

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple – Un But – Une Foi



U.S.T.T-B



UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE MÉDECINE ET D'ODONTOSTOMATOLOGIE

Année universitaire 2022 – 2023

Thèse N°

THÈSE

IMPACT DE L'EMICIZUMAB SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE A À L'HÔPITAL DU MALI

Présentée et soutenue publiquement le 02/11/2023

Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie par :

M. LASSINE BERTHE

Pour obtenir le grade de docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

JURY

Président : M. Mounirou BABY (Professeur)

Membre : M. Diakalia Siaka BERTHE (Assistant)

Co-directeur : M. Boubacari Ali TOURE (Assistant)

Directeur : M. Bakarou KAMATE (Professeur)

DÉDICACES ET REMERCIEMENTS

DÉDICACES

➤ Nous rendons grâce à Allah

Le très Haut, le très Grand, L'Omniscient, l'Omnipotent, le très Miséricordieux, pour nous avoir guidé et assisté tout au long de nos études. Qu'il donne à nos oreilles la patience d'écouter, à nos lèvres les mots qui réconfortent, et à notre esprit le désir de partager, Amen !

➤ Au prophète Mohammad (paix et salut sur lui)

Que les bénédictions et la paix de Dieu soient sur lui, sa sainte famille et sur tous ceux qui l'ont suivi jusqu'au jour de la résurrection. « Apprendre du berceau jusqu'à la tombe », tel était l'une de ces paroles qui nous ont donné le goût de l'apprentissage. Vous demeurez un modèle parfait qui comble et illumine notre vie au quotidien.

➤ Nous dédions ce modeste et humble travail

À notre cher père : Mamadou Berthé

Les mots n'expriment pas assez ce que nous éprouvons pour votre personne. Vous nous avez inculqué la crainte de Dieu, le sens de la responsabilité, de l'honneur, de la dignité, de la discipline, de la justice et le respect du prochain. Trouvez dans ce travail qui est aussi le vôtre, le témoignage de notre respect, notre considération, notre reconnaissance et notre amour éternel. Que Dieu vous préserve et vous procure santé et longévité, afin que vous puissiez goûter aux fruits de votre dur labeur.

À notre chère mère : Aïssata Traoré

Source de tendresse, et de sacrifice, éducatrice par excellence. Nous vous remercions pour tous les sacrifices que vous avez faits depuis notre naissance. Vos prières et vos bénédictions nous ont été d'un grand secours tout au long de notre vie. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer tout ce que vous méritez. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour et le respect que nous vous portons. Que Dieu tout-puissant vous protège du mal, et vous accorde santé, longévité et bonheur, afin que nous

puissions vous rendre un minimum de ce que nous vous devons.

À notre chère famille de Bamako : Mamadou Berthé, son épouse **Fatoumata Napo** et enfants. Merci d'avoir participé à notre éducation et merci pour vos affections, vos bénédictions, ainsi que vos soutiens moraux, financiers et matériels, qui n'ont jamais fait défaut pour notre réussite. Trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre sincère reconnaissance. Que Dieu vous préserve et vous procure longévité, santé et bonheur.

À tous nos frères et sœurs : Sadia Berthé, Alhassane Berthé, Alhousseyni Berthé, Ibrahim Berthé, Adama Berthé, Oumou Hany Berthé. Merci pour vos bénédictions, vos actes et soutiens inestimables qui n'ont cessé de nous accompagner, qui nous ont ouvert beaucoup de portes et épargné bien de difficultés. Que ce travail soit le gage de notre reconnaissance et de notre affection indéfectible, qu'Allah puisse renforcer les liens sacrés qui nous unissent.

À nos grands-parents :

- **Niamoye Traoré**, merci pour vos prières et vos encouragements qui nous ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Nous implorons Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre immense sagesse.
- **Feu Bakoroba Berthé, Feu Rokia Traoré, Feu Sadia Traoré**, que le tout-puissant vous accueille au paradis.

Dédicace spéciale au Pr Yacouba Lazare Diallo et son équipe de prise en charge de l'hémophilie à l'Hôpital du Mali. Cher maître, votre rigueur scientifique, vos qualités pédagogiques et votre engagement constituent le socle de ce travail. Votre humanité, votre intégrité et votre sympathie inégalée font de votre personne un exemple à suivre. Nous vous remercions cher maître pour la patience dont vous avez fait preuve à notre égard durant tout notre séjour. Soyez rassurée que vos nombreux conseils et enseignements n'auront pas été vains et que nous sommes très fiers, du privilège qui nous a été accordé de

profiter de votre sagesse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre infinie gratitude.

REMERCIEMENTS

À tous nos oncles, tantes, cousins, cousines et familles, pour vos affections, vos encouragements et bénédictions, trouvez ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

Aux fleurs de la famille, mes adorables enfants, neveux et nièces, vous êtes des petits lustres qui ornent le ciel de notre famille. Que Dieu vous protège et vous trace un chemin plein de réussites.

À tous les membres de notre famille, petits et grands, l'affection que vous entretenez à notre égard a été un atout favorable pour l'accomplissement de ce travail. Soyez rassuré de notre sincère reconnaissance.

À nos camarades, compagnons, amis et promotionnaires du Point G : Moumouni Coulibaly, Diakaridia Konaté, Modibo Fongoro, Aminou Sanogo, Drissa Koumaré, Souleymane Djongo, Souleymane Konaté, Souleymane Kourékama, Mamadou Kourékama, Ibrahim Berthé, Famoussa Mallé, Kougo Diabaté, Youba Goïta, Adama Goïta, Souleymane Tangara, Abdoul W Maïga, Enoc Diallo, Oumar Coulibaly, Seydou Coulibaly. Permettez-nous, chers amis de vous dédier ce travail en mémoire au glorieux temps passé ensemble, depuis l'école primaire pour certains, l'école secondaire pour d'autres, puis la fameuse faculté de médecine qui nous a semblé infranchissable. Que Dieu nous fasse miséricorde et nous guide vers le chantier du bonheur.

À nos maîtres, encadreurs et médecins du service de médecine et d'endocrinologie : Pr Yacouba Lazare Diallo, Pr Sow Djénéba Sylla, Pr Massama Konaté, Pr Nouhoum Ouologuem, Pr Garan Dabo, Dr Nanko Doumbia, Dr Bah Traoré, Dr Modibo Mariko, Dr Amadou Koné, Dr Modibo Bouran Diallo, Dr Zoumana Traoré, Dr Charles Dara, Dr Hawa Samaké, Dr Fanta Kanté. Chers maîtres, nous vous exprimons toute notre gratitude pour vos enseignements, votre disponibilité et votre patience.

À tous les DES d'Endocrinologie de Maladies Métaboliques et Nutrition ainsi que du DU de Diabétologie. Ce fut un réel plaisir d'apprendre tous les jours à vos côtés, un grand merci à vous pour tous les enseignements reçus.

À tous les médecins et internes du service de médecine et d'endocrinologie : Spécialement aux Docteurs Lamine Koïta et Daouda Fomba, Dr Seydou Dembélé, Dr Morifing Kanté, Dr Elhadji Mahamane Maïga, Dr Maïga Fatoumata Séméga, Dr Nagnouma Haïdara, Dr Oumou Diaby, Dr Makan Sissoko, Dr Assan Aimé Sidibé, Dr Farida Ousmane, Dr Zoumana Fah Samaké, Dr Makan Sylla, Dr Hadiza Maïga, Dr Ibrahim Telly, Adama Coulibaly, Fanta Dembélé, Kadidia Dembélé, Fatoumata Yanoga, Seydina Coulibaly, Fatoumata Doumbia, Aïcha Koné, Asta Kébé, Sata Tambadou, Sory Ibrahim Bocoum. Merci pour votre aide, vos conseils et encouragements interminables. Vous avez été d'un apport inestimable dans l'élaboration de ce travail. Ces années passées ensemble font partie des meilleures que nous avons vécues. Que Dieu accorde à chacun de vous une très belle carrière médicale.

À tout le personnel de l'hôpital du Mali, particulièrement au major et aux infirmiers du service de médecine et d'endocrinologie. Acceptez avec plaisir nos remerciements les plus sincères pour tout ce que nous avons appris en votre compagnie, ainsi que pour votre disponibilité et votre franche collaboration.

Sincères remerciements et reconnaissances à tous nos enseignants et camarades depuis l'école fondamentale **PÈRE BERNARD DE RASILLY (PBDR)** en passant par le **Lycée Public YACOUBA TRAORE** de San jusqu'à la **Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie** ainsi qu'à toute la **12^e promotion du numerus clausus**.

À tous les hémophiles du monde, mais en particulier ceux de notre pays et surtout ceux de l'hôpital du Mali. Meilleure santé et que Dieu soulage vos peines.

À tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont soutenu dans la réalisation de ce travail et dont nous avons omis de mentionner le nom. Le stress qui

IMPACT DE L'EMICIZUMAB SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE A
À L'HÔPITAL DU MALI

accompagne ces moments peut nous faire oublier de vous citer, mais sachez tous que vous avez marqué notre existence. Ce travail est aussi le vôtre. Recevez nos sincères remerciements et reconnaissances.

**HOMMAGES AUX MEMBRES
DU JURY**

À NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENTE DU JURY

Professeur Mounirou BABY

- Professeur titulaire d'hématologie ;
- Spécialiste en Immuno-hématologie et transfusion sanguine ;
- Directeur Général du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD) ;
- Ancien Directeur Général du Centre National de Transfusion sanguine (CNTS) ;
- Ancien Directeur Général du CHU Gabriel Touré ;
- Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé du Mali ;
- Chevalier de l'Ordre National du Mali.

Honorable maître ;

Vous nous faites un grand honneur et un immense plaisir en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Vos qualités pédagogiques, votre disponibilité, votre simplicité et votre grande humilité sont des qualités qui font de vous un maître envié de tous. Nous vous prions de trouver ici cher maître, le témoignage de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements. Que Dieu vous assiste encore longtemps au service et au secours de vos semblables.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Docteur Diakalia Siaka BERTHE

- Hématologue clinicien ;
- Assistant d'hématologie clinique à la FMOS ;
- Ancien faisant fonction d'interne à l'assistance publique des hôpitaux de Paris ;
- Titulaire d'un Diplôme de Formation Médicale Spécialisée (DFMS) en hématologie clinique à l'université de Paris Diderot ;
- Titulaire d'un Diplôme Universitaire de drépanocytose à la FMOS ;
- Praticien au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose.

Cher maître ;

Nous sommes très honorés de vous compter dans ce jury malgré vos multiples occupations. Vos immenses qualités scientifiques et humaines font de vous un maître hautement respecté. Permettez-nous, cher maître de vous exprimer nos vifs remerciements et notre profonde considération pour votre apport inestimable dans l'amélioration de la qualité de ce travail. Puisse le tout Puissant vous aider à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

À NOTRE MAÎTRE CO-DIRECTEUR

Docteur Boubacari Ali TOURE

- Hématologue clinicien ;
- Assistant d'hématologie clinique à la FMOS ;
- Membre fondateur de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SoMaHO) ;
- Membre de la Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA) ;
- Membre de la Société Française d'Hématologie (SFH) ;
- Responsable de l'Unité de Consultation et d'Hospitalisation au CRLD.

Cher maître ;

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le codiriger. Vos qualités d'homme de science très méthodique, votre dévouement, votre simplicité et votre sens élevé d'humanisme font de vous un maître exemplaire. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire et surtout de votre savoir-faire. Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et de notre profond respect. Que la sagesse de l'Eternel pèse sur votre parcours.

À NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Bakarou KAMATE

- Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) ;
- Chercheur et Praticien hospitalier au CHU du Point G ;
- Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col utérin et du registre national des cancers au Mali ;
- Secrétaire Général de la Division d'Afrique Francophone de l'Académie Internationale de Pathologie (DAF/AIP) ;
- Secrétaire Général du Collège Ouest Africain des médecins (COAM/WACP) ;
- Secrétaire Général de la Société Malienne de Pathologie (SMP).

Honorable maître ;

Permettez-nous de vous adresser nos sincères remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce modeste travail, malgré vos innombrables occupations. Vos qualités pédagogiques, votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait ont forcé notre admiration. C'est un grand honneur et une grande fierté pour nous d'être comptés parmi vos étudiants. Veuillez recevoir, cher maître, l'expression de notre infinie gratitude.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIP : Académie Internationale de Pathologie

AMALHEC : Association Malienne de Lutte contre l'Hémophilie et les autres
Coagulopathies

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide Ribonucléique

BPA : Agent by-passant

Ca²⁺ : Calcium

CCP : Concentrés de complexe prothrombinique

CCPa : Concentrés de complexe prothrombinique activé

CHO : ovaires de hamster de Chine

CNTS : Centre National de Transfusion sanguine

COAM : Collège Ouest Africain des médecins

COX : Cyclo-Oxygénase

CRLD : Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose

DAF : Division d'Afrique Francophone

DDAVP : 1-désamino-8-D-arginine vasopressine

DES : Diplôme d'Etude Spécialisé

DFMS : Diplôme de Formation Médicale Spécialisée

DL : Décilitre

DU : Diplôme Universitaire

EGF : Epidermal Growth Factor

FCFA : Franc de la Communauté Financière Africaine

FDA : Food and Drug Agency

FII : Facteur II

FIIa : Facteur II activé

FIX : Facteur IX

FIXa : Facteur IX activé

FMH : Fédération Mondiale de l'Hémophilie

FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FT : Facteur Tissulaire

FV : Facteur V

FVa : Facteur V activé

FVII : Facteur VII

FVIIa : Facteur VII activé

FVIII : Facteur VIII

FVIIIa : Facteur VIII activé

FvW : Facteur von Willebrand

FX : Facteur X

FXa : Facteur X activé

FXIII : Facteur XIII

FXIIIa : Facteur XIII activé

HAVEN :

HIC : Hémorragie Intracrânienne

IBM : International Business Machines

IRM : Imagerie par Résonance Médicale

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis

ITI : Induction de tolérance immune

Kg : Kilogramme

Mg : Milligramme

ml : Millilitre

μmol : Micromole

Nmol : Nanomole

NFS : Numération Formule Sanguine

PBDR : PÈRE BERNARD DE RASILLY

PFC : Plasma Frais Congelé

PLs : Phospholipides

rFVIIa : Facteur VII activé recombinant

SAFHEMA : Société Africaine Francophone d'Hématologie

SFH : Société Française d'Hématologie

SMP : Société Malienne de Pathologie

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SSC : Scientific and Standardization Committee

TCA : Temps de Céphaline + Activateur

TFPI : Inhibitor of the Tissue Factor Pathway

TP : Taux de Prothrombine

TQ : Temps de Quick

UB : Unité de Bethesda

UI : Unité internationale

USTTB : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de
Bamako

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodépression humaine

VIP : Very Important Person

WACP : West African College of Physicians

WFH : World Federation of Hemophilia

Xq28 : Bande située à l'extrémité du bras long du chromosome X

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	2
OBJECTIFS	4
OBJECTIF GENERAL	4
OBJECTIFS SPECIFIQUES	4
1. GÉNÉRALITÉS	6
1.1. DEFINITION	6
1.2. CLASSIFICATION	6
1.3. HISTOIRE.....	7
1.4. ÉPIDEMIOLOGIE	10
1.4.1. Incidences et Prévalence.....	11
1.4.2. Sur le plan économique	12
1.4.3. Mortalité	12
1.5. RAPPEL	13
1.5.1. Physiologie et place du facteur VIII dans la coagulation	13
1.5.2. Physiopathologie	18
1.6. GENETIQUE.....	18
1.6.1. Description du gène de l'hémophilie A et du facteur de coagulation	18
1.6.2. Pathologie moléculaire du gène de l'hémophilie A.....	20
1.7. MODE DE TRANSMISSION	21
1.8. MANIFESTATIONS CLINIQUES	24
1.8.1. Manifestations hémorragiques fréquentes en cas d'hémophilie sévère	25
1.8.1.1. Hémarthroses	25
1.8.1.2. Hématomes	27
1.8.1.3. Hémorragies des cavités naturelles.....	30
1.8.1.4. Hémorragies du système nerveux central	31
1.8.2. Manifestations hémorragiques observées dans l'hémophilie modérée et mineure	33
1.9. DIAGNOSTIC.....	33
1.10. TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE	36
1.10.1. Règles de conduite en milieu médical	36
1.10.2. Buts	36
1.10.3. Moyens	37

1.10.3.1. Traitements adjuvants spécifiques	37
1.10.3.2. Traitement de substitution.....	37
1.10.3.3. Le traitement des complications liées à l'utilisation des facteurs.....	38
1.11. EMICIZUMAB (HEMLIBRA®).....	41
1.11.1. Indication et besoin médical.....	41
1.11.2. Mode d'action.....	44
1.11.3. Posologie et modalités d'administration.....	47
1.11.4. Tolérance	48
1.11.4.1. Effets indésirables.....	48
1.11.4.2. Évènements importants.....	48
2. MÉTHODOLOGIE	52
2.1. LIEU ET CADRE D'ETUDE.....	52
2.1.1. Présentation de l'hôpital du Mali.....	52
2.1.2. Présentation du service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital	53
2.2. TYPE ET PERIODE D'ETUDE	54
2.3. POPULATION D'ETUDE	54
2.3.1. Critères d'inclusion :	54
2.3.2. Critères de non inclusion :.....	54
2.3.3. Échantillon :.....	55
2.4. PROTOCOLE DE TRAITEMENT	55
2.5. METHODE	55
2.5.1. Collecte des données :	55
2.5.2. Saisie et analyse statistique des données :.....	55
2.6. VARIABLES	56
2.7. REVUE DE LA LITTERATURE	56
2.8. DEFINITIONS OPERATIONNELLES.....	56
2.9. ÉTHIQUE ET DEONTOLOGIE :	57
3. RÉSULTATS	59
3.1. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES	59
3.1.1. Age.....	59
3.1.2. Activité socioprofessionnelle	60
3.1.3. Résidence.....	60
3.2. DONNEES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES	61

IMPACT DE L'EMICIZUMAB SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE A
À L'HÔPITAL DU MALI

3.2.1.	Épisodes hémorragiques	61
3.2.2.	Inhibiteurs du FVIII.....	64
3.2.3.	Tolérance	65
3.3.	ÉTUDE ANALYTIQUE	65
4.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	67
4.1.	ASPECTS METHODOLOGIQUES	67
4.2.	LIMITE DE L'ETUDE.....	68
4.3.	PARAMETRES SOCIODEMOGRAPHIQUES	68
4.3.1.	Age.....	68
4.3.2.	Sexe	68
4.3.3.	Activité socio-professionnelle	69
4.3.4.	Résidence.....	69
4.4.	ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES.....	69
4.4.1.	Épisodes hémorragiques	69
4.4.2.	Inhibiteurs du FVIII.....	70
4.4.3.	Tolérance de l'emicizumab	71
	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	73
	CONCLUSION.....	73
	RECOMMANDATIONS	74
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
	FICHE SIGNALÉTIQUE.....	85
	ANNEXES	90
	FICHE D'ENQUÊTE.....	90
	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	94

**LISTE DES TABLEAUX ET
FIGURES**

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ÉVOLUTION DE L'ESPERANCE DE VIE DES HEMOPHILES SEVERES SELON DIFFERENTS REGISTRES, SUR LA POPULATION SUEDOISE, NEERLANDAISE ET FRANÇAISE [23].	10
FIGURE 2 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA CASCADE DE COAGULATION CLASSIQUE [29].	14
FIGURE 3 : PHASE D'INITIATION [32].	16
FIGURE 4 : PHASE D'AMPLIFICATION [32].	17
FIGURE 5 : PHASE DE LA PROPAGATION [32].	17
FIGURE 6 : GENE DU FACTEUR VIII [31].	19
FIGURE 7 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA STRUCTURE DES FACTEURS FVIII ET FVIIIa [31].	20
FIGURE 8 : MODE DE TRANSMISSION DE L'HEMOPHILIE [1].	23
FIGURE 9 : DEVELOPPEMENT D'UNE HEMARTHROSE [49].	25
FIGURE 10 : HEMARTHROSE DU GENOU GAUCHE CHEZ UN ENFANT HEMOPHILE DE 6 ANS [50].	26
FIGURE 11 : FORMATION D'UN HEMATOME [49].	29
FIGURE 12 : LOCALISATIONS DANGEREUSES DES HEMATOMES [49].	30
FIGURE 13 : ARBRE DECISIONNEL D'UNE SUSPICION D'HEMOPHILIE [67].	34
FIGURE 14 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MODE D'ACTION D'EMICIZUMAB [93].	44
FIGURE 15 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MODE D'ACTION DU FVIIIa [93].	45
FIGURE 16 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE.	59
FIGURE 17 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU DEVELOPPEMENT D'INHIBITEUR DU FVIII.	64
FIGURE 18 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA TOLERANCE A L'EMICIZUMAB.	65

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : CLASSIFICATION DU SOUS-COMITE SUR LE FACTEUR VIII ET LE FACTEUR IX DU SSC DE ISTH [6].....	7
TABLEAU II : REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ACTIVITE SOCIOPROFESSIONNELLE.....	60
TABLEAU III : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA RESIDENCE.....	60
TABLEAU IV : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU NOMBRE D'EPISODES HEMORRAGIQUES MENSUELS AVANT LA PROPHYLAXIE PAR EMICIZUMAB.	61
TABLEAU V : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU NOMBRE D'EPISODES HEMORRAGIQUES MENSUELS AU COURS DE LA PROPHYLAXIE PAR EMICIZUMAB.	61
TABLEAU VI : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES EPISODES HEMORRAGIQUES TRAITES ET NON TRAITES AU COURS DE LA PROPHYLAXIE PAR EMICIZUMAB.	62
TABLEAU VII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA FREQUENCE MENSUELLE DES EPISODES HEMORRAGIQUES AVANT ET AU COURS DE LA PROPHYLAXIE PAR EMICIZUMAB.	63
TABLEAU VIII : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES TRANCHES D'AGE ET DE LA FREQUENCE DES HEMORRAGIES AU COURS DE LA PROPHYLAXIE PAR EMICIZUMAB.	65

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'hémophilie est une maladie hémorragique congénitale rare, liée au chromosome X. Elle est caractérisée par un déficit constitutionnel en facteur de coagulation VIII (FVIII) pour l'hémophilie A, ou en facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B. Les déficits en facteur résultent des variantes pathogènes survenant dans les gènes des facteurs VIII et IX de la coagulation, situés sur le chromosome X [1]. Elle est transmise des parents à leurs enfants dans la grande majorité des cas. Cependant, il existe des formes sporadiques dans 30 % des cas, apparaissant dans une famille sans aucune histoire d'hémophilie et aussi des formes acquises.

