP (Minirin®, Octim®). Il est utilisé, par voie intra-veineuse ou nasale, chez les hémophiles A dont le taux de facteur VIII est supérieur à 5%. Ce produit entraîne l'augmentation de facteur VIII circulant par la libération des réserves situées dans les cellules endothéliales, mais cette augmentation qui peut atteindre jusqu'à trois fois le taux de bases et variable d'un hémophile à l'autre, et limitée. Son effet dure de 6 à 8 heures et s'épuise après un certain nombre d'injections. Il n'est pas efficace chez tous les patients et justifie donc une étude préalable (22, 16). Il est contre-indiqué chez les nourrissons, le sujet âgé hypertendu, les coronariens, les patients porteurs d'une insuffisance corticotrope et chez les femmes enceintes. La prudence est également de mise chez les personnes ayant des antécédents d'épilepsie et chez les migraineux (25).

### 3. FRACTIONS COAGULANTES ET HEMOPHILIE B

L'hémophilie étant due à un déficit en facteur IX, un traitement substitutif, d'origine plasmatique ou recombinant, permettra de compenser ce déficit.

#### 3.1. Les facteurs IX plasmatiques

##### 3.1.1. Betafact®

###### 3.1.1.1. *Composition (40)*

Cette spécialité existe sous trois présentations :

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| <u>Poudre</u> :                                       | par flacon                    |
| Facteur IX humain de la coagulation<br>cryodesséché : | 250 UI, 500 UI ou<br>1 000 UI |
| <u>Excipients</u> :                                   |                               |
| Héparine sodique :                                    | 25 UI, 50 UI ou<br>100 UI     |

Chlorure de sodium, chlorhydrate de lysine, citrate de sodium, arginine.

|           |                     |
|-----------|---------------------|
| Solvant : | par flacon          |
| Eau ppi   | 5 ml, 10 ml ou 20ml |

### 3.1.2. Mononine®

#### 3.1.2.1. *Composition (40)*

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| <u>Poudre</u> :  | par flacon                    |
| Facteur IX humain de la coagulation<br>cryodesséché, immunopurifié : | 250 UI, 500 UI ou<br>1 000 UI |

Excipients : Chlorure de sodium, mannitol, histidine, pH ajusté par l'hydroxyde de sodium ou l'acide chlorhydrique.

|           |                      |
|-----------|----------------------|
| Solvant : | par flacon           |
| Eau ppi   | 2.5 ml, 5 ml ou 10ml |

### 3.2. Le produit recombinant sans albumine : BeneFix®

#### 3.2.1. *Composition (40, 23)*

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| <u>Poudre</u> :  | par flacon                    |
| Nonacog alfa (DCI)<br>Facteur IX de la coagulation recombinant : | 250 UI, 500 UI ou<br>1 000 UI |

Excipients : Saccharose, glycine, L-histidine, polysorbate 80.

|                  |   |
|------------------|---|
| <u>Solvant</u> : | par flacon                                  |
| Eau ppi :        | 5 ml (250 UI et 500 UI)<br>10 ml (1 000 UI) |

### 3.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux protéines murines pour le MONONINE®, à celle de hamster pour le BENEFIX® (50, 40, 32, 34).

Allergie à l'un des constituants de la préparation pour tous.

### 3.4. Effets indésirables et précautions d'emploi des facteurs antihémophiliques B (40, 50, 32)

Comme avec les facteurs antihémophiliques A, ces protéines exogènes peuvent déclencher des réactions allergiques ou anaphylactiques. En cas d'éruptions urticariennes, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration asthmatiforme, hypotension et anaphylaxie (50, 32, 40) l'injection ou la perfusion doivent être arrêtées immédiatement. Et en cas de choc, un traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

De même, il existe un risque d'apparition d'anticorps neutralisants bien que le phénomène soit moins fréquent avec le facteur IX (2 à 4 %).

Seul un patient, faible répondeur, précédemment traité par des préparations de facteur IX, a développé un inhibiteur sous BeneFix®. Mais, aucun résultat provenant de patients uniquement traités par ce produit recombinant n'a été obtenu dans les études cliniques en cours. Par conséquent, si le taux plasmatique de facteur antihémophilique n'atteint pas la valeur attendue ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée après une dose adéquate, il faut procéder à des analyses biologiques en vue de détecter la présence d'un inhibiteur et le titrer en unités internationales de facteur IX neutralisées par millilitre de plasma (UB).

De plus, il existe un risque potentiel de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associé au traitement par facteur IX. Donc, il est fortement recommandé de rechercher les signes ou les symptômes de ces manifestations chez les patients auxquels est administré l'un de ces produits. Ceci implique une surveillance particulière des hémophiles ayant des antécédents d'insuffisance coronarienne, d'infarctus du myocarde, de maladies hépatiques, en période postopératoire, avec les nouveau-nés ou avec des patients présentant un risque thromboembolique ou de coagulation intravasculaire disséminée.

L'utilisation des facteurs antihémophiliques d'origine plasmatique s'associe à un risque éventuel de transmission d'agents infectieux qui est cependant limité par la sélection des dons et les procédés d'élimination/inactivation mis en œuvre au cours de la fabrication. Il est recommandé aux patients recevant ces produits d'être correctement vaccinés contre les hépatites A et B (40, 32, 50).

Des réactions au point d'injection et des céphalées peuvent être observées avec BeneFix® et le Facteur IX-LFB® (40, 50, 32, 23).

Avec BeneFix® et Mononine® des réactions allergiques aux protéines animales peuvent survenir (40, 50, 23).

De plus, certains effets indésirables sont spécifiques (tableau XI).

Tableau XI : EFFETS INDESIRABLES DES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES IX  
(40, 50, 32, 23)

| SPECIALITES | EFFETS INDESIRABLES   |
|-------------|---|
| Betafact®   | ✓ Episodes thromboemboliques.   |
| Mononine®   | ✓ Infarctus du myocarde, CIVD, thrombose veineuse, embolie pulmonaire.  |
| BeneFix®    | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Apparition d'un syndrome néphrotique après induction d'une tolérance immune avec de fortes doses de facteur IX humain chez des patients atteints d'hémophilie B avec inhibiteurs anti-facteur IX et des antécédents de réactions allergiques.</li> <li>✓ Rares cas d'altération du goût, de sensation de brûlure au niveau de la mâchoire et du crâne, d'étourdissements, de toux sèche/éternuement, de fièvre, de phlébite/cellulite au point d'injection.</li> <li>✓ Un patient a développé un infarctus rénal.</li> </ul> |

### 3.5. Posologie, mode d'administration

La posologie et la durée du traitement dépendent de la sévérité du déficit en facteur IX, de la localisation de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient (tableau XII). Les doses à administrer doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique (40, 50, 32).

Tableau XII : TAUX PLASMATIQUES A ATTEINDRE ET POSOLOGIES RECOMMANDEES EN FONCTION DU TYPE D'HEMORRAGIES (20, 15)

| <b>Accident hémorragique ou acte chirurgical</b>   | <b>Taux plasmatique nécessaire de facteur IX(en pourcentage de la normale)<br/>Posologies (à titre indicatif)</b>  |
|--|--|
| Hémorragie mineure   | 25 à 30% pendant au moins un jour<br>soit : 30 UI de facteur IX/kg pendant 1 à 3 jours ou jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique.                     |
| Hémorragies modérées à majeure<br>Interventions chirurgicales non majeures                               | 30 à 50 % soit :<br>30 à 60 UI de facteur IX/kg toutes les 12 heures pendant 3 jours ou plus jusqu'à cicatrisation.                                      |
| Hémorragies majeures ou menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. Interventions chirurgicales majeures | 50 à 100% pendant 7 jours puis 30 à 50% pendant 7 jours supplémentaires soit :<br>80-100 UI/kg toutes les 12 heures jusqu'à disparition du risque vital. |

Il est important de noter, comme dans le traitement de l'hémophilie A, que des contrôles soigneux doivent être effectués au cours du traitement, tels que :

- le dosage plasmatique en facteur IX ;
- la recherche d'inhibiteur, si les valeurs, en facteur IX sanguin, attendues ne sont pas obtenues ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration d'une dose adéquate (40, 23, 50, 32).

Ces produits sont administrés par voie intraveineuse et possèdent les même modalités de reconstitution que les facteurs antihémophiliques A. De plus, l'injection ne doit pas dépasser un certain débit (tableau XIII) (40, 50, 42, 32).

Tableau XIII : DEBIT DE L'INJECTION EN FONCTION DES PRODUITS

| <b>SPECIALITES</b> | <b>DEBIT A NE PAS DEPASSER<br/>(en ml/min)</b> |
|--------------------|--|
| Facteur IX-LFB®    | 4 ml/min                                       |
| Mononine®          | 2 ml/min                                       |
| BeneFix®           | 4 ml/min                                       |

Facteur IX-LFB® peut être conservé, contrairement aux autres facteurs antihémophiliques, à une température inférieure à + 25°C (40, 50).

Les incompatibilités de ces produits sont identiques à ceux utilisés dans le traitement de l'hémophilie A (40, 50, 32, 23).

L'hémophilie B est une affection qui touche presque uniquement les sujets de sexe masculin. L'innocuité de ces produits chez la femme enceinte n'a donc pas été établie lors d'études cliniques. En l'absence d'études expérimentales de reproduction et de fertilité effectuées chez l'animal et compte tenu de l'augmentation du risque thromboembolique pendant la grossesse, ces spécialités ne doivent être prescrites qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement (40, 50, 23, 32).