La transmission se fait de façon récessive, liée au chromosome X. L'expression clinique marquée par des saignements importants et prolongés pour les moindres blessures est plus fréquente chez les sujets de sexe masculin, mais certaines femmes peuvent être symptomatiques [2]. C'est une affection ubiquitaire avec une incidence estimée à environ 17,1 cas sur 10 000 naissances [3]. D'après les estimations de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH), 70 % des hémophiles ne sont pas encore diagnostiqués dans le monde. Du fait du coût élevé des concentrés de facteur, seulement 20 % des hémophiles ont accès au traitement par concentrés de facteur de coagulation dans le monde [4]. Dans cette population de patients non diagnostiqués, 90 % vivent dans les pays à ressources limitées comme le nôtre [5]. A cause de l'absence d'une prise en charge adéquate, la morbidité et la mortalité restent donc élevées en Afrique. Selon les estimations de la FMH pour les plus de 20 millions de maliens, il existerait plus de 3 000 hémophiles. Moins de 10 % de cette population est diagnostiquée à ce jour, c'est dire que 90 % des patients n'ont pas accès à un traitement adéquat.

Le Mali comme beaucoup de pays africains dépend des dons de concentrés de facteur du programme humanitaire de la FMH. Depuis 2019, ce programme met à la disposition du Mali, un anticorps monoclonal pour la prise en charge prophylactique des événements hémorragiques. L'emicizumab est un analogue

du facteur VIII qui s'administre par voie sous-cutanée. Elle est indiquée dans la prophylaxie chez les hémophiles A avec inhibiteurs du FVIII et ceux qui ont fait des accidents hémorragiques graves ou fréquents. Étant une nouvelle molécule, il nous est apparu nécessaire d'évaluer l'impact de cette thérapeutique sur la qualité de vie des hémophiles pris en charge à l'Hôpital du Mali.

OBJECTIFS

Objectif général

- Évaluer l'impact de l'emicizumab sur la qualité de vie des hémophiles pris en charge à l'Hôpital du Mali.

Objectifs spécifiques

- Déterminer l'impact clinique de l'emicizumab à travers l'évaluation de la fréquence des évènements hémorragiques chez les hémophiles A à l'Hôpital du Mali.
- Evaluer l'impact de l'emicizumab sur l'éradication des inhibiteurs du FVIII chez les hémophiles A pris en charge à l'Hôpital du Mali.
- Evaluer la tolérance de l'emicizumab à travers la fréquence des évènements indésirables survenues chez les hémophiles A pris en charge à l'Hôpital du Mali.

GÉNÉRALITÉS

1. GÉNÉRALITÉS

1.1. Définition

Du grec HAIMA (sang) et PHELIA (affection), l'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire rare, à transmission récessive, liée au chromosome X, caractérisée par un déficit quantitatif en FVIII dans le cas de l'hémophilie A ou FIX pour l'hémophilie B.

1.2. Classification

L'hémophilie se manifeste à des degrés plus ou moins importants, en fonction du taux de facteur de coagulation déficitaire. Ces degrés sont associés à des manifestations hémorragiques particulières dans leurs ampleurs, leurs fréquences et leurs localisations.

En clinique, l'hémophilie est classée selon l'activité résiduelle du FVIII mesurée dans le plasma des patients, comparée à celle réalisée sur un plasma sain qui est compris entre 50 et 150 UI/dl [6]. On distingue ainsi :

- L'hémophilie sévère : caractérisée par un déficit profond en facteurs antihémophiliques. Le taux de FVIII ou FIX est inférieur à 1 UI/dl (1 % de l'activité normale). Les premiers accidents sont observés dès que l'enfant commence à marcher. Il s'agit d'ecchymoses multiples, d'hématomes spontanés ou post-traumatiques, d'hémorragies importantes pour des traumatismes même d'aspect banal. Ces hémorragies peuvent être extériorisées ou internes.
- L'hémophilie modérée : le taux de FVIII ou FIX est compris entre 1 et 5 UI/dl (1 à 5 % de l'activité normale). Les accidents hémorragiques débutent plus tardivement et surviennent après les traumatismes. Les accidents spontanés sont rares.
- L'hémophilie mineure : le taux de FVIII ou FIX est compris entre 5 et 45 UI/dl (5 à 45 % de l'activité normale). L'hémorragie survient lors d'un traumatisme majeur ou après une intervention chirurgicale. Le saignement spontané est rare [7].

Tableau I : Classification du sous-comité sur le facteur VIII et le facteur IX
du SSC de ISTH [6].

Classification	Sévère	Modérée	Mineure
FVIII ou FIX (% de la normale)	< 1 %	1 à 5 %	> 5 % à < 40 %
Nombre d'événements hémorragiques par an	24 à 48	4 à 6	Variable
Cause des saignements	Spontanés	Traumatismes mineurs	Traumatismes majeurs ou chirurgie

Cette classification permet généralement de prévenir la survenue des accidents hémorragiques. Cependant, le taux de facteur de coagulation n'est pas toujours corrélé au phénotype clinique, ce qui représente une limite à ce classement basé sur un critère biologique. La sévérité et la fréquence des épisodes hémorragiques peuvent être différentes chez des patients avec le même taux plasmatique de FVIII [8].

1.3. Histoire

Les premières descriptions de cas d'hémophilie remontent à l'Antiquité. Ainsi, dans le Talmud de Babylone, recueil d'écrits hébraïques du II^e siècle avant Jésus-Christ, il est indiqué qu'un bébé mâle peut être exempt de circoncision, si deux de ses frères sont décédés des suites hémorragiques de cette intervention [9].

En 1803, un médecin de Philadelphie, John Conrad Otto constate que sur trois générations d'une même famille, seuls les hommes sont atteints de ces troubles hémorragiques, tandis que les femmes semblent être à l'origine de leur transmission [10]. Le mode de transmission génétique précis de cette pathologie est établi par Nasse en 1820 [11].

C'est en 1828 que l'affinité au saignement finit par obtenir un nom. Le médecin allemand Friedrich Hopff l'appelle dans sa thèse de doctorat soutenu à Zurich dans un premier temps « hémorrhophilie » avant de raccourcir le nom pour « hémophilie » [12].

En 1840 la revue médicale « The Lancet » publie le premier traitement réussi de l'hémophilie chez un garçon de 11 ans dont l'état se stabilise grâce à une transfusion de sang complet après 6 jours de graves complications hémorragiques à la suite d'une intervention chirurgicale [13].

L'hémophilie a été parfois également désignée de « maladie des rois », car la reine Victoria qui a régné sur l'Angleterre de 1837 à 1901 était porteuse du gène de la maladie, et deux de ses filles « conductrices » de la pathologie ont transmis par leur mariage, l'hémophilie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie [14].

En 1892, Franz König décrit pour la première fois le lien entre l'hémophilie et les maladies articulaires [15]. L'arthropathie est la complication de l'hémophilie la plus importante à long terme, 70 à 80 % des épisodes de saignements touchent les articulations [16].

En 1937, deux médecins Patek et Taylor découvrent la possibilité de corriger ce problème de coagulation, en ajoutant une substance dérivée du plasma sanguin, qu'ils appellent alors « globuline anti-hémophilique » [17].

En 1944, Pavlosky de Buenos Aires en Argentine a montré que le sang d'un patient hémophile corrigeait le problème de coagulation chez un deuxième patient hémophile et vice versa, suggérant l'existence de deux hémophilies différentes [18].

Par la suite, Biggs et al établissent en 1952 à Oxford, une entité pathologique différente de l'hémophilie A, qu'ils ont appelé la maladie de Christmas [19]. Avec la reconnaissance de ces deux types d'hémophilies liées au sexe, le terme hémophilie A fut proposé pour la forme la plus courante associée au déficit en

FVIII, et l'hémophilie B consécutive à un déficit en FIX pour le type moins courant [20].

Les prémices de la thérapie moderne destinée à corriger les saignements apparaissent en 1964 avec la découverte du cryoprécipité plasmatique de Judith Graham Poole [21].

La fin du XX^e siècle est marquée par le drame du sang contaminé : les produits sanguins renfermaient des virus hématogènes, comme celui de l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [22]. De nombreux hémophiles ont été infectés. Des mesures de dépistage sont instaurées et des mécanismes avancés d'inactivation virale sont employés. Un autre obstacle était l'insuffisance de la quantité extraite des facteurs antihémophiliques pour couvrir les besoins des patients.

La technologie recombinante permet de créer des produits de facteurs synthétiques. La FDA (Food and Drug Agency) approuve les facteurs recombinants VIII et IX respectivement en 1992 et en 1997 [23].

Depuis, la plupart des enfants nés hémophiles peuvent espérer vivre longtemps, être en bonne santé et mener une vie bien remplie. L'espérance de vie des hémophiles sévères a nettement augmenté (comme le montre le diagramme ci-après) : elle est passée d'une moyenne de 11 ans vers 1900 à environ 63 ans en 1980.

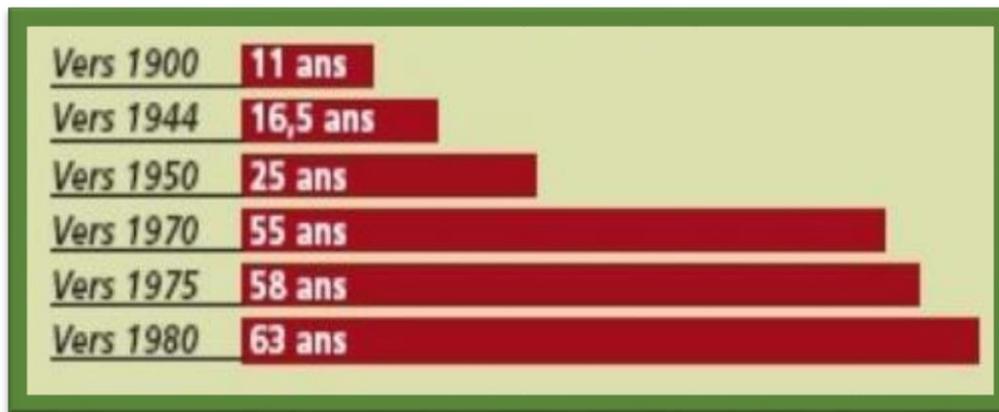


Figure 1 : Évolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères selon différents registres, sur la population Suédoise, Néerlandaise et Française [23].

De nos jours, au XXI^e siècle :

- En 2016 le développement et l'introduction des concentrés de facteurs avec une demi-vie prolongée amènent un changement de paradigme pour l'hémophilie A comme pour l'hémophilie B.
- En 2018 pour la première fois, un traitement sans facteur basé sur un anticorps (Emicizumab) est autorisé, puis indiqué pour tous les patients atteints d'hémophilie A (avec ou sans inhibiteurs du FVIII).
- En 2019 il a été fait état de la première préparation de FVIII qui contourne la demi-vie imposée par le facteur von Willebrand (FvW). Cette révolution est sur le point de se produire et permettrait aux personnes hémophiles de mener une vie au-delà de l'hémophilie.

La thérapie génique encore à l'étape de recherche, suit une approche complètement différente et pourrait représenter une alternative intéressante au traitement à base de facteurs de coagulation.

1.4. Épidémiologie

Grâce à sa fréquence élevée parmi les maladies constitutionnelles de la coagulation avec une tendance croissante, sa répartition géographique cosmopolite, sa mortalité et sa morbidité élevée ainsi que le coût élevé de sa

prise en charge, l'hémophilie est un défi majeur de santé publique du 21^e siècle [3].

1.4.1. Incidences et Prévalence

Sur la base des données figurant dans les registres nationaux de patients les plus fiables disponibles et des sondages mondiaux annuels de la FMH, les meilleures estimations de la prévalence de l'hémophilie indiquent que le nombre escompté d'hommes atteints d'hémophilie dans le monde s'élève à 1 125 000, la majorité n'étant pas diagnostiqués. Environ 418 000 hommes sont des hémophiles sévères [24].

L'hémophilie A est beaucoup plus fréquente que l'hémophilie B. Elle représente 80 à 85 % de tous les cas d'hémophilie tandis que l'hémophilie B représente 15 à 20 % de tous les cas d'hémophilie. La prévalence est estimée à 17,1 cas pour 100 000 hommes pour toutes les formes d'hémophilie A (6,0 cas pour la forme sévère) et à 3,8 cas pour 100 000 hommes pour toutes les formes d'hémophilie B (1,1 cas pour la forme sévère) [24]. La prévalence à la naissance est estimée à 24,6 cas pour 100 000 hommes pour toutes les formes d'hémophilie A (9,5 cas pour la forme sévère) et à 5,0 cas pour 100 000 hommes pour toutes les formes d'hémophilie B (1,5 cas pour la forme sévère) [24].

En Afrique, la prévalence de l'hémophilie est peu connue pour plusieurs raisons : coût élevé de sa prise en charge, nombre insuffisant des spécialistes en hématologie et une insuffisance du plateau technique sur le plan diagnostic [23].

Au Mali, Selon une estimation de la FMH pour les plus de 20 millions d'habitants, il existerait plus de 3 000 hémophiles. A ce jour seulement 229 hémophiles ont été identifiés, soit 17 nouveaux cas/an selon le registre national des coagulopathies et 90 % des malades ne sont pas diagnostiqués. Une étude réalisée en 2018 avait noté 28 enfants hémophiles sur 241 587 enfants consultés, soit une fréquence de 1 pour 10 000 habitants. On notait 21

hémophiles A (75 %) et 7 hémophiles B (25 %), répartis entre la forme sévère (36 %), la forme modérée (25 %) et la forme mineure (39 %) [25].

1.4.2. Sur le plan économique

Le coût de la prise en charge d'un :

- Hémophile A adulte qui fait un accident par mois en France est estimé à 25 000 euros/an soit 16 375 000 FCFA.
- Hémophile A adulte avec une urgence hémorragique vitale utilisera 50 000 Unités ce qui est estimé à 26 000 000 FCFA.
- Le coût de la prise en charge d'une prothèse de genou chez un hémophile A adulte est estimé à 80 000 euros soit 52 400 000 FCFA pour 100 000 Unités.
- Un enfant hémophile A sous prophylaxie classique en France utilisera 100 à 150 000 Unités/an = 80 à 120 000 euros/an, soit 52 400 000 à 78 600 000 FCFA/An.

Sur cette base le coût d'un flacon de 750 UI est estimé à 1 143 450 FCFA et celui d'un flacon de 1 500 UI est estimé à 2 286 900 FCFA. Ces dépenses seront augmentées en cas d'hospitalisation. La prise en charge des hémophiles au Mali se fait exclusivement sur les dons de concentrés de facteurs antihémophiliques grâce au programme humanitaire de la FMH.

1.4.3. Mortalité

Avant l'introduction des facteurs coagulants, l'espérance de vie des hémophiles n'atteignait pas 30 ans. Dès leur apparition dans le début des années 1960, l'espérance de vie s'est rapidement accrue, compromise toutefois par l'infection par le VIH.

Un travail récent mené au Royaume-Uni chez les hémophiles demeurés VIH négatif (plus de 6 000 patients suivis entre 1977 et 1999) retrouve pour les hémophiles sévères une médiane d'espérance de vie de 63 ans, réduite de 15 ans par rapport à celle de la population masculine normale (78 ans) et de 12 ans par rapport à celle des patients atteints d'hémophilie modérée et mineure

(75 ans) [6]. Il apparaît que chez l'hémophile sévère la réduction de l'espérance de vie est surtout liée au syndrome hémorragique alors qu'elle est surtout le fait des affections hépatiques associées chez les hémophiles modérés et mineurs (près de 80 % des hémophiles traités avant 1992 ont été infectés par le virus de l'hépatite C) [26]. Chez l'hémophile sévère sans inhibiteurs du FVIII, il n'y a pas de modification sensible du taux des décès entre les années 1977 et 1999, montrant que même de nos jours les manifestations hémorragiques demeurent graves chez ces patients. Chez l'hémophile avec inhibiteur, les progrès accomplis ces dernières années dans la prise en charge thérapeutique de cette complication ont en revanche significativement réduit le taux des décès [27].

1.5. Rappel

1.5.1. Physiologie et place du facteur VIII dans la coagulation

L'hémostase est un processus physiologique qui permet d'arrêter un saignement suite à une brèche vasculaire. On distingue :

- L'hémostase primaire qui comporte une vasoconstriction locale, l'adhésion plaquettaire et enfin l'agrégation plaquettaire. Elle a pour but d'obturer la brèche par un « thrombus blanc » (clou plaquettaire) [25].
- L'hémostase secondaire également appelée coagulation plasmatique, une cascade enzymatique d'activation de facteurs de coagulation qui a pour but de consolider ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (« thrombus rouge »).
- Enfin, La fibrinolyse qui intervient, au fur et à mesure que le vaisseau lésé se répare, pour limiter l'extension du thrombus, en assurer la résorption complète et finalement perméabiliser le vaisseau.

D'un point de vue pratique, deux voies principales de coagulation plasmatique peuvent être distinguées : la voie extrinsèque qui est initiée par l'exposition du facteur tissulaire (FT), et la voie intrinsèque qui est initiée via l'activation de contact par des surfaces chargées négativement telles que la silice [28].

Les deux voies convergent ainsi vers l'activation du facteur X (FX). Le facteur X activé (FXa), via le complexe prothrombinase (FXa/FVa/PLs/Ca²⁺), hydrolyse et active la prothrombine en thrombine. Finalement, la thrombine transforme le fibrinogène en fibrine et active le FXIII en FXIIIa (aussi appelé transglutaminase). Le FXIIIa va lier de manière covalente les rangées de polymères de fibrine, solidifiant le caillot et formant ainsi un réseau de fibrine stable.

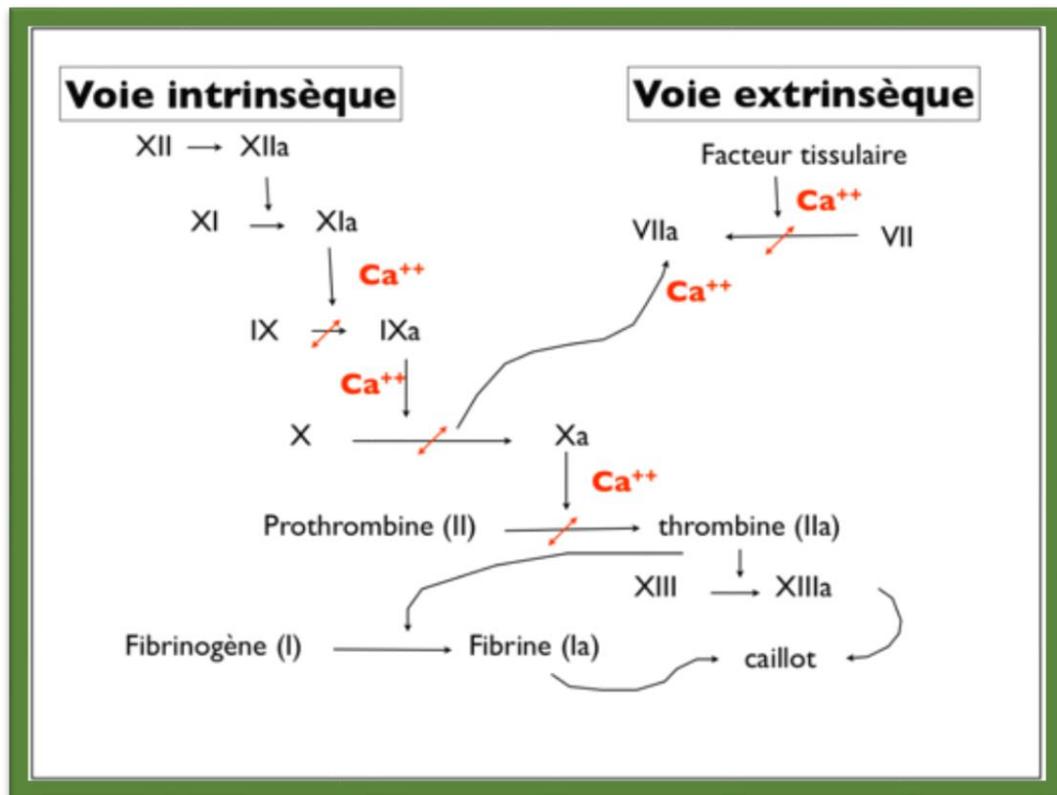


Figure 2 : Représentation schématique de la cascade de coagulation classique [29].

Cependant, l'existence de deux voies séparées l'une de l'autre n'est pas réaliste d'un point de vue biologique. En effet, il a été montré qu'il existe de nombreuses interactions entre ces deux voies [30]. La coagulation met en jeu des protéines plasmatiques (facteurs de la coagulation), des protéines transmembranaires (facteur tissulaire), des ions calcium et des phospholipides. Elle se divise en trois phases : l'initiation, l'amplification et la propagation qui

aboutissent à la formation de thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine, un composant majeur du caillot fibrino-plaquettaire [31].

Le FVIII est l'un des composants clés du processus complexe et intriqué que constitue l'hémostase. L'initiation de la coagulation est déclenchée par une brèche vasculaire, le sang circulant rentre en contact avec le facteur tissulaire (FT) qui est présent au niveau du sous-endothélium. Le FT fixe le FVII et le FVIIa, à l'état de trace dans le sang circulant. On observera alors une activation du FVII en FVIIa en présence du FT. Puis le complexe ténase extrinsèque FT/FVIIa, en présence de phospholipides (PL) et de calcium, active le FX en FXa et le FIX en FIXa. Les phospholipides proviennent des cellules vasculaires lésées et des plaquettes activées. À son tour, le FXa se lie au FVa et génère les premières traces de thrombine (FIIa) par activation de la prothrombine (FII) [32]. À ce stade, la quantité de thrombine générée ne suffit pas pour produire la fibrine nécessaire à la constitution du caillot.

La phase d'amplification peut alors démarrer : la faible quantité de FIIa générée entraîne l'activation et le recrutement de nouvelles plaquettes, l'activation des cofacteurs FV et FVIII, l'activation du FXI en FXIa. Le FIXa généré pendant la phase d'initiation se fixe à la surface des plaquettes où il se lie au FVIII en présence de calcium pour former le complexe ténase intrinsèque activateur du FX qui rejoint la voie de coagulation initiée par le FT. Dans la circulation, le FVIII est transporté par le FvW qui le protège de la dégradation enzymatique. Par la suite, le FXa s'associe au FVa à la surface des plaquettes, c'est le complexe prothrombinase qui transforme d'importantes quantités de FII en FIIa en présence de calcium. On observe alors un pic de FIIa à l'issue de la phase d'amplification. La thrombine est capable d'amplifier la cascade de coagulation et donc sa propre formation. De même, elle active les plaquettes et favorise l'hémostase primaire. Le pic de thrombine provoque la fibrinoformation, c'est-à-dire la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine.

La coagulation possède également un système naturel inhibiteur qui permet sa régulation. L'antithrombine inhibe la thrombine et les facteurs Xa, IXa, XIa, XIIa. La protéine C clive et inactive les facteurs VIII et V en présence de son cofacteur la protéine S. Le TFPI, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire inhibe le facteur VIIa couplé au facteur tissulaire.

Dans le cas de l'hémophilie A, on observe un défaut d'amplification de la génération de thrombine qui se traduit par un allongement du temps de céphaline activé (TCA). Contrairement au caillot d'un individu sain qui est très organisé, dense, chez le patient hémophile A, le caillot est moins organisé, moins dense et plus épais, donc moins solide.

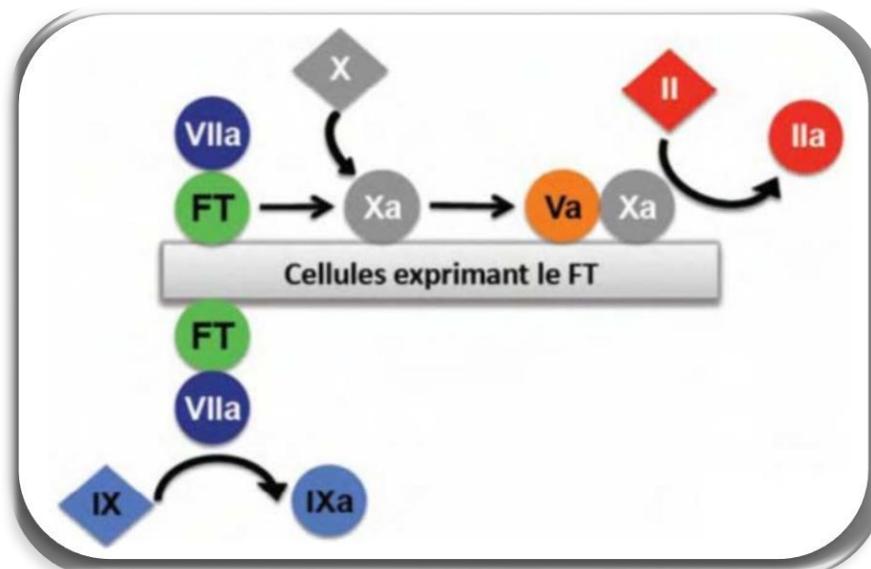


Figure 3 : Phase d'initiation [32].

1.5.2. Physiopathologie

Le syndrome hémorragique est secondaire au déficit du FVIII ou du FIX ; ces facteurs sont indispensables à la coagulation et leur absence ralentit considérablement la quantité de FXa et par conséquent de la thrombine à la surface plaquettaire ce qui est à l'origine du saignement. Ce dernier concerne essentiellement l'articulation (hémarthrose) et le muscle (hématome) [33].

Sur la base des données disponibles, le FT est retrouvé dans de nombreux tissus (épithélium de l'épiderme, des muqueuses, des alvéoles pulmonaires...), mais il est absent du muscle strié et des articulations ; cette absence semble rendre compte du tropisme articulaire et musculaire des hémorragies chez les patients hémophiles. Ainsi, physiologiquement, en l'absence de FT, la voie intrinsèque qui est secondaire devient prédominante au niveau articulaire et musculaire [33]. Il est important de noter que chez l'hémophile, il n'y a pas plus de sang qui s'écoule de la blessure, mais le flux dure plus longtemps et le saignement n'a pas tendance à s'arrêter. En effet, lors du processus de coagulation, les caillots de sang formés ne sont pas solides et ne protègent donc pas la blessure convenablement.

1.6. Génétique

1.6.1. Description du gène de l'hémophilie A et du facteur de coagulation

Le gène codant le FVIII (gène F8) est situé à l'extrémité du bras long du chromosome X, en position Xq28 et s'étend sur 186 kb. Ce gène F8 comprend 26 exons et 25 introns. La transcription donne un ARNm de 9 kb qui code une glycoprotéine de 2332 acides aminés. La sécrétion se fait sous une forme inactive qui ne deviendra active qu'après action de la thrombine dans le plasma sanguin.

Le FVIII est un hétérodimère composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, reliées entre elles par un ion divalent et organisées en domaines.

La chaîne lourde se compose des domaines A1, A2 et d'un domaine B de longueur variable. Ce domaine B est clivé lors de l'activation du FVIII et n'intervient pas dans les fonctions procoagulantes du FVIII. La chaîne légère est composée du domaine C2, C1 et A3 [32]. Lors de son activation par la thrombine, le FVIII est transformé en un hétérotrimère (FVIIIa) A1-A2-A3-C1-C2 qui intervient en tant que cofacteur du FIXa dans le complexe ténase. Le FVIII circule dans le plasma lié au FvW qui le protège d'une action catalytique de la protéine C activée, du FIXa et du FXa. Il a alors une demi-vie d'environ 10 à 16 heures contre 2 heures sous sa forme libre [34].

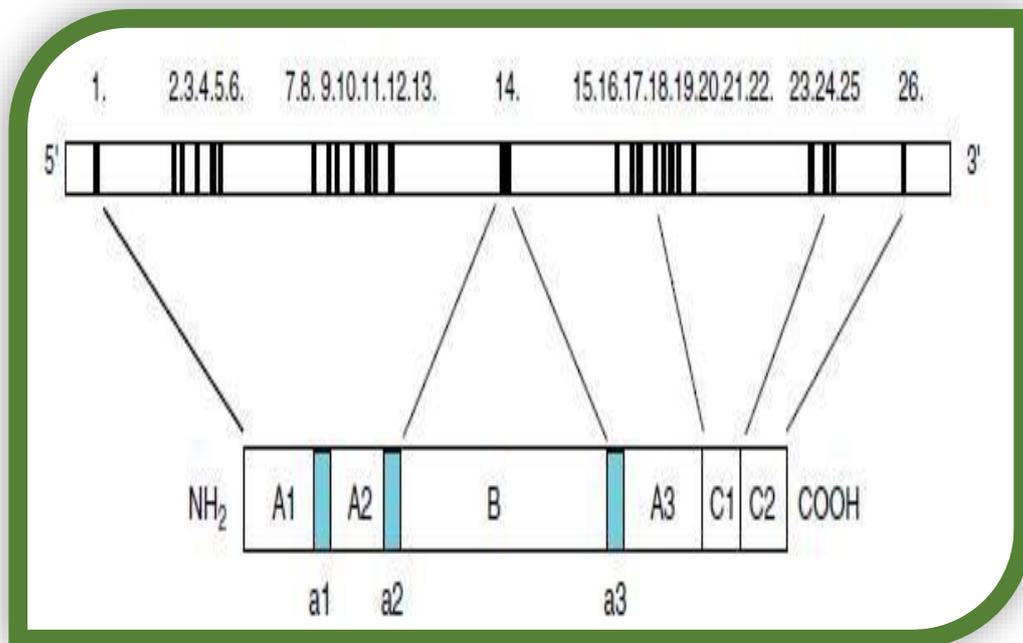


Figure 6 : Gène du facteur VIII [31].

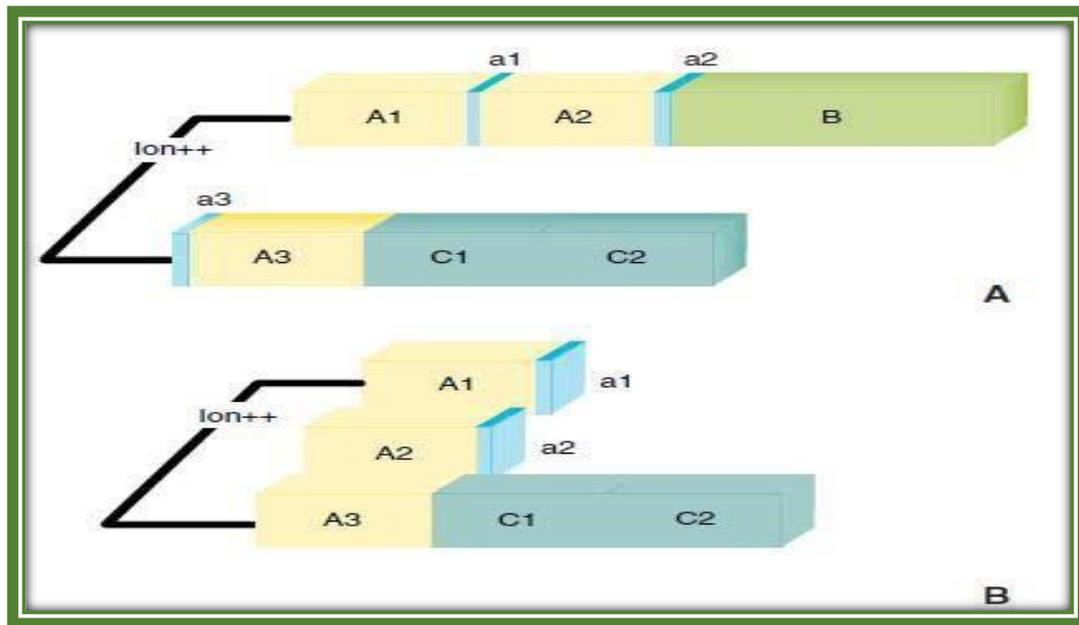


Figure 7 : Représentation schématique de la structure des facteurs FVIII et FVIIIa [31].

1.6.2. Pathologie moléculaire du gène de l'hémophilie A

Les anomalies génétiques à l'origine de l'hémophilie A sont extrêmement variées et participent à l'hétérogénéité phénotypique rencontrée dans cette pathologie [35]. Les anomalies touchant le gène F8 comprennent des mutations ponctuelles, des délétions/insertions de séquences nucléotides ainsi que des réarrangements géniques. Les mutations ponctuelles constituent la plus fréquente anomalie génétique et sont retrouvées chez plus de la moitié de la population hémophile.

Des inversions interrompant le gène F8 au niveau des introns 1 ou 22 résultant de la recombinaison intrachromosomique entre deux séquences homologues sont respectivement responsables de 5 % et 50 % d'une hémophilie A sévère [36]. Cette anomalie génétique avec prédilection chez les hémophiles A sévères, est devenue un facteur prédictif d'apparition d'inhibiteurs du FVIII. La plupart des insertions ainsi que certaines délétions concernent également la sévérité de l'hémophilie : 5 % sont dus à de grands réarrangements tels que des délétions de grande taille. Les mutations ponctuelles, quant à elles, peuvent survenir dans toutes les formes d'hémophilie : 75 % d'entre elles induisent une

mutation faux-sens, 15 % aboutissent à un codon stop et 10 % altèrent ou suppriment les sites d'épissage [37]. Cependant, dans environ 3 % des formes sévères et environ 10 % des formes modérées et mineures, aucune anomalie moléculaire n'est identifiée par les techniques de biologie moléculaire actuellement utilisées en routine [38].

Les bénéfices d'une transplantation hépatique chez un hémophile A sévère ont démontré le rôle majeur du foie dans la production de FVIII (synthèse rénale très limitée). L'ARNm du FVIII a été retrouvé dans d'autres types cellulaires, mais les études actuelles s'accordent à dire que la synthèse principale du FVIII est d'origine hépatique [39,40].

1.7. Mode de transmission

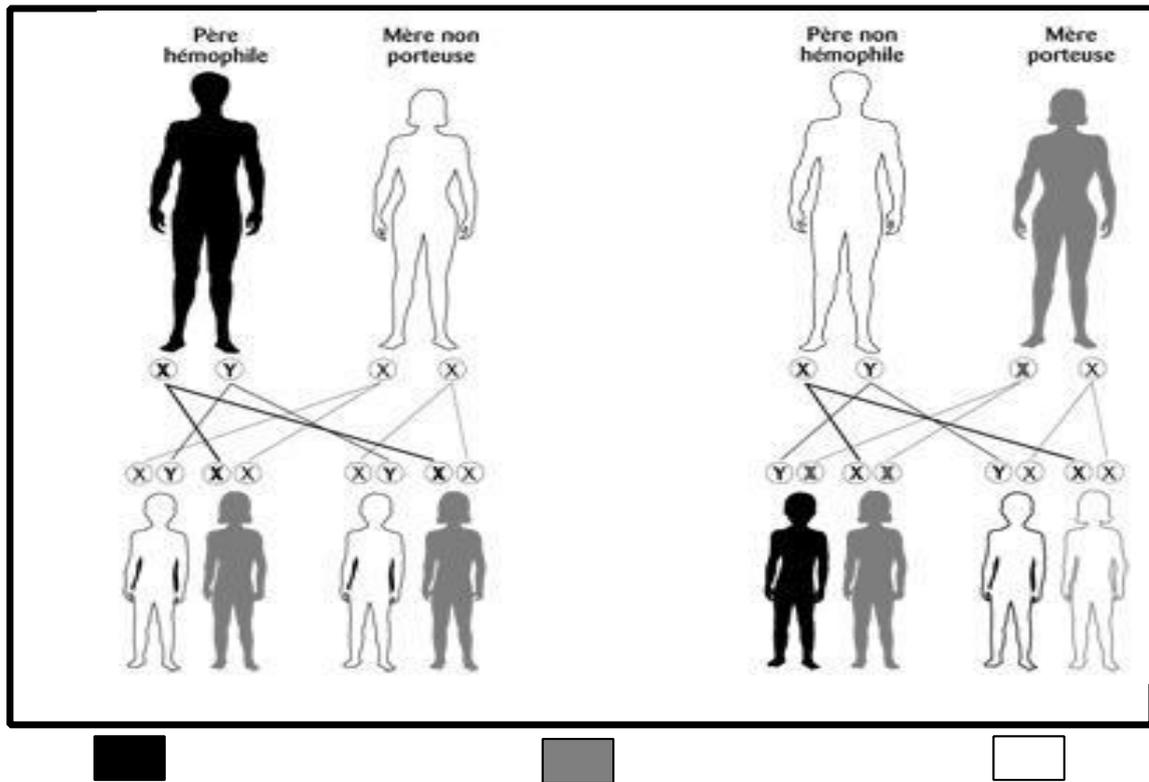
L'hémophilie est une maladie génétique et héréditaire qui se transmet selon le mode récessif lié au chromosome X. Les garçons portent un chromosome Y donné par leur père et un chromosome X donné par leur mère, tandis que les filles reçoivent deux chromosomes X, l'un provenant de leur père et l'autre de leur mère. X et Y sont des chromosomes sexuels, car ils déterminent le sexe de l'enfant. Les gènes du FVIII et du FIX sont portés par l'un des chromosomes sexuels : le chromosome X. Ces gènes peuvent être absents (délétion) ou endommagés (mutation), ce qui provoque l'absence ou le déficit du facteur de la coagulation. Chez les filles, qui ont deux chromosomes X, l'anomalie du gène situé sur un chromosome X est en général compensée complètement ou partiellement par l'autre chromosome X sain. Elles ne seront pas malades, mais conductrices de l'anomalie, qu'elles pourront transmettre à leur descendance. Les garçons ne peuvent pas compenser l'anomalie du gène situé sur le chromosome X, puisqu'il est unique. Ils manifestent donc la maladie.

Dans le cas du père hémophile et de la mère non conductrice, la transmission de l'hémophilie s'effectue par le père. Chez les garçons, il n'y a pas de transmission de l'hémophilie puisqu'ils héritent du chromosome Y du père et du chromosome X de la mère, tous deux sains. Toutefois, les filles seront

porteuses du gène de l'hémophilie situé sur le chromosome X provenant du père et du chromosome X normal provenant de la mère : elles seront dites « conductrices ».

A l'inverse, si le père est non hémophile et la mère conductrice, les garçons ont une probabilité de 50 % d'hériter du gène défectueux situé sur un des chromosomes X provenant de la mère. Leur père leur transmettra le chromosome Y normal et ils seront, en fonction de la transmission de la mère, hémophiles ou non. Concernant les filles, elles ont également une probabilité de 50 % de posséder le gène défectueux sur le chromosome X provenant de leur mère. Elles hériteront dans tous les cas du chromosome X provenant du père, et en fonction de la transmission de la mère, elles seront conductrices ou non.

Pourtant, la notion d'hérédité n'est pas retrouvée chez tous les hémophiles. Dans environ 1/3 des cas, il s'agit d'une mutation spontanée du gène au niveau d'un chromosome X. Cette néo-mutation peut avoir lieu dans l'ovule de la mère ou les spermatozoïdes du père, ou plus tard chez le fœtus lui-même [23].



Sujet atteint d'hémophilie Femme porteuse de la pathologie Sujet sain

Figure 8 : Mode de transmission de l'hémophilie [1].

La plupart des femmes conductrices de la maladie sont asymptomatiques. Il se peut que chez certaines femmes conductrices, les taux de facteurs de coagulation se situent dans les valeurs légères de l'hémophilie, et dans de rares cas dans les valeurs modérées à sévères. Dans ce dernier cas, la femme est alors conductrice à taux bas et donc porteuse symptomatique de l'hémophilie [1]. L'activité résiduelle chez une femme conductrice est généralement aux alentours de 50 % par rapport aux taux de FVIII constatés dans la population saine. Cependant, il arrive que les taux se situent entre 40 et 60 %, par conséquent les femmes conductrices peuvent voir leur condition de vie se dégrader suite à des menstruations importantes (ménorragies) et une carence martiale, en plus d'une augmentation des saignements suite à des traumatismes ou

bien des épisodes chirurgicaux [41]. On distingue ainsi par généalogie, les filles :

- Conductrice obligatoire : Les filles d'un homme atteint d'hémophilie, la mère d'un enfant hémophile avec une histoire familiale évocatrice ou la mère d'au moins deux garçons hémophiles (non jumeaux homozygotes) [34].
- Conductrice potentielle : La fille d'une conductrice, la sœur d'un hémophile, la nièce d'un hémophile ou la mère d'un enfant hémophile sans histoire familiale évocatrice [34].