#### **4. TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILE AYANT DES ANTICORPS CIRCULANTS**

##### **4.1. Généralités**

Le problème majeur du traitement des hémophiles est la formation d'anticorps dirigés contre le facteur administré qui se comporte comme un antigène. Ces anticorps ou inhibiteurs entraînent une diminution de l'effet thérapeutique voire une inefficacité, obligeant à augmenter les doses de façon importante ou à perfuser soit des complexes prothrombiniques activés (CPA) soit du facteur VII activé (17, 47).

#### 4.1.1. Adaptation des doses

L'augmentation de la quantité de facteur administré ne peut être mise en place que pour des patients « faibles répondeurs » qui ont un taux d'anticorps circulant inférieur à cinq unités bethesda (UB). Ces fortes doses ont pour but de saturer les anticorps circulants puis de permettre l'activité plasmatique du facteur antihémophilique. La saturation de l'inhibiteur n'est pas efficace chez tous les patients. On considère que cette thérapeutique est un échec, lorsque la dose doit être augmentée jusqu'à 50 UI/kg/heure (25).

Dans le cas de certaines hémorragies, chez les forts répondeurs les anticorps circulants sont saturés avec des concentrés de facteur antihémophilique jusqu'à la réponse anamnesticque puis une immuno tolérance est induite (25). Ce protocole n'est mis en place qu'après une décision collégiale, qui prend en compte :

- l'ancienneté et le titre de l'inhibiteur ;
- l'âge du patient ;
- la qualité de l'abord veineux ;
- de la compliance du sujet et/ou de sa famille (45).

Si au terme de six mois de traitement l'inhibiteur n'a pas diminué d'au moins 50 %, on considère que la tolérance immune est un échec (25).

#### 4.1.2. Traitements substitutifs spécifiques en présence d'inhibiteurs

Les complexes prothrombiniques activés (Autoplex®, Feiba®) et le facteur VII activé (NovoSeven®) contournent l'effet inhibiteur des anticorps circulants en activant le système de coagulation directement à partir du facteur X et peuvent être administrés tant chez les faibles que chez les forts répondeurs (45, 17).

## 4.2. Facteur de la coagulation VII activé recombinant : NovoSeven®

### 4.2.1. Composition (40, 50, 39)

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| <u>Poudre :</u>   | par flacon                    |
| Eptacog alfa activé (DCI) ou<br>facteur VIIa de coagulation recombinant | 60 kUI, 120 kUI<br>ou 240 kUI |

(correspondant respectivement à 1.2 mg, 2.4 mg et 4.8 mg/flacon)

Les unités mentionnées ci dessus sont des unités internationales, une kUI étant égale à 1 000 UI.

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, glycyglycine, polysorbate 80, mannitol.

|                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| <u>Solution :</u> | par flacon              |
| Eau ppi           | 2.2 ml, 4.3 ml ou 8.5ml |

### 4.2.2. Contre-indications (40, 50, 39)

L'hypersensibilité connue aux protéines de souris, de hamster ou de bœuf constitue une contre-indication à l'utilisation de cette spécialité.

### 4.2.3. Mise en garde et précautions d'emploi (40, 50, 39)

Dans certaines conditions pathologiques où le facteur tissulaire peut migrer dans la circulation sanguine, il existe un risque potentiel thrombogénique et d'induction de coagulation intravasculaire disséminée. Ces situations se rencontrent chez des patients présentant des signes d'athérosclérose sévère, un syndrome d'écrasement, une septicémie ou une coagulation intravasculaire disséminée, et lors d'une intervention chirurgicale avec délabrement tissulaire.

NovoSeven® contenant d'infimes quantités d'immunoglobulines G (Ig G) bovines, Ig G de souris et d'autres protéines résiduelles de la culture (protéines de hamster et de

sérum bovin), les patients traités peuvent développer, avec une faible probabilité, une hypersensibilité à ces protéines.

En cas d'hémorragies majeures, le produit doit être administré de préférence au sein d'un centre spécialisé dans le traitement des hémophiles avec inhibiteur aux facteurs VIII ou IX ou, en cas d'impossibilité, en étroite collaboration avec un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.

Le produit peut être administré à domicile, lors de saignements mineurs ou modérés, à condition de le faire en étroite collaboration avec le centre d'hémophilie où le patient est régulièrement suivi.

#### 4.2.4. Effets indésirables (40, 50, 39)

Les effets indésirables graves, pouvant être liés au traitement, sont : l'insuffisance rénale, l'ataxie, l'anomalie hépatique, la tachycardie supraventriculaire, les troubles cérébrovasculaires, l'angine de poitrine, le choc circulatoire, la thrombophlébite, l'embolie pulmonaire et la coagulation intravasculaire disséminée.

Les effets indésirables mineurs les plus fréquents pouvant être liés à l'utilisation de NovoSeven® ont été : l'hypertension, la fièvre, les céphalées, les épitaxis et les réactions cutanées (éruption, démangeaison...).

#### 4.2.5. Posologies, modes d'administration (40, 50, 39)

Tableau XIV : POSOLOGIES DE NOVOSEVEN® (50, 40)

| <i>Accidents<br/>hémorragiques<br/>ou acte<br/>chirurgical</i> | <i>Posologies</i>  |
|--|--|
| Saignements importants et interventions chirurgicales          | 3 à 6 KUI par kilo de poids corporel et par dose administrée en bolus intraveineux. La durée d'administration est de 2 à 5 minutes.<br>Intervalle entre les injections : au début, 2 à 3 heures ; ensuite, 4 à 12 heures   |
| Saignements importants   | La posologie varie en fonction du type et de l'importance des hémorragies. A titre indicatif, une dose initiale de 4.5 par kilo de poids corporel est recommandée et pourrait être administrée au cours du trajet vers hôpital où le patient est habituellement traité. La fréquence initiale des doses sera toutes les 2 heures jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique. Si la poursuite du traitement est indiquée, l'intervalle entre les doses peut être augmenté à 3 heures pendant 1 ou 2 jours.<br>Ensuite, l'intervalle entre les doses peut être augmenté successivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire. Un saignement majeur peut être traité durant 2 à 3 semaines, mais le traitement peut être poursuivi au-delà si l'état clinique le nécessite. |
| Saignements faibles à modérés                                  | En cas de traitement à domicile, l'administration précoce de doses de 4.5 KUI/kg de poids corporel s'est montrée efficace pour traiter les saignements articulaires, musculaires et cutanéomuqueux, faibles à modérés. Le traitement avec 1 à 3 doses a été administré à 3 heures d'intervalle pour obtenir l'hémostase et une dose supplémentaire a été donnée pour la maintenir. La durée du traitement à domicile ne doit pas dépasser 24 heures.   |

| <i>Accidents<br/>hémorragiques<br/>ou acte<br/>chirurgical</i> | <i>Posologies</i>  |
|--|--|
| Interventions chirurgicales                                    | <p>Une dose initiale de 4.5 KUI par kilo de poids corporel sera administrée immédiatement avant intervention. La dose devra être répétée 2 heures plus tard puis à des intervalles de 2 à 3 heures durant les premières 24 à 48 heures, en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention majeure, le traitement devra être poursuivi à des intervalles de 2 à 4 heures durant 6 à 7 jours. L'intervalle entre les doses pourra ensuite être augmenté de 6 à 8 heures pendant encore 2 semaines.</p> <p>En cas d'intervention majeure, les patients pourront être traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à cicatrisation.</p> <p>Chez les patients ayant développé des anticorps circulants, Novoseven® n'a été utilisé que dans des interventions chirurgicales mineures</p> |

Comme les facteurs antihémophiliques vus précédemment, la reconstitution ne peut être effectuée que lorsque que le flacon de poudre a été ramené à température ambiante, car ce dernier doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre +2°C et +8°C est ensuite administré par voie intraveineuse après reconstitution extemporanée de la poudre dans le solvant.

#### 4.2.6. Incompatibilités (50, 40)

NovoSeven® ne peut être mélangé aux solutions de perfusion ni être administré par « goutte-à-goutte ».

**De plus, l'utilisation simultanée de concentrés de complexe de prothrombine, activé ou non, doit être évitée.**

En raison de l'absence d'études appropriées, NovoSeven® ne sera administré à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité et l'on sera prudent lors de son administration à une femme qui allaite.

#### 4.3. Les complexes prothrombiniques activés (40)

Il existe deux spécialités : AUTOPLEX® T et FEIBA®

##### 4.3.1. Autoplex® T

###### *4.3.1.1. Composition*

###### Poudre :

Concentré des facteurs du complexe prothrombinique (II, VII, IX, X) partiellement activé [en unités Factor Eight Correctional Activity (FECU)].

Une unité FECU est définie comme étant la quantité de complexe prothrombinique activé, qui, ajouté à un volume équivalent du plasma déficient en facteur VIII avec ou sans anticoagulant circulant, normalise le temps de céphaline activé.

Excipients : chlorure de sodium, citrate de sodium.

Cette spécialité est stabilisée par 1.8 UI d'héparine/ml.

Solvant : Eau pour préparation injectable.

##### 4.3.2. Feiba®

###### *4.3.2.1. Composition*

FEIBA : Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity : activité de « court-circuit » de l'inhibiteur du facteur VIII.

Cette spécialité se présente sous deux dosages 500 U et 1 000 U.

Il s'agit d'un complexe coagulant anti-inhibiteur traité à la vapeur.

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| <u>Lyophilisat</u> :   | par flacon                    |
| Activité :   | 500 U ou<br>1 000 U           |
| dont : protéines plasmatiques ayant une<br>activités de court-circuit<br>de l'inhibiteur de facteur VIII : | 200-600 mg ou<br>400-1 200 mg |

Excipients : chlorure de sodium, citrate de sodium.