Cette distinction est importante pour le diagnostic du statut de porteuse de la maladie, établi notamment pour les couples désireux d'enfants lors d'antécédents familiaux d'hémophilie [1].

Exceptionnellement, les femmes peuvent être atteintes d'hémophilie, les causes pouvant en être :

- Les filles "double hétérozygotes" pour l'hémophilie nées de père hémophile et de mère conductrice [42,43] ;
- Une lyonisation extrême inactivant la majorité des chromosomes porteurs du gène [44] ;
- Un syndrome de Turner (X0) [45] ;
- Une translocation X-autosome ;
- Une disomie maternelle du X¹, on a alors un zygote avec 2 X identiques maternelles à condition que le X du spermatozoïde ayant participé à la fécondation ait été éliminé [46].

1.8. Manifestations cliniques

L'hémophilie se manifeste par des épisodes hémorragiques liés à un traumatisme, un geste chirurgical ou invasif, ou d'apparition spontanée sans cause apparente. Ils atteignent de préférence les muscles et les articulations,

¹ Anomalie de disjonction du chromosome X au cours de la deuxième division de méiose aboutissant à la présence chez le zygote de deux chromosomes X maternels.

mais peuvent également se produire dans les tissus sous-cutanés, les parties molles, les viscères et engendrer des hémorragies internes, ou extériorisées (digestives, urinaires), des compressions vasculonerveuses et viscérales [47].

1.8.1. Manifestations hémorragiques fréquentes en cas d'hémophilie sévère

1.8.1.1. Hémarthroses

Les saignements intra-articulaires (hémarthroses) sont observés dans 80 à 90 % des cas. Elles apparaissent chez l'enfant dès l'âge de l'apprentissage de la marche, le plus souvent avant l'âge de 2 ans et se répètent jusqu'à l'âge adulte. Les hémarthroses touchent préférentiellement les articulations soumises à des pressions importantes (chevilles, genoux, hanches) ou peu protégées (poignets, coudes) [48].

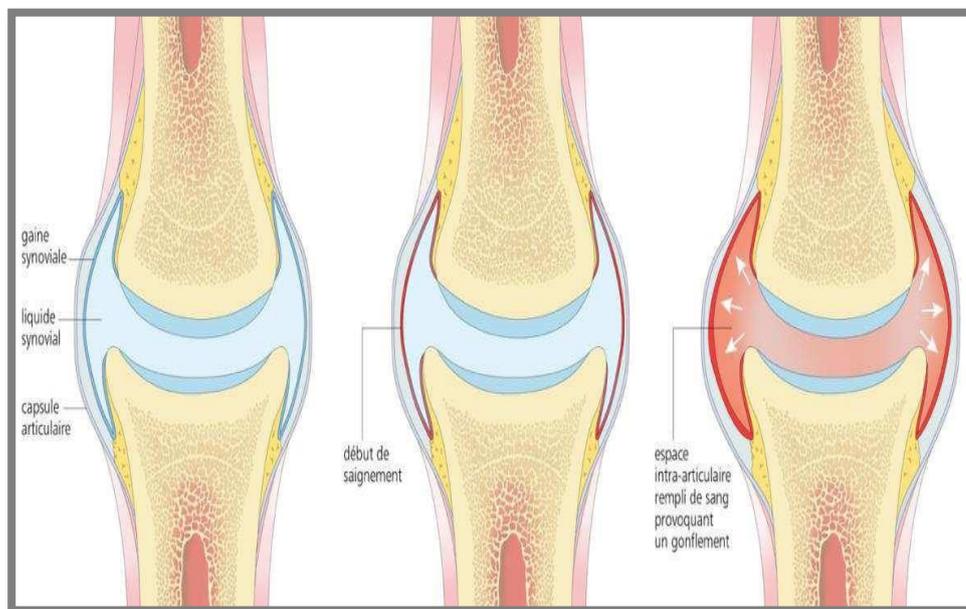


Figure 9 : Développement d'une hémarthrose [49].



Figure 10 : hémarthrose du genou gauche chez un enfant hémophile de 6 ans [50].

L'hémarthrose débute par une sensation de gêne et de limitation modérée de l'amplitude fonctionnelle. En l'absence de traitement le tableau se complète en quelques heures par une douleur vive voire intolérable, un gonflement de l'articulation, une chaleur cutanée et une impotence fonctionnelle plus ou moins totale. À l'examen l'articulation est tuméfiée, liquidienne ; sa mobilisation est réduite avec attitude antalgique en flessum². Sous l'effet du traitement l'amélioration des signes est rapide mais l'hémarthrose peut facilement récidiver in situ. En effet, les hémarthroses ont tendance à récidiver au niveau d'une même articulation appelée « articulation cible » [37]. Si plusieurs hémarthroses surviennent consécutivement au sein de la même articulation la récupération devient de moins en moins complète entre deux épisodes. Le risque est alors grand que des modifications articulaires irréversibles apparaissent peu à peu (synovite chronique, destruction du cartilage) créant au stade ultime l'arthropathie hémophilique [7].

² Enraidissement de l'articulation en flexion

Cette complication concerne principalement les hémophiles sévères ou modérés. L'arthropathie hémophilique est responsable de douleurs chroniques, de déformations articulaires et d'atrophie musculaire, réelle source d'handicap locomoteur [37].

Les dépôts répétés d'hémosidérine sur la membrane synoviale induisent une prolifération cellulaire et des phénomènes de néo-vascularisation qui expliquent les saignements de plus en plus répétés. Il apparaît ensuite une érosion de l'os sous chondral et des remaniements importants des extrémités osseuses (déminéralisation épiphysaire, pincement de l'interligne, irrégularité des surfaces). Le handicap fonctionnel est alors important.

La prévention de l'arthropathie hémophilique représente un enjeu essentiel dans la prise en charge de l'hémophilie sévère. Pour cela, toutes les hémarthroses sont traitées le plus rapidement possible et des traitements prophylactiques sont mis en place de l'enfance à l'adolescence et parfois continués chez l'adulte. Cette complication concerne aujourd'hui essentiellement les patients plus âgés qui n'ont pas bénéficié enfant de cette prophylaxie [37].

En cas d'hémarthrose constituée, la ponction n'est généralement pas faite en première intention sauf en cas de non réponse au traitement substitutif, de douleur non contrôlée par les antalgiques et d'un risque d'atteinte cutanée ou neuro-vasculaire. Dans le cas des hémarthroses de hanche la pression intra-articulaire peut augmenter le risque de nécrose de la tête fémorale même si cette complication apparaît assez rare [51].

1.8.1.2. Hématomes

La prise en charge des hématomes doit être effectuée dans les plus brefs délais avec un traitement adapté afin de limiter le risque de complication.

Les hématomes superficiels sont localisés aux espaces cellulaires sous-cutanés en particulier des parois thoracique, abdominale, lombaire. La simple pression

provoque l'apparition de ces hématomes. Chez l'enfant, ceci ne doit pas être confondu avec les manifestations de maltraitance.

Les hématomes profonds sont en général musculaires faisant suite ou non à un traumatisme reconnu, entraînant douleurs et œdème. Les muscles fléchisseurs (quadriceps, psoas...) sont plus souvent concernés que les muscles extenseurs [52]. Très volumineux, ils sont associés à une anémie aiguë, un œdème qui pour certaines localisations des membres peut entraîner des compressions vasculaires ou neurologiques (syndrome des loges) avec douleurs et paresthésies en cas de lésion du plexus brachial (creux axillaire), du nerf médian ou cubital (loge antérieure de l'avant-bras), du nerf sciatique (hématomes de la fesse ou du creux poplité). Certains de ces hématomes peuvent faire suite à des ponctions veineuses ou artérielles inappropriées. En cas de pâleur et de refroidissement des extrémités, un geste de fasciotomie peut se révéler nécessaire sous couvert d'une substitution intensive. L'hématome du psoas est une manifestation classique. Il survient après un traumatisme minime et se traduit par des douleurs abdominales, un flessum de la hanche, des cruralgies par atteinte du nerf fémoral. Si l'hématome est à droite il peut ainsi simuler une crise appendiculaire. Par ailleurs, il peut parfois être difficile de distinguer devant une douleur de l'aîne, une hémarthrose de la hanche et un hématome du psoas. La rotation de la hanche est possible et non douloureuse en cas d'hématome de psoas. En cas de doute, l'échographie permet en général de faire la différence [51]. Traités insuffisamment, ces hématomes peuvent se compliquer secondairement chez 1 à 2 % des patients de pseudotumeurs hémophiliques, masses fibreuses adhérant aux structures osseuses environnantes dont le traitement est particulièrement complexe [53]. Exceptionnellement, ces pseudotumeurs peuvent se rompre créant une hémorragie massive. Des traumatismes abdominaux parfois discrets sont susceptibles de créer des atteintes viscérales de la rate, du foie, des reins, du pancréas, de la paroi intestinale ; il peut se constituer une hémorragie

sous capsulaire évoluant ensuite vers une hémorragie intrapéritonéale plus importante. Le traitement substitutif précoce et intensif permet en général d'éviter la chirurgie [54]. L'existence d'une douleur abdominale chez l'hémophile est toujours suspecte même en l'absence de traumatisme abdominal clairement identifié [55]. L'échographie et le scanner permettent d'établir le diagnostic. On se méfiera aussi des tableaux occlusifs ou sub-occlusifs qui peuvent être le fait d'hématomes intra-muraux de la paroi de l'intestin grêle et cèdent uniquement après la mise en place du traitement substitutif.

Les hématomes de la bouche, de la langue, du plancher buccal, péri laryngés ou rétro pharyngés peuvent rapidement créer des troubles de la déglutition et une obstruction des voies respiratoire [56]. Très compressifs, ils peuvent nécessiter une corticothérapie (1mg/kg/j) en plus du traitement substitutif. Ces hématomes peuvent faire suite à des extractions dentaires traumatiques ou des manœuvres d'intubation insuffisamment couvertes. D'autres hématomes peuvent entraîner de lourdes conséquences tels que les hématomes péri-rachidiens (paraplégie), hématomes périorbitaires (cécité) et les hématomes intracérébraux.

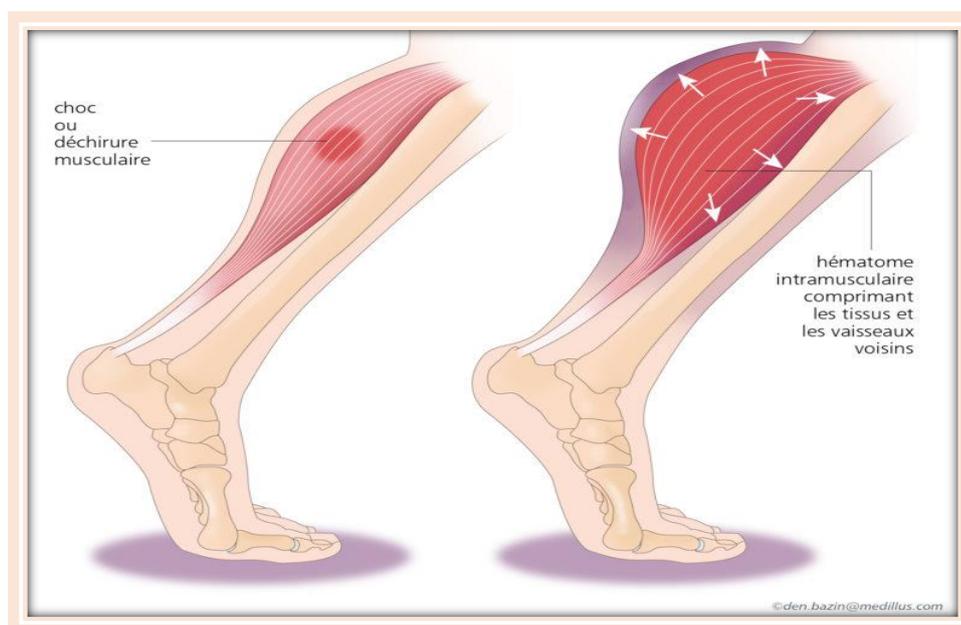


Figure 11 : Formation d'un hématome [49].

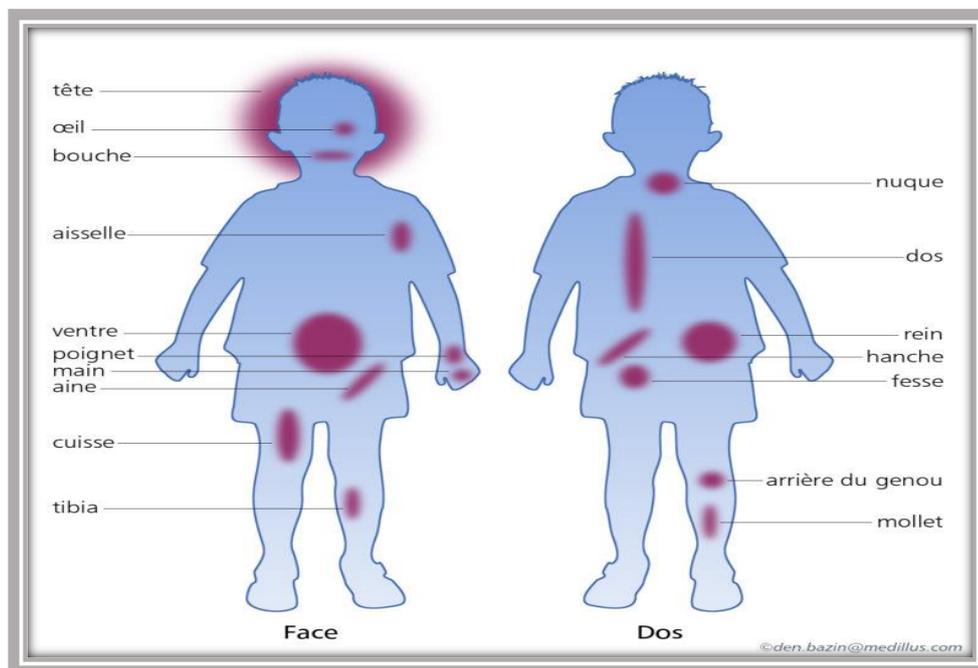


Figure 12 : Localisations dangereuses des hématomes [49].

1.8.1.3. Hémorragies des cavités naturelles

- **Les hématuries** sont fréquentes chez l'hémophile, spontanées et récidivantes, parfois associées à des coliques néphrétiques par migration d'un caillot dans les voies urinaires. Les causes habituelles (infection urinaire, lithiase rénale, polypose vésicale ou lésion de l'arbre urinaire) sont systématiquement recherchées mais souvent aucune cause particulière n'est retrouvée et les hématuries disparaissent parfois spontanément en quelques jours. En cas de persistance ou de récurrence, un bilan fonctionnel rénal est nécessaire.
- **Les hémorragies buccales** sont communes chez le jeune enfant et constituent très fréquemment un des premiers motifs de traitement : hémorragies du frein de la langue ou de la lèvre supérieure, plaie de muqueuse, morsure de langue. En l'absence de traitement, l'hémorragie peut entraîner une anémie parfois sévère [57].
- **Les hémorragies digestives hautes** responsables d'hématémèse ou de melæna sont de 5 à 10 fois plus fréquentes chez les patients hémophiles, comparés à une population non hémophile non exposée aux

anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [58]. Le risque augmente en cas de prise d'AINS (même pour une période < 1 mois), souvent utilisés en cas d'arthropathie. Le risque augmente également en fonction de l'âge, en cas de décompensation hépatique et de façon non significative selon la sérologie à *Helicobacter Pylori* [58]. Les causes les plus fréquentes d'hémorragies sont les ulcères duodénaux, les gastrites et les varices œsophagiennes. Un syndrome de Mallory-Weiss est également souvent retrouvé [59]. Il peut aussi exister des hémorragies digestives plus basses entraînant un melæna massif. Ces saignements peuvent être liés à des formations tælangiectasiques ou des ruptures de malformations artério-veineuses. Ce type de manifestations est toutefois beaucoup plus fréquent dans la Maladie de Willebrand, en particulier de type 2 [60].

1.8.1.4. Hémorragies du système nerveux central

Le risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) est 20 à 50 fois plus élevé chez le patient hémophile par rapport à la population normale [61]. Dans l'analyse des causes de décès faite au Royaume-Uni le risque de décès par HIC est multiplié par 39 chez l'hémophile sévère et par 9 chez l'hémophile modéré ou mineur. Si l'on restreint l'analyse de la population aux enfants de moins de 5 ans ce risque est multiplié par plus de 1 500 [62]. La mortalité par HIC a décru progressivement de 70 % avant les années 1960 jusqu'à 20-30 % dans les années 1970-1980 mais elle demeure à ce taux (environ 20 %) dans les études les plus récentes [61]. En outre les survivants présentent un risque majeur de séquelles puisque celles-ci sont observées dans près de 75 % des cas [63]. Les HIC constituent donc l'accident hémorragique le plus grave de l'hémophilie. La fréquence des HIC néonatales a été longtemps sous-estimée, sans doute du fait de la mauvaise prise en compte des nombres de décès et de l'absence de diagnostic d'hémophilie posé dans ces circonstances. D'après les études les plus récentes, on peut estimer que 3 à 4 % des nouveau-nés hémophiles développent une HIC en période néonatale [61]. Le risque hémorragique

(HIC et/ou céphalématome) est majoré par les manœuvres instrumentales d'extraction (forceps, ventouse) à éviter chez les femmes dont les antécédents d'hémophilie sont connus. La difficulté est que ces antécédents sont inconnus à la naissance dans près de la moitié des cas soit parce que le nouveau-né est authentiquement le premier hémophile de la famille soit par méconnaissance des antécédents familiaux [61,63]. En dehors de la période néonatale, les HIC peuvent survenir à tout âge. Dans une étude rétrospective française portant sur la période 1991-2001 (106 patients, 123 épisodes d'HIC) plus de la moitié des patients sont des sujets de plus de 50 ans [64]. Il faut souligner que dans cette série, le tiers des patients ne sont pas atteints de formes sévères mais de formes modérées ou mineures. Si la notion d'un traumatisme céphalique est retrouvée dans la grande majorité des cas chez l'enfant, près de 70 % des cas d'HIC survenant chez l'adulte de > 50 ans sont spontanés. Chez l'adulte il existe un facteur de risque retrouvé dans la moitié des cas : un épisode antérieur d'HIC (25 %), une thrombopénie < 100 000/mm³ (13 %), une hypertension (12 %), une épilepsie (9 %), un traitement concomitant par anti-protéases ou AINS (5 %), une malformation vasculaire (3 %). Les hémorragies sont le plus souvent intra parenchymateuses ou sous durales, plus rarement sous arachnoïdiennes ou épidurales [61,64]. De façon non exceptionnelle, il peut y avoir plusieurs sites hémorragiques.

Chez le jeune enfant, les signes d'appel les plus fréquents sont l'apathie, les troubles du comportement, les vomissements, le coma, la pâleur. Ces signes apparaissent entre 1 et 6 jours après la naissance en cas d'hémophilie sévère [61]. La symptomatologie se complète par des troubles moteurs, des troubles neuro-végétatifs, l'augmentation du périmètre crânien, des convulsions. Au-delà de l'âge de 2 ans, les signes d'appel les plus fréquents sont les céphalées, le coma, les vomissements complétés par les troubles moteurs et neuro-végétatifs, les convulsions, l'aphasie. Dans la série française, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est supérieur à 24 heures dans

environ 30 % des cas, conduisant à des retards de prise en charge thérapeutique [64]. L'HIC est identifiée au scanner dans la très grande majorité des cas, plus rarement l'IRM. Chez le nouveau-né, ces explorations sont souvent précédées par une échographie transfontanellaire, mais celle-ci ne permet pas d'identifier tous les cas d'HIC. En cas d'hémorragie néonatale, les conséquences peuvent être plus lointaines et ne se traduire qu'au moment de la vie scolaire par des difficultés motrices, visuelles ou d'apprentissage [65]. Les hématomes périmédullaires peuvent entraîner un phénomène de compression médullaire irréversible. Le traitement substitutif intensif et prolonger peut permettre d'éviter la chirurgie (laminectomie) [66].

1.8.2. Manifestations hémorragiques observées dans l'hémophilie modérée et mineure

Les hémophilies modérées et mineures se caractérisent par une moindre fréquence des manifestations hémorragiques à type d'hémarthroses et d'hématomes proportionnée à l'importance du déficit.

Il peut néanmoins exister de grandes variétés de situation chez ces patients.