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| <u>Solvant</u> : | par flacon                      |
| Eau ppi          | 20 ml pour les deux<br>dosages. |

Une unité de Feiba® est définie comme la quantité de principe actif qui permet de raccourcir le temps de céphaline activé d'un plasma de référence à haut titre d'inhibiteur du facteur VIII de 50% par rapport à la valeur du contrôle lorsque des volumes équivalents d'une solution de Feiba® et du plasma inhibiteur sont utilisés.

Cette spécialité contient les facteurs de la coagulation II, IX et X, principalement sous forme inactivés, et du facteur VII sous forme activé.

L'antigène du facteur VIII coagulant (F VIII C : Ag) est également présent à une concentration inférieure à 0.1 U par unité Feiba®.

#### 4.3.3. Contre-indications (40)

Ces deux produits sont contre indiqués en cas de coagulation intravasculaire disséminée.

Feiba® peut être utilisé chez les hémophiles avec inhibiteur, souffrant d'une thrombose aiguë, d'une embolie ou d'une atteinte coronarienne reconnue ou suspectée, uniquement en cas d'hémorragies sévères mettant en jeu le pronostic vital.

Mais, il est **contre indiqué** lors de la présence de :

- signes biologiques et/ou cliniques révélant une CIVD ;
- signes biologiques, histologiques et/ou cliniques spécifiques d'une hépatopathie, car la clairance diminuée des facteurs activés accroît le risque de CIVD.

Autoplex® T est également **contre-indiqué** lors de la présence de signes de fibrinolyse.

#### 4.3.4. Mises en garde et précautions d'emploi (40)

Lors de l'utilisation de ces produits, la recherche d'une CIVD est indispensable et le traitement doit être surveillé par un spécialiste de l'hémophilie.

De plus, en cas de modification de la tension artérielle, pouls irrégulier, dyspnée, douleur thoracique ou toux, la perfusion du produit doit être interrompue immédiatement et l'on doit procéder aux mesures diagnostiques et thérapeutiques correspondantes. Une coagulation intravasculaire disséminée se traduit par une baisse du fibrinogène, des thrombocytes et/ou la mise en évidence de produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène. Un net allongement du temps de thrombine, de prothrombine ou un allongement relatif du temps de céphaline activé peuvent traduire une CIVD.

De plus, Feiba® ne doit pas être administré à des doses importantes, à moins que ce ne soit absolument nécessaire pour obtenir l'hémostase. La posologie de 100 unités pour chaque injection ne doit pas être dépassée ainsi que celle de 200 unités par jour de traitement. Les contrôles *in vitro* de l'efficacité de cette spécialité, tel que le temps de céphaline activé, le temps de coagulation du sang total ou la détermination du facteur-r du thromboélastogramme ne sont pas obligatoirement en corrélation avec l'efficacité clinique du Feiba®. Pour cette raison et pour éviter l'induction d'une coagulation intravasculaire disséminée par surdosage, il est **important de ne jamais tenter d'obtenir une normalisation de ces tests par une augmentation de la posologie** de ce produit.

L'efficacité de Feiba® suppose probablement un nombre suffisant de plaquettes à fonction intacte, c'est pourquoi devant un résultat insuffisant ou un échec de

traitement par cette spécialité, il est indiqué de procéder à une numération des plaquettes.

#### 4.3.5. Effets indésirables

L'utilisation de ces produits peut provoquer des réactions allergiques mineures telle que fièvre, poussée d'urticaire, malaise, nausée mais aussi sévères de type anaphylactoïdes. Ces dernières imposent l'arrêt immédiat du traitement, alors que les réactions mineures peuvent être traitées par des antihistaminiques.

Le risque de transmission d'agent infectieux ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également à des agents pathogènes dont la nature est jusqu'ici inconnue. Ce risque est cependant limité, comme précisé précédemment, par des contrôles stricts effectués lors de la sélection des dons et par des procédés de purification et d'élimination et/ou inactivation virale réalisés au cours de la fabrication.

Il existe des effets indésirables spécifiques à chaque spécialité (tableau XV).

Tableau XV : EFFETS INDESIRABLES DE CES SPECIALITES (40)

| <i>SPECIALITES</i> | <i>EFFETS INDESIRABLES</i>   |
|--------------------|--|
| AUTOPLEX® T        | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Remontée du titre de l'anticorps anti-facteur VIII chez certains patients.</li> </ul>   |
| FEIBA®             | <p>Il a été observé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ occasionnellement des signes biologiques et/ou cliniques de CIVD après une injection de fortes doses de Feiba®.</li> <li>➤ Dans des cas isolés, un développement d'un infarctus du myocarde après administration de fortes doses et/ou après administration prolongée et/ou en présence de facteurs de risque prédisposant à un infarctus du myocarde.</li> </ul> |

#### 4.3.6. Posologies, modes d'administration

##### 4.3.6.1. Autoplex® T (40)

La posologie de cette spécialité est indépendante du taux en anticorps du patient.

La posologie varie de 25 à 100 FECU/kg en fonction de la sévérité de l'hémorragie. La dose est à renouveler au bout de six heures si nécessaire.

Les doses et les fréquences d'administration sont déterminées en fonction de l'efficacité clinique, de la gravité de l'hémorragie, du suivi biologique et selon le taux d'unités Bethesda.

##### 4.3.6.2. Feiba®

En règle générale, la dose recommandée est de 50 à 100 U Feiba® par kilo de poids corporel.

Cependant, comme il a été précisé précédemment, il ne faut pas dépasser une dose initiale de 100 U Feiba® /kg et les doses journalières de 200 U Feiba® /kg.

**La posologie est indépendante du titre anticorps du patient.** La réponse au traitement peut varier d'un patient à l'autre. Les posologies recommandées sont donc seulement données à titre indicatif et ne présentent que des directives générales (tableau XVI).

Tableau XVI : POSOLOGIES DE FEIBA®

| <i>HEMORRAGIES</i>  |                                | <i>POSOLOGIES</i>   |
|---|--------------------------------|---|
| <b>Hémorragies articulaires, musculaires et des tissus mous</b> | Hémorragies légères à moyennes | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Administrer une dose de 50-75 U Feiba® /kg toutes les 12 heures. Poursuivre le traitement jusqu'à l'apparition de signes nets d'une amélioration clinique, tel que réduction des oedèmes, atténuation des douleurs ou mobilisation de l'articulation.</li> </ul>   |
|   | Hémorragies graves             | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 100 U Feiba® /kg toutes les 12 heures.</li> </ul>  |
| <b>Hémorragies des muqueuses</b>                                |                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 50 U Feiba® /kg toutes les 6 heures, sous surveillance du patient. Le cas échéant, la dose peut être augmentée à 100 U Feiba® /kg sans dépasser la dose maximale journalière autorisée.</li> </ul>   |
| <b>Autres hémorragies sévères</b>                               |                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Elles peuvent être traitées par des doses de 100 U Feiba® /kg toutes les 12 heures. Dans certains cas particuliers, une réduction des intervalles d'administration à 6 heures peut s'avérer nécessaire jusqu'à l'apparition d'une amélioration clinique, toujours en tenant compte de la dose maximale journalière.</li> </ul> |
| <b>Interventions chirurgicales</b>                              |                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 50 à 100 U Feiba® /kg toutes les 6 heures. Ne pas dépasser la dose maximale journalière (200 U Feiba® /kg/jour).</li> </ul>  |

Ces deux produits, comme ceux vus précédemment, doivent être reconstitués extemporanément avant utilisation (page 76). Leur conservation, avant reconstitution, se fait entre + 2 °C et + 8 °C.

La préparation peut être administrée à une vitesse maximale de 2 U Feiba® /kg par minute pour Feiba® et de 10 ml/minute pour Autoplex® T. Si une réaction

anaphylactoïde survient lors de l'utilisation d'Autoplex® T, l'injection est suspendue jusqu'à disparition des symptômes puis reprise avec une vitesse réduite : inférieure ou égale à 2 ml/minute.

#### 4.3.7. Incompatibilités

Ces spécialités ne doivent être mélangées avec aucun autre produit et/ou médicament.

Ces spécialités comme celles décrites auparavant ne seront administrées aux femmes enceintes qu'en cas d'absolue nécessité.

Ces traitements substitutifs tel que, Feiba®, Autoplex® T, NovoSeven® permettent de traiter les hémophilies avec inhibiteurs. Mais la meilleure solution thérapeutique pour ces hémophilies serait d'éradiquer les anticoagulants circulants, et de traiter de nouveau les patients avec les concentrés de facteurs VIII ou facteurs IX (24). Diverses solutions thérapeutiques ont été proposées pour obtenir la disparition de l'anticorps tel que :

- le traitement immunosuppresseur ;
- l'induction d'un état de tolérance immune (24).

## 5. CONCLUSION

En une quarantaine d'années, le traitement de l'hémophilie est passé de la transfusion de sang total à l'utilisation de protéines recombinantes transformant complètement la prise en charge de ces malades (17).

Néanmoins, les produits plasmatiques, dont la sécurité virale atteint désormais un niveau très élevé, conservent une place significative sur le marché, notamment en tant qu'alternative thérapeutique pour les patients hémophiles présentant des effets secondaires avec les produits recombinants tel que la survenue d'anticorps inhibiteurs, d'allergie aux protéines d'origine animales, ou simplement parce que les patients sous facteurs plasmatiques sont satisfaits de ce traitement (48).

L'avancée technologique a permis une amélioration nette de la sécurité virale avec les concentrés de très haute pureté, les produits immunopurifiés et les produits recombinants, mais n'excluant pas totalement le risque de contamination par des virus, prions, etc d'origine humaine ou animale (17).

L'apparition d'inhibiteurs constitue aussi l'une des plus préoccupantes complications de ce traitement. Ces problèmes justifient la poursuite d'études prospectives du type de celles engagées en France par le suivi thérapeutique national mis en place par l'Agence du médicament avec la participation de l'Inserm (institut national de la santé et de la recherche médicale) pour tenter d'évaluer les avantages et les inconvénients à long terme des différents concentrés (24).

L'hémophile, en particulier celui atteint d'une forme sévère ou modérée, est justiciable sa vie durant d'une surveillance clinique et biologique attentive. Ce suivi requiert la participation de multiples intervenants médicaux et non médicaux, dont l'action doit être coordonnée par la structure centrale, les centres régionaux de traitement de l'hémophilie créés en 1989. Enfin, la participation active du malade à sa propre prise en charge reste irremplaçable dans ce type de pathologie (24).

**PRISE EN CHARGE DU PATIENT  
HEMOPHILE**

## **GENERALITES (2)**

La vie d'un patient atteint d'hémophilie sévère et à un degré moindre, modérée, est émaillée d'épisodes hémorragiques variés touchant principalement les articulations et les tissus musculaires ou sous cutanés. Non ou mal traitées, ces manifestations hémorragiques peuvent compromettre gravement le pronostic fonctionnel. Le principe général est de traiter précocement ces épisodes hémorragiques, qui peuvent compromettre gravement le pronostic fonctionnel, dès l'apparition de la douleur, avant la constitution des signes physiques, ce qui augmente l'efficacité et réduit les apports de facteur antihémophilique. L'éducation des hémophiles et de leur famille leur permettant d'identifier rapidement l'hémorragie et de la traiter à domicile est d'une importance capitale dans la prise en charge de cette affection. L'apprentissage de l'autotraitement dès que l'enfant acquiert la maturité suffisante est à encourager vivement.

Pour le suivi médical, le patient doit se munir en **permanence** de la « carte d'hémophilie » et du carnet de santé d'hémophile.

## **LES DOCUMENTS DU PATIENT HEMOPHILE**

Au quotidien, avec un suivi médical régulier et une bonne prise en charge de la maladie, l'hémophile peut mener une vie normale. En revanche afin de permettre un accès au soin plus rapide en cas de situations hémorragiques, le patient doit être muni de deux documents qui sont :

- sa carte d'hémophilie ;
- son carnet de santé d'hémophile (29).

### **1. LA CARTE D'HEMOPHILIE**

Cette carte, l'hémophile doit la porter en permanence sur lui. Elle donne un ensemble d'indications précieuses dans les situations d'urgences, telles que :

- le type de l'hémophilie ;
- sa sévérité ;
- l'existence éventuelle d'un inhibiteur ;
- le groupe sanguin ;
- les coordonnées du service hospitalier qui dispose du dossier médical complet (29) .

### **2. LE CARNET DE SANTE D'HEMOPHILE**

Ce document est d'une très grande importance car il permet d'analyser et de comprendre l'état du patient. Il comporte trois parties qui sont :

- une information générale sur la surveillance et le traitement de la maladie ;
- l'indication de tous les accidents hémorragiques, les articulations atteintes, les injections de produit antihémophilique, les réactions éventuelles, les traitements associés ;
- les différents résultats biologiques (29).

A chaque transfusion, ce carnet doit être rempli par le médecin ou par le patient lui-même lorsqu'il s'agit d'un autotraitement. Il faut noter scrupuleusement la date et la raison du traitement, le produit utilisé, la dose injectée, le numéro du lot inscrit sur le conditionnement médicamenteux, les difficultés rencontrées et les éventuels effets secondaires (28).

### 3. LE ROLE DE CES DOCUMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILE AUX URGENCES ET EN SITUATION CHIRURGICALE

Ces documents sont essentiels dans la prise en charge du patient hémophile aux urgences et en situation chirurgicale. En effet, lors de l'arrivée d'un hémophile aux urgences, les éléments de base doivent être vérifiés tels que :

- le type et le degré de l'hémophilie ;
- la présence ou non d'un anticoagulant circulant ;
- les traitements antihémophiliques reçus et le type de facteur en cours d'utilisation (45).

S'il s'agit d'une hémophilie non documentée (absence de carte et de carnet) et que le patient saigne ou dit être hémophile, il faut contacter immédiatement le laboratoire d'hémostase qui pourra consulter le listing des hémophiles répertoriés dans la région et s'organiser pour effectuer le dosage des facteurs antihémophiliques en urgence (45).

L'hémophilie étant une maladie rare et donc souvent mal connue, les médecins des différents centres de traitement de l'hémophilie ont élaboré des recommandations pour la prise en charge de l'hémophile aux urgences (45).

#### 3.1. Ce qu'il ne faut pas faire (25, 18, 22)

- **attendre le résultat d'un dosage** de facteur antihémophilique avant de traiter ;
- **des ponctions autres que veineuses périphériques**, sans correction du déficit par perfusion de facteur antihémophilique ;
- les **injections intramusculaires** ;
- la **prise de température rectale** ;
- l'administration d'aspirine. Néanmoins, si ceci est indispensable, il faut l'associer à un protecteur gastrique ;
- les **contentions circulaires** (si un plâtre est nécessaire, il faut le fendre rapidement) (24).

### 3.2. Ce qu'il faut faire

- **corriger le déficit** (traitement substitutif) sans attendre la réalisation des examens complémentaires (radio, échographie, scanner) ;
- toujours **substituer en cas de traumatisme** important (crânien, vertébral, abdominal...) en partant du principe qu'il est préférable substituer par excès que par défaut ;
- toujours **substituer avant un geste invasif** (suture, ponction lombaire, ponction artérielle, fibroscopie...) ;
- toujours faire une **compression des points de ponction**, cette compression doit durer au moins dix minutes et être associée à un pansement compressif (36 heures) (18, 22).

L'hémophile doit être muni de ces documents et les maintenir à jour, mais il doit également participer à la prévention des risques hémorragiques.

## LA PREVENTION DE LA SURVENUE DES HEMORRAGIES CHEZ

### L'HEMOPHILE

Un patient hémophile est confronté sa vie durant à des hémorragies variées. Lorsque ces manifestations sont fréquentes, mal ou non traitées, elles peuvent compromettre gravement le pronostic fonctionnel (2). Deux stratégies permettent de le préserver : traiter précocement et prévenir les hémorragies. Pour cela, il faut :

- éviter les gestes favorisant l'apparition des saignements ;
- favoriser la pratique régulière de sport ;
- favoriser la rééducation après un accident hémorragique ;
- instituer un traitement prophylactique (2).

#### 1. EVITER LES GESTES FAVORISANT L'APPARITION DES HEMORRAGIES (2)

Les attitudes à **proscrire** sont :

- les **injections** de tout médicament par voie **intramusculaire**. De ce fait, les vaccinations (vaccinations usuelles, hépatites A et B) sont à réaliser par voie sous-cutanée, en regard d'un plan osseux (cuisse, bras, épaule) permettant d'exercer une compression efficace, durant une dizaine de minutes. Les **injections sous-cutanées abdominales** sont à **éviter** ;
- la **prise d'aspirine** sous toutes ses formes galéniques ;
- la **prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens** n'est pas conseillée, mais ils peuvent être prescrits pour une période limitée en cas d'arthropathie hémophilique dès lors que le traitement substitutif s'avère peu efficace. Cependant, il faut prendre garde au risque d'ulcère gastrique et prescrire ces médicaments en association à des protecteurs gastriques, des antihistaminiques H 2 ou des inhibiteurs de la pompe à proton.

## 2. FAVORISER LA PRATIQUE REGULIERE DE SPORT

Le développement d'une musculature harmonieuse constitue la meilleure protection du système ostéoarticulaire contre les hémarthroses. Pour cette raison, la pratique régulière d'une activité sportive doit être encouragée dès le plus jeune âge (2).

Mais tous les sports ne sont pas praticables par un hémophile et certains sont **contre-indiqués** tels que : la boxe, le judo, les sports de combat en général, l'équitation, le rugby, les sports de glace, le ski alpin, le ski nautique, le parachutisme. En fait, il faut fermement déconseiller les sports sollicitant les articulations par des efforts brefs et violents, et ceux de ballon qui comportent un risque de heurts violents entre joueurs (29, 2).

La pratique de natation, vélo, tennis de table, tir à l'arc, volley-ball, ski de fond, de marche est conseillée (29).

Il est important que l'hémophile ou sa famille porte un soin particulier à l'équipement employé pour pratiquer cette activité physique (2).

## 3. LA REEDUCATION

La rééducation est un complément indispensable à l'administration des produits antihémophiliques : elle permet de récupérer une souplesse et une mobilité des articulations endommagées. Elle contribue à la prévention des accidents hémorragiques en assurant à l'hémophile un bon état articulaire et musculaire. En effet, l'immobilisation provoque une atrophie des muscles et les articulations deviennent instables et peuvent être le siège de nouvelles hémarthroses (29).

La kinésithérapie joue un rôle important après un accident hémorragique ou une intervention chirurgicale, elle aide à restaurer la force musculaire et la mobilité articulaire. Son action est également utile pour soulager les douleurs articulaires chroniques. En traitement d'entretien la kinésithérapie consiste en :

- une musculation péri-articulaire intense, comme avec l'électrothérapie ;
- un entretien articulaire : postures de position, mobilisations activo-passives douces ;
- une hydrothérapie ;
- une ergothérapie ;
- ou une pratique de sports non traumatisants, tel que la natation (51).

Afin de conserver les bénéfices de la rééducation, des exercices d'entretien physique doivent être pratiqués à domicile (tableau XVII). Ils servent aussi d'échauffement musculaire pour se préparer à pratiquer un sport dans les meilleures conditions (29).