Le risque d'hémorragies post-traumatiques demeure toutefois bien réel chez ces malades. Lorsque le contexte familial n'est pas connu, ce sont les hémorragies postopératoires qui peuvent constituer la circonstance diagnostique (risque majeur en cas de certaines interventions type amygdalectomie).

1.9. Diagnostic

Des hémorragies provoquées par un traumatisme minime ou modéré, ou de survenue retardée par rapport à sa cause, ainsi que des saignements articulaires chez le garçon sont des caractères évocateurs des hémorragies de l'hémophilie. L'hémophilie sévère est diagnostiquée de façon précoce étant donné que les hémarthroses surviennent à l'acquisition de la marche. Quant aux formes légères à modérées, elles peuvent être diagnostiquées plus tard à l'occasion d'un traumatisme important ou d'une chirurgie.

Dans un contexte clinique significatif, un bilan de première intention est instauré afin d'explorer la numération formule sanguine (NFS), le temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activé (TCA). Un allongement isolé du TCA associé à un TQ normal doit faire suspecter une hémophilie [67].

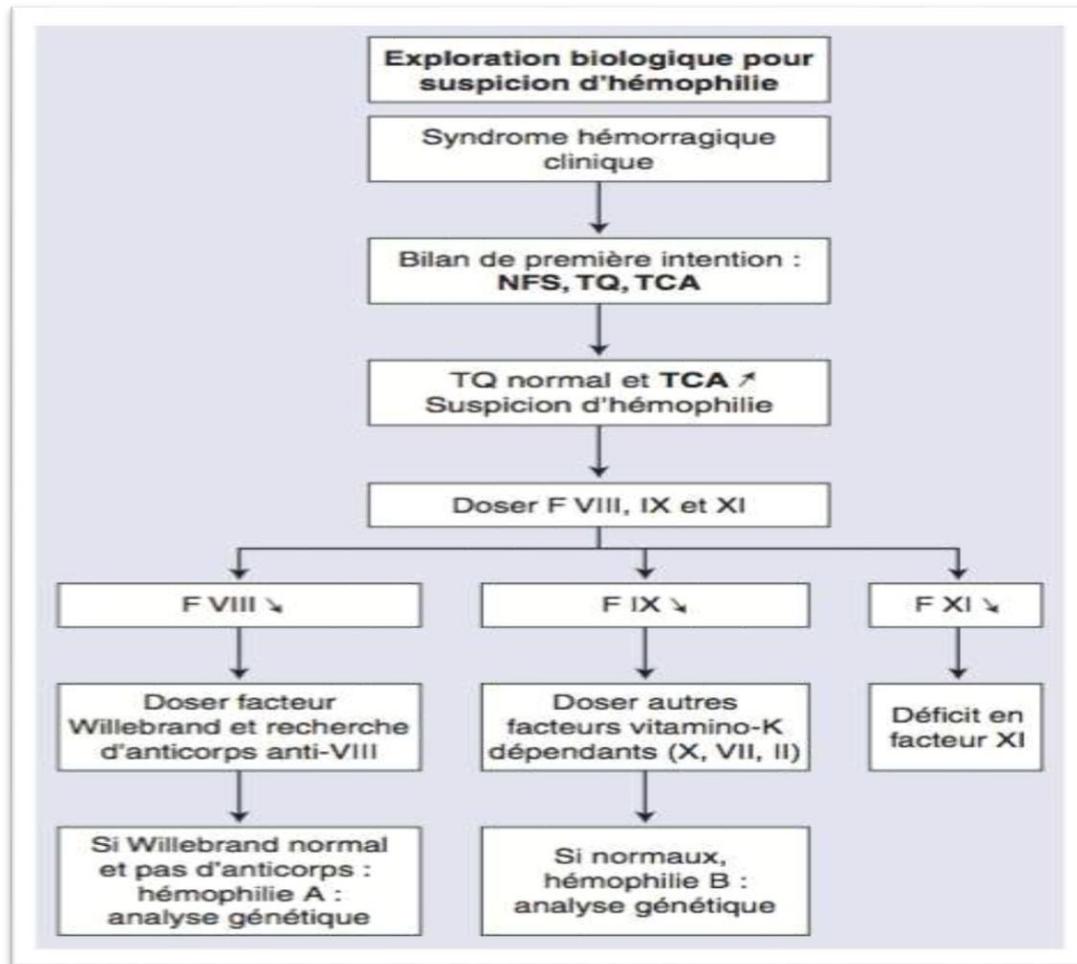


Figure 13 : Arbre décisionnel d'une suspicion d'hémophilie [67].

Afin de confirmer le diagnostic préétabli, l'exploration biologique nécessite le dosage des facteurs de la coagulation FVIII, FIX et FXI, responsables d'un allongement isolé du TCA. En pratique courante, c'est par une méthode chronométrique que l'activité coagulante du FVIII est évaluée. Elle consiste en une mesure du temps de coagulation d'un mélange à volume égal du plasma du malade dilué au 1/10ème et du réactif déficient en FVIII. Les valeurs de

référence chez l'enfant et l'adulte sont de 50 à 150 %, sachant que 100 % correspond à 1 UI/ml [37].

A ce stade, un taux de FVIII ou de FIX inférieur à la normale ne suffit pas à confirmer l'hypothèse d'une hémophilie de type A ou B. Un diagnostic différentiel sera alors primordial afin de préciser l'origine du déficit en FVIII ou FIX. Si le déficit concerne le FIX et que le taux des autres facteurs vitamino-K dépendants (X, VII et II) est normal, c'est une hémophilie B. Si le taux des facteurs X, VII et II est abaissé, c'est probablement une hypovitaminose K. Les principales causes d'une diminution du taux de FVIII sont constitutionnelles pour l'hémophilie A congénitale et la maladie de Willebrand mais acquises pour l'hémophilie A acquise. La maladie de Willebrand présente un tableau d'hémorragies cutanéomuqueuses, un allongement du temps de saignement (TS) et une diminution de l'activité du FvW. L'hémophilie acquise, quant à elle, est liée à un déficit en FVIII d'apparition brutale causé par des autoanticorps inhibiteurs dirigés contre le FVIII. Ces anticorps sont le plus souvent associés à une pathologie auto-immune (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde, etc.). Contrairement à l'hémophilie A congénitale, il n'y a pas de correction de l'allongement du TCA du plasma du malade avec du plasma sain dans l'hémophilie acquise [37].

Un diagnostic anténatal peut également être effectué lorsque la mutation génétique est connue dans la famille ou s'il y a une suspicion d'hémophilie sévère. Il consiste en une ponction de trophoblastes entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée (SA) ou une amniocentèse à partir de 15 SA [37].

Le statut de femme conductrice d'hémophilie A est uniquement déterminé par la recherche de l'anomalie moléculaire identifiée dans l'entourage familial, puisque la plupart d'entre elles présente un taux de FVIII normal. Etant donné le risque de transmission à la descendance, il est impératif d'identifier les conductrices afin d'organiser une prise en charge adaptée en cas de grossesse [1].

C'est une maladie peu connue du public malien et même souvent des professionnels de santé. Mais depuis 2012 la prise en charge de l'hémophilie a connu une véritable évolution au Mali avec la création de l'Association Malienne de Lutte contre l'Hémophilie et les autres Coagulopathies (AMALHEC) et sa reconnaissance par la FMH en 2014. Le diagnostic est maintenant accessible dans certains laboratoires publics et privés. De même avec l'appui de la FMH, la quasi-totalité des malades diagnostiqués bénéficient d'un traitement avec des facteurs anti hémophiliques.

1.10. Traitements et prise en charge

1.10.1. Règles de conduite en milieu médical

Elles sont nombreuses [68] :

- Interdiction des injections intramusculaires ;
- Les médicaments qui affectent la fonction plaquettaire, notamment l'acide acétylsalicylique et les AINS, à l'exception de certains inhibiteurs COX-2, sont déconseillés ;
- Interdiction de prise de la température rectale ;
- Eviction des voies d'abord veineuses centrales, sous-clavières ou fémorales, la voie veineuse périphérique doit être privilégiée ;
- Interdiction des gestes invasifs sans couverture substitutive et sans compression locale ;
- Eviction d'une anesthésie tronculaire en chirurgie dentaire ;
- Eviction d'une immobilisation prolongée (≥ 3 jours) en cas de traumatisme sans lésions osseuses ;
- Vaccination contre l'hépatite B dès le diagnostic.

1.10.2. Buts

- Apporter le facteur déficitaire ;
- Normaliser la coagulation (pendant un temps donné) ;
- Prévenir ou arrêter le saignement et les lésions articulaires [69] ;
- Améliorer la qualité de vie.

1.10.3. Moyens

1.10.3.1. Traitements adjuvants spécifiques

Quelques situations particulières justifient des traitements adjuvants spécifiques :

- Les hémarthroses seront ponctionnées si besoin, immobilisées le plus brièvement possible, puis rééduquées.
- Les hématomes volumineux pourront nécessiter une corticothérapie.
- Les hématuries imposent un repos strict et une diurèse importante. Le traitement substitutif, souvent peu efficace, n'est jamais utilisé en première intention. Les antifibrinolytiques sont contre-indiqués du fait du risque de colique néphrétique.
- Utilisation de la Desmopressine : La 8-déamino-D-arginine vasopressine ou DDAVP (Minirin®), n'est efficace que s'il existe une synthèse même minime de FVIII et de FvW [70].

1.10.3.2. Traitement de substitution

La prise en charge de l'hémophilie est meilleure dans des centres de soins intégrés. Il s'agit d'un déficit héréditaire en FVIII ou FIX, un traitement substitutif d'origine plasmatisque ou recombinant, à la demande ou en prophylaxie permettra de compenser ce déficit. Le traitement à la demande a pour but de réduire l'hémorragie et de la stopper, alors que la prophylaxie a maintenant pour but de permettre aux personnes hémophiles de rester actifs et de participer plus pleinement aux activités de la vie quotidienne. L'objectif est d'accroître les taux de facteurs de coagulation et de les maintenir en permanence à au moins 1 %. On distingue 3 types de traitements préventifs : primaire, secondaire et tertiaire.

Le traitement primaire consiste à administrer le concentré de facteur anti-hémophilique de façon continue et régulière avant la deuxième hémorragie des grosses articulations et avant l'âge de trois ans. Le traitement secondaire consiste à administrer le concentré de facteur anti-hémophilique de façon

continue et régulière après au moins deux hémorragies des grosses articulations et avant l'apparition d'une maladie articulaire. Le traitement tertiaire consiste à administrer le concentré de facteur anti-hémophilique de façon continue et régulière après l'apparition d'une maladie articulaire en vue de prévenir d'autres lésions.

1.10.3.3. Le traitement des complications liées à l'utilisation des facteurs

Le risque infectieux qui aujourd'hui est presque maîtrisé grâce à l'amélioration de la technique de fabrication en matière de sécurité par rapport aux virus à enveloppe lipidique, tels que le VIH, le VHC et le VHB.

Quant à la seconde, il s'agit d'une allo-immunisation autrement formation d'un inhibiteur pouvant survenir au cours du traitement à l'égard de l'un des deux facteurs. Elle concerne 20 à 30 % des hémophiles A sévères et d'environ 5 à 10 % des hémophiles modérés ou mineurs [71]. Dans le cas de l'hémophilie A sévère, l'âge médian de formation d'un inhibiteur du FVIII est de trois ans ou moins dans les pays développés. Dans les cas de l'hémophilie A modérée/légère, il avoisine les 30 ans, et est souvent observé en parallèle avec une exposition intense au FVIII, lequel est administré lors d'interventions chirurgicales [72,73]. Ces anticorps apparaissent généralement après 15 à 20 jours cumulés d'exposition au FVIII [74,75]. Les inhibiteurs sont beaucoup moins fréquents dans le cas de l'hémophilie B, survenant chez moins de 5 % des personnes atteintes [76].

En l'absence d'inhibiteur, chaque unité de FVIII par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de FVIII plasmatique à environ 2 UI/dl [77]. La demi-vie du FVIII est environ de 8 à 12 heures. La dose est calculée en multipliant le poids du patient en kilogramme par la hausse du taux de facteur en UI/dl souhaité, multiplié par 0,5. Pour les autres doses, il faut idéalement se baser sur la demi-vie du FVIII et sur la récupération d'un patient pour un produit donné. Le taux de facteurs du patient

doit être mesuré 15 minutes après l'injection pour vérifier la dose calculée dans les 2 cas [54].

En cas d'existence d'inhibiteur, principal effet indésirable des traitements antihémophiliques, des stratégies thérapeutiques particulières seront mise en œuvre. Il faut suspecter la présence d'un nouvel inhibiteur chez les patients qui n'arrivent pas à répondre cliniquement aux facteurs de coagulation, notamment s'ils étaient auparavant réceptifs. Dans ce cas, la récupération et la demi-vie du facteur de coagulation injecté prévues diminuent considérablement. La confirmation de la présence d'un inhibiteur et la quantification du titre s'effectue en laboratoire, de préférence au moyen de la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen [78,79]. Le titre de l'inhibiteur est estimé en unités Bethesda (UB), 1 UB correspondant à la dilution du plasma testé capable de neutraliser 50 % de l'activité pro-coagulante du FVIII d'un plasma normal. Le seuil de positivité est fixé à 0,6 UB. Un inhibiteur de type faible répondeur se caractérise par un taux d'inhibiteur qui est constamment < 5 UB/ml, alors qu'un inhibiteur de type fort répondeur se définit par un taux ≥ 5 UB/ml. Les inhibiteurs de type fort répondeur ont tendance à être persistants. En l'absence de traitement pendant une longue période, les taux des titres peuvent chuter ou même devenir indétectables, mais il se produira une réponse anamnestic persistante au bout de trois à cinq jours lorsque les patients sont réexposés aux produits à base de facteurs appropriés.

Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur, des données de réaction clinique au produit, du site et de la nature du saignement [80,81]. Les hémophiles ayant un inhibiteur de type faible répondeur peuvent être traités avec un facteur de remplacement adéquat, à une dose beaucoup plus forte, si possible, et ce, pour neutraliser l'inhibiteur ayant une activité excessive de facteurs et ainsi arrêter le saignement [80,81]. Ceux ayant eu un inhibiteur de type fort répondeur, mais un titre faible, peuvent être soignés de la même façon en cas d'urgence, jusqu'à ce que la réponse anamnestic se produise,

généralement dans les trois à cinq jours, en stoppant les autres traitements à base de concentrés qui ne contiennent qu'un facteur manquant [80,81]. Lorsque le taux d'inhibiteur est supérieur ou égal à 5 UB, il est peu probable que le remplacement du facteur particulier soit efficace pour surmonter l'inhibiteur sans une thérapie par injection continue à doses très fortes, appelée induction de tolérance immune. Les autres agents comprennent les agents by-passants (BPA), tels que le facteur recombinant VIIa (rFVIIa) et les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) y compris les formes activées (CCPa). L'efficacité de deux doses de facteur recombinant VIIa et d'une dose de CCPa pour traiter le saignement au niveau des articulations se révèle être un équivalent essentiel [82]. Toutefois, l'utilisation de ces produits, qui court-circuitent le FVIII dans la cascade de la coagulation, n'est pas aussi efficace que le traitement substitutif.

Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, il est souvent possible d'éradiquer les inhibiteurs grâce à un protocole d'induction de tolérance immune (ITI). Ce protocole consiste en l'administration répétée de fortes doses de FVIII, pouvant parfois être associée à un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide) [83]. Avant d'entamer l'ITI, les patients forts répondeurs doivent éviter les produits à base de FVIII pour permettre la chute des titres d'inhibiteurs et prévenir une augmentation anamnestic persistante. Comme cela est signalé, certains patients peuvent développer une réponse anamnestic à des molécules de FVIII inactives présentes également dans le CCPa [84]. La posologie optimale (produit ou dose) de l'ITI reste à déterminer. Ces traitements font disparaître les inhibiteurs chez 65 à 70 % des patients, mais sont contraignants pour le patient et extrêmement coûteux [85]. De plus, le risque d'échec n'est pas négligeable (30 à 35 % des patients traités) et jusqu'à 30 % des patients rendus tolérants au FVIII développent à nouveau des anticorps inhibiteurs [86]. Pour les 30 à 35 % de patients chez qui les inhibiteurs subsistent car l'ITI a échoué, les approches plus modernes consistent en soit

une thérapie avec un anticorps monoclonal anti-CD20 appelé Rituximab [87], soit un nouveau protocole d'ITI avec un FVIII contenant du FvW [88]. Enfin plus récemment, un anticorps bispécifique mimant l'activité du FVIIIa (Emicizumab) a été développé [89]. Ainsi, l'apparition d'inhibiteurs du FVIII chez le patient hémophile A, pose à la fois un problème clinique et sociétal. D'une part, la qualité de vie des patients est dramatiquement affectée, et les taux de morbidité et de mortalité augmentent [26], et d'autre part, le coût de la prise en charge de ces patients est très largement augmenté [90].

1.11. Emicizumab (Hemlibra®)

L'emicizumab, aussi appelé ACE910 ou Hemlibra®, est un anticorps bispécifique, c'est-à-dire un anticorps capable de reconnaître deux épitopes d'antigènes différents. Il s'agit d'un anticorps monoclonal mimant l'activité du FVIIIa, un médicament innovant dans la prise en charge des hémophiles A.

1.11.1. Indication et besoin médical

La préoccupation principale dans la prise en charge de l'hémophilie A sévère est de limiter la survenue répétée d'hémarthroses qui conduisent à l'arthropathie hémophilique, réelle source d'handicap pour le patient. La prévention des complications liées au saignements s'effectue au moyen d'une perfusion régulière de FVIII qui permet de pallier le déficit congénital en FVIII. Ce traitement de référence a donné lieu, au-delà de diminuer les complications articulaires, à une réelle amélioration de la qualité de vie et une augmentation de l'espérance de vie des patients hémophiles. La perfusion de FVIII de remplacement peut être réalisée selon un mode à la demande lors d'épisodes hémorragiques, ou selon un régime prophylactique. Des études ont confirmé une nette supériorité de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande dans la prévention des séquelles orthopédiques. Les recommandations actuelles privilégient ainsi le début précoce de la prophylaxie chez les enfants hémophiles sévères et sa poursuite pendant toute la période de croissance.

Bien que le traitement prophylactique actuel soit très efficace pour réduire le nombre d'épisodes hémorragiques, il ne les élimine pas complètement et l'impact à long terme de ces saignements est l'arthropathie hémophilique [91]. De plus, les bénéfices de la prophylaxie sont limités par le développement d'inhibiteurs du FVIII, qui se manifestent dans 30 % des hémophilies A sévères. On sait aujourd'hui que les patients avec inhibiteur ont une espérance de vie inférieure aux patients sans inhibiteur et leurs complications orthopédiques invalidantes représentent un réel poids économique.

En présence d'inhibiteurs, le patient hémophile A sévère a recours au protocole d'ITI, qui a pour but d'éradiquer les anticorps anti-FVIII par des injections fréquentes de FVIII. L'ITI n'est pas toujours couronnée de succès, les taux de réussite varient entre 65 et 70 % chez les enfants et elle fonctionne beaucoup moins chez les adultes. Dans le cas d'un patient non éligible à l'ITI ou si celle-ci s'avère un échec, un traitement par BPA est envisagé. Le CCPa (Feiba®) est recommandé en prophylaxie chez les patients forts répondeurs et le rFVIIa (Novoseven®) est utilisé dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation, s'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques disponibles.

Nécessitant des injections intraveineuses pluri-hebdomadaires voire quotidiennes liées à l'ITI ou aux agents by-passant ainsi qu'un suivi dans des structures spécialisées, La prise en charge d'un inhibiteur incarnent un fardeau pour les patients hémophiles A sévères. Néanmoins, ces thérapeutiques complexes et aléatoires sont moins efficaces que le traitement de substitution par des concentrés de FVIII chez l'hémophile sans inhibiteur.

Le besoin médical, très partiellement couvert dans la prise en charge des patients hémophiles avec inhibiteur relevant d'une prophylaxie, fait de cette maladie rare, une cible attrayante pour des stratégies de traitement novatrices. L'objectif est de s'affranchir de la contrainte liée à l'accès veineux et de limiter la fréquence des injections afin d'améliorer la qualité de vie des patients. C'est

dans ce contexte que le laboratoire Roche en partenariat avec Chugai, a conçu Hemlibra® [91].

Hemlibra® représente une alternative aux agents by-passant et à l'ITI dans la population de fort répondeur, notamment en cas d'échec ou d'inéligibilité à l'ITI. Depuis le 23 février 2018, Hemlibra® possède une AMM dans le traitement prophylactique de première intention pour les patients atteints d'hémophilie A congénitale ayant développé un inhibiteur de type fort répondeur. En outre depuis mars 2019 son utilisation en prophylaxie est étendue pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur du FVIII. En effet, les études HAVEN 1 et 2 ont suggéré une efficacité supérieure de Hemlibra® par rapport aux agents by-passant dans la prévention au long cours des saignements. Lors de ces études cliniques de phase III, une grande majorité des patients sous prophylaxie par Hemlibra® n'a présenté aucun saignement nécessitant un traitement en comparaison à un traitement par BPA (à la demande ou en prophylaxie) [92].