Tableau XVII : EXEMPLES D'EXERCICES PRECONISES A DOMICILE (29)

| <u>ARTICULATIONS</u> | <u>EXERCICES</u>   |
|----------------------|--|
| <i>Le genou</i>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Les contractions statiques du quadriceps : facile à réaliser dès la disparition de la douleur aiguë d'une hémarthrose. Assis, membre inférieur allongé sur le lit en repoussant le genou contre le lit, et en ramenant les pieds vers soi, on contracte le muscle quadriceps en comptant jusqu'à 5. Relâcher. Répéter cet exercice par série de 20, plusieurs fois par jour.</li> </ul> |
| <i>Le coude</i>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Assis à côté d'une table, le bras posé dessus, la main saine essaie d'allonger le membre supérieur par des exercices d'étirements progressifs.</li> </ul>   |
| <i>La cheville</i>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Après une hémarthrose de la cheville ou un hématome du mollet, il est très important de récupérer la mobilité du pied. Il faut pour ceci plusieurs fois par jour marcher sur la pointe des pieds, sur les talons alternativement</li> </ul>   |

La rééducation tient une place essentielle, mais ne doit être effectuée qu'après une période d'immobilisation, lors d'hémarthrose importante (29).

#### 4. INSTITUTION D'UN TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Toutes les spécialités vues précédemment sont indiquées dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques, à l'exception de NovoSeven® et Autoplex® T, qui ne sont utilisés qu'en curatif.

Pour prévenir la survenue d'hémorragies chez les hémophiles, un traitement prophylactique peut être mis en place. Il a pour but de maintenir en permanence un taux de facteur VIII ou IX suffisant pour éviter la survenue des complications hémorragiques les plus graves sur le plan

fonctionnel. Une hémophilie sévère peut ainsi évoluer vers une hémophilie modérée, ce qui évite au patient de développer une arthropathie hémophilique.

Ce traitement prophylactique impose des perfusions régulières, trois fois par semaine pour le facteur VIII, deux fois par semaines pour le facteur IX. L'indication de ce traitement et l'ajustement des posologies relèvent des Centres de l'Hémophilie. La prophylaxie peut être instituée temporairement (quelques semaines à quelques mois) chez les patients souffrant d'épisodes hémorragiques fréquents (six à huit fois par mois par exemple) pour rompre un « cercle vicieux » créé par la répétition d'hémarthrose sur la même articulation. Elle peut également être proposée pour couvrir une période de rééducation fonctionnelle intensive ou une période nécessitant la disponibilité totale du patient par rapport à sa vie scolaire ou professionnelle ; il s'agit alors de prophylaxie temporaire qui est actuellement la plus répandue en France (2).

L'autre option est la prophylaxie systématique, de l'enfance à l'adolescence, afin d'éviter tout accident articulaire. Certains pays comme la Suède y ont recours depuis plus de vingt ans ; cela n'est cependant pas sans contraintes (2).

Ces traitements antihémophiliques peuvent être réalisés à domicile (29).

## **L'AUTOTRAITEMENT**

L'autotraitement est une étape importante de la vie de l'hémophile : il permet une relative indépendance, un plus grand confort, et une meilleure insertion socio-professionnelle et familiale.

Son intérêt réside dans un traitement précoce des accidents hémorragiques, évitant ainsi les détériorations articulaires. L'enfant hémophile apprendra à s'autoperfuser à partir de 9/10ans. Auparavant, ces perfusions sont faites par les parents (29).

Par leur importance, certaines hémorragies méritent une consultation médicale mais la plupart des hémarthroses et hématomes seront d'abord traités à la maison, et ce n'est que lorsque l'évolution n'est pas satisfaisante qu'une consultation devient nécessaire (29).

L'autotraitement nécessite un apprentissage, qui peut commencer très tôt, dès l'âge de 9 ans (28, 29). Cependant, ce traitement n'a de sens que si l'hémophile est capable de prendre conscience de la survenue d'une hémorragie (29).

L'apprentissage se fait au cours de stages organisés par des Centres des Traitements de l'hémophilie ou par l'Association Française des Hémophiles, et ils sont destinés pour certains, aux parents, et pour d'autres, aux enfants. Le fait que les parents apprennent les gestes de la perfusion et les mettent en pratique joue un rôle très positif dans la décision de l'enfant à se traiter lui-même (28).

Il s'agit d'un apprentissage long qui dure un à deux ans (29).

Le médecin, l'infirmière, les parents vont expliquer progressivement à l'enfant chaque geste de la perfusion. Et dès que l'enfant se sent prêt, il se perfectionne au cours de stages volontairement conviviaux (à la montagne ou à la mer) en compagnie d'autres jeunes hémophiles (28).

Les différentes étapes de l'autoperfusion aux qu'elles l'enfant doit être formé :

- la préparation de l'espace de travail ;
- la préparation du produit ;
- le choix de la veine ;
- la perfusion ;
- le rangement du matériel et le traitement des « déchets » (28)

Au moment de la délivrance, des facteurs antihémophiliques, une boîte en plastique rigide de recueil des aiguilles usagées est remise au malade. Cette boîte est ramenée par le patient à la pharmacie hospitalière afin d'éviter toute piqûre du personnel de ramassage ou de traitement des déchets.

Il est important de **ne jamais réutiliser, un flacon de produit, une aiguille ou une seringue, qui sont usagés.**

Après avoir suivi toutes ces instructions, le patient doit remplir soigneusement son carnet d'hémophile.

L'hémophilie fait partie des pathologies prises en charges à 100 % par la Sécurité Sociale. Aussi, les médicaments antihémophiliques et le matériel d'injection sont délivrés gratuitement par les pharmacies hospitalières (3).

L'autotraitement permet une prise en charge rapide de l'hémorragie donc, de préserver le pronostic fonctionnel et de réduire l'absentéisme (33).

Malgré toutes ces précautions, l'hémophilie peut évoluer vers un handicap dû à la répétition d'accidents hémorragiques.

## **HEMOPHILIE, HANDICAP ET DROITS SOCIAUX**

L'hémophilie est une pathologie qui peut devenir invalidante, en particulier à cause de la répétition fréquente d'accidents hémorragiques.

Afin d'améliorer la vie d'un patient handicapé, des aides sociales ont été mises en places telles que :

- l'AES : Allocation d'éducation spéciale ;
- l'AAH : Allocation d'adulte handicapé ;
- la carte d'invalidité.

Afin, de pouvoir bénéficier de l'une de ces aides, la commission d'éducation spéciale (CDES) et la commission technique d'orientation et de reclassement professionnels (COTOREP) évaluent le taux d'incapacité de l'hémophile (38).

### **1. EVALUATION DU TAUX D'INCAPACITE DES PERSONNES HANDICAPEES (38)**

Ces commissions considèrent trois plans, pour l'attribution de ces allocations, qui sont :

- les déficiences : atteintes des organes et des fonctions, ou altération d'une fonction ou d'une structure psychologique, physiologique ou anatomique ;
- les incapacités : limitation des capacités des gestes et actes élémentaires de la vie quotidienne ;
- le désavantage social : limite ou interdit dans l'accomplissement d'un rôle considéré comme normal compte tenu de l'âge et des facteurs socioculturels.

De nombreux éléments diagnostiques peuvent concerner les trois plans et une même pathologie peut intégrer ou non ces plans. C'est pourquoi l'hémophilie, à elle seule, ne permet pas une évaluation du handicap. Ce derniers peut varier avec :

- le stade évolutif des séquelles hémophiliques ;
- les pathologies annexes ;
- les possibilités thérapeutiques ;
- l'environnement.

De plus, la circulaire ministérielle relative à la circulaire n°93.96 B du 23 novembre 1993 (section 6, paragraphe 2) classe le taux d'incapacité de l'hémophilie entre 20 et 40 %.

Or, il faut au minimum un taux de :

- 50 % pour l'ASE ;
- 80 % pour l'AAH d'office et la carte d'invalidité.

Ces éléments d'expliquent pourquoi l'AAH ne peut être attribuée aux hémophiles, qu'à condition que d'autres facteurs leurs soient conjugués (âge, carence de formation, nature du handicap ou cumul de handicaps), empêchant le malade de bénéficier d'un emploi.

Des recours sont possibles, à condition d'apporter des arguments socio-médicaux complémentaires.

## **2. L'ALLOCATION D'EDUCATION SPECIALE (7)**

L'AES est une prestation familiale dont l'objet est de compenser le surcroît de charge éducative qu'occasionne un enfant handicapé.

L'évaluation du taux d'incapacité est faite, pour chaque dossier, par la CDES. Cette allocation n'est pas soumise à des conditions de ressources. Elle a en outre une durée limitée à deux ou trois ans, au-delà desquels la demande doit être renouvelée.

## **3. INSERTION PROFESSIONNELLE DES HEMOPHILES ADULTES (38)**

Lorsqu'il n'existe aucune séquelle hémophilique, l'insertion professionnelle est possible. Par contre, si elles existent, l'hémophile dispose de différents recours selon sa situation (tableau XVIII).

Tableau XVIII : INSERTION DE L'HEMOPHILE HANDICAPE

| <i>SITUATION DU PATIENT</i>  | <i>RECOURS</i>  |
|--|---|
| Séquelles hémophiliques peu handicapantes chez une personne sans formation professionnelle, ni emploi  | Possibilité de faire une demande : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ à la 1<sup>ère</sup> section de la COTOREP pour obtenir une reconnaissance de travailleur handicapé.</li> <li>➤ de formation professionnelle financée par l'AGEFIPH.</li> </ul> |
| Très lourdes séquelles hémophiliques arthrosiques ou la pathologie à VIH ou à VHC évolutives conjuguées avec des séquelles hémophiliques, chez une personne en situation d'emploi. | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Possibilité de faire valoir ses droits à une pension d'invalidité.</li> </ul>  |
| Très lourdes séquelles hémophiliques arthrosiques chez une personne n'ayant jamais ou très peu été insérée professionnellement.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Possibilité de saisir la 2<sup>ème</sup> section de la COTOREP pour faire une demande d'AAH.</li> </ul>  |

#### 4. ALLOCATION D'ADULTE HANDICAPE (38)

L'allocation d'adulte handicapé relève d'un système proche de l'aide sociale dans la mesure où elle garantit un minimum de ressources aux personnes handicapées dans l'incapacité de travailler.

Il est important de savoir qu'elle ne peut se cumuler à la pension d'invalidité que si cette dernière est inférieure à AAH.

## **CONCLUSION**

L'hémophilie est par conséquent une pathologie qui demande une participation active du malade dans l'autotraitement, la prévention des hémorragies et dans la mise à jour de documents tels que le carnet de santé et la carte d'hémophilie.

Il s'agit d'un traitement lourd qui n'assure cependant pas l'absence totale de séquelle. En cas d'évolution défavorable compromettant la vie socio-professionnelle, les patients peuvent bénéficier d'aides sociales leur assurant un minimum de qualité de vie.

## **CONCLUSION GENERALE**

L'hémophilie est une maladie hémorragique due à un déficit en facteur VIII de la coagulation (hémophilie A) ou en facteur IX de la coagulation (hémophilie B). Ces deux hémophilies A et B sont cliniquement, biologiquement et génétiquement similaires. Elles sont caractérisées par des épisodes hémorragiques, essentiellement constitués d'hémarthroses et d'hématomes. L'hémophilie est une pathologie transmise par les femmes conductrices et affecte principalement les garçons. C'est une maladie hémorragique qu'il est important de diagnostiquer le plus précocement possible afin de prévenir les risques de dégradation articulaire. Le diagnostic repose sur des examens cliniques et sur l'exploration de la coagulation.

En cas d'hémorragie suspectée ou avérée chez un patient hémophile, un traitement substitutif à base de facteur antihémophilique est indispensable pour arrêter le saignement et prévenir les complications. Ces produits antihémophiliques sont d'origine plasmatique ou issus de génie génétique. Ils sont soumis à une législation particulière qui impose la mise en place de nombreuses procédures, tels que : la sélection des donneurs, les contrôles microbiologiques sur les dons, les produits intermédiaires et/ou les produits finis. Ces précautions permettent de diminuer le risque de transmission d'agents infectieux liés à leur utilisation.

Les médicaments dérivés du sang sont fabriqués par fractionnement de plasma humain poolé à partir de plusieurs milliers de dons de sang, alors que la recombinaison génétique est fondée sur la production de protéines de structure primaire identique à celle des protéines naturelles.

Après l'obtention de la protéine, il est important de procéder à sa purification, afin d'obtenir une pureté maximale. Une étape de sécurisation est ensuite introduite pour minimiser les risques viraux.

Le traitement substitutif a pour but d'apporter le facteur déficitaire et de normaliser la coagulation (pendant un temps limité), permettant ainsi de prévenir ou d'arrêter le saignement. En cas d'existence d'anticoagulants circulants, principal effet indésirable des traitements antihémophiliques, des stratégies thérapeutiques particulières seront mises en œuvre, comme l'utilisation de doses importantes ou la perfusion soit des complexes prothrombiniques activés (CPA) soit du facteur VII activé.

L'avancée technologique a permis une amélioration nette de la sécurité virale avec des concentrés de très haute pureté, produits immunopurifiés ou recombinants, mais n'excluant pas totalement le risque de contamination par des agents infectieux (virus, prions, etc) d'origine humaine ou animale.

Il s'agit d'un traitement lourd qui n'assure cependant pas l'absence totale de séquelle articulaire, car l'hémophilie peut évoluer vers un handicap dû à la répétition d'accidents

hémorragiques. Cette pathologie demande une participation active du malade dans l'autotraitement, la prévention des hémorragies ainsi que dans la mise à jour de documents tels que le carnet de santé et la carte d'hémophilie.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Aimé-Genty N.  
Le sang. Dictionnaire encyclopédique.  
Paris, Vuibert, 1999. –223 p.
2. Anonyme.  
Le contrôle du risque hémorragique des maladies constitutionnelles de l'hémostase.  
Sang Thrombose Vaisseaux, 1995, n° spécial, 7-18.
3. Anonyme.  
Perfusions.  
L'hémophilie, septembre 1998, p 17.
4. Article L 666-3.  
Code de la santé publique.  
Journal officiel du 5 janvier 1993.
5. Article L 666-4.  
Code de la santé publique.  
Journal officiel du 5 janvier 1993.
6. Article L 666-5.  
Code de la santé publique.  
Journal officiel du 5 janvier 1993.
7. Article L 666-6.  
Code de la santé publique.  
Journal officiel du 5 janvier 1993
8. Article L 666-7.  
Code de la santé publique.  
Journal officiel du 5 janvier 1993.

9. Article L 670-1.  
Code de la santé publique.  
Journal officiel du 5 janvier 1993.
  
10. Article L 670-4.  
Code de la santé publique.  
Journal officiel du 5 janvier 1993.
  
11. BAXTER SA.  
Recombinate ® Facteur VIII Antihémophilique Humain (recombinant). -47 p.  
BAXTER SA,  
6, Avenue Louis Pasteur-B.P. 56  
78 311 Maurepas Cedex - France.
  
12. BAYER PHARMA France/Division Produits Biologiques et Biotechnologiques.  
La fabrication du facteur VIII recombinant, 1994. -3 p.  
BAYER,  
13, rue Jean Jaurès  
92 807 Puteaux Cedex.
  
13. Borel-Derlon A.  
Quelles stratégies thérapeutiques périopératoires dans les maladies constitutionnelles de l'hémostase ?  
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 1998, 17 (suppl 1), 10s-3s.
  
14. Burnouf-Radosevich M.  
Sécurité virale des préparations d'immunoglobulines G intraveineuses à usage thérapeutique.  
Journal de la Société Française de Transfusion Sanguine, 1995, 2, 3, 167-179.

15. Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier.  
Médicaments dérivés du sang, 1997, XVIII, 2-3.  
Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier,  
7, rue du Fer à Moulin  
75 005 Paris.
16. Demoly P., Woronoff-Lemsi M-C.  
L'hémophilie et les pathologies constitutionnelles de la coagulation. La stratégie  
thérapeutique.  
Le Moniteur Hospitalier, 1995, 72. 11 p.
17. Della-Negra M., Woronoff-Lemsi M-C.  
Les médicaments dérivés du sang : albumine, fractions coagulantes, immunoglobulines,  
antiprotéases et colles biologiques.  
Lyon Pharmaceutique, 1998, 49, 64-81.
18. De Lumley L.  
Prise en charge de l'hémophile au service d'urgence.  
Réunion scientifique réseau médecins pharmaciens infirmières ville-hôpital.  
Centre Régional de traitement de l'hémophilie Limoges 2 000.
19. Demoly P., Tissot E., Bertrand M-A., Woronoff-Lemsi M-C.  
Traitement des anomalies de la coagulation. In Pharmacie clinique et thérapeutique.  
Paris, Masson, 2 000. – p 405-424.
20. Dorosz Ph.  
Guide pratique des médicaments. -20<sup>e</sup> édition.  
Paris, Maloine, 2 000. - 1778 p.
21. Fauchet R., Ifrah N.  
Hématologie.  
Cachan, Editions Médicales Internationales, 1995.

22. Gaillard S.

L'hémophilie-Diagnostic-Suivi.

Prise en charge de l'hémophile en situation chirurgicale.

Réunion scientifique réseau médecins pharmaciens infirmières ville-hôpital.

Centre Régional de traitement de l'hémophilie Limoges 2 000.

23. Genetics Institute Inc. and Baxter S.A.

Benefix. Nonacog alfa. Facteur IX de coagulation (recombinant), 1998. 50 p.

Genetics Institute of Europe, B.V.

Lochhamer Stasse, 11

D-82 152 Martinsried-Allemagne.

BAXTER SA. - Hyland Immuno,

6, Avenue Louis Pasteur-B.P. 56

78 311 Maurepas Cedex – France.

24. Goudemard J.

Hémophilie.

Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier Paris), hématologie, 13-0-21-B-10, 1997,

18 p.

25. Groupe de recherche et d'étude de l'hémophilie du centre et de l'ouest.

Le traitement de l'hémophilie.

Paris, Flammarion, 1996. –47 p.

26. Julia A.

Le don du sang et la transfusion sanguine en France.

Les Actualités Pharmaceutiques, 2 000, 384, 19-22.

27. Jobin F.

L'hémostase

Paris, Maloine, 1995. –496 p.

28. Laboratoire Aventis Behring.

Hémophilie. Guide de l'autotraitement.

Laboratoire Aventis Behring

46, quai de la Rapée

75 601 Paris

12 cedex.

29. Laboratoire Aventis Behring.

Hémophilie. Le point sur la maladie et les traitements.

Laboratoire Aventis Behring

46, quai de la Rapée

75 601 Paris

12 cedex.

30. Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies.

Hémophilie, 1998.

L.F.B,

3, avenue des Tropiques B.P. 305

91 958 Les Ullis Cedex.

31. Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies.

Le don du sang.

L.F.B,

3, avenue des Tropiques B.P. 305

91 958 Les Ullis Cedex.

32. Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies.

La gamme de l'hémostase.

L.F.B,

3, avenue des Tropiques B.P. 305

91 958 Les Ullis Cedex.

33. Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies  
Premières journées LFB, 2 et 3 avril 1998.  
L.F.B,  
3, avenue des Tropiques B.P. 305  
91 958 Les Ullis Cedex.
34. Laborie I., Ratsimbazafy V.  
Les médicaments réservés au secteur hospitalier.  
Actualités Pharmaceutiques, Annuel 2 000, 384 bis, 47-54.
35. Lopez I., Wallet P.  
Le point sur les produits antihémophiliques.  
Le Pharmacien Hospitalier, 1996, 127. -11p.
36. Mentions légales.  
Facteur VIII-LFB. Facteur IX-LFB.  
Sang Thrombose Vaisseaux, 1999, 11, n°spécial, 8-14.
37. Negrier C., Vinciguerra C., Pinson S., Plauchu H.  
Hémophilie. Diagnostic, génétique, complication.  
La Revue du Praticien, 1998, 48, 657-659.
38. Novo Nordisk.  
Deuxièmes rencontres des infirmières chargées de soins aux hémophiles. 13-15 mai 1998.  
Nantes-France.  
Novo Nordisk,  
32, rue Bellevue  
92 773 Boulogne Billancourt cedex.

39. Novo Nordisk.  
Résumé des caractéristiques du produit NOVOSEVEN®.  
Le moniteur hospitalier, tiré à part à l'initiative des laboratoires Novo Nordisk.  
Novo Nordisk,  
32, rue Bellevue  
92 773 Boulogne Billancourt cedex.
40. Paubel P., Sauvageon-Martre H., Wallet P.  
Les médicaments dérivés du sang.  
Rueil-Malmaison, Arnette Groupe Liaisons S.A., 1999. –390 p.
41. Peter J.  
L'hémophilie et la vie.  
Paris, Frison-Roche, 1992.
42. Ratsimbazafy V.  
La fabrication des médicaments dérivés du sang.  
Actualités Pharmaceutiques, 2 000, 385, 19-22.
43. Raymond M.  
Rééducation proprioceptive. Une clé de l'épanouissement de l'enfant.  
L'hémophilie, septembre 1998, p 16.
44. Renon-Carron F.  
Médicaments nouveaux et informations diverses, 2<sup>ème</sup> semestre 1999.  
CHRU Limoges, pharmacie centrale.
45. Réunion d'information régionale sur l'hémophilie.  
Traitements actuels-Perspectives futures. Jeudi 6 juin 1996.  
Ecole Supelec, campus de Rennes,  
35 511 Cesson Sevigne.

46. Roche.  
Médicaments et biotechnologie.  
Acquis et perspectives.  
Roche,  
52, boulevard du Parc  
92 521 Neuilly-sur-Seine.
47. Tarraube G., Ratsimbazafy V., Javerliat M., Gaillard S.  
Pharmacothérapie des médicaments dérivés du sang.  
Actualités pharmaceutiques, 2 000, 386, 19-24.
48. Valin P.  
Médicaments dérivés du sang humain au niveau mondial.  
Sang Thrombose Vaisseaux, 1999, 11, n°spécial, 8-14.
49. Sebahoun G.  
Hématologie.  
MEDSI/ Mc GRAW-HILL, 1990.
50. Vidal 2 000.  
Le dictionnaire. -76<sup>e</sup> édition.  
Paris, Edition du Vidal, 2 000. 256 p, 31<sup>ème</sup>.
51. Xhardez Y.  
Vademecum de kinésithérapie. Techniques, pathologie et indications de traitement pour le praticien. -2<sup>e</sup> édition.  
Paris, Maloine, 1984.

52. Wyeth-Lederle.

REFACTO 250 UI, 500 UI ou 1 000 UI. Moroctocog Alfa (facteur VIII de coagulation recombinant). Poudre et solvant pour solution injectable.

Wyeth-Lederle?

Le Wilson 2,

80, avenue du Général de Gaulle, Puteaux

92 031 Paris La Défense cedex.

## **ABBREVIATIONS**

AES : Allocation d'éducation spéciale.

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Ag : antigène.

AGEFIPH : association de gestion des fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

Anti-VIH<sub>1</sub> : anticorp du virus 1 de l'immunodéficience acquise.

Anti-VIH<sub>2</sub> : anticorp du virus 2 de l'immunodéficience acquise.

Anti-HTLV<sub>1</sub> : antibody human T cell leukemia virus type I.

Anti-HTLV<sub>2</sub> : antibody human T cell leukemia virus type II.

Anti-HBc: anticorps dirigé contre la capside.

AT III: antithrombine III.

ATNC :agent de transmission non conventionnelle.

ATU : autorisation temporaire d'utilisation.

CDES : commission d'éducation spéciale.

CSP : code de la santé publique.

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

CMV : cytomégalovirus.

COTOREP : commission technique d'orientation et de reclassement professionnels.

D D : D dimère.

EBV : Epstein Barr virus.

ETS : établissements de transfusion sanguine.

FECU : unitis factor eight correctionnal activity.

F II : facteur II.

F IIa : facteur II activé.

F IX : facteur IX.

F IXa : facteur IX activé.

F T : facteur tissulaire.

F Va : facteur V activé.

F VIIa : facteur VII activé.

F VIII : facteur VIII.

F VIII C : facteur VIII coagulant.

F XIa : facteur XI activé.

Gb Ib : glycoprotéines Ib.

HSV<sub>1</sub> : herpès virus simplex type 1.

HSV<sub>2</sub> : herpès virus simplex type 2.

KU<sub>i</sub> : kilo unité internationale.

LFB : laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies.

PAI : activateur du plasminogène.

PDF : produits de dégradation de la fibrine.

PC : protéine C.

PCa : protéine C activée.

Pl : phospholipide.

ppi : pour préparation injectable.

NR : non renseigné.

SD : solvant détergent.

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène.

UB : unité Bethesda.

UI / Kg : unité internationale par kilo de poids corporel.

VHA : virus de l'hépatite A.

VHB : virus de l'hépatite B.

# **TABLE DES MATIERES**

**INTRODUCTION** p 10

**L'HEMOPHILIE** p 12

**GENERALITE SUR L'HEMOPHILIE** p 13

**MECANISME HEMOSTATIQUE** p 14

**1. L'HEMOSTASE PRIMAIRE** p 14

1.1. Le temps vasculaire p 14

1.2. Le temps plaquettaire p 14

**2. LA COAGULATION PLASMATIQUE** p 15

2.1. Mécanismes des différentes voies de la coagulation et son autorégulation p 17

2.1.1. Mécanismes de la voie extrinsèque p 17

2.1.2. Mécanismes de la voie intrinsèque p 17

2.1.3. L'autorégulation de la coagulation p 20

**3. FIBRINOLYSE** p 21

3.1. Mécanismes p 21

3.2. La régulation de la fibrinolyse p 21

**LES SIGNES CLINIQUES DE L'HEMOPHILIE** p 23

**1. LES HEMORRAGIES INTERNES** p 23

1.1. L'hémarthrose p 23

1.2. Les hématomes p 24

|  |      |
|--|------|
| 1.2.1. Les hématomes des tissus mous : ecchymoses        | p 24 |
| 1.2.2. Les hématomes musculaires                         | p 24 |
| 1.3. <u>Les hémorragies au niveau du système nerveux</u> | p 26 |
| 1.3.1. Les saignements intracrâniens                     | p 26 |
| 1.3.2. Les saignements intra-cérébraux                   | p 27 |
| <b>2. LES HEMORRAGIES EXTERNES</b>                       | p 27 |
| <b>GENETIQUE DE LA MALADIE</b>                           | p 28 |
| <b>DIAGNOSTIC ET ETUDE GENETIQUE FAMILIALE</b>           | p 30 |
| <b>1. DIAGNOSTIC CLINIQUE</b>                            | p 30 |
| <b>2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</b>                          | p 30 |
| 2.1. <u>Le temps de céphaline activée</u>                | p 30 |
| 2.2. <u>Les temps de thrombine et de Quick</u>           | p 30 |
| 2.3. <u>Le dosage des facteurs de la coagulation</u>     | p 31 |
| <b>3. ETUDES GENETIQUE ET FAMILIALE</b>                  | p 32 |
| <b>4. DIAGNOSTIC PRENATAL</b>                            | p 32 |

# LES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES P 34

**GENERALITES** p 35

**LEGISLATION** p 36

**1. LA LOI DU 4 JANVIER 1993** p 38

**2. L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE (ART. L 601 CSP)** p 38

2.1. L'AMM des médicaments dérivés du sang. P 39

2.2. L'AMM des médicaments issus des biotechnologies. P 39

**3. L'AUTORISATION TEMPORAIRE UTILISATION (ATU)** p 40

**4. LE DON DU SANG** p 40

4.1. La sélection médicale du donneur p 41

4.2. La qualification biologique du don p 42

**5. LA PHARMACOVIGILANCE** p 43

**6. LA TRAÇABILITE** p 43

6.1. Généralités p 43

6.2. Modalités de dispensation et de suivi p 43

6.2.1. Le conditionnement p 44

6.2.2. La mise à disposition p 44

6.2.2.1. *Par l'industrie pharmaceutique* p 44

6.2.2.2. *Par un établissement de santé avec une pharmacie à usage intérieur* p 44

**PROCESSUS DE FABRICATION DES FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUES** p 47

**1. OBTENTION DE LA PROTEINE COAGULANTE** p 47

1.1. A partir du plasma p 47

1.1.1. Les techniques de fractionnement par précipitation p 48

1.2. Par recombinaison génétique p 51

**2. LA PURIFICATION** p 54

2.1. Les techniques de chromatographies p 54

2.1.1. L'exclusion stérique p 54

2.1.2. Echange d'ions p 55

2.1.3. Affinité p 55

2.2. L'ultrafiltration p 55

**3. LA SECURISATION** p 56

3.1. Les risques bactériens, fongiques et parasitaires p 56

3.2. Les risques de transmission des prions p 57

3.3. Les risques viraux p 57

3.3.1. Les virus enveloppés p 57

3.3.1.1. *Rétrovirus* p 57

3.3.1.2. *Hépadnavirus* p 58

3.3.1.3. *Hépacivirus* p 58

3.3.1.4. *Herpès virus* p 58

|  |      |
|--|------|
| 3.3.2. Les virus nus                                       | p 58 |
| 3.3.2.1. Hépatovirus                                       | p 58 |
| 3.3.2.2. Parvovirus  | p 58 |
| 3.3.3. Les procédés d'élimination/inactivation             | p 59 |
| 3.3.3.1. L'inactivation par la chaleur                     | p 59 |
| a. Le traitement par la chaleur sèche                      | p 59 |
| b. La pasteurisation                                       | p 60 |
| c. Le traitement par la vapeur chaude sous pression        | p 60 |
| 3.3.3.2. Inactivation par la méthode « solvant-détergent » | p 60 |
| 3.3.3.3. Inactivation par le thiocyanate de sodium         | p 61 |
| 3.3.3.4. L'élimination par nanofiltration                  | p 61 |

## **LE TRAITEMENT**

p 65

### **1. GENERALITES**

p 65

### **2. FRACTIONS COAGULANTES ET HEMOPHILIE A**

p 69

#### 2.1. Les facteurs VIII plasmatiques

p 69

##### 2.1.1. Factane®

p 69

###### *2.1.1.1. Composition*

p 69

##### 2.1.2. Hemofil M®

p 70

###### *2.1.2.1. Composition*

p 70

|   |      |
|---|------|
| 2.1.3. Monoclolate-P®   | p 70 |
| 2.1.3.1. <i>Composition</i>   | p 70 |
| 2.1.4. Contre-indications   | p 71 |
| 2.2. <u>Les produits recombinants contenant de l'albumine humaine</u> | p 71 |
| 2.2.1. Recombinate®/Bioclolate®                                       | p 71 |
| 2.2.1.1. <i>Composition</i>   | p 71 |
| 2.2.2. Kogenate®/Helixate®  | p 72 |
| 2.2.2.1. <i>Composition</i>   | p 72 |
| 2.2.3. Contre-indications   | p 72 |
| 2.3. <u>Le produit recombinant sans albumine humaine</u>              | p 72 |
| 2.3.1. Refacto®   | p 72 |
| 2.3.1.1. <i>Composition</i>   | p 72 |
| 2.3.2. Contre-indications   | p 73 |
| 2.4. <u>Effets indésirables</u>                                       | p 73 |
| 2.5. <u>Posologies, mode d'administration</u>                         | p 74 |
| 2.6. <u>Incompatibilités</u>  | p 76 |

|  |      |
|--|------|
| <b>3. FRACTIONS COAGULANTES ET HEMOPHILIE B</b>                              | p 77 |
| 3.1. <u>Les facteurs IX plasmatiques</u>                                     | p 77 |
| 3.1.1. <u>Betafact®</u>  | p 77 |
| 3.1.1.1. <i>Composition</i>  | p 77 |
| 3.1.2. <u>Mononine®</u>  | p 78 |
| 3.1.2.1. <i>Composition</i>  | p 78 |
| 3.2. <u>Le produit recombinant sans albumine : BeneFix</u>                   | p 78 |
| 3.2.1. <u>Composition</u>  | p 78 |
| 3.3. <u>Contre-indications</u>   | p 79 |
| 3.4. <u>Effets indésirables et précaution d'emploi de tous ces produits</u>  | p 79 |
| 3.5. <u>Posologie, mode d'administration</u>                                 | p 81 |
| <b>4. TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILE AYANT DES ANTICORPS CIRCULANTS</b>          | p 83 |
| 4.1. <u>Généralités</u>  | p 83 |
| 4.1.1. <u>Adaptation des doses</u>   | p 84 |
| 4.1.2. <u>Traitements substitutifs spécifiques en présence d'inhibiteurs</u> | p 84 |
| 4.2. <u>Facteur de la coagulation VII recombinant : NovoSeven®</u>           | p 85 |
| 4.2.1. <u>Composition</u>  | p 85 |
| 4.2.2. <u>Contre-indications</u>   | p 85 |

|  |      |
|--|------|
| 4.2.3. Mise en garde et précautions d'emploi       | p 85 |
| 4.2.4. Effets indésirables                         | p 86 |
| 4.2.5. Posologies, modes d'administration          | p 86 |
| 4.2.6. Incompatibilités                            | p 88 |
| <br>   |      |
| 4.3. <u>Les complexes prothrombiniques activés</u> | p 89 |
| <br>   |      |
| 4.3.1. Autoplex® T                                 | p 89 |
| 4.3.1.1. <i>Composition</i>                        | p 89 |
| <br>   |      |
| 4.3.2. Feiba®                                      | p 89 |
| 4.3.2.1. <i>Composition</i>                        | p 89 |
| <br>   |      |
| 4.3.3. Contre-indications                          | p 90 |
| <br>   |      |
| 4.3.4. Mises en garde et précautions d'emploi      | p 91 |
| <br>   |      |
| 4.3.5. Effets indésirables                         | p 92 |
| <br>   |      |
| 4.3.6. Posologies, modes d'administration          | p 93 |
| 4.3.6.1. <i>Autoplex® T</i>                        | p 93 |
| 4.3.6.2. <i>Feiba®</i>                             | p 93 |
| <br>   |      |
| 4.3.7. Incompatibilités                            | p 95 |
| <br>   |      |
| <b>5. CONCLUSION</b>                               | p 95 |

# **PRISE EN CHARGE DU PATIENT HEMOPHILES**

P 97

## **GENERALITES**

p 98

## **LES DOCUMENTS DU PATIENT HEMOPHILE**

p 99

### **1. LA CARTE D'HEMOPHILIE**

p 99

### **2. LE CARNET D'HEMOPHILIE**

p 99

### **3. LE ROLE DE CES DOCUMENTS DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILE AUX URGENCES ET EN SITUATION CHIRURGICALE**

p 100

#### **3.1. Ce qu'il ne faut pas faire**

p 100

#### **3.2. Ce qu'il faut faire**

p 101

## **LA PREVENTION DE LA SURVENUE DES HEMORRAGIES CHEZ**

## **L'HEMOPHILE**

p 102

### **1. EVITER LES GESTES FAVORISANT L'APPARITION DE CES HEMORRAGIES**

p 102

### **2. FAVORISER LA PRATIQUE REGULIERE DU SPORT**

p 103

### **3. LA REEDUCATION**

p 103

### **4. INSTITUTION D'UN TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE**

P 104

## **L'AUTOTRAITEMENT**

p 106

|   |       |
|---|-------|
| <b>HEMOPHILIE, HANDICAP ET DROITS SOCIAUX</b>                       | p 108 |
| <b>1. EVALUATION DU TAUX D'INCAPACITE DES PERSONNES HANDICAPEES</b> | p 108 |
| <b>2. L'ALLOCATION D'EDUCATION SPECIALE</b>                         | p 109 |
| <b>3. INSERTION PROFESSIONNELLE DES HEMOPHILES ADULTES</b>          | p 109 |
| <b>4. ALLOCATION D'ADULTE HANDICAPE</b>                             | p 110 |
| <b>CONCLUSION</b>   | p 111 |
| <b>CONCLUSION GENERALE</b>  | p 112 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b>  | p 115 |
| <b>ABREVIATIONS</b>   | p 125 |

Stéphanie PEYROT

HEMOPHILIE - FACTEURS ANTIHEMOPHILIQUE.

Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2001

---

## RESUME

L'hémophilie est une maladie hémorragique familiale transmise par les sujets de sexe féminin, ne s'exprimant cliniquement que chez les sujets de sexe masculin. Elle résulte d'un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou plus rarement en facteur IX (hémophilie B). Ces maladies sont caractérisées par des épisodes hémorragiques touchant préférentiellement articulations et tissus musculaires ou sous-cutanés.

Ces manifestations hémorragiques sont traitées par des facteurs antihémophiliques, qui peuvent être soit des dérivés plasmatiques, soit des produits recombinants, médicaments soumis à une législation particulière incluant la traçabilité. Leur fabrication met en œuvre trois étapes : isolement de la protéine, purification, sécurisation.

Leur utilisation peut entraîner des complications dominées par : l'apparition d'anticorps dirigés contre ces protéines exogènes ; un risque de transmission d'agents infectieux de l'homme avec les dérivés plasmatiques ou d'origine animale avec les produits recombinants.

Les facteurs VIII et IX, recombinants ou non, sont spécifiques des hémophilies A et B, respectivement. En revanche le facteur VII activé recombinant et les complexes prothrombiniques activés plasmatiques, sont employés pour traiter une hémophilie avec inhibiteurs.

Il est important de traiter rapidement ces manifestations hémorragiques car, non ou mal traitées, elles peuvent compromettre gravement le pronostic fonctionnel. L'éducation des hémophiles et de leur famille leur permettant d'identifier l'hémorragie et de la traiter à domicile est d'une importance capitale dans la prise en charge de cette affection.

---

MOTS CLE : hémophilie, facteur antihémophilique, hémorragies

---

JURY : M<sup>me</sup> le Professeur BOSGIRAUD C.

Président

M<sup>me</sup> RATSIMBAZAFY V. Pharmacien hospitalier

Directeur de thèse

M<sup>me</sup> GAILLARD S. Médecin hospitalier

Juge

M<sup>me</sup> GORGE O. Docteur en pharmacie

Juge

M<sup>me</sup> ROUSSEAU A. Maître de conférence HDR

Juge