Au-delà de son efficacité prophylactique, le principal intérêt de ce nouveau médicament repose sur ses modalités d'administration, moins contraignantes que les autres alternatives. La voie d'injection sous-cutanée ainsi que la fréquence d'administration réduite à une injection par semaine ou par mois auront un impact significatif sur la réduction de la charge thérapeutique des patients. Ainsi, les bénéfices attendus sont une nette amélioration de la qualité de vie des patients hémophiles ayant développé un inhibiteur ainsi qu'une meilleure observance du traitement.

Hemlibra® s'adressera essentiellement à la population pédiatrique atteinte d'hémophilie sévère ayant développé un inhibiteur de type fort répondeur et aux patients présentant de nombreux épisodes hémorragiques.

1.11.2. Mode d'action

Hemlibra® a pour principe actif emicizumab, un anticorps monoclonal humanisé modifié de type immunoglobulines G4 (IgG4) qui possède une structure bispécifique. Emicizumab est fabriqué grâce à la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules CHO (ovaires de hamster de Chine). Il « mime » la fonction coagulatrice du facteur VIII en se liant au facteur IXa et au facteur X pour restaurer la fonction du facteur VIIIa, nécessaire à une hémostase suffisante [93].

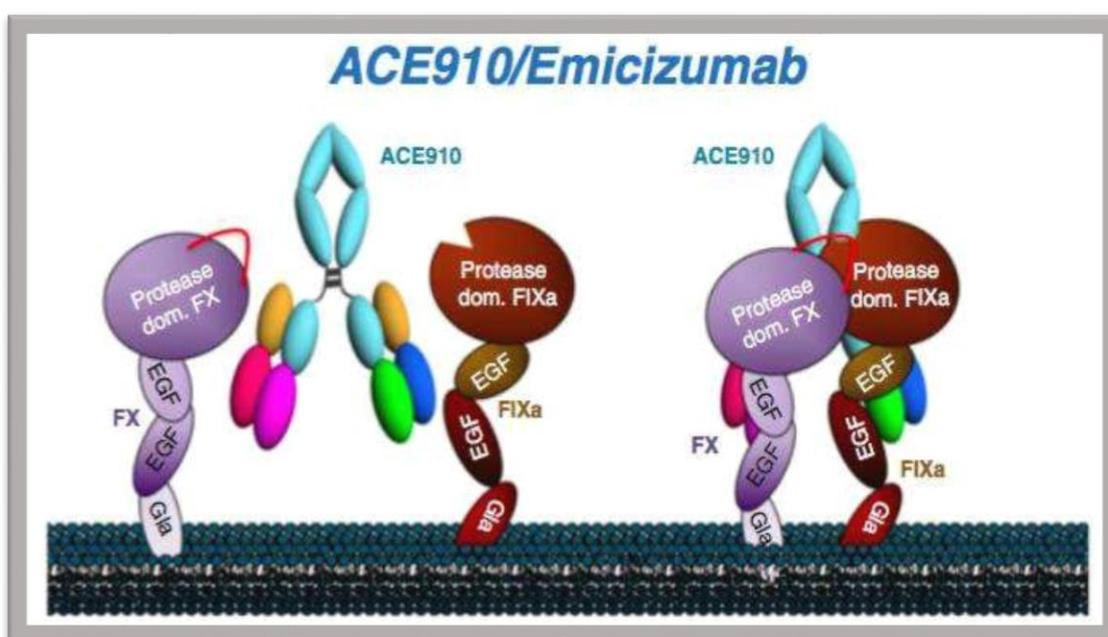


Figure 14 : Représentation schématique du mode d'action d'emicizumab [93].

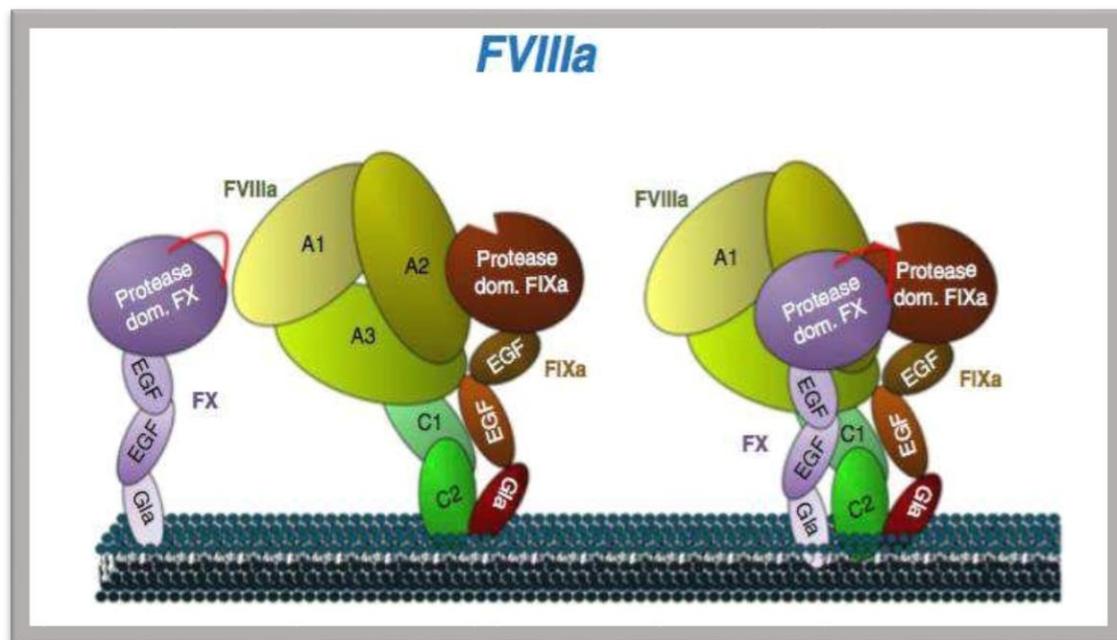


Figure 15 : Représentation schématique du mode d'action du FVIIIa [93].

Les concentrés de FVIII et l'emicizumab établissent tous deux la liaison entre le FX et le FIXa, afin de restaurer la fonction du FVIIIa, indispensable à la cascade de coagulation. Cependant, ils interagissent avec l'enzyme et le substrat de manière distincte. L'interaction du FVIIIa avec le FIXa et avec le FX implique plusieurs sites de liaison différents situés dans les chaînes lourdes et légères de chaque protéine. De son côté, emicizumab se lie à un seul site avec le domaine EGF-1 du FIX et EGF-2 du FX. De même, le FVIIIa et emicizumab ont une affinité différente avec l'enzyme et le substrat. En l'absence de phospholipides, le FVIIIa se lie au FIXa avec une forte affinité (de l'ordre du nanomolaire) tandis que l'emicizumab se lie au FIXa avec une faible affinité (de l'ordre du micromolaire). L'affinité du FVIIIa pour le FX est également six fois supérieure à celle d'emicizumab pour le FX.

Les concentrations plasmatiques de ces deux protéines sont également différentes. La concentration du FVIII est de 0,4 nmol alors que celle d'emicizumab devrait atteindre 0,37 μ mol lors du traitement prophylactique. Les concentrations plasmatiques de FIX et FX étant respectivement de l'ordre

de 90 nmol et 135 nmol, l'enzyme et le substrat sont en excès par rapport au cofacteur. L'activité du complexe d'activation du FX est alors limitée par la quantité de FVIIIa générée au cours de la réponse procoagulante. A l'inverse, l'anticorps emicizumab est en excès par rapport à l'enzyme et le substrat, c'est-à-dire que le facteur limitant la génération de FXa n'est plus le FVIIIa mais la quantité de FIXa générée [93].

Contrairement à emicizumab, le FVIII nécessite une activation pour exercer son activité de cofacteur. C'est par protéolyse que le FVIII est libéré du FvW et que les FIX et FVIII sont respectivement activés en FIXa et FVIIIa. Le FVIIIa stimule la génération de FXa en favorisant la localisation de FIXa à la surface des phospholipides, via une stabilisation appropriée du site actif de FIXa et en rapprochant FIXa et FX. Contrairement au mode d'action multiple du FVIIIa, emicizumab permet uniquement la proximité de l'enzyme et de son substrat afin de permettre la liaison entre le FIXa et le FX.

Concernant le lieu de génération de FXa, des études ont démontré que la fibrine présente à la surface des plaquettes activées était un élément essentiel de la liaison du FVIIIa à la surface des plaquettes activées. La liaison du FVIIIa à la fibrine liée aux plaquettes peut favoriser l'assemblage du complexe ténase à la surface des plaquettes. L'emicizumab n'ayant pas cette capacité, la génération de FXa en présence d'emicizumab pourrait être localisée aux zones d'exposition accrue à la phosphatidyl-sérine.

Il existe un mécanisme d'autorégulation important du FVIIIa. En effet, le complexe ténase intrinsèque est capable de neutraliser l'activité du cofacteur FVIIIa en suivant 2 voies d'inactivation : la dissociation spontanée du domaine A2 ou la dégradation protéolytique par des sérines protéases comme la protéine C. De plus, le FIXa est sensible à l'inhibition par des anticoagulants naturels. L'activité de la ténase étant limitée par son activité de cofacteur, l'inactivation du FVIIIa est un moyen important de contrôler la génération de FXa, ce qui n'est pas le cas d'emicizumab [93].

N'ayant pas de relation structurale ni d'homologie de séquence avec le FVIII, l'emicizumab n'est pas neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le FVIII ; il n'induit pas non plus le développement de tels inhibiteurs. Du fait de ce mécanisme d'action, la mesure du taux de FVIII ne peut être utilisée pour mesurer l'efficacité biologique du traitement [92].

1.11.3. Posologie et modalités d'administration

Hemlibra® possède une demi-vie de 4 semaines, ce qui permet de réduire la fréquence des injections prophylactiques. Ainsi, la posologie recommandée en injection sous-cutanée est une dose de charge de 3 mg/kg par semaine au cours des quatre premières semaines, puis une dose d'entretien de 1,5 mg/kg une fois par semaine, 3 mg/kg une fois toutes les deux semaines ou 6 mg/kg toutes les quatre semaines. La recommandation est identique chez l'enfant et chez l'adulte [92].

La dose d'Hemlibra® à injecter est obtenue par la formule suivante : [92]

$$\text{Quantité totale d'emicizumab à administrer (mg)} = \text{poids corporel du patient (kg)} \times \text{dose (1,5 ou 3 mg/kg)}.$$

Hemlibra® est disponible en tant que solution pour injection sous-cutanée en 2 concentrations différentes (30 mg et 150 mg d'emicizumab par ml) et 4 flacons unidoses (30 mg/1 ml, 60 mg/0,4 ml, 105 mg/0,7 ml et 150 mg/1 ml).

Le volume total d'Hemlibra® à injecter est calculé comme suit : [92]

$$\text{Volume total à injecter} = \text{Quantité totale d'emicizumab} + \text{concentration du flacon (mg/ml)}.$$

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase.

Le volume injecté ne doit pas dépasser 2 ml par injection.

Les sites d'injection recommandés sont l'abdomen, les parties supérieures externes des cuisses et des bras. L'injection dans la face supérieure externe du bras doit être effectuée par un professionnel de santé ou un soignant. Après une éducation thérapeutique appropriée, les patients âgés d'au moins 7 ans peuvent s'auto-administrer Hemlibra® [92].

1.11.4. Tolérance

1.11.4.1. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez plus de 10 % des patients ayant reçu au moins une injection d'Hemlibra® sont des réactions au site d'injection (érythème, prurit et douleurs) et des céphalées. Les diarrhées, les myalgies, les arthralgies et les pyrexies sont également fréquentes. Plus exceptionnels, les thromboses du sinus caverneux, les thrombophlébites superficielles et les nécroses cutanées peuvent apparaître [92].

1.11.4.2. Évènements importants

Lors des études cliniques, trois cas de microangiopathies thrombotiques (MAT) sont survenus après le traitement concomitant par Feiba à la dose cumulée moyenne supérieure à 100 unités/kg/24h administrées pendant 24 heures ou plus. Les patients ont présenté une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë. Dans la semaine suivant l'arrêt de Feiba et Hemlibra®, des signes d'amélioration de la MAT ont été observés. Une fois celle-ci résolue, le patient a pu reprendre sa prophylaxie par Hemlibra® en toute sécurité. Par précaution, une attention particulière est portée lors du traitement des patients à haut risque de MAT (patients ayant des antécédents médicaux ou familiaux de MAT) ou chez les patients suivant un traitement à risque de développement de MAT (ciclosporine, quinine, tacrolimus) [89].

Deux évènements thromboemboliques graves ont également été rapportés lors du traitement concomitant par Feiba et Hemlibra® : une thrombophlébite superficielle associée à une nécrose cutanée qui a nécessité un arrêt définitif du

traitement et une thrombose du sinus caverneux, qui après résolution, a permis au patient de reprendre le traitement.

Dans ce contexte, des recommandations ont été établies en cas d'utilisation d'agents by-passants chez des patients sous traitement prophylactique par Hemlibra®. Tout d'abord, le traitement par BPA doit être interrompu la veille de l'instauration du traitement par Hemlibra®. Si l'utilisation de BPA est nécessaire, il est préférable de recourir au Novoseven étant donné qu'aucun cas de MAT ou d'événement thrombotique n'a été constaté lors de son utilisation concomitante avec Hemlibra®. L'utilisation de Feiba doit être écartée, sauf si aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible [89,92].

En fonction de l'état clinique du patient ainsi que la localisation et la sévérité du saignement, le médecin détermine la posologie d'agent by-passant à administrer. La dose de BPA peut-être inférieure à celle prescrite seul, étant donné qu'Hemlibra® augmente la capacité de coagulation du patient. En cas de recours à Feiba chez un patient sous prophylaxie par Hemlibra®, la posologie initiale maximale est de 50 U/kg et la dose journalière totale ne doit pas excéder 100 U/kg. Une surveillance biologique (fonction rénale et numération plaquettaire) étroite est indispensable, de même qu'une évaluation de la thrombose. Compte tenu de la demi-vie prolongée d'Hemlibra®, les recommandations doivent être poursuivies au moins 6 mois après l'arrêt de la prophylaxie [92].

Une autre mise en garde concerne la perturbation des examens biologiques de coagulation par Hemlibra®. En effet, emicizumab affecte les examens de laboratoire basés sur la voie intrinsèque de la coagulation tels que le temps de céphaline activé (TCA) et le temps de coagulation activé.

Contrairement au FVIII activé en FVIIIa par la thrombine, emicizumab ne nécessite pas d'activation pour son activité de cofacteur. Par conséquent, le temps de coagulation est raccourci en présence d'emicizumab et interfère ainsi avec les dosages de facteurs de coagulation basés sur le TCA tels que les

dosages de l'activité du FVIII en un temps (méthode chromométrique). De ce fait, le TCA très raccourci et l'activité rapportée du FVIII probablement surestimée ne reflètent pas l'effet hémostatique réel in vivo mais fournissent une indication relative de l'effet pro-coagulant d'Hemlibra® [92].

De plus, emicizumab interfère dans les dosages chromogéniques du FVIII (mesure de l'activité du FVIII) utilisant des réactifs d'origine humaine. En revanche, les tests utilisant des facteurs de coagulation d'origine bovine sont insensibles à emicizumab et peuvent être utilisés pour surveiller les paramètres de la coagulation lors du traitement. De même, pour titrer un inhibiteur du FVIII, c'est la méthode Bethesda chromogénique utilisant des réactifs d'origine bovine qui est recommandée. Emicizumab étant actif en présence d'un inhibiteur du FVIII, il entraîne un résultat faussement négatif dans les tests utilisant la méthode Bethesda basée sur le dosage chromométrique du FVIII [92].

MÉTHODOLOGIE

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Lieu et cadre d'étude

L'étude a été réalisée dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali.

2.1.1. Présentation de l'hôpital du Mali

L'Hôpital du Mali est une structure sanitaire de 3^e référence de la pyramide sanitaire du Mali. Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger au quartier de Missabougou en commune IV du District de Bamako. C'est le fruit de la bonne coopération entre la République Populaire de Chine et la République du Mali.

Il a été inauguré en 2010 et équipé en grande partie par le partenaire chinois.

Il comprend :

- Un bloc administratif comprenant les bureaux de la direction, la consultation externe, le bureau des entrées, la pharmacie hospitalière, les urgences et la réanimation ;
- Un bloc technique qui comprend le laboratoire, l'imagerie, médicale, l'exploration fonctionnelle et le bloc opératoire ;
- Un bloc d'hospitalisation qui comprend la chirurgie (neurochirurgie, chirurgie thoracique, chirurgie générale, traumatologie-orthopédie et la gynécologie), la médecine et la pédiatrie ;
- Un bloc pour la radiothérapie et chimiothérapie ;
- Des bâtiments annexes (une cantine pour le personnel, une mosquée, une morgue, une buanderie, un bloc de distribution électrique, un local de vente de produits de première nécessité, des latrines extérieurs, trois (05) hangars pour malades dont un pour les accompagnants des malades hospitalisés, un pour les malades en consultation externe, un au service des urgences pour les accompagnants, un pour protéger les appareils de climatisation du bloc opératoire et un pour la cuisine, une salle de gaz, deux (02) salles dont une pour la formation et l'autre pour l'accueil des mères des enfants prématurés hospitalisés, une mini banque de sang.

L'hôpital dispose aussi de deux (02) groupes électrogènes dont un pour le service de radiothérapie, un pour l'alimentation en électricité pendant les périodes de coupures de courant. L'hôpital a une capacité actuelle de cent-trente-deux (132) lits d'hospitalisations. Il est envisagé que cette disposition progresse pour atteindre quatre-cent (400) lits, conformément au Projet d'Établissement Hospitalier et grâce à la possibilité d'extension sur une superficie de plus de quinze (15) hectares disponibles. Ce développement progressif permettra de répondre à la plupart des besoins de référence de l'ensemble des populations du Mali. Il permettra aussi de renforcer les capacités de formation de nos futurs professionnels de santé.

2.1.2. Présentation du service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital

C'est l'unique service d'endocrinologie du Mali. Il est situé à l'est de l'entrée principale de l'hôpital et partage le même bâtiment que le service de pédiatrie.

Il comprend :

- Un bureau pour le chef de service ;
- Un bureau pour le major ;
- Une salle de garde pour les internes et les DES ;
- Sept (7) salles d'hospitalisation avec 26 lits ;
- Une salle VIP ;
- Une salle pour les interne et les DES ;
- Une salle pour les infirmiers ;
- Un bloc du suivi des enfants diabétiques détaché du service offert par une organisation non gouvernementale : Santé-Diabète dans le cadre de l'exécution de son programme « Life for Child » et piloté par un médecin spécialiste sous le couvert du Professeur Sidibé Assa TRAORE.

Les bureaux des médecins spécialistes ; de consultation ; de staff et de cours sont détachés du service.

Le personnel est composé de :

- Un médecin Chef de service ;
- Un médecin hématologue ;
- Un médecin neurologue ;
- Un médecin interniste ;
- 2 médecins cardiologues ;
- 2 médecins infectiologues ;
- 5 médecins endocrinologues y compris le chef de service ;
- Les DES en endocrinologie et DU en diabétologie ;
- Les étudiants en médecine admis en thèse ;
- Les infirmiers ;
- Les techniciens de surface.

2.2. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective à visée descriptive et analytique, réalisée sur une période d'une année, allant de janvier 2022 à décembre 2022.

2.3. Population d'étude

Il s'agissait des patients atteints d'hémophilie A sévère recevant un traitement prophylactique à base d'emicizumab et suivis à l'Hôpital du Mali.

2.3.1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus, tous les patients atteints d'hémophilie congénitale de type A sévère avec ou sans inhibiteur du facteur VIII recevant régulièrement le traitement prophylactique à base d'emicizumab et qui ont accepté de participer à cette étude.

2.3.2. Critères de non inclusion :

- Les patients atteints d'hémophilie A non sévère et ceux qui ne recevaient pas régulièrement de traitement prophylactique à base d'emicizumab ;
- Les patients atteints d'hémophilie B ou d'hémophilie acquise ;
- Les patients qui n'ont pas donné leur consentement.

2.3.3. Échantillon :

Nous avons pu inclure 32 patients atteints d'hémophilie congénitale de type A sévère remplissant les critères d'inclusion.

2.4. Protocole de traitement

Les sujets étaient des patients atteints d'hémophilie A sévère recevant le traitement prophylactique à base d'emicizumab, administré par voie sous-cutanée à travers le schéma suivant :

- Une dose de charge de 3 mg/kg une fois par semaine pendant les 4 premières semaines ;
- Puis une dose d'entretien de 6 mg/kg une seule fois toutes les 4 semaines.

2.5. Méthode

2.5.1. Collecte des données :

À l'aide d'une fiche d'enquête³, nous avons fait le recueil des données sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des hémophiles, obtenu à partir des dossiers médicaux, des carnets de suivi des hémophiles et de la base de données des patients sous emicizumab.

2.5.2. Saisie et analyse statistique des données :

Le traitement et la saisie du texte ont été effectués à partir du logiciel Microsoft Word version 2016. Les données récoltées ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel IBM SPSS version 26.0. Afin d'atteindre certains objectifs de notre étude, notamment l'objectif principal, nous avons calculé certaines moyennes, des écart-types, et des fréquences. Le test statistique utilisé était le test exact de Fisher pour la comparaison des proportions (avec $p < 0,05$). Nos figures ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel version 2016.

³ Voir ANNEXES

2.6. Variables

- Variables sociodémographiques : âge, sexe, activité socioprofessionnelle, résidence.
- Aspects cliniques : épisodes hémorragiques, atteinte articulaire, effets indésirables cliniques de l'emicizumab.
- Biologie : recherche d'inhibiteur du FVIII, bilan d'hémostase spécifique en cas d'évènement hémorragique (TP, TCA, TCA corrigé, taux de FVIII).
- Imagerie : anomalies décelées à l'échographie, à la radiographie et à la tomodensitométrie en cas d'atteinte articulaire (hémarthrose, arthropathie hémophilique) ou de certaines manifestations cliniques sévères (localisation dangereuse d'hématome, hémorragie digestive ou intracrânienne).

2.7. Revue de la littérature

Dans le cadre de notre étude, nous avons senti l'impérieuse nécessité de procéder à une revue de la littérature, qui a porté sur des thèmes similaires qui ont été traités par d'autres auteurs. Il s'agissait des ouvrages généraux, des revues, des articles scientifiques relatifs à l'utilisation d'emicizumab dans la prise en charge de l'hémophilie A.

2.8. Définitions opérationnelles

- Taux de saignement annualisé traité : il s'agissait de la fréquence de survenue de saignement au cours de la période d'étude.
- Saignement traité : un saignement a été considéré comme traité si un traitement à visée curatif destiné à la prise en charge des saignements a été administré aux patients au cours de la prophylaxie par emicizumab, quel que soit le délai entre le traitement et le saignement précédent.
- Saignement spontanément traité : il s'agissait de saignement traité de manière autonome sans avoir eu besoin de traitement à visée curatif.

2.9. Éthique et déontologie :

Un consentement verbal libre et éclairé des patients a été obtenu avant leur inclusion à l'étude. Le refus du patient à ne pas participer à cette étude n'empêchait en rien sa prise en charge et son suivi dans le service. Les informations ont été collectées sur les dossiers des patients de façon anonyme et confidentielle. L'analyse des données a été faite en respectant les mêmes principes de confidentialité et de respect de la vie privée des patients. Aucune information personnelle permettant d'identifier un patient n'a été divulguée. Pour les entretiens directs, une autorisation verbale préalable a été demandée et obtenue auprès du malade (si majeur) ou à une autorité parentale dans le cas échéant (si mineur).

RÉSULTATS

3. RÉSULTATS

3.1. Données sociodémographiques

Notre étude a été réalisée sur 32 patients atteints d'hémophilie A sévère avec ou sans inhibiteur du FVIII qui sont tous de sexe masculin. Leur âge moyen était de 15,56 ans \pm 8,987 avec des extrêmes de 4 ans et 38 ans et 46,8 % des patients appartenait à la tranche d'âge pédiatrique 4-12 ans.

3.1.1. Age

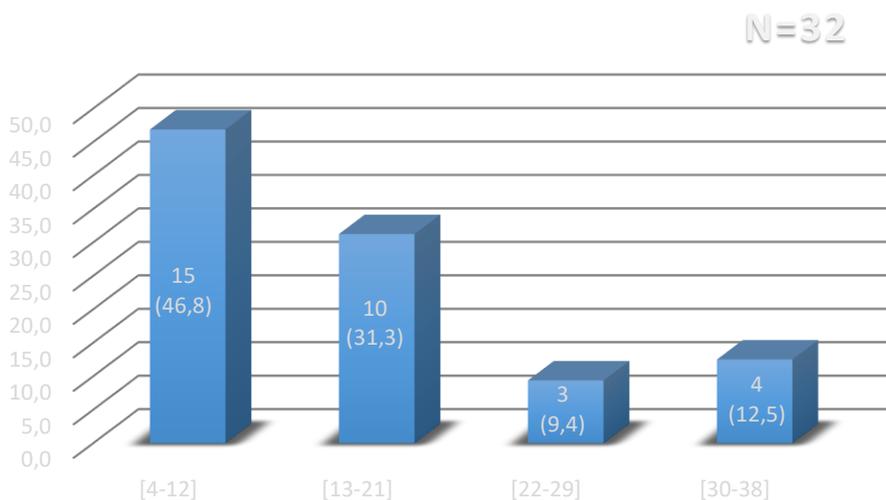


Figure 16 : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge.

La tranche d'âge [4-12] était représentée dans **46,8 %**.

3.1.2. Activité socioprofessionnelle

Tableau II : Répartition des patients selon l'activité socioprofessionnelle.

Activité socioprofessionnelle	Effectifs	Pourcentage (%)
Agent commercial	3	9,4
Élève	21	65,6
Enfant d'âge préscolaire	3	9,4
Étudiant	4	12,5
Transitaire	1	3,1
Total	32	100,0

Dans notre population les élèves représentaient 65,6 %.

3.1.3. Résidence

Tableau III : Répartition des patients selon la résidence.

Résidence	Effectifs	Pourcentage (%)
Bamako	25	78,1
Koulikoro	3	9,4
Ségou	1	3,1
Sikasso	3	9,4
Total	32	100,0

La majorité des patients résidaient à Bamako, soit 78,1 %.

3.2. Données cliniques et thérapeutiques

3.2.1. Épisodes hémorragiques

Tableau IV : Répartition des patients en fonction du nombre d'épisodes hémorragiques mensuels avant la prophylaxie par emicizumab.

Nombre d'épisodes hémorragiques sans emicizumab	Effectifs	Pourcentage (%)
Un	6	18,75
Deux	15	46,875
Trois	8	25
Quatre	3	9,375
Total	32	100,0

Nous avons observé que 46,9 % des patients faisaient 2 épisodes hémorragiques sans le traitement prophylactique par emicizumab.

Tableau V : Répartition des patients en fonction du nombre d'épisodes hémorragiques mensuels au cours de la prophylaxie par emicizumab.

Nombre d'épisodes hémorragiques avec emicizumab	Effectifs	Pourcentage (%)
0	24	75
0,16	6	18,75
0,25	2	6,25
Total	32	100,0

Soixante-quinze pourcent des patients n'avaient fait aucun épisode hémorragique avec le traitement prophylactique par emicizumab.

Tableau VI : Répartition des patients en fonction des épisodes hémorragiques traités et non traités au cours de la prophylaxie par emicizumab.

Critères mineurs d'efficacité	Effectifs (n = 32)	Pourcentage (%)
Saignements spontanés traités	0	0
Saignements articulaires traités	1	3,10
Saignements traités des articulations cibles	0	0
Saignement spontanément traité	8	25

Avec le traitement prophylactique par emicizumab, nous avons observé que 25 % des épisodes hémorragiques ont été traités de manière spontanée et que 1 seul épisode hémorragique articulaire d'origine traumatique a nécessité un traitement à la demande.

Tableau VII : Répartition des patients selon la fréquence mensuelle des épisodes hémorragiques avant et au cours de la prophylaxie par emicizumab.

	Fréquence mensuelle des hémorragies sans emicizumab	Fréquence mensuelle des hémorragies avec emicizumab
Moyenne et écart-type	2,25 ± 0,87	0,0456 ± 0,08
Minimum	1,00	0
Maximum	4,00	0,25

Avant la prophylaxie par emicizumab la fréquence mensuelle des hémorragies était à $2,25 \pm 0,87$ avec des extrêmes de 1 et 4 évènements hémorragiques. Suite à l'instauration de la prophylaxie par emicizumab la fréquence mensuelle des hémorragies a significativement diminué à $0,0456 \pm 0,08$ avec des extrêmes de 0 et 0,25 évènement hémorragique.

3.2.2. Inhibiteurs du FVIII

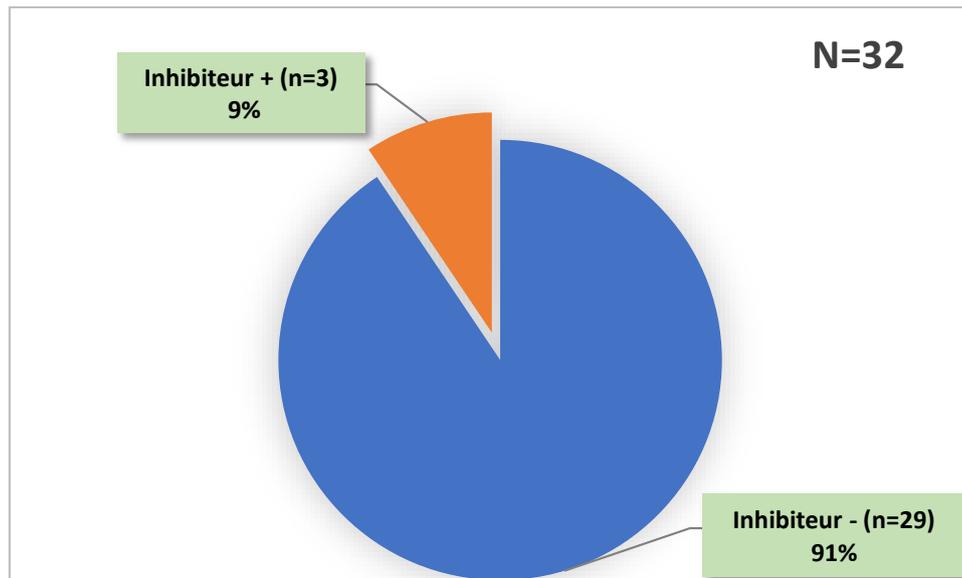


Figure 17 : Répartition des patients en fonction du développement d'inhibiteur du FVIII.

Avant la prophylaxie par emicizumab, l'inhibiteur du FVIII était présent chez 3 patients, soit 9 % de la population. À noter que ces inhibiteurs du FVIII furent éradiqués au cours du traitement.

3.2.3. Tolérance

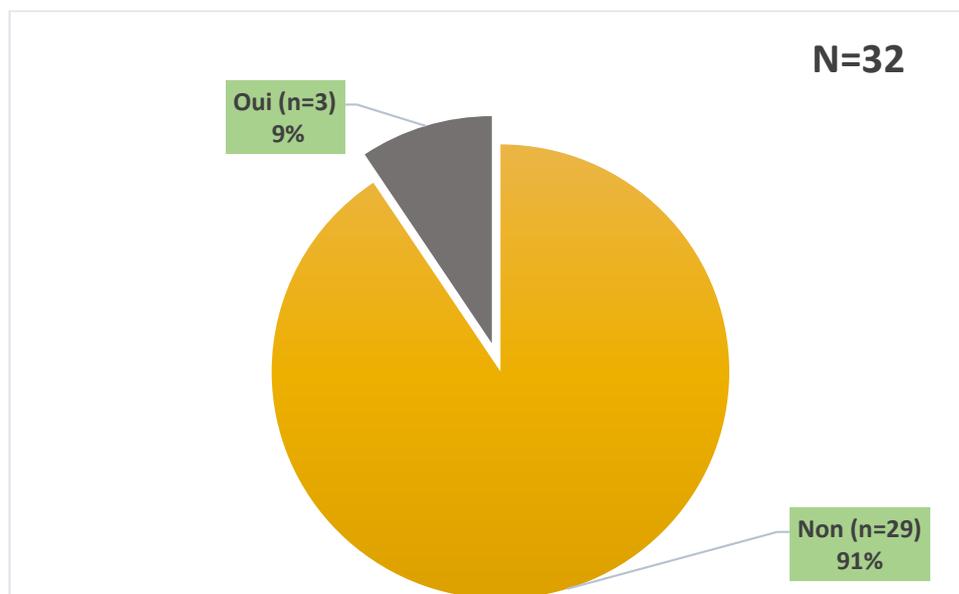


Figure 18 : Répartition des patients selon la tolérance à l'emicizumab.

Au cours du traitement par Hemlibra® nous avons recensé 3 cas d'évènements indésirables, soit 9 % de la population : 2 cas de céphalée et 1 cas de myalgie sans répercussion sur la poursuite du traitement.

3.3. Étude analytique

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction des tranches d'âge et de la fréquence des hémorragies au cours de la prophylaxie par emicizumab.

		Hémorragie au cours du traitement par emicizumab		<i>P</i>
		Non	Oui	
Tranche d'âge	[4-12]	11(45,8 %)	4(50,0 %)	0,022
	[13-21]	10(41,7 %)	0(0,0 %)	
	[22-29]	2(8,3 %)	1(12,5 %)	
	[30-38]	1(4,2 %)	3(37,5 %)	
	Total	24(100 %)	8(100 %)	

Il existe un lien entre l'âge des patients et la survenue des épisodes hémorragiques après l'instauration de la prophylaxie par emicizumab $p = 2 \%$.

**COMMENTAIRES ET
DISCUSSION**

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4.1. Aspects méthodologiques

Il s'agissait d'une étude prospective à visée descriptive et analytique, portant sur des patients hémophiles de type A sévère avec ou sans inhibiteur du FVIII sous traitement prophylactique à base d'emicizumab. Elle s'est déroulée de janvier 2022 à décembre 2022 dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali qui regroupe en son sein cinq spécialités dont l'hématologie. À l'hôpital du Mali, cette spécialité gère tous les cas d'hémophilie et autres troubles de la coagulation. Ceci justifie le choix de ce service pour conduire ce travail.

Pendant la période d'étude, nous avons colligé 32 hémophiles A répondant aux critères d'inclusion. L'objectif étant d'évaluer l'impact de l'emicizumab sur la qualité de vie des hémophiles A pris en charge à l'hôpital du Mali. Nous avons évalué l'impact clinique de l'emicizumab sur la fréquence des événements hémorragiques, son impact sur l'éradication des inhibiteurs du FVIII ainsi que sa tolérabilité en déterminant la fréquence des événements indésirables. Les aspects épidémiologiques ont été évalués sur l'âge du patient, la région de résidence et l'activité socio-professionnelle. Le critère principal de jugement d'efficacité de l'emicizumab était la différence dans le taux de saignement annualisé pour les épisodes hémorragiques traités avant et après son instauration. Les critères secondaires de jugement d'efficacité comprenaient les saignements de toute nature, spontanément traité, articulaires traités, spontanés traités ainsi que les saignements traités des articulations cibles. Les paramètres de sécurité comprenaient la recherche d'inhibiteur du FVIII, les événements indésirables et les événements thromboemboliques. Les patients ont été invités à contacter et à consulter au service en cas de traumatisme, de saignement ou d'autres événements indésirables.

4.2. Limite de l'étude

La principale limite de notre étude était le manque de données de surveillances biologiques. En dépit de cette limite, les résultats obtenus nous ont permis d'ouvrir une discussion avec les données de la littérature.

4.3. Paramètres sociodémographiques

4.3.1. Age

Dans notre étude, nous avons observé que l'âge moyen des patients était de 15,56 ans \pm 8,987 avec des extrêmes de 4 ans et 38 ans, 46,8 % d'entre eux appartiennent à une population pédiatrique (4-12 ans), 40,7 % au groupe adulte jeune (13-29 ans) et 12,5 % au groupe adulte (30-38 ans). Ce résultat est proche de celui de Kechnaoui [94] qui avait retrouvé une moyenne d'âge des patients de 18 ans avec des extrêmes de 1 an et 61 ans. Ce qui conforte le caractère héréditaire de la maladie et le diagnostic précoce, surtout pour les formes sévères. En effet, les symptômes cliniques de la maladie se manifestent très tôt dans la vie notamment quand l'enfant commence à marcher à quatre pattes. Les zones de contact avec le sol présentent très rapidement les signes d'hématome pouvant alerter les parents à consulter les services spécialisés. Aussi un autre facteur est la précocité de la circoncision dans notre société. Les hémorragies post circoncision sont des circonstances de diagnostic de l'hémophilie. Nous avons trouvé un lien entre l'âge des patients et la survenue des épisodes hémorragiques au cours de la prophylaxie avec emicizumab $p = 0,02$.

4.3.2. Sexe

Tous nos patients sont de sexe masculin ce qui s'explique par le fait que l'hémophilie est une maladie héréditaire à transmission hétérozygote liée au chromosome X. Les hommes sont généralement majoritaires et les femmes sont dites conductrices n'exprimant la maladie que dans certaines situations particulières où elles sont dites vraies hémophiles [85]. Ainsi, ce résultat est conforme aux données de la littérature [95].

4.3.3. Activité socio-professionnelle

Dans notre population les élèves étaient plus représentés avec une fréquence de 65,6 %. Ils étaient suivis par les étudiants 12,5 % et les enfants d'âge préscolaire 9,4 %. Cela peut être dû au fait que la moitié de la population était des enfants, mais aussi que l'apparition des signes cliniques dès les premiers mois de la vie, favorise un diagnostic précoce. Dans les pays à ressources limitées, l'hémophilie apparaît comme une maladie à sélection naturelle. En effet, dans notre contexte l'histoire naturelle de la maladie se caractérise par des antécédents de décès précoce de plusieurs garçons dans les familles d'hémophiles. Beaucoup de parents qui sont déjà passés par cette expérience malheureuse consultent pour un diagnostic précoce.

4.3.4. Résidence

Les patients résidaient dans différentes régions du Mali avec une prédominance du district de Bamako avec 78,1 % (25/32) contre 21,9 % (7/32) pour les autres régions. Cette disparité est liée en grande partie au fait que les centres de référence se situent à Bamako. En comparaison Diop et al [4] avaient trouvé que 87 % (47/54) de leurs patients résidaient à Dakar contre 13 % (7/54) provenant des autres régions du Sénégal.

Cette situation est commune à beaucoup de pays en voie de développement où les infrastructures restent limitées dans la capitale [96]. Une sensibilisation du gouvernement, du corps médical et de toute la population ainsi que la disponibilité de ressources humaines qualifiées et de plateaux techniques suffisants sont nécessaires pour que les patients puissent être suivis, quel que soit leur lieu de résidence.

4.4. Aspects cliniques et thérapeutiques

4.4.1. Épisodes hémorragiques

Les signes cliniques de l'hémophilie sont dominés par le saignement qui atteint préférentiellement les muscles (hématome) et les articulations (hémarthrose) mais peut aussi se produire dans les viscères et engendrer des hémorragies

internes et des hémorragies externes [47]. Le saignement est souvent spontané dans les formes sévères, et post-traumatique dans les formes modérées et mineures [85].

Avant la prophylaxie à base d'emicizumab, 46,9 % (15/32) des patients présentaient au moins 2,25 épisodes hémorragiques par mois avec des extrêmes de 1 et 4 évènements hémorragiques, soit un **taux de saignement annualisé traité de 27**. Suite à l'instauration de la prophylaxie par emicizumab, nous avons observé que des épisodes hémorragiques post-traumatiques spontanément traités sont survenus chez 25 % (8/32) des patients, un seul patient a présenté un épisode hémorragique articulaire traité d'origine traumatique, alors que 71,87 % (23/32) des patients n'avaient fait aucun épisode hémorragique, soit un **taux de saignement annualisé traité de 0,54**. Ce résultat est proche de celui de Shima et al [97] qui avaient trouvé que 71 % (5/7) des patients n'ont présenté aucun événement hémorragique traité avec un taux de saignement annualisé traité de 0,7.

4.4.2. Inhibiteurs du FVIII

Une des premières préoccupations pour le traitement de l'hémophilie A est le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs du FVIII), qui rendent la thérapie factorielle inefficace. C'est une complication majeure, liée au traitement substitutif par le FVIII. Deux types de stratégies thérapeutiques sont possibles et complémentaires : l'éradication de l'inhibiteur par l'induction d'une tolérance immune (ITI) ; et le traitement des accidents hémorragiques par les agents by-passants. Avant le traitement prophylactique à base d'emicizumab, 3 patients présentaient des inhibiteurs du FVIII, soit 9 % de la population. Nous avons constaté que ces inhibiteurs ont été éradiqués au cours du traitement par emicizumab. Par ailleurs, aucun développement d'inhibiteur du FVIII n'a été observé au cours de la prophylaxie par emicizumab.

4.4.3. Tolérance de l'emicizumab

Pendant le traitement prophylactique à base d'emicizumab, nous avons recensé 3 cas d'évènements indésirables, soit 9 % de la population : 2 cas de céphalée et 1 cas de myalgie sans complication ni répercussion sur la poursuite du traitement. Par ailleurs, nous n'avons enregistré aucun trouble d'hypercoagulation au cours de l'étude. En comparaison Shima et al [97] n'avaient trouvé qu'un seul évènement indésirable (réaction au site d'injection) et aucun évènement thromboembolique ou microangiopathie thrombotique, alors que Ebbert et al [98] notaient que des réactions cutanées locales sont survenues dans trois cas et des céphalées dans un cas. Ces disparités peuvent s'expliquer par le fait que la taille de l'échantillon ainsi que les schémas de traitement prophylactique diffèrent selon les études.

**CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS**

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION

La prophylaxie par emicizumab, administrée par voie sous-cutanée, une fois toutes les 4 semaines, a montré un contrôle cliniquement significatif des saignements tout en étant bien toléré. L'emicizumab constitue une alternative efficace aux produits de remplacement du FVIII conventionnels pour la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, indépendamment de la présence d'inhibiteurs. Trois quarts des patients qui ont reçu la prophylaxie n'ont eu aucun événement hémorragique. Ce régime pourrait améliorer les soins aux patients en diminuant la charge de traitement et en augmentant l'observance d'une prophylaxie efficace, diminuant potentiellement le développement de complications secondaires chez les personnes atteintes d'hémophilie A.

RECOMMANDATIONS

Aux termes de notre étude, plusieurs recommandations majeures peuvent être formulées à l'endroit des autorités sanitaires. Il s'agira de :

- Former beaucoup plus de spécialistes en hématologie au Mali pour rendre les soins accessibles à tous les malades ;
- Renforcer les capacités de prise en charge des hémophiles au sein de l'hôpital et promouvoir une prise en charge multidisciplinaire ;
- Vulgariser et pérenniser la dispensation des facteurs antihémophiliques ainsi que les autres alternatives thérapeutiques qui pour le moment sont fournies exclusivement par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie ;
- Soutenir la recherche sur l'hémophilie et les autres maladies de l'hémostase au Mali.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26:1-158.
2. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, Baker JR, Brown DL, Gill JC, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17 Suppl 1:6-13.
3. Nathwani AC, Tuddenham EG. Epidemiology of coagulation disorders. *Baillieres Clin Haematol*. 1992;5:383-439.
4. Diop S, Toure Fall AO, Thiam D, Dièye M, Diakhaté L. [Pattern of type A hemophilia in Senegal: prospective study in 54 patients]. *Transfus Clin Biol*. 2003;10:37-40.
5. O'Mahony B, Black C. Expanding hemophilia care in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31:561-8.
6. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85:560.
7. Rosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2006;12 Suppl 3:117-21.
8. Lillicrap D. A complex substitute: antibody therapy for hemophilia. *Nat Med*. 2012;18:1460-1.
9. Ingram GI. The history of haemophilia. *J Clin Pathol*. 1976;29:469-79.
10. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;4-6.
11. Weyand AC, James PD. Sexism in the management of bleeding disorders. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;5:51-4.
12. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:571-6.
13. Farr AD. Treatment of haemophilia by transfusion: the first recorded case. *J R Soc Med*. 1981;74:301-5.
14. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler ELW, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the « royal disease ». *Science*. 2009;326:817.

15. Key JA. Hemophilic Arthritis: Bleeder's Joints. *Annals of Surgery*. 1932;95:198.
16. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Hemophilic arthropathy in non-severe hemophiliacs. *Rheumatol Int*. 2007;27:501-2.
17. Patek AJ, Taylor FH. Hemophilia. II. Some properties of a substance obtained from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood. *J Clin Invest*. 1937;16:113-24.
18. Pavlovsky A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia. *Blood*. 1947;2:185-91.
19. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey null. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J*. 1952;2:1378-82.
20. Hynes HE, Owen CA, Bowie EJ, Thompson JH. Development of the present concept of hemophilia. *Mayo Clin Proc*. 1969;44:193-206.
21. Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med*. 1965;273:1443-7.
22. Mannucci PM. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002;1-9.
23. Rkain M. L'hémophilie au Maroc. Etat actuel et perspectives. Centre de traitement de l'hémophilie service d'hémo-oncologie pédiatrique du chu rabat-sale (1981-2006). 2008;
24. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019;171:540-6.
25. Sidibé OD. Vécu et Perceptions des parents d'enfants hémophiles suivis au département de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5044>
26. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJD, Wan Kan S, Giangrande PLF, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1047-54.

27. Clemetson KJ. Platelets and primary haemostasis. *Thromb Res.* 2012;129:220-4.
28. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet.* 2000;355:1627-32.
29. Berger M. L'accessibilité aux soins des hémophiles en Bretagne. 2012;
30. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93:327-58.
31. Schved J. Physiopathologie et bases moléculaires. *EMC - Hématologie.* 2008;3:1-14.
32. Lebreton A, Lavigne G. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2012;2012:55-62.
33. Sixma JJ, van den Berg A. The haemostatic plug in haemophilia A: a morphological study of haemostatic plug formation in bleeding time skin wounds of patients with severe haemophilia A. *Br J Haematol.* 1984;58:741-53.
34. Aillaud M-F. Facteur VIII : antihémophilique A. *EM consulte [Internet].* 2004 [cité 18 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/20946/facteur-viii-antihemophilique-a>
35. Rallapalli PM, Orengo CA, Studer RA, Perkins SJ. Positive Selection during the Evolution of the Blood Coagulation Factors in the Context of Their Disease-Causing Mutations. *Mol Biol Evol.* 2014;31:3040-56.
36. Andrikovics H, Klein I, Bors A, Nemes L, Marosi A, Váradi A, et al. Analysis of large structural changes of the factor VIII gene, involving intron 1 and 22, in severe hemophilia A. *haematologica.* 2003;88:778-84.
37. B. Gillet, M. Trossaërt. Hémophilies. *Hématologie [Internet].* 2017; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1984\(17\)74213-6](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1984(17)74213-6)
38. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, Roberge S, Martin BK, Kircher M, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood advances.* 2017;1:824-34.
39. Wion KL, Kelly D, Summerfield JA, Tuddenham EG, Lawn RM. Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. *Nature.* 1985;317:726-9.
40. Stel H, Van der Kwast TH, Veerman E. Detection of factor VIII/coagulant antigen in human liver tissue. *Nature.* 1983;303:530-2.

41. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AHJT, van Amstel HKP, van der Bom JG, van Diemen-Homan JEM, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108:52-6.
42. Venceslá A, Fuentes-Prior P, Baena M, Quintana M, Baiget M, Tizzano EF. Severe haemophilia A in a female resulting from an inherited gross deletion and a de novo codon deletion in the F8 gene. *Haemophilia*. 2008;14:1094-8.
43. Windsor S, Lyng A, Taylor SA, Ewenstein BM, Neufeld EJ, Lillicrap D. Severe haemophilia A in a female resulting from two de novo factor VIII mutations. *British journal of haematology*. 1995;90:906-9.
44. Valleix S, Vinciguerra C, Lavergne J-M, Leuer M, Delpech M, Negrier C. Skewed X-chromosome inactivation in monozygotic diamniotic twin sisters results in severe and mild hemophilia A. *Blood*. 2002;100:3034-6.
45. Weinspach S, Siepermann M, Schaper J, Sarikaya-Seiwert S, Rieder H, Gerigk M, et al. Intracranial hemorrhage in a female leading to the diagnosis of severe hemophilia A and Turner syndrome. *Klin Padiatr*. 2009;221:167-71.
46. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias a and b. *The lancet*. 2003;361:1801-9.
47. Alcalay M, Durand G. Manifestations musculaires, articulaires et osseuses de l'hémophilie. *EMC - Appareil locomoteur*. 2008;3:1-15.
48. Rodriguez-Merchan E. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2001;7:1-5.
49. L'hémophilie [Internet]. MHEMO. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/lhemophilie/>
50. Benajiba N, Boussaadni YE, Aljabri M, Bentata Y, Amrani R, Rkain M. Hémophilie: état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 2014 [cité 14 mai 2023];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232198/>
51. Heim M, Varon D, Strauss S, Martinowitz U. The management of a person with haemophilia who has a fixed flexed hip and intractable pain. *Haemophilia*. 1998;4:842-4.
52. Goudemand J. Urgences hémorragiques chez l'hémophile. 2009;
53. Magallón M, Monteagudo J, Altisent C, Ibáñez A, Rodríguez-Pérez A, Riba J, et al. Hemophilic pseudotumor: multicenter experience over a 25-year period. *Am J Hematol*. 1994;45:103-8.

54. Terry NE, Boswell WC. Nonoperative management of delayed splenic rupture in a patient with hemophilia B. *Journal of pediatric surgery*. 2006;41:1607-9.
55. Jones JJ, Kitchens CS. Spontaneous intra-abdominal hemorrhage in hemophilia. *Arch Intern Med*. 1984;144:297-300.
56. Bogdan CJ, Strauss M, Ratnoff OD. Airway obstruction in hemophilia (factor VIII deficiency): a 28-year institutional review. *Laryngoscope*. 1994;104:789-94.
57. Lambert T, Rafowicz A, Dommergues J. Enfant hémophile. *Encycl-Méd-Chir. Pédiatrie*. 1999;4-080.
58. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13:279-86.
59. Ladner E, Pechlaner C, Mayr A, Mörtl M, Propst A. Mallory-Weiss syndrome in a patient with hemophilia A and chronic liver disease. *Ital J Gastroenterol*. 1995;27:73-4.
60. Makris M. Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Thrombosis research*. 2006;118:S13-7.
61. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008;140:378-84.
62. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007;110:815-25.
63. Klinge J, Auberger K, Auerswald G, Brackmann HH, Mauz-Körholz C, Kreuz W. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs--a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr*. 1999;158 Suppl 3:S162-165.
64. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V, Torchet M, Briquel M, Fressinaud E, et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991–2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia*. 2005;11:452-8.

65. Bladen M, Khair K, Liesner R, Main E. Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15:184-92.
66. Narawong D, Gibbons VP, McLaughlin JR, Bouhasin JD, Kotagal S. Conservative management of spinal epidural hematoma in hemophilia. *Pediatr Neurol*. 1988;4:169-71.
67. A. Théron, J.-F. Schved. Hémophilie. AKOS (Traité de Médecine) [Internet]. 2018; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1634-6939\(18\)74032-5](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1634-6939(18)74032-5)
68. Allali T, Attouche R, Abdelaziz F. La recherche des inhibiteurs anti-facteur VIII et anti-facteur IX chez les hémophiles diagnostiqués au niveau du CHU de Tizi Ouzou. 2019;
69. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, Hooper C, Escobar MA, Cohen AJ, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2224-31.
70. Mannucci PM. Use of desmopressin in the treatment of hemophilia A: towards a golden jubilee. *Haematologica*. 2018;103:379-81.
71. Eckhardt CL, van der Bom JG, van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW, Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1948-58.
72. Franchini M. Current management of hemophilia B: recommendations, complications and emerging issues. *Expert Rev Hematol*. 2014;7:573-81.
73. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, McCarthy P, Walsh M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17:e185-188.
74. Gouw SC, van den Berg HM, le Cessie S, van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1383-90.
75. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121:4046-55.

76. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:786-93.
77. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BAP. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:752-9.
78. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia.* 2007;13:256-63.
79. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133:591-605.
80. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109:546-51.
81. Coppola A, Di Minno MND, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol.* 2010;150:515-28.
82. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia.* 2007;13 Suppl 1:1-22.
83. Hay CRM, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119:1335-44.
84. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie.* 2009;29:155-7.
85. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016;388:187-97.

86. Antun A, Monahan PE, Manco-Johnson MJ, Callaghan MU, Kanin M, Knoll C, et al. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1980-8.
87. Leissinger C, Josephson CD, Granger S, Konkle BA, Kruse-Jarres R, Ragni MV, et al. Rituximab for treatment of inhibitors in haemophilia A. A Phase II study. *Thromb Haemost.* 2014;112:445-58.
88. Santagostino E. More than a decade of international experience with a pdFVIII/VWF concentrate in immune tolerance. *Haemophilia.* 2013;19 Suppl 1:8-11.
89. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:809-18.
90. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood.* 2003;102:2358-63.
91. Rodriguez-Merchan EC, Valentino LA. Emicizumab: Review of the literature and critical appraisal. *Haemophilia.* 2019;25:11-20.
92. Hémophilie A : HEMLIBRA solution injectable, premier anticorps monoclonal bispécifique en injection SC hebdomadaire (EDIT du 24 mars 2020) [Internet]. VIDAL. [cité 17 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23132-hemophilie-a-hemlibra-solution-injectable-premier-anticorps-monoclonal-bispecifique-en-injection-sc-hebdomadaire-edit-du-24-mars-2020.html>
93. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017;130:2463-8.
94. Kechnaoui S. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech.
95. Barg AA, Livnat T, Brutman-Barazani T, Rosenberg N, Budnik I, Kenet G. Prospective Controlled Monitoring of Hemlibra Prophylaxis Initiation in a Large Cohort of Hemophilia a Patients- Real World Data. *Blood.* 2019;134:2397.
96. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia.* 1998;4:474-80.

97. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25:979-87.
98. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2020;26:41-6.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : BERTHE

Prénom : Lassine

Téléphone : +223 78 79 28 11

Email : lassinekakiberthe@gmail.com

Nationalité : Malienne

Titre de la thèse : Impact de l'emicizumab sur la prise en charge des hémophiles à l'Hôpital du Mali

Année académique : 2022-2023

Ville et lieu de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS.

Secteur d'intérêt : Hémostase, Hémophilie, Hématologie, Médecine.

Résumé

Introduction : L'emicizumab est un anticorps monoclonal bispécifique humanisé recombinant qui mime la fonction de cofacteur du facteur VIII activé en se liant aux facteurs IXa et X pour rétablir l'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie A. En dehors des essais cliniques, il existe des données limitées sur les résultats des patients traités par emicizumab. Il nous a donc paru nécessaire d'évaluer l'impact de cette nouvelle molécule sur la qualité de vie des hémophiles A pris en charge à l'Hôpital du Mali.

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude prospective à visée descriptive et analytique, portant sur des patients hémophiles de type A sévère suivis à l'Hôpital du Mali sur une période de 12 mois allant de janvier 2022 à décembre 2022. Des données sur les évènements hémorragiques, les évènements indésirables, la présence d'inhibiteur du facteur VIII chez des patients recevant une prophylaxie par emicizumab, traités à l'Hôpital du Mali, ont été recueillies. Les taux de saignement annualisés avant et après la prophylaxie par emicizumab ont été comparés.

Résultats : La population était constituée de 32 patients atteints d'hémophilie A sévère, tous de sexe masculin dont 29 (90,62 %) sans inhibiteur du facteur VIII et 3 (9,375 %) avec inhibiteur. La moyenne d'âge était de 15,56 ans \pm 8,987 avec des extrêmes de 4 et 38 ans et 46,9 % des patients appartenait à la tranche d'âge pédiatrique de 4-12 ans.

Nos résultats ont montré qu'avant la prophylaxie à base d'emicizumab, 46,9 % (15/32) des patients présentaient au moins 2,25 épisodes hémorragiques par mois avec des extrêmes de 1 et 4 épisodes hémorragiques, soit un **taux de saignement annualisé traité de 27**. Suite à l'instauration de la prophylaxie par emicizumab, nous avons observé que des épisodes hémorragiques post-traumatiques spontanément traités sont survenus chez 25 % (8/32) des patients. Un seul patient a présenté un épisode hémorragique articulaire traité d'origine traumatique, alors que 71,87 % (23/32) des patients n'avaient fait aucun épisode hémorragique, soit un **taux de saignement annualisé traité de 0,54**. Des événements indésirables liés au traitement sont survenus dans trois cas dont 2 cas de céphalée et 1 cas de myalgie, sans complication ni répercussion sur la poursuite du traitement. Par ailleurs, nous n'avons observé aucun développement d'inhibiteurs du FVIII ni de trouble d'hypercoagulation.

Conclusion : L'emicizumab administré une fois toutes les 4 semaines a amélioré la santé des patients atteints d'hémophilie A sévère quel que soit le statut d'inhibiteur du facteur VIII avec un contrôle cliniquement significatif des événements hémorragiques tout en étant bien toléré.

Mots clés : Emicizumab, hémophilie A, inhibiteur du facteur VIII, prophylaxie, Mali.

SUMMARY

Introduction: Emicizumab is a recombinant humanized bispecific monoclonal antibody that mimics the cofactor function of activated factor VIII by binding to factors IXa and X to restore hemostasis in patients with hemophilia A. Outside clinical trials, There is limited data on outcomes in patients treated with emicizumab. We therefore felt it was necessary to assess the impact of this new molecule on the quality of life of hemophiliacs A managed at the Mali Hospital.

Methodology: This was a prospective study with a descriptive and analytical aim, relating to severe type A hemophiliac patients followed at the Mali Hospital over a 12-month period from January 2022 to December 2022. Data on hemorrhagic events, adverse events, the presence of factor VIII inhibitor in patients receiving emicizumab prophylaxis, treated at the Mali Hospital, were collected. Annualized bleeding rates before and after emicizumab prophylaxis were compared.

Results: The population consisted of 32 patients with severe hemophilia A, all of whom were male, 29 (90.62 %) without factor VIII inhibitor and 3 (9.375 %) with inhibitor. The average age was 15.56 years \pm 8.987 with extremes of 4 and 38 years and 46.9 % of patients belonged to the pediatric age group 4-12 years. Our results showed that before emicizumab-based prophylaxis, 46.9 % (15/32) of patients had at least 2.25 hemorrhagic episodes per month with extremes of 1 and 4 hemorrhagic episodes, either a treated annualized bleeding rate of 27. Following the initiation of emicizumab prophylaxis, we observed that spontaneously treated post-traumatic hemorrhagic episodes occurred in 25 % (8/32) of patients. Only one patient had a traumatic treated joint hemorrhagic episode, while 71.87 % (23/32) of patients had no hemorrhagic episode, either a treated annualized bleeding rate of 0.54. Adverse events related to the treatment occurred in three cases, including 2 cases of headache and 1 case of myalgia, without complications or impacts on continued treatment. In addition, no development of FVIII inhibitors or hypercoagulation disorder was observed.

Conclusion: Emicizumab administered once every 4 weeks improved the health of patients with severe hemophilia A regardless of the status of factor VIII inhibitor with clinically significant control of bleeding events while being well tolerated.

Keywords: Emicizumab, hemophilia A, factor VIII inhibitor, prophylaxis, Mali.

ANNEXES

ANNEXES

FICHE D'ENQUÊTE

Fiche NO / ____ /

Caractéristiques sociodémographiques

Identité du patient :

- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Sexe :
- Ethnie :
- Résidence :

Activité socio-professionnelle :

- Enfant d'âge préscolaire
- Elève
- Etudiant
- Autre

Caractéristiques de l'hémophilie :

- Type d'hémophilie :
- Sévérité de l'hémophilie :
- Anomalies biologiques :
 - NFS :
 - Groupage rhésus :
 - TP :
 - TCA :
 - Taux de FVIII :
- Signes cliniques :
 - Hématome
 - Hémarthrose
 - Hémorragie extériorisée

- Autre

Aspects thérapeutique du patient avant emicizumab :

Traitements à la demande :

- Traitement substitutif :
 - Recombinant
 - Plasmatique
 - PFC
- Corticoïdes
- Autre

Prophylaxie :

- Hygiène de vie et éducation du patient
- Traitement prophylactique :
 - Primaire
 - Secondaire
 - Tertiaire

Traitements complémentaires :

- Sang total
- Rééducation
- Autre

Nombre et motif d'hospitalisation par mois :

Type et nombre d'évènement hémorragique par mois :

- Evènement hémorragique spontané traité :
- Evènement hémorragique articulaire traité :
- Evènement hémorragique des articulations cibles traité :
- Evènement hémorragique spontanément traité :

Suivi :

- Régulier
- Patient consulte seulement en cas d'évènement hémorragique ..

Les complications survenues au cours de l'évolution :

- Présence d'inhibiteur anti-facteur VIII :
 - Faible répondeur
 - Fort répondeur
- Hémarthrose / Articulation cible :
 - Siège :
 - Traitement : rééducation / chirurgie

Aspects thérapeutique du patient après emicizumab :

Traitements à la demande :

- Traitement substitutif :
 - Recombinant
 - Plasmatique
 - PFC
- Corticoïdes
- Autre

Traitements complémentaires :

- Sang total
- Rééducation
- Autre

Nombre et motif d'hospitalisation par mois :

Type et nombre d'évènement hémorragique par mois :

- Evènement hémorragique spontané traité :
- Evènement hémorragique articulaire traité :
- Evènement hémorragique des articulations cibles traité :
- Evènement hémorragique spontanément traité :

Suivi :

- Régulier
- Patient consulte seulement en cas d'évènement hémorragique ..

Les complications survenues au cours de l'évolution :

- Présence d'inhibiteur anti-facteur VIII :
 - Faible répondeur
 - Fort répondeur
- Hémarthrose / Articulation cible :
 - Siège :
 - Traitement : rééducation / chirurgie

Evènements indésirables d'emicizumab :

- Réaction au site d'injection
- Céphalée
- Myalgie
- Autre

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !