



**HAL**  
open science

# Impact médico-économique de la prophylaxie chez l'hémophile A sévère et intérêt de sa personnalisation

Clémentine Geffroy

► **To cite this version:**

Clémentine Geffroy. Impact médico-économique de la prophylaxie chez l'hémophile A sévère et intérêt de sa personnalisation. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01482449

**HAL Id: dumas-01482449**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01482449>**

Submitted on 3 Mar 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE OPTION  
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE**

Soutenu le 3 Mars 2017

Par Mme Clémentine GEFROY  
Née le 5 décembre 1988

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tenant lieu de

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

----oOo----

**TITRE :**  
**IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE DE LA PROPHYLAXIE CHEZ L'HEMOPHILE A  
SEVERE ET INTERET DE SA PERSONNALISATION**

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE

Membres : Monsieur le Professeur Pierre Antoine BONNET

Monsieur le Docteur Olivier DEMARCQ

Monsieur le Professeur Marc- Pascal LAMBERT

**ADMINISTRATION :**

*Doyen* : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

*Vice-Doyens* : M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT

*Chargés de Mission* : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS,  
Mme Pascale BARBIER

*Conseiller du Doyen* : M. Patrice VANELLE

*Doyens honoraires* : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

*Professeurs émérites* : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER

*Professeurs honoraires* : M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme  
Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M.  
Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice  
JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M.  
Jean-Claude SARI

*Chef des Services Administratifs* : Mme Florence GAUREL

*Chef de Cabinet* : Mme Sandrine NOURIAN

*Responsable de la Scolarité* : Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

---

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE  
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET  
COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI-  
BOUKHALED

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET  
CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN  
Mme Florence SABATIER-  
MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE,  
HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET  
CLINIQUE

Mme Dominique  
JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN  
Mme Dominique ARNOUX  
Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE  
ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL  
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,  
HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-  
TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-  
DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-  
ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cedric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE,  
HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU -  
LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

---

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

**A.H.U.**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE
---------------------------------	-----------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS
-------------------	-----------------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD  
M. Stéphane HONORÉ  
Mme Caroline SOLAS-  
CHESNEAU  
Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE

M. Philippe GARRIGUE

**ATER**

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE  
Mme Ahlel BOUHLEL

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Madame Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Madame Christine. PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur Stéphane PICHON, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

Monsieur Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier.



***L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE  
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS.***

## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Bruno Lacarelle**, pour avoir accepté la présidence du jury de cette thèse. Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils tout au long de internat, un peu « particulier».

**A Monsieur le Docteur Pierre-Antoine Bonnet et Monsieur le Docteur Marc-Pascal Lambert**, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et votre disponibilité.

**A Monsieur le Professeur Pierre Levy**, pour avoir accepté de juger ce travail, votre expertise et votre disponibilité. Avec tout mon respect et ma gratitude.

**A Monsieur le Docteur Olivier Demarcq**, pour avoir accepté de m'encadrer dans ce travail. Merci pour ton soutien, ta patience, tes conseils, et ta disponibilité hors normes.

**A Sepideh**, sans qui cette thèse n'aurait pas été possible. Merci pour ton aide et tes coups de boost toujours efficaces.

**A mes amis**, qu'ils soient là depuis le début ou non, pour m'avoir soutenue tout au long de ces années d'études, de thèse et de boulot.

**A mes Parents et ma Sœur** pour votre soutien sans failles, et votre présence.

## **RESUME**

**Introduction :** L'hémophilie A est une maladie héréditaire liée à l'X, dont les conséquences hémorragiques sont graves et handicapantes pour le patient. La prise en charge consiste en deux modalités thérapeutiques : le traitement à la demande ou la prophylaxie. L'efficacité du traitement à la demande sur la prévention des complications n'est pas optimale, à la différence de la prophylaxie, thérapie de choix recommandée, cependant contrebalancée par son impact économique élevé. Les différentes études médico-économiques réalisées à ce jour concluent toutes que la prophylaxie est plus efficace mais également plus chère que le traitement à la demande. Ces résultats n'ont eu que peu d'impact sur les pratiques mais ont cependant engagé une réflexion sur les possibilités d'optimisation du traitement, notamment par sa personnalisation.

**Objectif :** Evaluation de l'intérêt et des possibilités de personnalisation du traitement prophylactique en hémophilie A sévère, tant sur le volet clinique qu'économique.

**Méthode :** Analyses critiques de données à partir de deux revues de la littérature. La première permet l'analyse des méthodologies des études médico-économiques existantes comparant la prophylaxie au traitement à la demande afin d'en garder les points pertinents. La deuxième étudie la robustesse des données cliniques disponibles sur la prophylaxie personnalisée par rapports aux schémas prophylactiques actuellement utilisés. La mise en lien des deux parties dans l'analyse finale permet de répondre à l'objectif.

**Résultats :** Parmi les 11 études médico-économiques retenues, aucune ne conclut véritablement sur le rapport coût-efficacité de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande. Grâce aux limites et points pertinents identifiés, il en résulte que l'utilisation d'un modèle de Markov, construit selon l'histoire naturelle de la maladie est essentiel pour optimiser ce type d'étude en hémophilie A. Par ailleurs, les 18 études sélectionnées sur la personnalisation de la prophylaxie montrent que la détermination adéquate de la posologie prophylactique nécessite de prendre en compte de nouveaux facteurs tels que les paramètres pharmacocinétiques du patient, le phénotype hémorragique, l'adhérence au traitement et l'activité physique. Il s'agit d'éléments cliniquement robustes qu'il est nécessaire d'intégrer pour personnaliser le traitement.

**Conclusion :** Ce travail a permis de développer des axes d'améliorations pour la réalisation d'une étude médico-économique en hémophilie A, nécessitant l'évolution des comparateurs. Il a également mis en avant l'importance et possibilité de personnaliser la prophylaxie de façon multifactorielle, selon la pharmacocinétique et le phénotype hémorragique du patient.

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>3</b>
<b>ABBREVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>A. Rappels physiopathologiques</b> .....	<b>2</b>
1. Rôle du facteur VIII dans la coagulation .....	2
2. Transmission de l'hémophilie A .....	5
3. Mécanismes génétiques en cause .....	6
<b>B. Diagnostic de la maladie</b> .....	<b>7</b>
1. Age et circonstances .....	7
2. Diagnostic pré et post-natal .....	8
<b>C. Classification de la maladie</b> .....	<b>10</b>
1. Sévérité .....	10
2. Manifestations cliniques .....	11
3. Espérance de vie .....	12
<b>D. Complications de la maladie</b> .....	<b>13</b>
1. Complications Fréquentes .....	13
2. Les complications moins fréquentes .....	16
3. Cas particulier des inhibiteurs .....	17
<b>E. Traitement de l'hémophilie A sévère.</b> .....	<b>19</b>
1. Type de traitement .....	19
2. Modalité de traitement : A la demande et prophylaxie. ....	23
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>28</b>
<b>A. Objectif et hypothèse</b> .....	<b>28</b>
<b>B. Méthodes: Critères d'inclusion, stratégie de recherche et sélection des articles</b> .....	<b>29</b>
1. Revue de la littérature des études médico-économiques : prophylaxie versus traitement à la demande	29
2. Revue de la littérature sur la prophylaxie personnalisée .....	40
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>51</b>
<b>A. Revue de la littérature des études médico-économiques</b> .....	<b>51</b>
<b>B. Revue de la littérature sur la prophylaxie personnalisée</b> .....	<b>58</b>
<b>IV. DISCUSSION - ANALYSE CRITIQUE</b> .....	<b>64</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>71</b>
<b>ANNEXE 1 : GRILLE D'EXTRACTION CHEERS</b> .....	<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>75</b>

**LISTE DES FIGURES**

**FIGURE 1:** CONTRIBUTIONS DISTINCTIVES DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE ET DE LA COAGULATION AU BOUCHON HEMOSTATIQUE. .... 2

**FIGURE 2:** CASCADE DE LA COAGULATION ..... 4

**FIGURE 3:** ACTIVATION DU FACTEUR VIII..... 5

**FIGURE 4:** TRANSMISSION DE L'HEMOPHILIE ..... 6

**FIGURE 5:** CIRCONSTANCE DE DIAGNOSTIC. EXEMPLE DE PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE A..... 8

**FIGURE 6 :** RESUME DE L'ARBRE DECISIONNEL DIAGNOSTIC DE L'HEMOPHILIE A..... 10

**FIGURE 7 :** REPRESENTATION D'UNE ARTICULATION NORMALE DU GENOU..... 13

**FIGURE 8 :** EVOLUTION DE L'HEMARTHROSE AIGUË ..... 14

**FIGURE 9 :** EVOLUTION SUR LES DIX DERNIERES ANNEES DU POURCENTAGE DE PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE MIS SOUS PROPHYLAXIE..... 27

**FIGURE 10 :** DIAGRAMME DE FLUX DE SELECTION ET INCLUSION DES ARTICLES ..... 32

**FIGURE 11 :** DIAGRAMME DE SELECTION PRISMA DES ETUDES ..... 41

**LISTE DES TABLEAUX**

**TABLEAU 1:** DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'HEMOPHILIE A ..... 9

**TABLEAU 2 :** REPARTITION DEMOGRAPHIQUE DE L'HEMOPHILIE A EN FRANCE ..... 11

**TABLEAU 3 :** RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES DES PDFVIII ET RFVIII DISPONIBLES EN FRANCE ..... 22

**TABLEAU 4 :** ETUDES PROSPECTIVES SUR LA PROPHYLAXIE CHEZ DES ENFANTS ET ADULTES HEMOPHILES A SEVERES. .... 25

**TABLEAU 5 :** DONNEES CLES DES ETUDES SELECTIONNEES AYANT EU RECOURS A LA MODELISATION ..... 34

**TABLEAU 6 :** DONNEES CLES DES ETUDES SELECTIONNEES N'AYANT PAS EU RECOURS A LA MODELISATION ... 39

**TABLEAU 7 :** INFORMATIONS CLES RETENUES DANS LES ETUDES SELECTIONNEES ..... 42

**TABLEAU 8 :** RECAPITULATIF DES ARGUMENTS CLINIQUES EN FAVEUR ET EN DEFAVEUR DES POSSIBILITES PERSONNALISATION DU TRAITEMENT ..... 63

## **ABBREVIATIONS**

**ACE** : Analyse économique de coût efficacité

**ACU** : Analyse économique de coût-utilité

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**FAH** : Facteur Anti Hémophilique

**FVIII** : Facteur VIII de la coagulation

**rFVIII** : Facteur VIII de la coagulation recombinant

**F8** : Gène codant pour le facteur VIII de la coagulation

**FIX** : Facteur IX de la coagulation

**NHS** : National Health Service (Système de Santé Publique du Royaume-Uni)

**pdFVIII** : Facteur VIII de la coagulation dérivé du plasma humain

**PK** : pharmacocinétique

**PUPs** : patients naïfs de traitement

**PTPs** : Patients pré-traités

**QALY** : Quality of life Adjusted per Life Years

**RDCR**: Ratio différentiel de coût-résultat

**UI**: Unité Internationale

**WvF**: Facteur de von Willebrand

## **I. Introduction**

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée au chromosome X, caractérisée par des hémorragies spontanées ou prolongées, dues à l'absence ou au déficit du facteur VIII ou IX de la coagulation<sup>1</sup>. La coagulation, processus physiologique complexe, fait appel à une multitude de protéines, dont certaines, appelées « facteurs de la coagulation », s'activent en cascade et assurent la formation d'un caillot de fibrine hémostatique. Le déficit ou le non fonctionnement de l'une d'entre elles vient donc perturber ce mécanisme. Plusieurs troubles de la coagulation ont ainsi été caractérisés en fonction du facteur de la coagulation touché. C'est le cas de l'hémophilie A, qui correspond à un déficit en facteur VIII (FVIII) et de l'hémophilie B, secondaire à un déficit en FIX de la coagulation. De ces deux pathologies, l'hémophilie A est la forme la plus fréquente et touche 1 garçon sur 5000 naissances en France. L'hémophilie B, cinq fois plus rare en France, affecte 1 garçon sur 25 000 naissances<sup>2</sup>. D'après les données du réseau France Coag 2016, la France compte environ 6 700 hémophiles, dont 5500 hémophiles A<sup>3</sup>.

Le traitement actuel de l'hémophilie A consiste à pallier le déficit en FVIII du patient par l'injection de concentrés de FVIII recombinants ou plasmatiques. Différentes modalités thérapeutiques sont disponibles: le traitement à la demande, dès lors qu'un saignement se manifeste ; le traitement préventif, avant une intervention chirurgicale; le traitement prophylactique, administrations régulières (plusieurs fois par semaine) dans le but de limiter l'apparition de saignements. L'efficacité du traitement à la demande sur la prévention des complications n'est pas optimale, à la différence de la prophylaxie qui est de ce fait la thérapie de choix recommandée. Elle est cependant contrebalancée par un impact économique élevé. Différentes études médico-économiques, comparant la prophylaxie au traitement à la demande, ont été réalisées en hémophilie mais leurs résultats n'ont eu que peu d'impact sur les pratiques. Une certaine réflexion a néanmoins été engagée sur les possibilités d'optimisation du traitement, notamment par sa personnalisation.

L'objectif du présent travail est d'évaluer l'intérêt de la personnalisation du traitement prophylactique en hémophilie, tant sur le volet clinique qu'économique. Il s'agit dans un premier temps de rappeler la physiopathologie de la maladie pour ensuite analyser de façon critique les études médico-économiques réalisées ainsi que les voies de personnalisation étudiées à ce jour.

## A. Rappels physiopathologiques

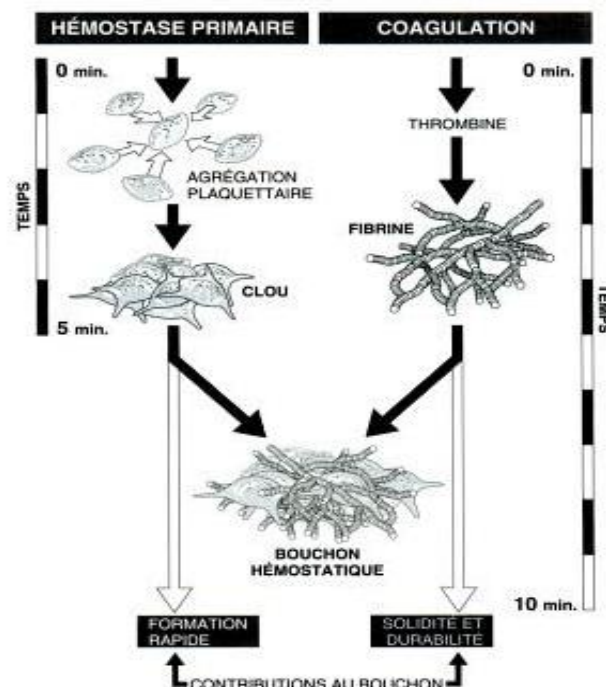
### 1. Rôle du facteur VIII dans la coagulation

#### a) Rappels : l'hémostase

La coagulation intervient lors du processus physiologique de l'hémostase, mécanisme qui permet l'occlusion en quelques minutes d'une brèche vasculaire, pour tout vaisseau de diamètre raisonnable<sup>4</sup>. Ce résultat est obtenu par la coordination de différents mécanismes imbriqués. On distingue ainsi deux phases : l'hémostase primaire, caractérisée par l'activation et l'agrégation des plaquettes, qui assure la première occlusion de la lésion vasculaire par la constitution du clou plaquettaire. S'en suit l'hémostase secondaire, ou la coagulation, qui permet la consolidation du bouchon hémostatique et sa stabilité pendant toute la durée de guérison des tissus<sup>1,5,6</sup> (figure 1)

**Figure 1:** Contributions distinctives de l'hémostase primaire et de la coagulation au bouchon hémostatique.

*D'après François Jobin, L'hémostase, Editions Maloine, Presses universités Laval, 1995, page 6*



La coagulation est principalement assurée par les facteurs de la coagulation, protéines majoritairement synthétisées par le foie. La particularité étant qu'en l'absence de lésion, ces

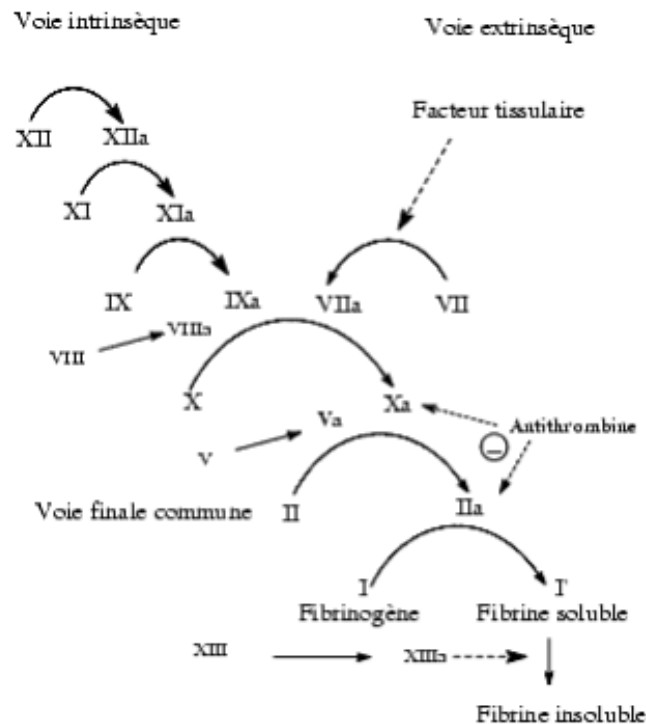


protéines circulent à l'état inactif. Il s'agit de zymogènes qui s'activent les uns après les autres, « en cascade »: chaque facteur est le substrat de l'enzyme précédente et l'activateur de la pro-enzyme suivante<sup>4</sup>. L'étape finale est la formation de monomères de fibrine qui, stabilisés par le facteur XIIIa, s'assemblent en réseau pour s'associer au clou plaquettaire. L'ensemble forme alors le clou fibrino-plaquettaire. La coagulation est un mécanisme relativement complexe, caractérisée par deux voies d'activation, aboutissant à une étape commune d'activation du facteur X en facteur Xa<sup>4</sup>. On distingue la voie exogène de la coagulation, activée par la libération du facteur tissulaire lors de la lésion vasculaire, qui permet d'activer le facteur VII et de s'y associer pour activer le facteur X<sup>4,7</sup>. Cette première cascade est suivie conjointement de la voie endogène de la coagulation, dénommée ainsi car tous les facteurs qui la composent sont retrouvés dans le sang. Elle démarre par la phase contact: les surfaces chargées négativement activent, par contact, le facteur XII qui déclenche l'activation des autres pro-enzymes (*figure 2*). Le facteur VIII est activé parallèlement par la thrombine ou par le facteur Xa pour intégrer ensuite le complexe de la ténase en tant que cofacteur. Ce complexe est constitué du facteur IXa, d'ions Calcium, de phospholipides et du facteur X, afin d'activer ce dernier<sup>8</sup>.

Le facteur Xa, avec le facteur Va, forment le complexe de la prothrombinase, permettant la transformation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). Il s'agit d'une étape clé du processus, la thrombine étant une des protéines centrales de la coagulation. Elle est en effet indispensable car elle permet l'activation des plaquettes, la conversion du fibrinogène en fibrine et l'activation de la boucle d'amplification de la coagulation<sup>5</sup>. Les facteurs IXa et VIIIa sont d'autant plus importants qu'ils participent à la boucle d'amplification dont le but est d'augmenter la production de facteur Xa. Ainsi, tout déficit ou dysfonctionnement d'un de ces facteurs empêchera la production efficace de facteur Xa et par conséquent de fibrine, venant alors perturber l'objectif final hémostatique<sup>7</sup>. Par ailleurs, il est important de noter que le processus de coagulation fait appel à des mécanismes inhibiteurs ayant un rôle de régulation. Leurs dysfonctionnements peuvent aussi engendrer des troubles de l'hémostase<sup>9</sup> (*figure 2*). Il est à noter également que de nouvelles théories relatives au processus d'activation sont discutées, dans lesquelles d'autres activateurs biologiques interviendraient dans l'initiation de la voie endogène, suggérant ainsi que le fonctionnement exact de la coagulation reste soumis à interrogations<sup>10</sup>.

**Figure 2:** Cascade de la coagulation

Adapté d'après A. Pierce et al., figure 1<sup>11</sup>.



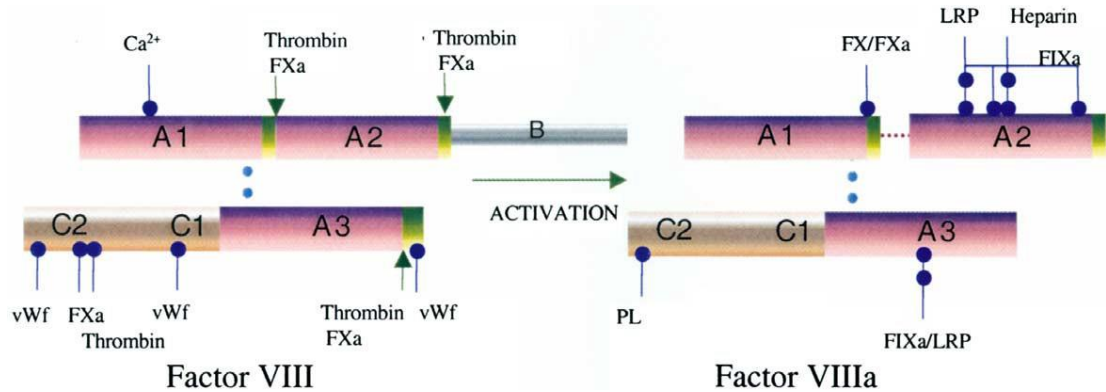
b) L'activation spécifique du facteur VIII

Le FVIII, codé par le gène Xq28, circule à l'état inactif sous la forme d'un hétérodimère, constitué d'une chaîne lourde (domaines A1-A2-B) et d'une chaîne légère (domaines A3-C1-C2)<sup>12</sup>, reliées de façon non covalente par des ions métalliques<sup>13</sup> (figure 3). Une fois sécrété et libéré dans la circulation sanguine, le FVIII se lie avec une très grande affinité au facteur von Willebrand (vWF) par des interactions électrostatiques et hydrophobes. Cette liaison, stabilisant d'une part le FVIII, le protège d'autre part des dégradations protéolytiques par des enzymes circulantes (demi-vie du FVIII seul: 2 heures versus 12 heures si lié au vWF)<sup>14,15</sup>. L'activation du FVIII est réalisée entre autre par la thrombine qui exerce un clivage protéolytique sur des sites spécifiques, engendrant la libération du domaine B (figure 3). Le FVIIIa se présente alors sous la forme d'un hétérotrimère, ayant perdu son affinité pour le vWF<sup>15</sup>. Le domaine B n'a aucun impact sur l'activité coagulante du FVIII.<sup>14</sup> Physiologiquement, le FVIII n'est jamais libre dans la circulation car dès qu'il est activé et détaché du vWF, il se lie immédiatement au FIX pour jouer son rôle de cofacteur dans le complexe de la ténase<sup>15</sup>.

### Figure 3: Activation du Facteur VIII

D'après *Mutating Factor VIII: lessons from structure to function*, par P.J. Fay et P.V Jenkins

Les chaînes lourdes et légères sont liées par un ion métallique (cuivre), représenté par les bulles bleues. Les sites d'activation du clivage sont représentés par les flèches vertes

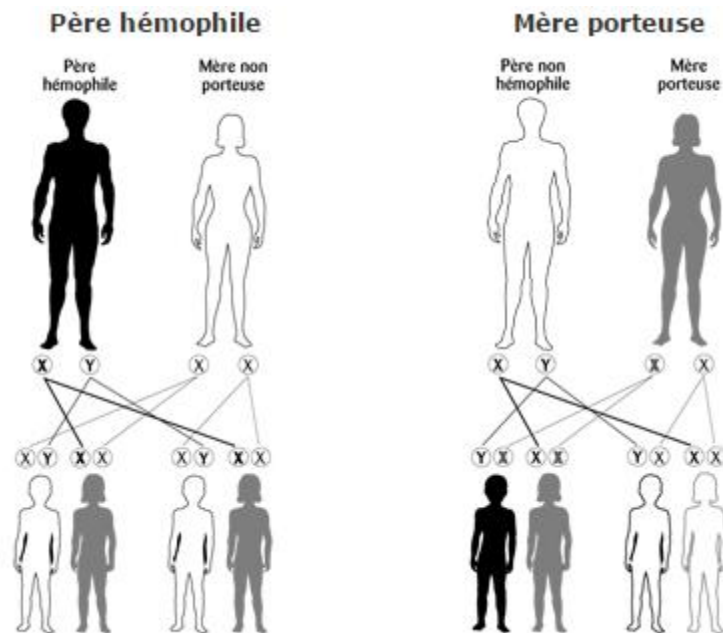


## 2. Transmission de l'hémophilie A

L'hémophilie A est une maladie récessive liée à l' $X^{16}$ , avec une probabilité de transmission du gène muté de 50%<sup>17,18</sup>. Un garçon né d'une mère conductrice aura ainsi une chance sur deux d'être atteint de la maladie. Concernant les filles, il existe deux cas différents en fonction du parent porteur de la mutation. Une fille née d'un père hémophile sera forcément conductrice de l'hémophilie<sup>18</sup>, mais en héritant tout de même du chromosome X normal de la mère, sa production de FVIII sera assurée la majorité du temps. En revanche, une fille née d'une mère conductrice aura 50% de chance d'être conductrice à son tour. On distingue ainsi les filles conductrices obligatoires (fille née d'un père hémophile) des filles conductrices possibles (fille née d'une mère conductrice) par généalogie. Distinction 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<sup>19</sup>. (figure 4)

#### Figure 4: Transmission de l'hémophilie

D'après Fédération Mondiale de l'hémophilie, [www.wfh.org](http://www.wfh.org)<sup>20</sup>



Seuls les garçons contractent en théorie la maladie. Les filles conductrices, ayant un gène normal et un gène défectueux sont, dans la majorité des cas, protégées des formes sévères de la maladie et ne présentent aucun symptôme<sup>3</sup>. Cependant, il existe une grande variabilité des taux de FVIII chez ces conductrices. Certaines ont des taux quasi normaux, tandis que d'autres présentent des taux beaucoup plus faibles, proches de ceux des hémophiles, et développent ainsi une forme symptomatique de la maladie : l'hémophilie A de la femme conductrice.<sup>16,21</sup> En effet, il existe un mécanisme physiologique dans les cellules somatiques des femelles mammifères, par lequel un des chromosomes X est rendu inactif, afin d'égaliser la répartition des gènes efficaces sur les chromosomes sexuels. Cette inactivation du chromosome X, ou lyonisation, intervenant lors du développement embryonnaire, est à l'origine de la variabilité des phénotypes observés chez les porteuses d'hémophilie<sup>22</sup>. Les données démographiques françaises viennent compléter cette réflexion. Ainsi en 2016, sur les 5513 hémophiles A, 5329 sont des hommes et 184 des femmes, dont 6 atteintes d'hémophilie sévère, 7 modérée et 171 mineure<sup>3</sup>.

### 3. Mécanismes génétiques en cause

Le mécanisme à l'origine de l'hémophilie A est complexe et résulte de diverses mutations du gène Xq28, codant pour le facteur VIII. Ce gène, constitué de 26 exons, code pour un ARNm

de 8 kilobases, permettant la production d'une protéine mature de 2 323 acides aminés<sup>23</sup>. Dès les années 1990, diverses mutations impliquées dans le développement de la maladie ont été identifiées. Depuis les premiers travaux de Tuddenham *et al.*,(1994)<sup>24</sup>, six mécanismes mutationnels ont été identifiés: la délétion, la duplication, l'insertion, l'inversion, l'insertion/délétion ainsi que la substitution. Ils sont à l'origine de différents types de mutations, comme le décalage de la séquence de lecture, le remplacement d'un acide aminé par un autre (mutation faux-sens), ou l'insertion d'un codon stop à la place d'un acide aminé (mutation non-sens). D'après les derniers résultats de la liste des mutations issue du CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP) 2 537 types de mutations isolées sont répertoriés, avec en tête de liste les mutations faux-sens (49%), suivies des décalages (24%) et des mutations non-sens (11%).<sup>13</sup>

La composante génétique de la maladie représente aujourd'hui un véritable enjeu puisque la caractérisation de la mutation apporte des informations tant sur le volet diagnostic que sur l'évolution de la pathologie. En effet, la mutation constitue en premier lieu une aide au diagnostic et à l'identification des porteurs de la maladie au sein d'une même famille<sup>25</sup>. Aussi, des travaux récents ont mis en exergue la relation de causalité entre certaines mutations et le développement d'inhibiteurs, complication majeure de la maladie. Ainsi, sur 1 816 mutations étudiées, 19% ont été retrouvées chez des patients ayant développé des inhibiteurs<sup>13</sup>, avec un risque augmenté d'un facteur 10 lors de la présence d'une inversion de l'intron 22, de mutations non-sens et de larges délétions<sup>8,26</sup>.

Enfin, le niveau de sévérité de la maladie, inversement proportionnel au taux de FVIII, serait également corrélé au type de mutation. 80% des mutations identifiées (n=2,022) ont été associées à un niveau de sévérité précis, et la majorité des cas sévères d'hémophilie serait causée par des inversions et substitutions<sup>1,18,26</sup>.

## **B. Diagnostic de la maladie**

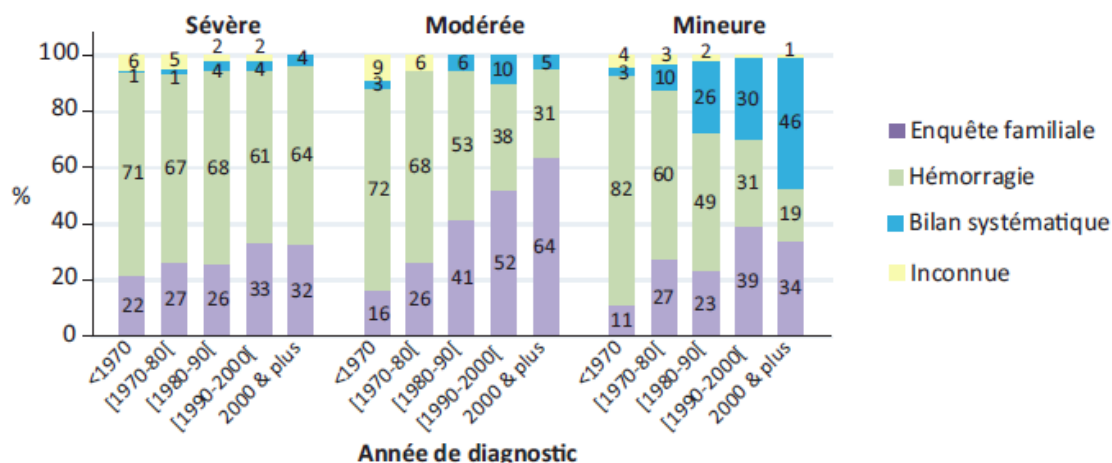
### **1. Age et circonstances**

Les âges et circonstances de diagnostic ont beaucoup évolué depuis les années 1990. Pour les formes modérées et mineures d'hémophilie, le diagnostic était majoritairement réalisé lors d'événements hémorragiques excessifs, dans 72% et 81% des cas respectivement. Depuis les années 2000, ces circonstances ne représentent plus qu'un tiers des diagnostics, les enquêtes familiales permettant aujourd'hui de dépister la majorité des hémophiles. Pour les formes

sévères, 1/3 des diagnostics sont révélés suite à des antécédents familiaux et la majorité suite à des manifestations hémorragiques (à hauteur de 60%)<sup>27</sup>.

**Figure 5:** Circonstance de diagnostic. Exemple de patients atteints d'hémophilie A

*D'après Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire, mise au point en 2014, institut de veille sanitaire, page 5<sup>27</sup>.*



## 2. Diagnostic pré et post-natal

Depuis la caractérisation du gène F8 (fin des années 1980), l'analyse ADN sur les cellules fœtales issues des villosités choriales ou obtenues par amniocentèse permet de réaliser le diagnostic prénatal chez les femmes enceintes, porteuses obligatoires ou possibles de l'hémophilie. Il faut noter que jusqu'en 1970, il était fortement déconseillé aux femmes porteuses de l'hémophilie d'avoir des enfants. L'arrivée du diagnostic prénatal offre désormais de nouvelles options aux futurs parents: de la possibilité d'interrompre la grossesse, à la planification de la procédure obstétrique adéquate de l'accouchement et la préparation psychologique à avoir un enfant hémophile<sup>28</sup>.

Chez l'enfant, l'hémophilie doit être soupçonnée devant des signes d'appels cliniques typiques d'une coagulopathie tels que la formation facile d'ecchymoses, des saignements spontanés ou excessifs. L'anamnèse familiale des épisodes hémorragiques par généalogie permet ensuite d'apporter des arguments en faveur de l'hémophilie. Il existe cependant des cas d'hémophilie sans qu'aucun antécédent familial ne soit connu. Ces cas sporadiques, causés par des mutations de novo du FVIII, concernent près de 30% des nouveaux cas d'hémophilie sévère<sup>18,29</sup>. De ce fait, le diagnostic de la maladie repose essentiellement sur les examens de biologie médicale, comprenant la numération plaquettaire (NP), le temps de saignement (TS), le temps de prothrombine (TP), et le temps de céphaline activé (TCA). Elles

permettent un premier diagnostic différentiel avec d'autres troubles de la coagulation comme l'hémophilie B ou la maladie de Willebrand, à l'origine d'un tableau clinique similaire.<sup>29</sup>

**TABLEAU 1: DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'HEMOPHILIE A**

*D'après Lignes directrices de la prise en charge de l'hémophilie, 2<sup>ème</sup> édition, Fédération mondiale de l'hémophilie, p.31<sup>29</sup>.*

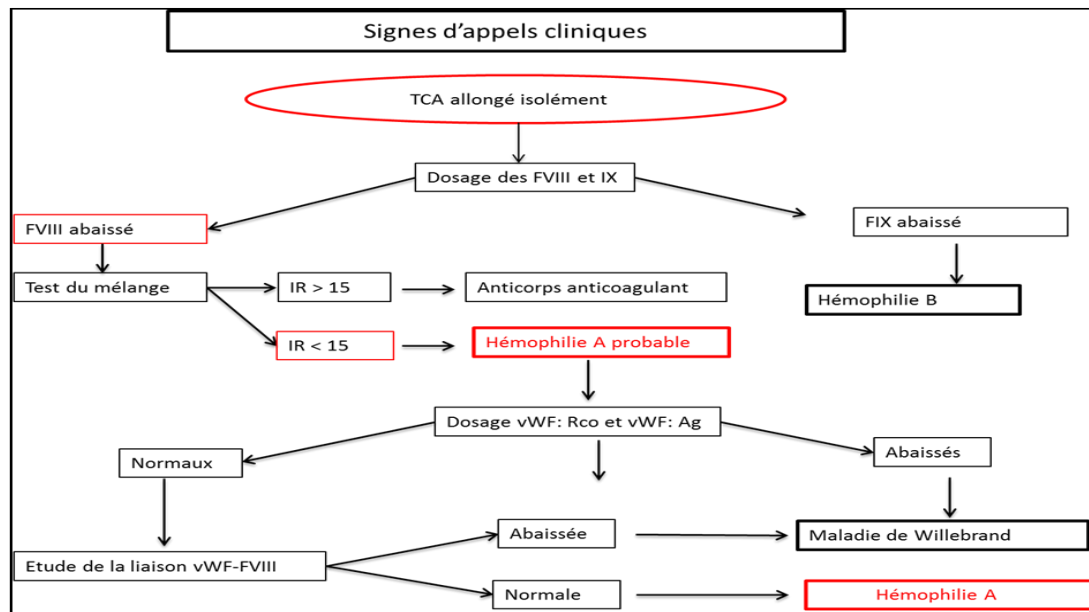
DIAGNOSTIC POSSIBLE	TP	APTT/TCA* TCA	TS	NUMÉRATION PLAQUETTAIRE
État normal	Normal	Normal	Normal	Normale
Hémophilie A ou B**	Normal	Prolongé*	Normal	Normale
Maladie de von Willebrand	Normal	Normal ou prolongé*	Normal ou prolongé	Normale ou réduite
Déficit plaquettaire	Normal	Normal	Normal ou prolongé	Normale ou réduite

\*Les résultats des mesures de l'APTT/TCA reposent largement sur la méthode que le laboratoire utilise pour réaliser l'analyse.

\*\*Le même schéma peut se produire en présence de facteur XI, de facteur XII, de prékallitréine ou de déficit en kininogène de haut poids moléculaire (KHPM).

Devant un TCA allongé de façon isolée, le dosage du FVIII, par la mesure de son activité (FVIII:C), est alors réalisé afin de confirmer la maladie et de déterminer sa sévérité<sup>30</sup>. Deux techniques, chronométrique et chromogénique sont disponibles. Basée sur le temps de prothrombine pour mesurer le temps de coagulation, la méthode chronométrique est un test en un temps, contrairement à la méthode chromogénique, en 2 temps, qui utilise des techniques colorimétriques mesurant la capacité du FVIII à agir en tant que cofacteur du FIX dans l'activation du FX<sup>31,32,33</sup>. Enfin, le calcul de l'indice de Rosner et l'étude de la liaison FVIII-FvW peuvent s'avérer nécessaires pour éliminer respectivement la présence d'anticorps anticoagulant à l'origine de l'hémophilie A acquise ou le type 2N de la maladie de Willebrand, pouvant être à l'origine d'un TCA allongé et FVIII abaissé<sup>34,35</sup> (figure 6).

**Figure 6** : Résumé de l'arbre décisionnel diagnostique de l'hémophilie A<sup>34,35</sup>



## C. Classification de la maladie

### 1. Sévérité

La classification de l'hémophilie A dépend de sa sévérité, associée proportionnellement au déficit en facteur. Plus le taux d'activité du facteur est bas, plus le phénotype de la maladie sera marqué avec des saignements spontanés et prolongés plus fréquents<sup>18</sup>. La sévérité de la maladie conditionne ainsi la fréquence des manifestations cliniques et leur type d'apparition: spontané ou secondaire à un traumatisme.

Les formes mineures et modérées d'hémophilie, dont les saignements peu fréquents surviennent surtout après des traumatismes ou chocs, se distinguent alors des formes sévères. Pour ces dernières, les saignements sont fréquents, 1 à 2 fois par semaine, et se manifestent spontanément ou après un traumatisme minime. Ils sont d'autant plus graves qu'ils peuvent passer inaperçus selon leur localisation<sup>36</sup>.

En sachant que l'activité biologique normale du FVIII est comprise entre 50% et 150%, on parle d'hémophilie A mineure lorsque les taux de FVIII sont compris entre 5% et 40%. Elle concerne environ 40% des formes cliniques<sup>37,38,39</sup>. Chez les patients atteints d'hémophilie modérée, 20% des formes cliniques<sup>37,40</sup>, l'activité biologique du FVIII est comprise entre 1% et 5%. L'hémophilie A sévère est caractérisée par une activité biologique en facteur VIII <1% et représente jusqu'à 40% des formes cliniques<sup>37,39,41</sup>. Il est important de noter l'hémophilie



n'est pas une maladie évolutive : elle reste identique tout au long de la vie quelle que soit sa sévérité<sup>2</sup>. Les données 2016 du réseau FranceCoag donnent la répartition démographique suivante:

**Tableau 2 :** Répartition démographique de l'hémophilie A en France

*D'après statistiques nationales, réseau FranceCoag, InVS, mises à jour le 14/04/2016-  
www.francecoag.org*

	Hémophilie sévère	Hémophilie modérée	Hémophilie mineure	Total
<b>Patients</b>	1813 (33%)	782 (15%)	2918 (52%)	5513
<b>Age* (ans)</b>	25.3	27.8	28.4	
Médiane				
(min-max)	(0.0-90.9)	(0.0-84.5)	(0.0-92.8)	
<b>Sexe</b>				
Homme	1807	775	2747	5329
Femme	6	7**	171**	184

\* Age à la dernière visite des patients actuellement suivis. \*\* Les femmes atteintes d'hémophilie modérée et mineure sont considérées comme conductrices

## 2. Manifestations cliniques

Les symptômes classiques de l'hémophilie A sont la formation spontanée d'ecchymoses et d'hématomes, des saignements excessifs après une intervention chirurgicale ou un traumatisme même mineur, et l'apparition de saignement spontanés dans les articulations et tissus mous. Les manifestations hémorragiques se produisent tout au long de la vie, avec l'apparition des premiers épisodes dès le plus jeune âge, parfois même en période néonatale, notamment en cas de circonstances obstétricales traumatiques avec extraction instrumentale. En dehors de cette situation clinique particulière, au cours de laquelle jusqu'à 20% des cas d'hémophilie sévère sont diagnostiqués<sup>22</sup>, les premiers hématomes et ecchymoses apparaissent généralement dès l'apprentissage de la marche pour les hémophiles sévères. Les hémophiles mineurs sont souvent exempts de symptômes tant qu'ils ne sont pas confrontés à un acte chirurgical ou traumatique<sup>42</sup>.

La gravité du saignement dépend de sa fréquence et de sa localisation. On distingue d'une part les saignements dont la localisation n'est pas critique s'ils n'y apparaissent qu'une fois, mais dont la gravité augmente s'ils s'y répètent. D'autre part, certains saignements sont critiques d'emblée et engagent le pronostic vital, lorsque localisés au niveau du système

nerveux central (SNC), de l'appareil gastro-intestinal (GI), du cou et de la gorge. Le contrôle des saignements afin d'anticiper le développement de complications aiguës ou chroniques est l'enjeu majeur de la maladie. C'est la raison pour laquelle le diagnostic précoce et l'identification de la sévérité est la première étape essentielle permettant d'adopter la prise en charge adéquate<sup>2,36,29</sup>.

### 3. Espérance de vie

Avant l'arrivée des premiers facteurs de coagulation dérivés du plasma, l'espérance de vie d'un patient hémophile n'excédait pas 30 ans. La disponibilité des traitements, dans les pays développés, a permis à partir des années 1960, d'augmenter l'espérance de vie jusqu'à 60 ans. Cependant, cette évolution favorable a été ralentie dans les années 1970-80 par l'émergence des infections virales (VIH, VHC et VHB), et le fait qu'à cette période, les facteurs anti-hémophiliques (FAH) étaient d'origine plasmatique. Une étude canadienne a d'ailleurs comparé les taux de mortalité des patients atteints du VIH à ceux de patients exempts d'infection, sur 20 ans (1982-2003). On y constate une durée médiane de survie du groupe infecté par le VIH de 15 ans, comparée à plus de 20 ans (médiane non atteinte lors de l'analyse) pour les patients non infectés<sup>43</sup>.

Les progrès thérapeutiques, avec la mise à disposition de traitements plus sûrs et l'évolution des thérapies permettant une meilleure prise en charge des comorbidités associées, ont permis d'augmenter l'espérance de vie des patients<sup>44,45,43,46</sup>. L'UKHCDO a réalisé une étude sur la population hémophile britannique non infectée par le VIH entre 1977 et 1999, révélant une espérance de vie médiane de 63 ans pour l'hémophile sévère, et 75 ans pour l'hémophile modéré/mineur, comparés aux 78 ans retrouvés dans la population masculine générale, à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle. Cette diminution de 15 ans de la durée de vie médiane de l'hémophile sévère par rapport à la population générale, ramenée à 3 ans pour l'hémophile modéré/mineur, montre le lien de corrélation entre la sévérité de la maladie et l'espérance de vie<sup>47</sup>. Bien qu'il manque des données actualisées, il apparaît que les progrès médicaux ont permis de changer le profil de l'hémophile, qui est désormais considérée comme une maladie chronique et n'engage plus systématiquement le pronostic vital des patients. Depuis 1992, avec l'utilisation de produits plus sûrs contrôlant le risque de transmission infectieuse, l'espérance de vie des patients hémophiles, même si elle reste diminuée, se rapproche nettement de celle de la population générale<sup>48</sup>. Par ailleurs, devant une population vieillissante, les professionnels de

santé se retrouvent confrontés à de nouvelles comorbidités liées à l'âge telles que les maladies cardiovasculaires, rénales et les cancers<sup>49</sup>.

## D. Complications de la maladie

Les complications de la maladie sont corrélées à la gravité des hémorragies et à leur fréquence de répétition. Comme précité, certains saignements vont être à l'origine de complications aiguës et engager directement le pronostic vital. D'autres saignements, parce qu'ils se répètent à la même localisation, vont engendrer des complications chroniques, pouvant évoluer vers un handicap. Il est intéressant de classer ces facteurs par fréquence d'apparition, leurs répercussions étant majeures sur la qualité et l'espérance de vie du patient.

### 1. Complications Fréquentes

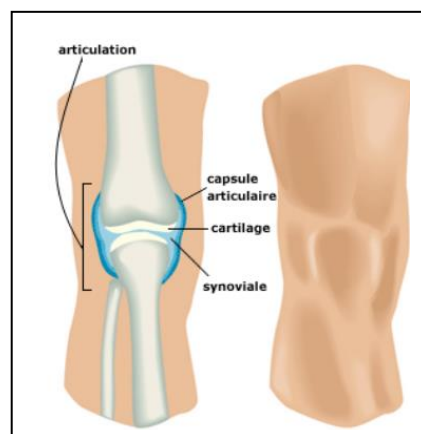
#### a) L'hémarthrose aiguë

Il s'agit de la complication aiguë la plus fréquente (70 à 80%), survenant typiquement dès l'apprentissage de la marche, c'est-à-dire avant l'âge de 2 ans. Bien que le pronostic vital ne soit pas engagé, il s'agit d'une complication grave, via les dommages articulaires provoqués et sa potentielle chronicité. Elle se manifeste de façon spontanée chez les hémophiles sévères, tandis qu'elle est secondaire à un traumatisme chez les modérés. Il s'agit en ce sens d'une caractéristique clinique typique des formes sévères d'hémophilie.

L'hémarthrose correspond à un saignement articulaire, secondaire à la déchirure des capillaires de la membrane synoviale. Très irriguée, cette membrane tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et réduit la friction entre les os<sup>29 50</sup>.

**Figure 7** : Représentation d'une articulation normale du genou

D'après *l'hémophilie en images*, Fédération mondiale de l'hémophilie, 2005, page 12.  
[www.wfh.org](http://www.wfh.org)

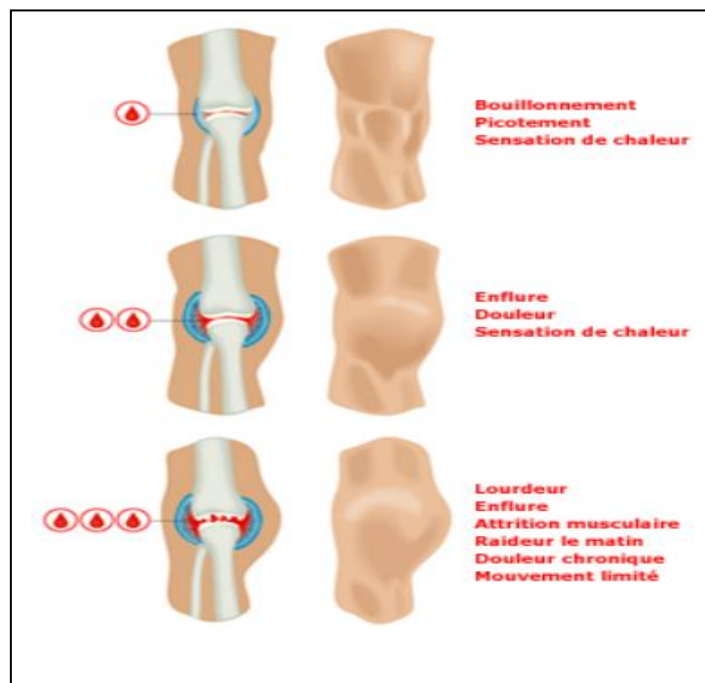


Cette déchirure engendre un afflux de sang dans la cavité articulaire qui déclenche une réaction inflammatoire. De plus, l'accumulation d'hémosidérine, dépôt consécutif à la dégradation des globules rouges, exacerbe la réaction inflammatoire par le recrutement de médiateurs dédiés. L'inflammation augmentant la vascularisation du tissu synovial, il en résulte une majoration du risque de récurrence de l'hémarthrose. Un véritable cercle vicieux s'installe : chaque saignement est suivi d'une inflammation (synovite) qui favorise la répétition du saignement.

Les articulations majoritairement atteintes sont en générale peu protégées par la masse musculaire : le genou, le coude et la cheville à hauteur de 45%, 30% et 15% respectivement. Le poignet (3%), l'épaule (3%), et la hanche (2%) sont touchés plus rarement. Cliniquement, l'articulation du patient est gonflée, douloureuse et perd de l'amplitude de mouvement. Ces symptômes peuvent être précédés de sensations de picotement et de raideur. L'essentiel du traitement, accompagné de thérapies visant à diminuer la douleur, consiste en la neutralisation rapide et efficace du saignement par administration de FVIII<sup>36,42,29,51,52,53</sup>.

**Figure 8** : Evolution de l'hémarthrose aiguë

D'après *l'hémophilie en images*, Fédération mondiale de l'hémophilie, 2005, page 13. [www.wfh.org](http://www.wfh.org)



### b) L'hémarthrose chronique et l'arthropathie hémophilique

Le risque majeur d'une hémarthrose aiguë est qu'elle se répète plusieurs fois au sein d'une même articulation. L'hémarthrose aiguë évolue alors sur un mode chronique, et l'articulation atteinte devient une articulation cible, au sein de laquelle se produisent des modifications irréversibles. Les tissus environnants, tels que les ligaments, les os et les muscles sont également touchés. La gravité des atteintes articulaires évolue selon deux stades: la synovite chronique (qui correspond à l'hypertrophie de l'articulation et du muscle), puis l'arthropathie hémophilique, qui est caractérisée par des lésions irréversibles du cartilage. La destruction du cartilage se complique d'une atrophie musculaire. Au final, la détérioration de l'articulation et du muscle aboutit à une perte fonctionnelle majeure accompagnée de douleurs<sup>29,50,52,54</sup>. Les conséquences pour le patient sont importantes et impactent fortement sa qualité de vie : les mouvements et activités sont limités, et nécessitent l'utilisation de béquilles pour les articulations des membres inférieurs<sup>55</sup>. L'arthropathie hémophilique constitue en ce sens une cause de morbidité de l'hémophilie sévère<sup>52,54</sup>. Elle apparaît en général à partir de la deuxième décennie de la vie, mais peut survenir plus tôt en fonction de la sévérité de la maladie, de la fréquence des saignements et de la prise en charge. La prise en charge de la synovite chronique nécessite l'utilisation de facteurs de coagulation, d'AINS ou stéroïdes à action prolongé (par injection intra articulaire), accompagné de kinésithérapie. Une synovectomie peut être envisagée en cas de synovite persistante associée à des saignements non maîtrisés<sup>29</sup>. Concernant l'arthropathie hémophilique, lorsque les dommages sont trop graves et touchent une articulation majeure comme le genou ou la hanche, la seule alternative est le remplacement par une prothèse articulaire<sup>29,55</sup>.

### c) Les hématomes

Moins fréquents que les hémarthroses (10 à 20%), les hématomes sont une complication aiguë, d'origine post-traumatique dans 50% des cas. On distingue les hématomes superficiels, se manifestant au niveau des muscles des membres ou de la paroi abdominale, et les hématomes profonds, touchant essentiellement le muscle psoas-iliaque. Leur gravité dépend de leur localisation. Par exemple, un hématome dans un muscle à gaine lâche, comme les fessiers ou la paroi abdominale peut, notamment chez le jeune enfant, engager le pronostic vital par l'anémie aiguë provoquée par la déperdition sanguine. Un hématome obstruant les voies respiratoires ou un axe neuro-vasculaire aura la même conséquence. Le muscle psoas iliaque est le plus fréquemment touché, suivi des muscle du bras et de l'avant-bras, du mollet

et de la cuisse<sup>29,51 56</sup>. Le traitement consiste en une maîtrise efficace et précoce du saignement, associée à l'application de glace si la localisation le permet. La kinésithérapie est bien sur indiquée pour prévenir toute rétractation tendineuse et favoriser la résorption sanguine. Les hématomes de petit volume, à localisation à faible risque, nécessitent seulement d'être surveillés<sup>56</sup>.

#### d) Les infections virales

Il s'agit d'une complication particulière puisqu'elle n'est pas secondaire à la maladie en elle-même mais résulte des premiers FAH mis à disposition. Il reste important de l'aborder, au vu de ses conséquences dramatiques sur la population hémophile. Véritable progrès thérapeutique des années 1960 permettant l'accès au traitement substitutif, les premiers FAH, sous la forme de cryoprécipités de FVIII, provenaient du mélange de plasma de différents donneurs. Comme précité, l'arrivée de ce traitement a permis d'augmenter l'espérance de vie des patients, mais l'a paradoxalement compromise par la transmission d'infections virales à partir des années 1980. L'infection par le virus de l'hépatite C a concerné en effet près de 80% des hémophiles dans les pays développés. Avant l'arrivée du vaccin, l'infection par le virus de l'hépatite B a touché la majorité des patients. Concernant le VIH, plus d'un tiers des hémophiles A et B ont été contaminés avant 1985. D'après l'étude menée par le Réseau FranceCoag en 2010 sur 7001 hémophiles Français (dont 4 527 hémophiles A), 30 % étaient atteints du VHC, 28,5% du VHB et 12.5% du VIH<sup>57</sup>. Ce n'est qu'à partir de 1985 et de la mise en place de procédures strictes de vérification des donneurs, de purification et d'inactivation virale que la transmission infectieuse a été maîtrisée<sup>29,42,58,59,60</sup>.

## 2. Les complications moins fréquentes

### a) Engagement du pronostic vital

Tous les saignements localisés au niveau gastro-intestinal, du système nerveux central, du cou ou de la gorge (obstruant les voies respiratoires) sont à risque pour la survie du patient. Leur fréquence est globalement inférieure à 5%. Les hémorragies intracrâniennes, dont la fréquence est comprise entre 3 et 5 pour 1000 patients/an, sont caractérisées par des pics d'apparition aux âges extrêmes de la vie et peuvent affecter jusqu'à 4% des nouveau-nés hémophiles en période néonatale. Il s'agit de l'accident hémorragique le plus grave, nécessitant une hospitalisation en urgence<sup>36,42,51</sup>

## b) Les pseudotumeurs et les fractures

Les pseudotumeurs constituent une complication spécifique et rare de la maladie, pouvant menacer directement la survie du patient ou engendrer la perte d'un membre. Elles sont secondaires à un saignement musculaire, typiquement lorsque l'hématome initial n'a pas été efficacement traité. La masse fibreuse qui se développe adhère et affecte les structures osseuses voisines pouvant causer des pressions au niveau des structures neuro-vasculaires. Leur rupture exceptionnelle peut engendrer une hémorragie massive. Le traitement dépendant de la localisation et de la taille peut nécessiter l'excision voire l'amputation<sup>29</sup>.

Majoritairement au niveau des genoux et des hanches, les fractures surviennent lorsque l'amplitude articulaire est fortement diminuée et que les os sont ostéoporotiques<sup>29</sup>.

## 3. Cas particulier des inhibiteurs

Le développement d'inhibiteurs est une complication majeure et redoutée de l'hémophilie. Il s'agit d'un enjeu médical puisque une concentration élevée d'inhibiteurs peut rendre le traitement totalement inefficace<sup>61</sup>. Physiologiquement, il s'agit d'anticorps anti-FVIII, IgG1 et IgG4, qui neutralisent l'activité coagulante du FVIII de substitution injecté au patient. Touchant jusqu'à 30% des hémophiles A sévères non préalablement traités (PUPs), le risque est 4 fois plus élevé chez les hémophiles sévères par rapport aux hémophiles mineurs/modérés<sup>62,63,64</sup>. D'après l'état des lieux du réseau FranceCoag réalisé en France entre 1994 et 2001 sur 4018 hémophiles, l'incidence du développement d'inhibiteur était de 11.3 %, dont 40% avec un titre élevé. Aucun bulletin épidémiologique français, permettant d'actualiser ces résultats, n'a été publié depuis<sup>65</sup>.

L'apparition d'inhibiteurs se manifeste dans les 100 premiers jours d'exposition (JCPA), généralement avant le 20<sup>ème</sup> JCPA, et rarement après le 75<sup>ème</sup>, avec un pic d'apparition entre le 10<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jour<sup>62,63,64</sup>. La détection est assurée par la méthode de Bethesda modifiée par Nijmegen, qui permet de déterminer leur concentration, ou titre (exprimé en Unité Bethesda, UB)<sup>63</sup>. Les inhibiteurs sont classés selon deux caractéristiques: leur titre et le déclenchement ou non d'une réponse anamnétique. On distingue ainsi les inhibiteurs à titre élevé, dépassant 5 UB et neutralisant rapidement le FVIII, des inhibiteurs à faible titre, dont la concentration est inférieure à 5UB. La réponse anamnétique est la réponse du système immunitaire, déclenchée par la mémoire de l'exposition initiale aux concentrés de facteur, lorsque le patient y est exposé une nouvelle fois. On parle d'inhibiteurs « forts » ou « faibles » répondeurs (réponse immunitaire forte ou faible) en fonction de la rapidité de

fabrication d'inhibiteurs lorsque le patient est exposé à nouveau au traitement. De façon générale, les inhibiteurs à titre élevé, sont associés à une réponse immunitaire forte. A l'inverse, une réponse immunitaire faible est souvent observée avec les inhibiteurs à faible titre<sup>66</sup>. La complexité du développement d'inhibiteurs est liée au fait que ses facteurs de risque, permettant idéalement sa prévention, sont multiples et encore controversés<sup>61</sup>.

Le développement d'inhibiteurs résulte de facteurs de risque génétiques et non génétiques.

Parmi les causes génétiques, les larges délétions et les mutations non-sens sont associées à un risque de l'ordre de 40% et 30% respectivement. L'inversion de l'intron 22, augmente également le risque de 22% à 30%<sup>63,67</sup>. Le mécanisme inhérent est lié au déficit complet en FVIII, qui empêche la présentation du facteur au système immunitaire dans le thymus et la tolérance immune centrale consécutive. En conséquence, tout FVIII contenu dans les produits de substitution sera identifié comme protéine étrangère par le système immunitaire du patient. D'autres paramètres comme l'ethnicité (risque majoré pour les patients afro-américains), les antécédents familiaux d'inhibiteurs, et le polymorphisme des gènes régulant le système immunitaires (l'IL-10 ou CTLA-4) ont également été identifiés comme facteurs de risque<sup>68,69</sup>.

Les causes non génétiques sont les modalités de traitement avec l'âge et l'intensité du traitement lors de la première exposition. Plus le patient est jeune et reçoit des quantités importantes de FVIII, plus le risque de développer des inhibiteurs est élevé. Cette observation est soutenue par la théorie du danger, introduite par Matzinger en 1994. Il y suppose qu'une des forces conductrices du système immunitaire est de détecter tout danger afin d'en protéger le corps humain, et qu'elle serait transmise par différents mécanismes déclenchés notamment lors d'un dommage tissulaire. Un tissu endommagé engendrerait la libération de signaux stimulant la réponse inflammatoire, potentialisant la formation d'anticorps. De ce fait, l'injection de FVIII concomitante à la présence d'un tissu endommagé activerait la présentation de l'antigène du FVIII aux lymphocytes T, avec la formation inhérente d'anticorps. Ceci confirme le risque réduit observé lors du traitement prophylactique, puisque le FVIII est injecté à plus faibles doses en l'absence de tissus endommagés<sup>70,71</sup>. Le type de facteur de substitution serait également impliqué; les facteurs recombinants étant assimilés à un risque immunogène supérieur<sup>72</sup>. L'explication biologique la plus plausible serait la présence de modifications post-translationnelles appliquées sur les facteurs recombinants d'une part, augmentant potentiellement l'immunogénicité du FVIII, et la présence de facteur de Willebrand dans les facteurs plasmatiques d'autre part, masquant les épitopes sur la molécule



du FVIII. Depuis plusieurs années, différentes études ont été menées afin d'évaluer l'incidence d'apparition d'inhibiteurs et le rôle du concentré de facteur utilisé. Il est intéressant de constater les divergences et incohérences de résultats puisque certains auteurs, retrouvent un risque augmenté chez les PUPs avec les facteurs recombinants<sup>62,70</sup>, tandis que d'autres ne constatent pas de différence significative<sup>62,70,73,74,75,76,77</sup>. L'impact du type de facteur utilisé reste soumis à controverse, empêchant encore à l'heure actuelle toute conclusion sur ce sujet. Une réévaluation du bénéfice risque des facteurs recombinants chez les PUPs est d'ailleurs en cours auprès du PRAC et une alerte spécifique a été lancée par l'ANSM, empêchant la promotion par les industriels des facteurs recombinants auprès de cette population par les industriels.

### **E. Traitement de l'hémophilie A sévère.**

La prise en charge de l'hémophilie vise à arrêter tout saignement, et intègre une approche pluridisciplinaire, comprenant les traitements médicamenteux (FAH, AINS si inflammation), la kinésithérapie /rééducation et la chirurgie. Le sujet de ce travail étant centré sur les modalités d'administration des FAH (à la demande ou prophylaxie), les types de produits disponibles en France seront abordés brièvement. Chez les hémophiles modérés ou mineurs, le recours au traitement prophylactique étant rare, la prise en charge médicamenteuse n'est développée que pour l'hémophile sévère.

#### **1. Type de traitement**

Le traitement de l'hémophile A sévère est assuré par les concentrés de FVIII, permettant de substituer le FVIII endogène déficient et d'assurer une coagulation normale. Jusqu'à la fin des années 1950, les patients n'avaient accès qu'aux transfusions de sang total ou de plasma frais. Les concentrations en FVIII y étant insuffisante, l'efficacité de ces transfusions était limitée notamment en cas d'hémorragies majeures. La découverte des cryoprécipités et de leur forte concentration en FVIII par Judith Graham Pool en 1964, a été un pas immense dans le contrôle des saignements sévères. La mise sur le marché dans les années 1970 de concentrés lyophilisés de facteurs plasmatiques a totalement révolutionné la prise en charge, permettant un meilleur contrôle des saignements fréquents, des complications et une amélioration de l'espérance de vie dès éradication des problèmes infectieux. Le clonage des gènes F8 et F9 en 1984 a ensuite permis le développement des traitements utilisant la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules ovariennes ou rénales de hamster (CHO, BHK). Il faudra attendre 10 ans pour que leur mise sur le marché permette d'enrichir l'arsenal thérapeutique et

apporte de nouvelles options aux patients (1998: BeneFIX<sup>®</sup> pour l'hémophilie B, et 1999 : Refacto<sup>®</sup> pour l'hémophilie A, Pfizer)<sup>78,79</sup>. Dans cette même dynamique d'innovation, la recherche actuelle a permis le développement de facteurs recombinants à longue durée d'action. Par ailleurs, des essais de thérapie génique, appliqués à l'hémophilie B, sont actuellement en cours<sup>73</sup>.

#### a) Facteurs plasmatiques et recombinants

La dispensation des concentrés de FVIII est strictement hospitalière et soumise à une prescription initiale de 6 mois. Il existe différentes spécialités en France que l'on distingue par leur origine plasmatique (pdFVIII), ou recombinante (rFVIII)<sup>79</sup>.

Les pdFVIII disponibles en France sont Factane<sup>®</sup> (LFB) et Octanate<sup>®</sup> (Octapharma). Ils se différencient essentiellement par l'origine du plasma, cf tableau 3, puisque les étapes de purifications et d'inactivations virales appliquées sont d'efficacité similaire<sup>79,80,81,82,83,84, 85</sup>.

Il existe 5 spécialités de rFVIII en France, cf tableau 3. Elles sont différenciables sur plusieurs critères, dont notamment la cellule hôte utilisée dans leur procédé de fabrication (CHO ou BHK) et la structure du FVIII produit. Les rFVIII de pleine longueur (FLrFVIII) sont ceux dont la structure est identique à celle du FVIII endogène; les rFVIII au domaine B délété, présentent une protéine du FVIII exempt de domaine B (BDrFVIII). Sur ce même principe, il existe un rFVIII au domaine B tronqué (BTrFVIII : B domain truncated recombinant FVIII)<sup>79,86,87,88,89</sup>.

Bien qu'il existe des différences quant à l'origine des facteurs et aux processus de production utilisés, les propriétés pharmacocinétiques sont similaires entre tous les produits plasmatiques et recombinants. Il en est de même pour l'efficacité, car elle a été démontrée pour chaque produit sur le contrôle des hémorragies, la réduction du nombre de saignement sous prophylaxie et le contrôle hémostatique en situation chirurgicale<sup>79,86,87,88,89,90,91</sup>. Les pdFVIII et rFVIII sont ainsi considérés comme des produits d'efficacité et de tolérance globalement identiques<sup>51,92</sup>. Les seules considérations concernent le traitement à long terme : la sécurité infectieuse et l'immunogénicité. Le risque infectieux a longtemps été redouté notamment pour les produits plasmatiques, engendrant la mise en place de nombreuses exigences sécuritaires réglementaires intervenant dès la matière première et jusqu'au produit fini. Toutes les techniques d'inactivation sont reconnues efficaces sur les virus enveloppés et le VHA, mais n'ont qu'une efficacité limitée vis-à-vis du parvovirus et surtout des ATNC, virus de petites tailles très résistants<sup>80,79,83,84,85</sup>. Bien que présent, le risque infectieux reste théorique (retraits de lots pour suspicion)<sup>79,93</sup>. Les pdFVIII sont ainsi considérés, au même titre que les rFVIII

comme des produits totalement sécurisés<sup>51</sup>. Concernant l'immunogénicité, le débat sur le risque supérieur d'apparition d'inhibiteurs avec les rFVIII par rapport aux pdFVIII est fondé sur des arguments précliniques et cliniques. Force est de constater que l'incidence d'inhibiteurs sous rFVIII s'est avérée supérieure dans les études pivots par rapport aux pdFVIII atteignant jusqu'à 32% pour Refacto AF<sup>®</sup> chez les PUPs, versus 14.4% pour Factane<sup>®</sup> (cf tableau 3). Depuis ces études, de nombreuses études ont été menées sur ce sujet de préoccupation, ne permettant toutefois aucune conclusion, les résultats étant trop divergents. Néanmoins, devant de telles suspicions, des mesures de précautions sont appliquées et la mise sur le marché de tout traitement substitutif en FVIII recombinant est encadrée par des recommandations Européennes spécifiques<sup>62</sup>.

**Tableau 3** : Récapitulatif des caractéristiques des pdFVIII et rFVIII disponibles en France au 01/01/2016

*D'après leurs RCP respectifs*

	<b>Factane®</b>	<b>Octanate®</b>	<b>Helixate Nexgen®</b>	<b>Kogenate®</b>	<b>Advate®</b>	<b>NovoEight®</b>	<b>Refacto AF®</b>
<b>Laboratoire</b>	LFB Biomédicament	Octapharma	CSL Behring	Bayer	Baxter	NovoNordisk	Pfizer
<b>DCI</b>	Facteur VIII de coagulation humain	Facteur VIII de coagulation humain	Octocog alpha	Octocog alpha	Octocog alpha	Turoctocog alpha	Moroctocog alpha
<b>Date AMM</b>	30/12/1994	2/03/2004	08/11/2000	25/10/2000	16/06/2004	13/11/2013	18/06/2003
<b>Type</b>	Plasmatique	Plasmatique	Recombinant 2 <sup>ème</sup> génération	Recombinant 2 <sup>ème</sup> génération	Recombinant 3 <sup>ème</sup> génération	Recombinant 3 <sup>ème</sup> génération	Recombinant 3 <sup>ème</sup> génération
<b>Donneurs</b>	Français	Européens	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Cellule Hôte</b>	NA	NA	BHK	BHK	CHO	CHO	CHO
<b>Structure</b>	NA	NA	FLrFVIII	FLrFVIII	FLrFVIII	BTrFVIII	BDrFVIII
<b>Récupération en FVIII*</b>	2,6 ± 0,7	2,4 ± 0,25	2,7 ± 0,5	2,7 ± 0,5	2,2 ± 0,6	2,9 ± 0,6	2,4 ± 0,38
<b>Demi-vie (h)</b>	12,1 ± 4,7	12,6 ± 3,03	14,5 ± 1,5	14,5 ± 1,5	12,9 ± 4,3	11,2 ± 6,86	14,8 ± 5,6
<b>Inhibiteurs</b> Selon les études pivots	14,4% des PUPs	7,6% des PUPs	15% PUPs	15% PUPs	15% PUPs	NA 0% PTPs	32% PUPS

\* exprimé en (UI/dl/x UI/kg), NA : Non applicable : les essais chez les PUPs sont en cours

## b) Traitement des inhibiteurs

Le traitement du patient hémophile avec inhibiteurs est complexe et représente un fardeau économique pour la société<sup>94,95</sup>. Dans le cas où le patient présente un titre faible, une simple augmentation de la dose du facteur de substitution normalement utilisé est nécessaire. Le supplément de dose permet de saturer les inhibiteurs et le reste de la dose assure l'effet coagulant normalement attendu. Pour les patients présentant un titre élevé, les concentrés de facteurs habituels ne permettent plus de surmonter l'action neutralisante des inhibiteurs. Il convient alors d'activer la coagulation par des mécanismes alternatifs, à l'aide de produits, contenant les fractions activées d'autres facteurs de la coagulation (FVIIa: Novoseven<sup>®</sup>; FVIIa, FIXa, FXa et phospholipides: Feiba<sup>®</sup>). Outre leurs coûts élevés, ces traitements ne sont pas sans risque et peuvent exposer le patient à la survenue d'événements thromboemboliques. Dans un but curatif, une modalité thérapeutique visant à éradiquer les inhibiteurs peut être envisagée. Cette induction de la tolérance immune repose sur une injection quotidienne et à dose élevée de FVIII, afin de moduler la réponse immunitaire et de « forcer » le système immunitaire à reconnaître l'antigène<sup>80</sup>. Cette modalité de traitement est coûteuse, nécessite la pose d'un Porth-A-Cath<sup>®</sup> chez l'enfant, et n'est de surcroît pas toujours efficace, surtout en cas d'inhibiteurs à titre élevé<sup>42,51,94</sup>. Ainsi, les inhibiteurs compromettent fortement la prise en charge du patient, notamment en cas de saignements majeurs.

### 2. Modalité de traitement : A la demande et prophylaxie.

Le schéma posologique du traitement, c'est-à-dire sa dose et sa fréquence d'administration, dépend de la sévérité de la pathologie, du saignement et de l'état clinique du patient. La posologie est actuellement basée sur deux paramètres: le taux de récupération du facteur, guidant la dose à injecter, et la demi-vie du produit, estimant la fréquence des injections. En cas d'hémorragie et en l'absence d'inhibiteurs, la dose est déterminée selon le poids du patient, l'augmentation souhaitée en FVIII et le taux de récupération (2%/Unité injectée/kg). Les demi-vies des différents produits étant comprises entre 10 et 14 heures, les injections sont répétées toutes les 8 à 12 heures<sup>51</sup>, selon la sévérité hémorragique.

Deux modalités de traitement sont considérées en hémophilie : à la demande, qui correspond à un traitement curatif ponctuel et la prophylaxie, qui est un traitement préventif.

#### a) Le traitement à la demande

Il s'agit d'une modalité de traitement curative, qui consiste à administrer du FVIII uniquement lors d'un accident hémorragique. L'efficacité est « immédiate », en arrêtant le saignement et limitant ses conséquences directes. Il n'y a cependant aucun effet prolongé, et la répétition du saignement ne peut pas être empêchée<sup>96</sup>. Comme les degrés de sévérité et états cliniques sont caractéristiques d'un patient, la Fédération Mondiale de l'Hémophilie recommande des intervalles de doses et des durées de traitement assez grands qui sont à adapter à chaque situation. Il est important de noter que ces recommandations varient selon les ressources économiques des pays. Dans un pays aux ressources limités, la posologie recommandée pour une hémorragie mineure est de 10 - 20 UI/dl toutes les 12 à 24h pendant 1 à 2 jours, versus 20-40 UI/dl dans un pays sans contrainte de ressources importantes<sup>29</sup>.

Devant les limites de ce schéma thérapeutique, impliquant la détection précoce des saignements et l'absence de prévention des complications chroniques telles que l'arthropathie, le déploiement d'un traitement prophylactique a rapidement été nécessaire<sup>29,97</sup>.

#### b) La prophylaxie

Le rationnel d'un tel traitement est né des travaux démographiques des Professeurs Ramgren et Ahlberg dans les années 1950, qui ont pu constater que les hémophiles avec des taux de FVIII supérieurs à 1% développaient rarement d'arthropathies sévères. L'hypothèse de transformer le phénotype sévère de la maladie en phénotype modéré grâce à la prophylaxie fut alors investiguée dès les années 1960 en Suède, au Pays-Bas et en Amérique du Nord<sup>96,98</sup>. Cette découverte a néanmoins été contrebalancée par les contaminations virales, où il était alors délicat de recommander une modalité de traitement exposant le patient à un risque majeur de contamination infectieuse. La sécurisation des processus de fabrication et la mise sur le marché de facteurs recombinants a ensuite permis le déploiement et l'évaluation de l'efficacité de la prophylaxie<sup>27,99</sup>. Par ses travaux précoces et la publication de la première étude à grande échelle ayant suivi des patients sous prophylaxie à long terme en 1992, le professeur Suédois Inga Marie Nilsson est considérée comme l'une des pionnières de cette modalité de traitement<sup>96, 98</sup>

La prophylaxie est définie par l'injection régulière de FVIII avant l'apparition d'un saignement<sup>27</sup>, à long terme. En cas de chirurgie, une prophylaxie à court terme est utilisée en pré et post-opératoire, désignée par le terme de traitement préventif.

Le but de la prophylaxie, tel que mis en place historiquement dans les travaux suédois, est de diminuer le déficit en FVIII et de limiter la fréquence des saignements, afin de protéger le

capital articulaire et musculaire<sup>54,97</sup>. Depuis, différents protocoles sont reconnus par les sociétés savantes. Ils varient selon l'âge d'initiation<sup>100</sup>. On distingue ainsi :

- la prophylaxie primaire, instaurée avant le développement d'une articulation cible (généralement avant l'âge de 3 ans);
- la prophylaxie secondaire, instaurée après maximum deux saignements articulaires mais avant l'apparition d'une articulation cible;
- la prophylaxie tertiaire, commencée après l'apparition d'une articulation cible.

Il est largement reconnu que la prophylaxie primaire limite l'apparition d'arthropathie alors que les prophylaxies secondaires et tertiaires ne font que ralentir la progression d'une arthropathie déjà installée<sup>100</sup>. L'efficacité de la prophylaxie par rapport à la demande a été évaluée dans des études prospectives depuis 1994, et son intérêt clinique n'est plus à démontrer. Le tableau 4 résume les différentes études réalisées et leurs principaux résultats<sup>100</sup>

**Tableau 4 :** Etudes prospectives sur la prophylaxie chez des enfants et adultes hémophiles A sévères.

*D'après L.A Valentino, Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A, 2014<sup>100</sup>*

Etude	Méthode	Résultats
<b>Orthopaedic Outcome Study</b> <i>Aledort et al, 1994</i>	Etude longitudinale des conséquences articulaires de la prophylaxie secondaire ou tertiaire versus la demande chez 477 patients (âge moyen 13,5 +/-6,6 ans)	Réduction significative des taux de détérioration articulaire d'après examen radiologique (p<0,001) sous prophylaxie. Réduction significative des jours manqués à l'école et temps d'hospitalisation sous prophylaxie
<b>US Joint Outcome Study</b> <i>Manco-Johnson et al. (2007)</i>	Etude randomisée comparant la prophylaxie primaire au traitement à la demande sur 65 enfants de moins de 30 mois	A 6 ans : index articulaire normal chez 93% des enfants sous prophylaxie versus 55% à la demande (P=0,006) Taux de saignement annuel et de saignement articulaire annuel significativement supérieurs pour les patients traités à la demande

Etude	Méthode	Résultats
<b>ESPRIT Study</b> <i>Gringeri et al. (2011)</i>	Etude randomisée comparant la prophylaxie primaire versus traitement à la demande sur 45 enfants âgés de 1 à 7 ans	Réduction des hémarthroses sous prophylaxie (0,20) versus traitement à la demande (0,52, P<0,002) Signes d'arthropathie (radio) pour 29% des patients sous prophylaxie versus 74% traités à la demande (P<0,05)
<b>rAHF-PFM Prophylaxis Study</b> <i>Valentino et al.(2012)</i>	Comparaison de la prophylaxie primaire standard et adaptée à la pharmacocinétique au traitement à la demande chez 66 patients âgés de 7 à 59 ans	Taux de saignement annuel de 43,9 ; 1,0 et 2,0 pour le traitement à la demande, la prophylaxie standard et adaptée à la pharmacocinétique
<b>SPINNART Study</b> <i>Manco-Johnson et al.(2013)</i>	Etude randomisée comparant prophylaxie secondaire/tertiaire au traitement à la demande chez 84 patients âgés de 15 à 5 à ans	Nombre médian et total de saignements annuels significativement plus bas chez les patients sous prophylaxie versus traitement à la demande

Les protocoles de prophylaxie se différencient également selon la posologie utilisée. On distingue les régimes à fortes doses, de ceux à doses intermédiaires ou à faibles doses<sup>54,97,101,102</sup>

- Prophylaxie à fortes doses : schéma thérapeutique développé initialement en Suède, connu sous le protocole de Malmö : injections de 25-40 UI/Kg de FVIII, 3 fois par semaine.
- Prophylaxie à doses intermédiaires : modèle norvégien : injection 2 à 3 fois par semaine de 15-20 UI/kg de FVIII.
- Prophylaxie à faibles doses : modèle canadien plus récent : régime en escalade de doses: 15-20UI/kg une fois par semaine, augmenté en fréquence selon la réponse clinique du patient.



Bien que le régime à fortes doses soit l'un des plus recommandé depuis 1994, notamment par la Fédération Mondiale de l'Hémophilie<sup>29</sup>, les pratiques varient énormément d'un pays à l'autre. La posologie optimale à utiliser reste discutée et continue d'être investiguée.

En France, les recommandations des autorités de santé se limitent à définir l'indication de la prophylaxie primaire pour les enfants de moins de 2 ans, avant la survenue d'une seconde hémarthrose<sup>39</sup>. Pour pallier à l'absence de consensus et tenter d'harmoniser les pratiques, la société savante COMETH a établie en 2006 des recommandations, basées sur les différentes publications internationales à ce sujet. La définition de la prophylaxie primaire est similaire à celle de la Haute Autorité Française (HAS): enfants hémophiles sévères, de moins de 3 ans ayant eu au maximum deux hémarthroses en 6 mois. Les recommandations posologiques sont inspirées du schéma thérapeutique par palier utilisé au Canada,

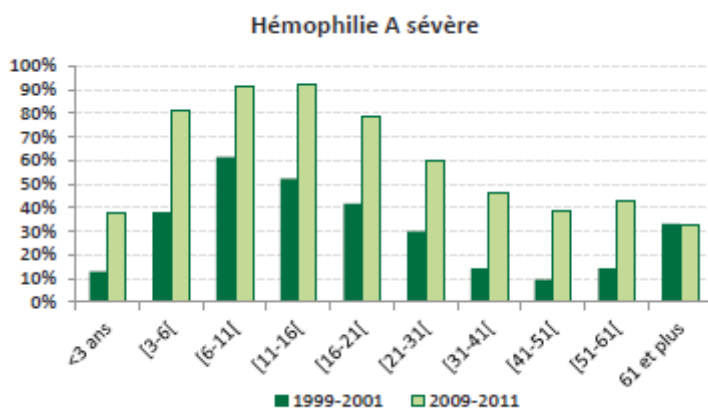
- Palier 1 : Initier par 50 UI/kg une fois par semaine,
- Palier 2 : 30 UI/kg, deux fois par semaine (palier 2),
- Palier 3: évolution vers le protocole de Malmö : 25-30 UI/kg tous les 2 jours.

L'intensification du schéma dépend de l'atteinte ou non de l'objectif du traitement : absence d'hémarthrose et compliance du patient<sup>29,96</sup>.

D'après une étude du réseau France Coag réalisée en 2011, il est intéressant de constater que depuis les dernières années, la prophylaxie est de plus en plus privilégiée, notamment pour les enfants de moins de 3 ans chez lesquels la proportion sous prophylaxie a été multipliée par 3 en l'espace de 10 ans<sup>27</sup>.

**Figure 9** : Evolution sur les dix dernières années du pourcentage de patients atteints d'hémophilie mis sous prophylaxie.

D'après Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire, le point en 2014 – InVS, p.6, 2015



La principale limite du traitement à la demande est qu'il ne permet pas de contrôler l'évolution de la maladie à long terme. Celle de la prophylaxie est l'impact économique engendré, auquel s'ajoute le problème de l'adhérence au traitement, puisque les injections deux à trois fois par semaines peuvent être mal vécues par le patient<sup>101</sup>.

## **II. Matériels et méthodes**

### **A. Objectif et hypothèse**

L'efficacité du traitement à la demande de l'hémophilie A sévère sur la prévention des complications n'est pas optimale<sup>97,99</sup>. C'est pourquoi le traitement prophylactique est actuellement la thérapie de choix. Sa généralisation a cependant été entachée dans un premier temps par les préoccupations infectieuses des FAH plasmatiques. A l'heure actuelle, où le risque infectieux est maîtrisé, l'enjeu concerne plutôt l'optimisation de l'aspect économique du traitement. Celui-ci bloque en effet fortement son accès dans les pays en voie de développement, et peut remettre en question son intérêt chez l'adulte dans les pays où les ressources sont encadrées<sup>29</sup>. Dans ces pays où les budgets sont contraints, la bonne allocation des ressources financières, et notamment celles relatives à la santé, fait partie des objectifs prioritaires. En France, les patients ont accès au traitement sans difficulté mais l'encadrement des dépenses de santé impose des réévaluations quinquennales des produits de santé, où des justifications sur l'efficacité et l'intérêt du remboursement du traitement sont demandées. Au sein de la communauté scientifique, les considérations financières et la justification de l'allocation de ces ressources ont motivé la réalisation d'analyses médico-économiques appliquées à l'hémophilie. Il en résulte que la prophylaxie est une modalité de traitement plus chère, mais plus efficace. Néanmoins, ces résultats n'ont eu qu'un impact limité sur les pratiques mais ont engagé une certaine réflexion sur les possibilités d'optimisation du traitement, notamment par sa personnalisation.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'intérêt de la personnalisation du traitement de l'hémophilie tant sur le volet clinique qu'économique. En premier lieu, il est pertinent d'analyser de façon critique les méthodologies des études médico-économiques existantes comparant la prophylaxie au traitement à la demande, afin d'en garder les points pertinents. En second lieu, il est nécessaire d'évaluer les données cliniques disponibles sur la prophylaxie personnalisée afin d'analyser leur robustesse par rapport aux schémas prophylactiques actuellement utilisés. L'analyse finale permettra de mettre en lien les deux parties pour répondre à l'objectif.

## B. Méthodes: Critères d'inclusion, stratégie de recherche et sélection des articles

### 1. Revue de la littérature des études médico-économiques : prophylaxie versus traitement à la demande

La revue de la littérature a été réalisée selon la méthodologie PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and meta-analyses)<sup>103</sup>. A cause de la rareté de la pathologie et des études associées, aucune limite de date de publication n'a été appliquée. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont résumés ci-dessous :

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Hémophiles A ou B sans inhibiteurs	Patients atteints de la maladie de Willebrand
Traitement	Prophylaxie et traitement à la demande, par FVIII ou FIX	Prophylaxie des patients avec inhibiteurs (FVIIa)
Méthodologie	comparaison coût-efficacité, coût-utilité	Analyse de coût, évaluation économique
Publication	Texte complet, anglais ou français	Abstracts, posters

Différentes bases de données ont été interrogées avec les termes suivants : *cost-effectiveness*, *cost-effective*, *cost-utility*, *hemophilia*, *haemophilia*, *prophylaxis*.

Les recherches ont été réalisées sur les bases de données Pubmed, la base interne Pfizer e-Library, Cochrane Library, la banque de données de santé Publique (BDSP) et la base Cost Effectiveness Analysis Registry (CEA registry). La base de données EMBASE n'a pas pu être exploitée, faute d'accès.

Les équations utilisées, incluant les différents mots clés sont présentées ci-dessous :

Base de données	Equation de recherche
Pubmed	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. “Cost of prophylaxis in hemophilia A”</li> <li>2. “(cost prophylaxis) AND hemophilia”</li> <li>3. “(cost-utility analysis) AND haemophilia A”</li> <li>4. “(cost-effectiveness) AND haemophilia”</li> </ol>
e-Library	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. “cost-utility AND haemophilia AND prophylaxis”</li> <li>2. “cost-effectiveness AND (hemophilia))</li> </ol>
Cochrane	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. “cost-utility” AND hemophilia</li> <li>2. “cost-utility” AND haemophilia</li> <li>3. “cost-effectiveness” AND hemophilia</li> <li>4. “cost-effectiveness” AND haemophilia AND prophylaxis</li> </ol>
BDSP	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mcl=haemophilia AND Titre=cost-effectiveness</li> <li>2. Mcl=hemophilia AND Titre=(cost -utility)</li> <li>3. Mcl=hemophilia AND Titre=(cost prophylaxis)</li> </ol>
CEA registry	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemophilia</li> <li>2. Haemophilia</li> <li>3. Prophylaxis hemophilia</li> </ol>

Le diagramme de sélection PRISMA a été appliqué pour le recueil des articles, selon les trois étapes suivantes : analyse par lecture des titres, par lecture des résumés et enfin par lecture du corps des articles. Le respect de cet ordre a permis la sélection des études répondant aux critères d’inclusion prédéfinis<sup>103</sup>.

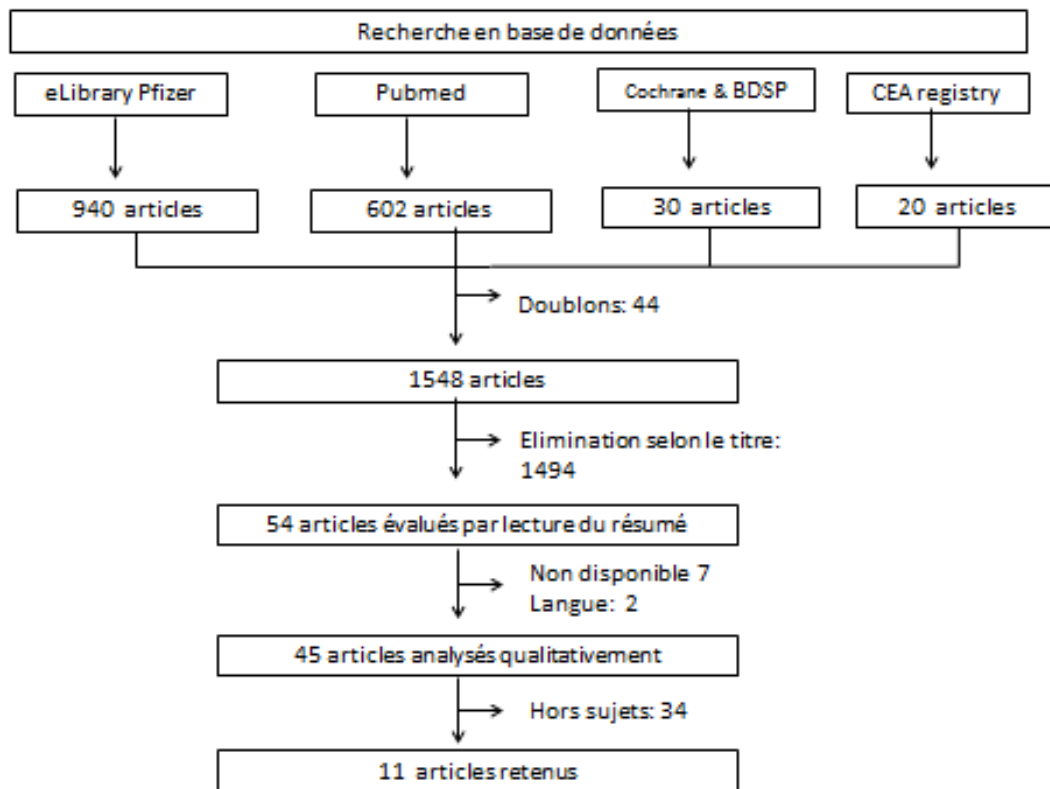
Afin de réaliser le recueil des données à analyser adéquat, il est important de rappeler qu’une évaluation médico-économique consiste en l’analyse comparative des coûts et conséquences cliniques d’alternatives thérapeutiques. Le but final est d’aider à la prise de décision thérapeutique, notamment sur les questions de remboursement et de prix. Si les approches sont généralement similaires pour l’évaluation des coûts, elles varient souvent pour l’évaluation des effets cliniques. Les revues systématiques des études médico-économiques sont utiles en ce sens pour comparer les choix des investigateurs sur les modèles et les variables clés. Ces revues ont comme objectif la clarification des variations de résultats

retrouvées entre les études. Toute la difficulté de ce type de revue réside dans le fait que chaque étude présente des contraintes différentes par rapport aux standards de référence. Pour y pallier, de nombreuses grilles d'évaluation ont été élaborées afin de lister les points essentiels pour l'appréciation de la qualité d'une étude médico-économique<sup>104,105</sup>. Certaines grilles mises à jour, utilisent même un score permettant d'attribuer un niveau de qualité aux études en fonction des items abordés<sup>106</sup>. Par ailleurs, une revue récente comparant les grilles disponibles, a mis en exergue que les variations de résultats des analyses qualitatives sont majoritairement dépendantes des évaluateurs plutôt que de la grille utilisée en soit<sup>104</sup>.

Aussi, le collègue d'expert de l'ISPOR, Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices, a réalisé en 2013, un travail de consolidation et de mise à jour des travaux existants sur l'évaluation médico-économique. Ce travail a abouti à l'élaboration de la liste CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards), qui constitue un modèle de référence pour l'extraction de données. Elle est composée de 24 items, chacun accompagné de recommandations sur le minimum d'informations nécessaires à la présentation d'une étude médico-économique. En étant essentiellement axée sur la qualité de la présentation des données, plutôt que sur la qualité de la réalisation de l'étude, elle permet au lecteur de s'assurer que les choix méthodologiques sont suffisamment bien décrits et clairs pour lui permettre sa propre appréciation qualitative<sup>105</sup>. Il est à noter que du fait du caractère rare de l'hémophilie et du faible nombre de patients, il est difficile d'imposer les mêmes références méthodologiques que celles recommandées pour les pathologies non rares puisque les données disponibles sont restreintes. Ainsi, devant la multitude des grilles d'évaluations qualitatives, il a été préféré pour ce travail d'utiliser la liste CHEERS (présentée dans l'annexe 1), afin d'identifier et d'extraire dans un premier temps les données médico-économiques pertinentes. Ceci permettant dans un second temps l'analyse qualitative des choix des auteurs, afin d'en tirer les enseignements nécessaires.

La recherche des mots-clés précités sur les bases de données a permis une sélection de 1592 articles. Après élimination des doublons, des publications hors-sujet ou non disponibles (résumés ou langue), onze articles ont été retenus pour la présente analyse. L'exploration de la bibliographie des articles sélectionnés n'a permis de retenir aucune étude. La sélection et les différents motifs d'exclusion sont présentés dans la figure 10.

**Figure 10** : Diagramme de flux de sélection et inclusion des articles



Parmi les 24 points de la liste CHEERS (annexe 1), les items suivants n'ont pas été retenus :

- Item 2 (*abstract*: construction du résumé)
- Item 5 (*setting & location* : pays et système de santé)
- Item 14 (*currency, price date and conversion*: monnaie, date de prix et conversion)
- Item 21 (caracterization of heterogeneity)
- Item 23 (*source of funding*: source de financement)
- Item 24 (conflicts of interest : conflits d'intérêts)

Ce travail est centré sur l'analyse des méthodologies des études, plus que sur leurs résultats. Dans cette optique, il n'a pas été jugé pertinent de retenir les données relatives à la construction du résumé, la monnaie utilisée ainsi que les sources de financement et conflits d'intérêts. Il est vrai que le pays et système de santé retenu dans une étude médico économique sont essentiels dans l'interprétation des résultats, mais dans une moindre mesure pour l'analyse de la méthodologie. Ceci explique l'exclusion de l'item 5. Enfin, la caractérisation de l'hétérogénéité permet d'expliquer la variabilité liée aux sous-groupes de l'étude, point non applicable pour les études retenues ici.

Les données relatives au reste des items de la liste CHEERS sont présentées dans les tableaux 5 et 6 ci-dessous. Le critère distinctif entre les méthodologies des études, qui a été retenu comme élément différenciant, est l'utilisation ou non de la modélisation. Les études sélectionnées sont donc classées et réparties dans deux tableaux, en fonction de la présence d'un modèle ou non.

Par ailleurs, certains des points de la liste CHEERS ont été retenus dans l'analyse mais ne sont pas présentés dans les tableaux. Il s'agit des items: « présentation de l'objectif et du rationnel de l'étude », « estimation des ressources et des coûts », « méthodes d'analyse expliquées », « paramètres utilisés présentés ». Ces points sont tous développés dans les études retenues, et ne sont de ce fait pas différenciant pour l'analyse des méthodologies inhérente. Aussi, les items « type d'évaluation », « critère d'efficacité retenu », « source de données d'efficacité », « analyse de sensibilité » ainsi que « présentation et justification des hypothèses utilisées » sont identiques pour plusieurs études et de ce fait développés dans le corps du texte (partie résultats III.A)

**Tableau 5 : Données clés des études sélectionnées ayant eu recours à la modélisation**

**Légende :** ACE : Analyse coût-efficacité ; ACU : analyse coût-utilité AD : à la demande ; HAM : hémophile A modéré ; HAS : Hémophile A sévère ; HBM : hémophile B modéré ; HBS : hémophile B sévère ; NA : Non applicable ; PRO : prophylaxie; QALY : Quality of life Adjusted per Life Years ; RDCR : ratio différentiel cout-résultat.

Modèle de Markov	Perspective/ Type évaluation	Pop. cible	PRO comparée	Horizon temporel	Actualisation	Données utilité	Pays	Coût du Facteur	RDCR
<b>MINERS, 2002</b>	Sociétale/ ACU	HAS HBS	Primaire	70 ans	6% coûts	Estimée	Angleterre	0.325£/UI	46500 £/QALY
<b>Conclusion :</b>	La prophylaxie est plus efficace mais plus chère. Si le temps entre les injections est réduit à 24h au lieu de 56h, la prophylaxie devient dominante sur la demande								
<b>RISEBROUGH et al., 2008</b>	Sociétale/ ACE, ACU	HAS Age 1-6ans	(1) Primaire (2) Escalade de dose (vs PRO primaire)	5 ans	3% coûts et QALY	Mesurée : Pari standard	Canada	1.38 \$ (Canada)	<u>Par SE</u> (1) 3 192 \$ (2) 9 046 \$ <u>Par QALY</u> (1) 542 938 \$ (2) > 1Million \$
<b>Conclusion :</b>	En coût/QALY, la prophylaxie en escalade de dose est significativement plus chère pour une qualité de vie gagnée à 5 ans faible. La prophylaxie primaire ne domine pas sur la prophylaxie en escalade de dose. Le modèle est sensible au coût du FVIII.								



Modèle de Markov	Perspective/ Type évaluation	Pop. cible	PRO comparée	Horizon temporel	Actualisation	Données utilité	Pays	Coût du Facteur	RDCR
<b>MINERS et al., 2009</b>	Payeurs/ ACU	HAS Age <9 ans	Primaire	70 ans	3,5% coûts et QALY	Données 2002 ré estimées	Angleterre	0.325£/UI	38 000 £/QALY
<b>Conclusion</b>	Grâce aux courbes d'acceptabilités de coût-efficacité (analyse de sensibilité probabiliste), il est déterminé qu'avec un seuil de volonté de payer à 30 000£ par QALY additionnel, la probabilité que la prophylaxie soit coût efficace est de 13%. Les résultats sont sensibles au coût FVIII, au taux d'actualisation du QALY et au temps entre les injections.								
<b>COLOMBO et al., 2011</b>	Payeurs/ ACU	HAS Age 0- >19 ans	(1)Primaire (2)Second. (3)Hybride (PRO de 0-18 ans puis AD)	70 ans	6% coûts	Estimée : source multiple de la littérature	Italie	0.68 €/UI	<u>€/QALY</u>  (1) 40 236 (2) 40 229 (3) 119 134
<b>Conclusion :</b>	Les coûts de traitement des patients sous prophylaxie sont supérieurs à ceux des patients traités à la demande. Les valeurs des QALY obtenus sous prophylaxie sont meilleurs que ceux sous traitement à la demande. Les prophylaxies primaire et secondaire sont dominantes par rapport au régime prophylactique hybride. Les résultats sont sensibles au coût FVIII, à la fréquence de saignement et au taux actualisation.								

Modèle de Markov	Perspective/ Type évaluation	Pop. cible	PRO comparée	Horizon temporel	Actualisation	Données utilité	Pays	Coût du Facteur	RDCR
<b>FARRUGIA et al. 2013</b>	Payeurs/ ACU	HAS age >1an	(1) Primaire (2) Faible dose quotidienne (Suède)	70 ans	3% coûts et 3% QALY (1.5% pour Angleterre)	Estimée sources multiples de la littérature	USA	1.00\$	(1) 68 109 \$/QALY
							Angleterre	0.35£	(1) PRO domine sur le traitement à la demande
							Suède	6.15 SEK	(1) 484 888 SEK/QALY (2) PRO faible dose domine sur le traitement à la demande
<b>Conclusion</b>	La prophylaxie est dominante en Angleterre et en Suède (faible dose uniquement) car les RDCR obtenus sont compris dans le ratio de coût de traitement accepté par les autorités de santé compétentes pour le remboursement des traitements (compris entre 20000£ et 30000£ pour l'Angleterre)								
<b>SMITHS et al., 1996</b>	Sociétale/ ACE	HAS age <18 ans	Secondaire (1) PRO de 3 à 20ans (2) PRO de 3 à 50ans	50 ans	5% coûts	NA	USA	0.53 USD	<u>\$/SE</u> (1) 1 100 (2) 1 380
<b>Conclusion</b>	La prophylaxie est plus efficace mais à un coût supérieur. Le coût du FVIII représente 93% du coût total de traitement : la prophylaxie pourrait avoir un coût identique à celui du traitement à la demande présenté dans l'étude si le coût FVIII était réduit de 50%.								

Arbre de décision	Perspective/ Type évaluation	Pop. cible	PRO comparée	Horizon temporel	Actualisation	Données utilité	Pays	Coût du Facteur	RDCR
<b>LIPPERT et al.,2005</b>	Payeurs/ ACE	HA, HB âge >14ans, VIH+/-	Secondaire	1 an	±10% coûts et utilité	Mesurée SF-36	Allemagne Pays-bas Suède Angleterre	0,95€/UI 0,86€/UI 0,71€/UI 0,75€/UI	<u>RDCR/ SE :</u> <u>âge (&lt; 30 et &gt; 30 ans)</u> 72 521- 89 157€ 75 246 – 82 333€ 107446€ 101 532 – 106 410€ <u>RDCR/QALY</u> <u>âge et statut VIH</u> De 1.2 M€ VIH+ ≤ 30 ans en Allemagne à 5.7 M€ pour VIH- >30 ans en Angleterre
<b>Conclusion</b>	<p>En considérant le coût par saignement évité, le traitement prophylactique est globalement plus efficace que le traitement à la demande, surtout chez les jeunes hémophiles, mais également plus cher. En coût/QALY, les conclusions sont similaires avec une différence chez les patients VIH positif de plus de 30 ans. En effet, dans ce cas, le traitement à la demande est dominant sur la prophylaxie, avec de meilleures valeurs d'utilité et à moindre coûts. Il est nécessaire de prendre en compte l'âge et caractéristiques du patient (comorbidités) dans la décision du schéma thérapeutique.</p>								

Arbre de décision	Perspective/ Type évaluation	Pop. cible	PRO comparée	Horizon temporel	Actualisation	Données utilité	Pays	Coût du Facteur	RDCR
<b>LIOU et al., 2011</b>	Payeurs/ ACE	HAS Age : 5-50 ans	Secondaire (1)100% patients AD (2) 100% PRO (3)26% PRO-74%AD	70 ans	3% coûts	NA	Taiwan	0.87 USD	Non calculé Coût du traitement prophylactique par SE est de 17 USD /kg soit 1190 USD pour un patient de 70 kg
<b>Conclusion</b>	Le taux annuel médian de saignement est significativement inférieur chez les 26% de patients sous prophylaxie secondaire par rapport à ceux traités à la demande (7.76 vs. 31.91, P < 0.0001). Traiter tous les patients hémophiles sévères par prophylaxie secondaire nécessiterait 14% de budget en plus (2 million USD) par rapport au traitement à la demande et permettrait de prévenir 12 566 saignements. Avoir une certaine proportion de patients à la fois sous prophylaxie et traitement à la demande est une approche plus coût-efficace par rapport au traitement prophylactique exclusif.								

**Tableau 6 :** Données clés des études sélectionnées n'ayant pas eu recours à la modélisation

**Légende :** ACE : Analyse coût-efficacité ; ACU : analyse coût-utilité AC : Articulation cible ; AD : traitement à la demande ; HAM : hémophile A modéré ; HAS : Hémophile A sévère ; HBM : hémophile B modéré ; HBS : hémophile B sévère ; NA : Non applicable ; PRO : prophylaxie ; QALY : Quality of life Adjusted per Life Years ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat; SE : saignement évité

	Perspective / Type évaluation	Pop. cible	PRO comparée	Horizon temporel	Actualisation	Données utilité	Pays	Coût du Facteur	RDCR
<b>MINERS et al.1998</b>	Payeurs/ ACE	HAS, HBS, age <9ans	Primaire	16 ans	6% coûts	NA	Angleterre	0.30€/UI	547 £/SE
<b>Conclusion</b>	La prophylaxie est plus efficace mais plus chère : le RDCR est compris entre 328£ et 1 667£ selon le coût du facteur retenu. Le coût du FVIII le seul coût pris en compte dans l'analyse.								
<b>DALIRI et al., 2009</b>	Payeurs/ ACE	HAS, age <9 ans	Secondaire	6 mois	±10% coût FVIII	NA	Iran	1.77€/UI (taux change 2008)	213,45 €/SE
<b>Conclusion</b>	La prophylaxie est deux fois plus chère mais permet de réduire le nombre de saignements								
<b>POLACK et al.,2015</b>	Payeurs/ ACE	HBM et HBS Age 3-73 ans	Non précisé	1 an	Non	QoL mesurée (SF-36, Kidscreen et Qualhemo)	France	0,72€/UI	22 605 €/SE
<b>Conclusion</b>	Le traitement prophylactique permet d'éviter un saignement pour 22 605 euros additionnels. Le traitement prophylactique par FIX recombinant est plus cher que par FIX plasmatique sans impact significatif sur la qualité de vie. Pas de données d'utilité mais qualité de vie évaluée.								

## 2. Revue de la littérature sur la prophylaxie personnalisée

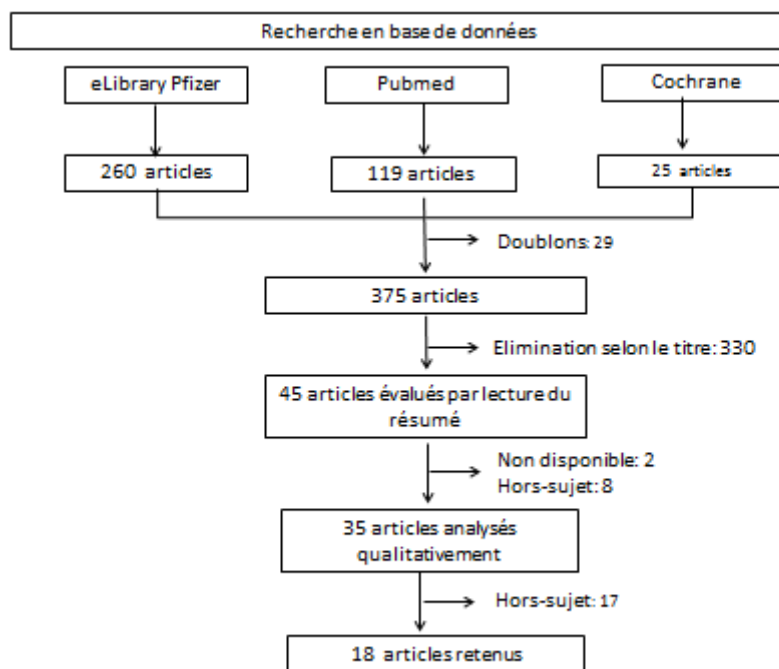
La méthodologie appliquée pour cette revue est sensiblement la même que celle utilisée pour la revue des études médico-économiques. Elle a été réalisée selon la méthodologie PRISMA<sup>103</sup>. Concernant les critères d'inclusion, aucune limite de date de publication n'a été appliquée et tous les types d'étude (essai clinique, méta analyse ou revue de la littérature) ont été inclus. Le sujet de l'étude devait traiter de l'optimisation ou de la personnalisation de la prophylaxie chez l'hémophile A ou B. Les études comparant la prophylaxie primaire, secondaire ou tertiaire au traitement à la demande ont été exclues, puisqu'il s'agit de schémas prophylactiques non personnalisés.

Les différentes bases de données ont été interrogées selon les termes suivant : *individualizing, individualized, personalized, tailored, prophylaxis, hemophilia, haemophilia*. Les recherches ont été réalisées sur les bases de données Pubmed, la base interne Pfizer e-Library, et Cochrane Library. Les équations utilisées, incluant les différents mots clés sont présentées ci-dessous :

Base de données	Equation de recherche
Pubmed	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. “(tailored prophylaxis) AND hemophilia ”</li> <li>2. “(individualizing prophylaxis) AND hemophilia”</li> <li>3. “((individualized) AND prophylaxis) AND haemophilia”</li> <li>4. “((personalized) AND prophylaxis) AND hemophilia”</li> </ol>
e-Library	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. “personalized AND prophylaxis AND hemophilia”</li> <li>2. “individualizing AND (prophylaxis) AND haemophilia”</li> </ol>
Cochrane	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. “individualizing prophylaxis” AND hemophilia</li> <li>2. “tailored” AND “prophylaxis” AND hemophilia</li> <li>3. “individualized” AND prophylaxis AND haemophilia</li> </ol>

Le diagramme PRISMA a été utilisé pour la sélection des articles. La recherche des mots-clés précités sur les bases de données a permis une sélection de 404 articles. Après élimination des doublons, des publications hors-sujet ou non disponibles (résumés ou langue), 18 articles ont été retenus pour la présente analyse. L'exploration de la bibliographie des articles sélectionnés n'a permis de retenir aucune étude. La sélection et les différents motifs d'exclusion sont présentés dans la figure 11.

**Figure 11 :** Diagramme de sélection PRISMA des études



Le tableau 7 ci-dessous résume les objectifs et principaux résultats des publications sélectionnées

**Tableau 7 :** Informations clés retenues dans les études sélectionnées

Légende : *IC* : Intervalle de confiance, *PK* : Pharmacocinétique *QoL* : Qualité de vie.

Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<b>Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia : a comparison of different strategies</b> Van den Berg <i>et al.</i> , 2002 <sup>107</sup>	Etude Rétrospective d'après les données de 75 patients hémophiles A sévères âgés de 15,6 ans en moyenne (+/- 5 ans)	Evaluation de l'effet à long terme de la prophylaxie et de la consommation en facteur d'une cohorte suédoise, utilisant le protocole de prophylaxie standard de Malmö et d'une cohorte néerlandaise dont le schéma prophylactique est adapté au phénotype hémorragique. Les patients des deux cohortes ont été répartis en trois groupes selon l'âge d'initiation de la prophylaxie.	Les scores articulaires des patients dont la prophylaxie a été initiée tardivement sont similaires dans les deux cohortes mais le protocole suédois utilise deux fois plus FVIII. Cohorte néerlandaise : âge au début de la prophylaxie : 4,6 ans, score de 6,1. Cohorte suédoise : âge au début de la prophylaxie: 2,6 ans, score de 6,5. Les patients dont la prophylaxie a été initiée tôt présentent les meilleurs scores articulaires. Les résultats du protocole adapté au phénotype hémorragique permettent de réduire la consommation en FVIII
<b>A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia</b> Ahnström <i>et al.</i> , 2004 <sup>108</sup>	Etude rétrospective sur 51 patients hémophiles A et B	Evaluation de la relation entre le taux de facteur et la fréquence de saignement chez les patients hémophiles répartis en fonction de leur âge (0-6, 7-12, 13-18, 19-36 et > 36 ans) et en fonction de leur score articulaire (0, 1-6, >6), traité par prophylaxie standard de Malmö. Evaluation des paramètres de PK et des taux de FVIII obtenus sous traitement.	La corrélation entre taux de FVIII résiduel et incidence de saignement articulaire était faible, même après stratification des patients selon leur score articulaire. Certains patients n'ont présenté aucun saignement malgré un taux de FVIII <1%, à l'inverse de patients ayant un taux de FVIII >3%. Il est nécessaire d'utiliser les paramètres PK pour individualiser la prophylaxie car il y a une variabilité interindividuelle marquée.



Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<b>Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A</b> Van Dijk <i>et al.</i> , 2005 <sup>109</sup>	Etude rétrospective multicentrique sur 42 patients hémophiles A sévères, présentant les phénotypes extrêmes de la maladie	Description de l'association entre les demi-vies individuelles de FVIII avec le traitement et les caractéristiques cliniques des patients traités par prophylaxie personnalisée en fonction du phénotype hémorragique	Les demi-vies du FVIII des patients sont comprises entre 7,4-20,4 heures (médiane 11,8h). L'augmentation d'une heure de la demi-vie était associée à une diminution d'utilisation de facteur de la coagulation de 96 UI/kg/an (IC 95% : 2-190). L'âge est un facteur important qui explique la variabilité interindividuelle de la demi-vie. Le nombre médian de saignements articulaires et arthropathies par an étaient similaires entre les patients ayant des demi-vies différentes. Les patients dont la demi-vie en FVIII est courte ont nécessité plus de FVIII pour prévenir les saignements articulaires par rapport aux patients à demi-vie longues.
<b>Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed</b> Van Dijk <i>et al.</i> , 2005 <sup>110</sup>	Etude monocentrique rétrospective sur 171 patients hémophiles A et B sévères	Evaluation de la variabilité des phénotypes cliniques et du rôle de l'âge au premier saignement articulaire. Récolte de la consommation en Facteur de la coagulation, de l'âge au premier saignement articulaire, du taux de saignement annuel et du nombre d'arthropathie. Stratification des patients en deux tranches d'âge de naissance (1968-1985, 1985-2002)	L'âge au premier saignement articulaire varie de 5,6 ans entre les patients. Cet âge est inversement corrélé à la consommation en facteur et à l'apparition d'arthropathie : les patients ayant présenté un premier saignement articulaire plus tardivement ont nécessité moins de FVIII/FIX et ont développé moins d'arthropathie. L'âge au premier saignement articulaire pourrait servir d'indicateur sur le phénotype clinique.

Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<b>Tailored Prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study</b> Feldman <i>et al.</i> , 2006 <sup>111</sup>	Etude prospective multicentrique sur 25 patients pendant 5 ans	Evaluation de l'efficacité de la prophylaxie personnalisée en fonction du phénotype hémorragique dans le but de réduire la consommation en FVIII et rendre le traitement moins onéreux	Le temps médian pour passer au palier 2 (deux injection par semaine) était de 3,42 ans. 9 patients ont développé des articulations cibles à un taux de 0,09 par patient-année. La moyenne de saignement articulaire était de 1,2 par patient-année. LA consommation en FVIII était de 3656 IU/kg/an. A La fin de l'étude, les scores articulaires étaient normaux ou subnormaux. La prophylaxie personnalisée en fonction du phénotype hémorragique permet d'assurer un bon score articulaire tout en réduisant la consommation en FVIII.
<b>A randomized comparison of two prophylaxis regimen and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in of hemophilia A management</b> Valentino <i>et al.</i> , 2011 <sup>112</sup>	Etude prospective multicentrique randomisée, en ouvert sur 66 patients hémophiles A sévères âgés de 7 à 65 ans	Comparaison du traitement à la demande à deux types de prophylaxie : standard (injection tous les deux jours) et personnalisée en fonction de la PK. Evaluation des paramètres Pk puis 6 mois de traitement à la demande par rFVIII, suivi d'une randomisation entre prophylaxie standard et prophylaxie adaptée en fonction de la PK, pendant 12 mois	La prophylaxie est plus efficace que le traitement à la demande. La prophylaxie adaptée en fonction de la PK a la même efficacité et tolérance que la prophylaxie standard, avec la même consommation en rFVIII. Ce schéma prophylactique présente l'avantage de réduire le nombre d'injections et permettrait d'augmenter l'adhérence au traitement

Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<b>Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy</b> Lindvall <i>et al.</i> , 2012 <sup>113</sup>	Etude prospective, randomisée en crossover, sur 13 patients hémophiles A et B sévères, suivis pendant 24 mois	Evaluation de la faisabilité et de l'efficacité de la prophylaxie quotidienne à faible dose sur la consommation en FVIII ou FIX, la prévention des saignements et la QoL	Dix patients ont terminé l'étude. Le coût du traitement a été réduit de 30% pour le schéma prophylactique quotidien à faible dose. Le nombre de saignements a augmenté pour 6 patients et une diminution de leur qualité de vie a été constatée. Le traitement quotidien été évalué comme plus stressant par les patients.
<b>The principle of PK-tailored prophylaxis</b> Reininger <i>et al.</i> , 2013 <sup>114</sup>	Revue de la littérature	Analyse du principe et des données disponibles sur la prophylaxie personnalisée en fonction de la PK, et discussion sur sa faisabilité	Mise en évidence de la variabilité interindividuelle de la PK et de l'évolution du phénotype hémorragique. Mise en évidence de l'efficacité de la prophylaxie personnalisée en fonction de la PK et de la nécessité de ne pas se limiter au taux de FVIII>1% pour établir le schéma prophylactique. Discussion sur l'importance de disposer d'outils adéquats pour déployer la prophylaxie adaptée en fonction de la PK.
<b>Tailored versus standard dose prophylaxis in children with hemophilia A</b> Santoro <i>et al.</i> , 2013 <sup>115</sup>	Revue de la littérature Hémophilie A et B	Etat des lieux des connaissances sur la prophylaxie standard et personnalisée et discussion de leurs avantages et inconvénients	La prophylaxie à faible dose (quotidienne) est coût-efficace mais est moins bien acceptée par les patients avec un impact négatif sur la QoL. Les schémas prophylactiques en escalade de doses sont efficaces mais il n'y a pas assez de données à long terme. Des études et données sont encore nécessaires pour déterminer le schéma prophylactique optimal.

Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<p><b>Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using plasma/albumin-free method</b></p> <p>Berntorp <i>et al.</i>, 2014<sup>116</sup></p>	<p>Revue de la littérature Hémophilie A et B</p>	<p>A partir des données cliniques disponibles dans la littérature, détermination des facteurs impactant la variabilité du taux de saignement chez les patients hémophiles et évaluation des données disponibles sur la prophylaxie adaptée en fonction de la PK</p>	<p>La demi-vie, la récupération et la clairance du FVIII semblent différer entre les patients de moins de 6 ans et ceux de 10-65 ans. La prophylaxie permet de réduire de nombre de saignement/an par rapport au traitement à la demande dans les deux tranches d'âge. Une meilleure adhérence au traitement permet également d'avoir une réduction du nombre de saignements annuels. La fréquence hebdomadaire des injections et l'adhérence au traitement étaient significativement et inversement liés au taux de saignement. L'adhérence était inversement liée à la fréquence des injections chez les patients jeunes et âgés. Une étude post-marketing a montré que la prophylaxie adaptée en fonction de la PK était aussi efficace que la prophylaxie standard de Malmö. L'étude a confirmé que les demi-vies du FVIII plus courtes et sa clairance plus rapide chez les enfants de moins de 6 ans par rapports aux patients de plus de 10 ans.</p>

Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<b>Impact of an individualized prophylaxis approach on young adults with severe hemophilia</b> Fernandes <i>et al.</i> , 2014 <sup>117</sup>	Etude prospective monocinétique sur 10 hémophiles sévères A (n=7) et B (n=3) suivis pendant 12 mois	Evaluation de l'impact clinique et économique de schémas prophylactiques personnalisés en fonction de l'activité physique et du phénotype hémorragique. Par rapport au schéma prophylactique standard, la dose et/ou fréquence étaient diminuées, et adaptée en fonction de l'activité physique et de l'apparition de saignements	Après un an de traitement, un seul patient est retourné sous le schéma prophylactique standard en raison d'une augmentation du taux de saignement. Dans cette cohorte bénéficiant d'une approche personnalisée, aucun impact négatif clinique n'a été constaté (pas d'augmentation des saignements pour 90% des patients) avec une augmentation de la QoL et réduction du coût (économie de 400 000 euros par an grâce à la consommation réduite en FVIII et FIX)
<b>Rationale for individualizing haemophilia care</b> Sorenson <i>et al.</i> , 2014 <sup>118</sup>	Revue de la littérature Hémophilie A et B	A partir des données cliniques disponibles dans la littérature, synthèse des arguments cliniques et biologiques en faveur de l'individualisation de la prophylaxie	Mise en évidence que tous les facteurs de prise en charge doivent être pris en compte, dont : la préférence du patient, l'impact sur la QoL, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. De nombreux challenges sont encore à relever pour permettre le déploiement de la prophylaxie personnalisée avec l'élaboration de recommandations pratiques, d'outils et de méthodes d'individualisation ainsi que des études cliniques démontrant l'efficacité de la prophylaxie personnalisée.

Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<b>Consideration in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A</b> Valentino, 2014 <sup>100</sup>	Revue de la littérature Hémophilie A et B	A partir des données cliniques disponibles dans la littérature, évaluation des facteurs de risque de saignement et dommages articulaires à prendre en compte dans la mise en place de la prophylaxie personnalisée	Mise en évidence de la nécessité de prendre en compte la PK, le phénotype hémorragique, l'âge et les facteurs impactant l'adhérence au traitement pour adopter une approche prophylactique personnalisée.
<b>Individualizing Factor replacement therapy in severe hemophilia</b> Carcao <i>et al.</i> , 2015 <sup>119</sup>	Revue de la littérature Hémophilie A et B	A partir des données cliniques disponibles dans la littérature, définition des différents schémas de personnalisation possibles et évaluation de leur faisabilité	La mise en place d'une prophylaxie personnalisée nécessite une approche multifactorielle comprenant les paramètres PK, le phénotype hémorragique et l'activité physique.
<b>Individualizing prophylaxis in hemophilia : a review</b> Petrini <i>et al.</i> , 2015 <sup>120</sup>	Revue de la littérature Hémophilie A et B	A partir des données cliniques disponibles dans la littérature, évaluation des différences interindividuelles entre les patients et du rôle de la prophylaxie individualisée pour l'atteinte de l'objectif de zéro saignement	La prophylaxie personnalisée en fonction des caractéristiques des patients augmente la QoL et l'adhérence. La prophylaxie personnalisée selon la PK permet de maintenir des taux adéquats en FVIII. L'adhérence à la prophylaxie est forte pour les enfants de moins de 12 ans et la fréquence des doses manquées augmente ces les patients plus âgés Il est nécessaire de considérer également le phénotype hémorragique, l'adhérence au traitement et l'activité physique

Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<b>Motivational effects of top-rope climbing therapy under individualized prophylaxis: a pilot study in young adults with severe haemophilia</b> Stemberger <i>et al.</i> , 2015 <sup>121</sup>	Etude prospective sur 8 patients hémophiles A sévères	Evaluation de l'effet d'une activité sportive (escalade) associée sur le taux de saignement, la QoL et le statut articulaire, chez des patients hémophiles A sévères sous prophylaxie adaptée en fonction de la PK	Amélioration du score articulaire chez 6 patients et de la QoL chez 3 patients. La fréquence des saignements articulaires a diminuée chez 3 patients, et est restée inchangée chez 2 patients. Résultats intéressants mais effectif trop restreint.
<b>Factor VIII/factor IX prophylaxis or severe hemophilia</b> Carcao <i>et al.</i> , 2016 <sup>101</sup>	Revue de la littérature Hémophilie A et B	Discussion à partir des résultats cliniques de la littérature, des bénéfices de la prophylaxie, de ses schémas optimaux et de sa personnalisation	Les données sur la prophylaxie à faible doses sont encore trop limitées pour permettre de conclure sur son efficacité à long terme. La prophylaxie adaptée selon la PK permet d'atteindre un taux adéquat en FVIII et n'expose par le patient à des risques de saignements pour trouver la posologie optimale. Le processus de détermination nécessite un échantillon large de patients pour la population hémophile de base. Ce schéma ne tient pas compte de l'activité physique. La prophylaxie adaptée selon l'activité physique est difficile à mettre en place car l'activité varie en fonction de l'âge et il ne s'agit pas de la seule variable à prendre en compte dans le risque de saignement. La prophylaxie adaptée selon le phénotype hémorragique reconnaît que chaque patient est différent, est adaptée aux étapes de transition de la vie mais expose le patient au risque de saignement pour trouver la dose optimale.

Etude	Type	Objectif	Principaux résultats
<b>Effects of moderate-intensity physical exercise on pharmacokinetics of factor VIII and von Willebrand in young adults with severe haemophilia A: a pilot study</b> Zourikian <i>et al.</i> , 2016 <sup>122</sup>	Etude prospective sur 22 patients hémophiles A sévères avec l'inversion de l'intron 22	Evaluer l'impact d'une activité sportive d'intensité modéré sur la PK du FVIII et du vWF chez des patients hémophiles A sévères sous prophylaxie à faible dose	Pour tous les patients, pas de modification de la demi-vie moyenne du FVIII lors de l'exercice physique versus au repos (P = 0.4131). Augmentation transitoire des taux de vWF à hauteur de 50% pendant 6-8h chez les patients de groupe sanguin O négatif pendant l'exercice physique (P<0,01), sans augmentation de la clairance du FVIII. Aucune apparition de saignement musculaire pendant l'étude. Nécessité d'investiguer ces données plus amplement chez les patients hémophiles O positif et lors d'un effort physique de plus forte intensité



### III. Résultats

#### A. Revue de la littérature des études médico-économiques

Onze études, réalisées entre 1996 et 2015 ont été retenues. Toutes les études présentent l'objectif et le rationnel de l'analyse. Toutes précisent également les estimations des ressources et des coûts utilisés, les méthodes d'analyse (gestion des données manquantes, tests statistiques) ainsi que les paramètres utilisés (valeurs, intervalle et distribution). En revanche, elles diffèrent entre elles sur de nombreux autres points, regroupés ici sous différents thèmes.

##### *Méthodologie : la modélisation*

Il s'agit du critère de différenciation retenu dans cette analyse. Il est important de rappeler que la modélisation consiste à poser des hypothèses et à attribuer une loi de probabilité à chaque événement, afin d'estimer le risque de chaque option de décision<sup>123</sup>. Ceci permet de simuler des états de santé, sur une période plus ou moins longue, pour chaque stratégie thérapeutique envisagée. Ainsi, l'utilisation d'un modèle ou non, et la construction du modèle (états de santé retenus, projection temporelle appliquée) impactent l'analyse médico-économique inhérente. Parmi les huit études modélisées, cinq utilisent un modèle de Markov et trois utilisent un arbre décisionnel (cf tableau 6). Le principe d'un arbre de décision repose sur la schématisation de la modalité thérapeutique en une succession d'événements dont l'apparition varie en fonction de la réponse/non réponse du patient au traitement. Cela nécessite d'intégrer tous les événements et leurs probabilités d'apparition mais ne permet pas de tenir compte du facteur temps. Les modèles de Markov permettent en revanche de modéliser des pathologies complexes, en simulant le devenir d'une cohorte virtuelle de patients pendant une période déterminée, au cours de laquelle des événements cliniques peuvent survenir plus d'une fois et à des dates spécifiées. La maladie est schématisée par des états de santé, à travers lesquels le patient transite pendant une durée déterminée (appelée le cycle) et en fonction de probabilités de transition<sup>124</sup>. L'intérêt entre un modèle Markov et un arbre de décision sera développé plus en détail dans la partie IV. Il est intéressant de considérer la mise en œuvre des modèles, dont les modalités diffèrent d'une étude à l'autre. Par exemple, pour chaque modalité de traitement comparée, Miners *et al.*,<sup>125,126</sup> et Colombo *et al.*,<sup>127</sup> ont considéré quatre états de santé à travers lesquels le patient transite: en vie/ nécessité d'une chirurgie/ chirurgie majeure/ mort. La probabilité de transition entre chaque état de santé dépend de la modalité de traitement.

Les états de santé retenus ici, qui ne sont pas spécifiques des événements auxquels sont confrontés les hémophiles, sont justifiés par le manque de données, empêchant l'utilisation d'un modèle suivant l'évolution naturelle de la maladie. Ce qui n'est pas le cas du modèle utilisé dans l'étude de Risebrough *et al.*,<sup>128</sup>, où l'évolution du patient sous la prophylaxie ou traitement à la demande dépend du développement d'une articulation cible et de l'insertion d'un Porth à Cath. Il s'agit en effet de complications majeures de la maladie qui impactent directement l'efficacité et le coût du traitement. Farrugia *et al.*,<sup>129</sup> tiennent également compte dans leur modèle du développement d'inhibiteurs, qui est une des complications la plus redoutée de la maladie, et dont la thérapie dédiée (induction de la tolérance immune) a un impact significatif sur le coût du traitement.

Les trois études restantes (cf tableau 6) ne sont pas modélisées et sont basées sur les résultats d'études cliniques. Cette méthodologie est critiquable dans le sens où les résultats ne sont appréciables que sur les événements survenus pendant la durée des études sources.

*Nature des interventions comparées : population cible de l'étude et type de prophylaxie comparée au traitement à la demande (comparateurs).*

La population cible de l'étude est à interpréter avec les comparateurs retenus, puisqu'elle résulte du type de prophylaxie choisi. En effet, les types de prophylaxie se différencient par l'âge d'initiation du traitement. Ces deux points sont d'autant plus importants qu'ils déterminent le type de données d'efficacité nécessaires.

Toutes les études évaluent le traitement à la demande, même s'il y a peu d'informations sur les posologies exactes utilisées. Le deuxième comparateur considéré est systématiquement la prophylaxie mais différents types de protocoles sont évalués. Par exemple, Daliri *et al.*,<sup>130</sup> Smith *et al.*,<sup>131</sup> Liou *et al.*,<sup>132</sup> et Lippert *et al.*,<sup>133</sup> centrent leurs analyses sur la prophylaxie secondaire; régime initié après le développement d'une articulation cible, soit généralement vers l'âge de 3 ans. Le reste des études analyse la prophylaxie primaire, mais selon différents schémas posologiques. Les trois études de Miners *et al.*,<sup>125,126,134</sup> considèrent la prophylaxie primaire dont la posologie est déterminée grâce à un algorithme pharmacocinétique permettant de maintenir le taux de FVIII supérieur à 1 UI/dl. Risebrough *et al.*,<sup>128</sup>, Colombo *et al.*,<sup>127</sup> et Farrugia *et al.*,<sup>135</sup> comparent des schémas de prophylaxie plus particuliers. En effet, Risebrough *et al.*,<sup>128</sup> comparent la prophylaxie du protocole de Malmö à la prophylaxie en escalade de dose, où la fréquence des injections est augmentée selon l'occurrence des saignements. Colombo *et al.*,<sup>127</sup> comparent les prophylaxies primaire et secondaire au schéma hybride. Dans ce protocole, le patient passe de la prophylaxie au traitement à la demande à

l'âge de 18 ans. Farrugia *et al.*,<sup>135</sup> étudient la prophylaxie primaire à faible dose injectée quotidiennement, supposée limiter le développement d'inhibiteurs. Enfin, dans l'étude de Polack *et al.*,<sup>136</sup>, les schémas prophylactiques utilisés par les 35 centres inclus dans l'étude ne sont pas détaillés. Seul le nombre d'unités de FIX et d'injections réalisées par an et par patient sont présentés.

La population cible retenue est très variable, et est notamment corrélée aux types de schémas thérapeutiques comparés. La majorité des études concerne les patients hémophiles A modérés ou sévères à part l'étude de Polack *et al.*,<sup>136</sup> qui s'intéresse à la population hémophile B modérée et sévère. Le paramètre le plus différenciant d'une étude à l'autre est l'âge de la population cible. Seuls Risebrough *et al.*,<sup>128</sup> imposent un intervalle strict en incluant les enfants de 1 à 6 ans. Smiths *et al.*,<sup>131</sup>, Daliri *et al.*,<sup>130</sup> Farrugia *et al.*,<sup>135</sup> et Lippert *et al.*,<sup>133</sup> imposent des limites d'âge supérieures ou inférieures: âgés de moins de 18 ans, de moins de 1 an, de plus de 9 ans et de plus de 14 ans respectivement. Miners *et al.*, (2002)<sup>125</sup> et Polack *et al.*,<sup>136</sup> n' imposent aucune limite d'âge. Il est intéressant de constater que très peu d'étude ont considéré les données relatives aux complications majeures de la maladie : seuls Lippert *et al.*,<sup>133</sup> et Polack *et al.*,<sup>136</sup> ont analysé une population pouvant être contaminée par le VIH, comorbidité majeure de la maladie.

*Mesure de l'efficacité : type d'évaluation économique, critère d'efficacité identifié, source des données d'efficacité, méthode de mesure de l'utilité*

La mesure de l'efficacité regroupe plusieurs items qu'il est pertinent d'analyser ensemble. En effet, le type d'évaluation économique fixe le critère d'efficacité à analyser, qui détermine ensuite le type de sources de données d'efficacité nécessaires.

Parmi les études, six sont des analyses de coût-efficacité (ACE) (Daliri *et al.*,<sup>130</sup> Lippert *et al.*,<sup>133</sup> Liou *et al.*,<sup>132</sup> Miners *et al.*, 1998<sup>134</sup>, Polack *et al.*,<sup>136</sup> Smiths *et al.*,<sup>131</sup>); quatre sont des analyses de coût-utilité (ACU) (Colombo *et al.*,<sup>127</sup> Farrugia *et al.*,<sup>135</sup> Miners *et al.*, 2002<sup>125</sup> et 2009<sup>126</sup>) et celle de Risebrough *et al.*,<sup>128</sup> est une ACU complétée d'une ACE.

Le critère d'efficacité retenu est le nombre de saignement évité pour les ACE, le nombre de Quality Adjusted Life Years (QALY) gagné pour les ACU, ou les deux pour l'étude Risebrough *et al.*,<sup>128</sup>.

Les sources de données d'efficacité inhérentes utilisées sont variables. En effet, six études se basent sur une source unique de données rétrospectives (Daliri *et al.*,<sup>130</sup> Liou *et al.*,<sup>132</sup> Miners

*et al.*(1998<sup>125</sup>, 2002<sup>126</sup> et 2009<sup>134</sup>), Smiths *et al.*,<sup>131</sup>). Certaines d'entre elles ont l'avantage d'avoir inclus un nombre important de patients ou de les avoir suivis sur une longue période. C'est le cas de l'étude source rétrospective utilisée par Miners *et al.*,(1998)<sup>134</sup>, dont les 179 patients ont été suivis pendant 16 ans. D'autres analyses sont en revanche basées sur des études de petits effectifs réalisés sur une courte période, comme Daliri *et al.*,<sup>130</sup> avec 25 patients suivis pendant 6 mois. Trois auteurs ont fait le choix de recourir à des sources multiples, comme Colombo *et al.*,<sup>127</sup> Farrugia *et al.*,<sup>135</sup> ainsi que Risebrough *et al.*,<sup>128</sup> qui utilise par exemple deux essais comparatifs rétrospectifs et 1 essai prospectif dont les données ont été collectées auprès de 97, 27 et 477 patients respectivement. Les études de Lippert *et al.*,<sup>133</sup> et Polack *et al.*,<sup>136</sup> sont basées sur des études cliniques prospectives sur 506 patients hémophiles A et B et 126 hémophiles B respectivement.

L'item relatif aux méthodes de mesure de l'utilité ne concerne que les 6 études ayant effectivement incorporé la qualité de vie comme paramètre d'efficacité, c'est-à-dire les ACU. Les méthodes utilisées varient également entre les études. Seuls Lippert *et al.*,<sup>133</sup> ont mesuré l'utilité de façon directe sur la population de l'étude grâce au questionnaire SF-36. Risebrough *et al.*,<sup>128</sup> ont estimé l'utilité des patients par la technique du pari standard d'après des données issues de la population générale, transposées ensuite au patient hémophile sous prophylaxie et sous traitement à la demande. Miners *et al.*,(2002<sup>125</sup> et 2009<sup>126</sup>) ont également estimé l'utilité de façon indirecte, en utilisant des données d'utilité recueillies chez des patients hémophiles et la population générale, ensuite transposées à chaque modalité de traitement. Colombo *et al.*,<sup>127</sup> et Farrugia *et al.*,<sup>135</sup>, ont en revanche utilisé diverses sources de la littérature. Pour l'étude de Polack *et al.*,<sup>136</sup> les données de qualité de vie des patients ont été collectées directement par les questionnaire appropriés (SF-36 et deux questionnaires spécifiques de l'hémophilie), mais ces données ne sont pas exploitables dans l'analyse médico-économique puisqu'il s'agit d'une ACE dont le critère d'efficacité retenu est le nombre de saignement évité, et non le QALY.

*Caractérisation de l'incertitude : horizon temporel, hypothèses utilisées, analyses de sensibilité.*

L'horizon temporel est un point clé d'une étude médico-économique et constitue un des avantages de la modélisation. Néanmoins, toute projection temporelle ajoute de l'incertitude aux résultats, notamment par les probabilités de transition et les hypothèses appliquées. Des analyses de sensibilités sont alors nécessaires et ont pour objectif de tester la robustesse des

estimations et hypothèses utilisées, afin de déterminer si le résultat final est sensible ou non à l'estimation utilisée d'une variable donnée. Un résultat sensible suggéra la nécessité de disposer de données plus précises sur la variable concernée<sup>137</sup>. C'est pourquoi l'horizon temporel, les hypothèses injectées dans le modèle et les analyses de sensibilités inhérentes sont traités ensemble.

Les études de Miners (1998)<sup>134</sup>, Polack *et al.*,<sup>136</sup> et Daliri *et al.*,<sup>130</sup> n'étant pas modélisées, leurs horizons temporels correspondent à la durée des études sources d'efficacité, soit 16 ans, 12 mois et 6 mois respectivement. Les autres études présentent en revanche l'avantage de projeter leurs résultats d'efficacité et de coûts sur de plus longues périodes, allant de 1 à 70 ans (cf tableau 5). Risebrough *et al.*,<sup>128</sup> utilisent un modèle de Markov mais ont néanmoins choisi de projeter leurs résultats sur 5 ans. La justification apportée étant la volonté d'utiliser la même durée d'étude que deux essais randomisés américain et canadien en cours à ce moment-là. Enfin l'étude de Lippert *et al.*<sup>133</sup> est projetée sur 1 an, justifié par le manque de données robustes sur le long terme.

A part pour les études sans projection (Miners *et al.*, (1998)<sup>134</sup> Daliri *et al.*,<sup>130</sup> Polack *et al.*<sup>136</sup>), des hypothèses ont été posées dans toutes les études. Par exemple, dans l'étude de Farrugia *et al.*,<sup>135</sup> qui évalue la prophylaxie à faible dose, il est supposé que la chirurgie n'est applicable qu'aux patients traités à la demande : les coûts et utilités relatifs à la chirurgie ne sont pas pris en compte pour les patients sous prophylaxie dans ce modèle. Or, si l'efficacité de la prophylaxie sur la réduction des saignements et le développement d'arthropathie a largement été démontrée, il n'est cependant pas prouvé qu'elle dispense totalement le patient d'intervention chirurgicale liée à la pathologie. Les auteurs supposent également que la prophylaxie à faible dose diminue l'incidence des inhibiteurs, argument clinique qui reste encore très controversé dans la littérature (cf partie I). Miners *et al.*, (2002)<sup>125</sup> ne disposant pas de données d'utilité sur la prophylaxie ou le traitement à la demande, ont utilisé les données d'utilité d'hémophiles A sévères et modérés. Ils ont alors supposé qu'un patient sous prophylaxie, grâce à l'efficacité de cette modalité, aurait une utilité comparable à celle d'un hémophile A modéré. Ainsi, les hypothèses utilisées varient d'une étude à l'autre, et ne sont pas toutes systématiquement soutenues dans la littérature. Leurs impacts sur les résultats peuvent être en ce sens majeurs.

Ces estimations et les hypothèses supplémentaires utilisées pour la modélisation ont imposé aux auteurs d'évaluer l'incertitude des résultats par les analyses appropriées: sensibilité univariée (Miners 1998<sup>134</sup> et 2002<sup>125</sup>, Daliri *et al.*,<sup>130</sup> Farrugia *et al.*,<sup>135</sup> Colombo *et al.*,<sup>127</sup> Risebrough *et al.*,<sup>128</sup> Smiths *et al.*,<sup>131</sup>), probabiliste (Miners 2009<sup>126</sup>) ou régression multivariée

(Lippert *et al.*<sup>133</sup> Polack *et al.*,<sup>136</sup> Liou *et al.*,<sup>132</sup> ). Bien que la méthode d'analyse utilisée soit importante, il apparaît plus pertinent ici de se concentrer sur les résultats puisqu'ils mettent en exergue les estimations auxquelles les résultats sont sensibles. Ainsi, malgré des modèles et méthodologies différents, la majorité des résultats varient en fonction du coût du facteur de la coagulation et du taux d'actualisation appliqué. Ceci n'est pas tellement surprenant puisque le coût du FVIII représente jusqu'à 92% du coût total de la prophylaxie<sup>134,131</sup> et que toute variable économique appliquée au modèle aura nécessairement un impact sur le résultat final. Néanmoins, il est intéressant de constater que certaines études sont aussi sensibles aux à la fréquence des injections (Miners 2002<sup>125</sup> et 2009<sup>126</sup>) ou aux dosages pharmacocinétiques du FVIII et au développement d'inhibiteurs (Farrugia *et al.*,<sup>135</sup>). Ces résultats sont importants et témoignent des faiblesses de ces études. En effet, chacune des variables précitées est un paramètre central dans la construction des modèles alors qu'elle résulte d'estimations. Par exemple dans le cas de Miners<sup>125, 126</sup>, les posologies prophylactiques utilisées sont issues d'estimations réalisées à partir des propriétés pharmacocinétiques du FVIII. Il en résulte que le modèle est sensible à la fréquence des injections et que de réduire le temps entre les injections (24 heures versus 56 heures), permet d'améliorer le rapport coût-efficacité de la prophylaxie. Les résultats de cette analyse suggèrent alors la nécessité de disposer de données de pharmacocinétique plus précises pour augmenter la robustesse des résultats et la fiabilité du modèle considéré. Il reste à noter que l'étude de Miners (2009)<sup>126</sup> présente l'avantage d'avoir réalisé une analyse de sensibilité probabiliste, qui grâce aux courbes d'acceptabilité de coût-efficacité, permet de déterminer à partir de quel montant additionnel de prise en charge la prophylaxie devient coût-efficace.

#### *Mesure des coûts : perspective retenue, actualisation des données.*

Dans toute analyse médico-économique, il est important de distinguer si l'analyse se place du point de vue des payeurs, c'est-à-dire la prise en charge par le système de santé (assurance maladie), ou d'un point de vue sociétale, prenant en compte tous les acteurs impliqués : assurance maladie, complémentaires santé, patient<sup>138</sup>. Dans la perspective des payeurs, seuls les coûts directs, c'est-à-dire les ressources consommées lors de la prise en charge, peuvent être inclus. Ceci concerne les coûts médicaux (soins hospitaliers, médicaments, examens) et non médicaux (transports, adaptation du domicile). L'approche sociétale permet de considérer également les coûts indirects, correspondant aux ressources rendues indisponibles pour le patient et sa famille du fait de la maladie ou de la prise en charge : perte de productivité (absence au travail, à l'école), temps perdu<sup>138,123</sup>. Parmi les onze études, uniquement celles de

Smith *et al.*<sup>131</sup>, Miners (2002)<sup>125</sup> et Risebrough *et al.*,<sup>128</sup> se positionnent dans une perspective collective, et ont inclu les frais directs et indirects.

Par ailleurs, il est généralement accepté qu'un événement futur aura une appréciation plus faible qu'un événement arrivant au temps présent<sup>123</sup>. C'est pourquoi la prise en compte du facteur temps dans l'analyse grâce à l'actualisation des données est indispensable. . Il est important de noter que l'impact de cette actualisation augmente d'autant plus que l'horizon temporel est grand. Parmi les études sélectionnées, seule celle de Polack *et al.*,<sup>136</sup> n'actualise pas les données. Pour les études de Liou *et al.*,<sup>132</sup>, Smiths *et al.*<sup>131</sup>, Miners (1998<sup>134</sup> et 2002<sup>125</sup>), et Colombo *et al.*,<sup>127</sup> des taux d'actualisation compris entre 3% et 6% sont appliqués sur les données de coût uniquement. Les trois études restantes appliquent des taux de réduction de 1.5% à 3.5% sur les données de coût et d'efficacité. Le choix du taux appliqué est parfois justifié par les recommandations des autorités de santé considérées.

#### *Présentation des résultats : présentation des RDCR, conclusion de l'étude.*

Toutes les études présentent le RDCR obtenu, correspondant au ratio de la différence des coûts par la différence d'efficacité. Le premier constat évident est la variabilité des RDCR retrouvés. Néanmoins, les études n'abordent pas la même stratégie prophylactique ne considèrent pas les mêmes coûts (différentes perspectives retenues). Par ailleurs, le coût du facteur de la coagulation utilisé est très variable d'une étude à l'autre, allant de 0,325 livres Sterling à 1,38 dollars américains. Il est ainsi délicat de s'attacher aux résultats chiffrés, ne serait-ce que par la disparité des devises et systèmes de santé considérés. Il est néanmoins intéressant de considérer les conclusions des différentes études; et surtout de constater leur difficulté à conclure. Seuls Farrugia *et al.*,<sup>135</sup> concluent que la prophylaxie est une modalité thérapeutique dominante sur le traitement à la demande. Cette conclusion de Farrugia n'est cependant possible et pertinente uniquement pour l'Angleterre et la Suède car le RDCR trouvé est compris dans le seuil d'acceptabilité de prise en charge déterminé par les systèmes de santé considérés. Miners<sup>134</sup> conclut également en 1998 au coût-efficacité de la prophylaxie, mais en fonction du prix du FVIII utilisé. De la même façon, dans l'étude de 2002<sup>125</sup>, la prophylaxie est considérée coût-efficace à condition que les intervalles entre les injections soient toutes les 24 heures au lieu de toutes le 56 heures. Enfin, les études restantes concluent à l'efficacité supérieure de la prophylaxie sur l'évolution de la maladie et sur les comorbidités, cependant contrebalancée par un coût nettement supérieur.

## B. Revue de la littérature sur la prophylaxie personnalisée

Parmi les dix-huit études retenues publiées entre 2001 et 2016, quatre sont rétrospectives, six sont prospectives et neuf sont des revues de la littérature. La plupart des voies de personnalisation sont développées dans ces études et sont décrites dans ce travail, au travers notamment, des résultats de ces études.

Afin de faciliter la compréhension des arguments cliniques développés ci-dessous, il convient de rappeler que le concept originel de la prophylaxie est basé sur le maintien d'un taux de FVIII supérieur à 1%,<sup>139</sup>. Le rationnel de ce concept résulte du constat dans des études cliniques du lien de corrélation observé entre la fréquence de saignement et temps passé avec un taux de FVIII inférieur à 1%<sup>98,140</sup>.

### *Personnaliser la prophylaxie par le profil pharmacocinétique des patients.*

Cette approche est née de la discordance constatée entre les patients sans saignement spontané malgré des taux de FVIII inférieurs à 1%, et ceux saignant toujours avec des taux supérieurs à 3%, comme relaté par Ahnström *et al.*(2004),<sup>108</sup>. Les arguments cliniques d'une variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques sont de plus en plus mis en exergue. Van Dijk *et al.*,(2005)<sup>109</sup> montrent ainsi, dans une analyse prospective sur 42 patients hémophiles, la corrélation entre la demi-vie du FVIII et l'âge du patient. Ils retrouvent également, à fréquence et scores articulaires identiques, une consommation en FVIII supérieure pour les patients à demi-vie courte versus ceux à demi-vie longue. L'étude de Reininger *et al.*,(2013)<sup>114</sup> présente aussi les résultats intéressants de l'étude ADAPT (Analyse of Data from Advate® Prospective Trials), ayant rassemblé et analysé les données pharmacocinétiques de 143 patients inclus dans les essais cliniques du facteur recombinant Advate®<sup>141</sup>. Il en ressort que le temps pour atteindre un taux de FVIII à 1% diffère de 32,9 heures entre les patients dont la demi-vie du FVIII de 7,4 heures en moyenne (5<sup>ème</sup> percentile) et ceux dont la demi-vie est de 13,1 heures (95<sup>ème</sup> percentile). Ces résultats sont soutenus par l'étude rétrospective de Van Dijk *et al.* (2005),<sup>109</sup> où la variabilité interindividuelle apparaît être directement corrélée à l'âge. La revue de la littérature de Carcao *et al.*,(2015)<sup>119</sup> cite également les résultats de Blanchette *et al.*,<sup>142</sup> qui ont analysé les paramètres pharmacocinétiques de 53 enfants de 1 à 6 ans. Il a été démontré que les demi-vies de ces patients augmentent de 24 minutes par an. Dans cette perspective, l'étude prospective et randomisée de Valentino *et al.*(2011),<sup>112</sup> représente un bel exemple de l'intérêt de la pharmacocinétique dans la détermination du schéma prophylactique optimal. En effet, la dose de chaque patient a été calculée pour cette



étude à l'aide d'une modélisation pharmaco-statistique appropriée, d'après l'analyse pharmacocinétique déterminée par 10 prélèvements sanguins au cours des 48 heures suivant l'injection unique de 50 UI/kg de FVIII. Les résultats ont montré une efficacité comparable sur la réduction de saignement par rapport au schéma standard à dose élevée de Malmö. Dans une revue de la littérature en 2014, Valentino<sup>100</sup> présente également l'intérêt de personnaliser la prophylaxie par la pharmacocinétique en montrant que les taux de FVIII varient entre les patients et sont influencés par les demi-vies, le taux de récupération et la dose injectée. Seul l'établissement du profil pharmacocinétique permet d'appréhender ces variables. Néanmoins, la mise en œuvre du dosage pharmacocinétique tel que décrit dans l'étude de 2011 de Valentino *et al.*,<sup>111</sup> est reconnue difficile en routine. En effet, Berntorp *et al.*<sup>116</sup>(2014), et Reininger *et al.*, (2014)<sup>114</sup>, présentent la complexité du déploiement du modèle pharmaco-statistique, notamment à cause du protocole de dosage auprès du patient et de la difficulté à disposer de suffisamment de données sources sur la population hémophile. Néanmoins, les revues de la littérature Santoro *et al.*, (2013)<sup>115</sup> et Reininger *et al.*, (2014)<sup>114</sup> relatent l'apparition de modèles récents, qui permettraient d'envisager un dosage en routine. En effet, la détermination de la pharmacocinétique chez un individu nécessite- en plus de la dose prescrite- de disposer des paramètres pharmacocinétiques établis sur la population concernée d'une part, et de mesurer de façon répétée la concentration plasmatique en FVIII du patient en question. Initialement, 9 points d'analyse étaient nécessaires, espacés de 30 min à 2h après injection unique de FVIII. Actuellement, grâce à la méthode Bayesian (issue du théorème de Bayes), le nombre de prélèvement chez le patient est réduit à 3, facilitant la détermination des paramètres pharmacocinétiques propres à chaque patient<sup>143,144</sup>.

#### *Personnaliser la prophylaxie par le phénotype hémorragique*

La variabilité du nombre de saignements spontanés entre les patients hémophiles a été présentée dans de nombreux articles, dont la revue de la littérature de Carcao *et al.*,(2015)<sup>119</sup>. Cette distinction, qui différencie les patients selon la fréquence et sévérité de leurs saignements, est appelée le phénotype hémorragique. Par ailleurs, l'étude de Van den berg *et al.*,(2002)<sup>107</sup> présente les limites cliniques de l'adaptation de la posologie prophylactique selon le maintien du taux de FVIII au-dessus de 1%. En effet, dans cette cohorte, les patients hémophiles dont le schéma prophylactique était adapté au phénotype hémorragique présentaient des scores articulaires comparables aux patients suivant le protocole de Malmö (modèle à doses élevées, 2-3 fois par semaine, basé sur le maintien du taux de FVIII > 1%). La particularité du phénotype hémorragique est qu'il résulte de l'association de plusieurs

facteurs : la mutation du patient, les paramètres pharmacocinétiques précités, ainsi que les paramètres biomécaniques articulaires et physiologiques<sup>119</sup>. L'étude de Van Dijk *et al.*,(2005)<sup>109</sup>, évaluant rétrospectivement les données de 171 hémophiles A et B sévères sous prophylaxie adaptée au phénotype hémorragique, complète cette réflexion. Dans cette étude, il est mis en évidence la variabilité phénotypique des hémophiles A sévères, dont l'âge de premier saignement articulaire varie de 5,6 ans entre les patients. Cet âge au premier saignement apparaît également corrélé aux doses de facteur nécessaires et au développement d'arthropathie. Valentino (2014)<sup>99</sup>, dans sa revue de la littérature met également en exergue l'hétérogénéité de phénotype et d'arthropathie retrouvée entre patients ayant des taux inférieurs à 1%, et même entre patients présentant la même mutation du F8. Les raisons biologiques de cette variabilité restent inexplicables, mais une seule hémarthrose pouvant causer des dommages articulaires irréversibles, les données présentées renforcent la place du phénotype hémorragique dans la prise en charge. Ces résultats renforcent également la nécessité de détecter tout phénotype sévère, tel qu'un jeune âge à la première hémarthrose ou à la première injection de facteur. Le phénotype hémorragique est donc reconnu comme une voie de personnalisation du traitement. Il constitue d'ailleurs le pilier du modèle canadien de la prophylaxie en escalade de doses, où la posologie est adaptée en fonction des manifestations hémorragiques du patient, et donc de sa réponse clinique. L'étude multicentrique de Feldman *et al.*,(2006)<sup>110</sup> a montré l'efficacité de ce schéma prophylactique en l'évaluant sur 25 enfants canadiens. En commençant par une injection par semaine, le délai médian pour passer à une injection bihebdomadaire était de 3,42 ans. Neuf patients ont développé une articulation cible avec une moyenne de 1,2 saignement articulaire par patient-année. Résultats concluants, et ce d'autant que plus que la consommation en FVIII était réduite. Cependant, la revue de Petrini *et al.*,(2015)<sup>145</sup> soulève les limites d'un tel régime, en mettant en évidence une protection non optimale, les patients présentant encore des dommages articulaires. Santoro *et al.*,(2013)<sup>115</sup>, mettent également en lumière la difficulté inhérente à ce schéma, puisqu'il est nécessaire d'attendre les manifestations cliniques, et donc d'exposer le patient à des complications pour trouver la posologie adéquate. De plus, les résultats de Lindvall *et al.*,(2012)<sup>113</sup> exposent que la relation entre fréquence de saignement et dommages articulaires n'est pas totalement élucidée. En effet, dans cet essai randomisé en cross-over sur 10 patients, le schéma prophylactique standard a été comparé à un schéma à faible dose quotidienne, pendant 12 mois. Si aucune différence dans le nombre de saignements n'a été retrouvée chez les patients sans articulation cible, une augmentation significative du nombre de saignement a été retrouvée chez ceux présentant des dommages

articulaires. La revue de Sorenson *et al.*,(2014)<sup>118</sup> vient compléter cette réflexion en présentant que le développement d'arthropathie est possible chez des patients présentant peu de saignements, suggérant ainsi l'intervention de mécanismes et de saignements infra cliniques.

### *Personnaliser la prophylaxie par l'activité physique*

Il s'agit d'une caractéristique assez récente, dont l'impact clinique est envisagé selon deux théories dans la littérature. La plus logique est celle considérant que l'activité physique expose le patient à un risque traumatique supérieur et augmenterait la clairance du FVIII, nécessitant une dose plus importante. Il s'agit de l'approche retenue par Valentino (2014)<sup>100</sup> et Carcao *et al.*,(2015)<sup>119</sup>. Dans cette revue de la littérature, l'activité physique du patient est un élément déterminant la fréquence des injections : un patient actif nécessitant des injections plus fréquentes voire quotidiennes par rapport à un patient sédentaire. De la même manière, Reininger *et al.*,(2013)<sup>114</sup> présente les résultats d'une étude observationnelle réalisée sur 100 patients hémophiles A sèvres (Angleterre), où il a été constaté que le phénotype hémorragique a changé au cours des dernières années. Les chevilles et épaules ayant remplacé les genoux en tant qu'articulations cibles les plus touchées, cette étude suggère que l'évolution serait liée à un mode de vie plus actif, où chevilles et épaules sont plus sollicitées.

Le deuxième point de vue considère au contraire l'effet bénéfique de l'activité physique pour le patient, en augmentant sa qualité de vie et son adhérence au traitement. Cet argument ne peut pas être négligé, puisque les données sur la relation entre activité physique et clairance du FVIII restent controversées. Dans cette perspective, Zourikian *et al.*,(2016)<sup>122</sup> ont étudié prospectivement l'impact d'une activité sportive sur les taux de FVIII et du vWF. Ils ont constaté une augmentation transitoire du taux de vWF à hauteur de 50% pendant 6-8h chez les patients de groupe sanguin O négatif, sans augmentation de la clairance du FVIII. Ces résultats suggèrent cependant une variabilité entre les groupes sanguins O négatif et positif, pour lesquels de plus amples investigations sont nécessaires. Aussi, l'étude de Fisher *et al.*, présente l'effet protecteur de l'activité physique sur les articulations grâce au développement de la masse musculaire et de la proprioception. Cet effet bénéfique est également suggéré dans l'étude de Stemberger *et al.*,(2015)<sup>121</sup> où la pratique de l'escalade associée au dosage pharmacocinétique chez 8 patients, a montré un intérêt dans la réduction de la fréquence des saignements et une amélioration du score articulaire pour respectivement 3 et 6 d'entre eux. De la même manière, l'étude de Fernandes *et al.*(2014),<sup>117</sup> a évalué un schéma personnalisé en fonction du phénotype hémorragique et de l'activité physique sur 10 patients. La posologie

était ajustée par réduction de la dose et/ou la fréquence d'administration. Seulement un patient est retourné au protocole standard de prophylaxie pour cause de saignements spontanés trop fréquents après 12 mois de suivi. Le reste des patients n'a pas présenté d'augmentation de saignements. Ces résultats, bien que limités par l'effectif restreint, ont été accompagnés d'une augmentation de la qualité de vie et d'une réduction du coût de traitement, mettant ainsi en avant deux points intéressants : l'activité physique ne nécessite pas forcément de doses plus importantes (les posologies ayant été réduites ici), et son intégration dans un schéma personnalisé est possible.

### *Personnaliser la prophylaxie par l'adhérence au traitement*

Cette dimension a été largement discutée dans les revues de Sorenson *et al.*,(2014)<sup>118</sup> et Petrini *et al.*, (2015)<sup>145</sup>. Leurs raisonnements inhérents sont intéressants : un patient non compliant, par refus de sa maladie ou de son traitement, s'exposera à des risques de saignement plus importants, peu importe le schéma prophylactique appliqué, personnalisé ou pas. Les résultats de Lindvall *et al.*,(2012)<sup>113</sup> complètent cette réflexion. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du schéma prophylactique à faibles doses quotidiennes. Ce protocole était ainsi considéré comme le plus optimal, en permettant de réduire la consommation de FVIII et d'assurer une couverture quotidienne, gage présumé d'efficacité. Si l'effet économique attendu a été constaté (réduction de 30%), une augmentation significative des saignements a été observée chez les patients présentant des articulations cibles, accompagnée d'une diminution de la qualité de vie chez l'ensemble des patients. Le fardeau des injections quotidiennes étant majoritairement à l'origine de ce résultat, il a été suggéré que ce protocole n'était pas optimal, car il ne favorisait pas l'adhérence au traitement. De plus, Carcao *et al.*,(2015)<sup>119</sup> présentent les résultats des études prospectives de pharmacocinétique et de tolérance d'Advate®, qui ont évalué les taux de saignement chez les patients sous prophylaxie à dose élevée. Il en résulte qu'une mauvaise adhérence était à l'origine d'un tiers des saignements. Dans leur deuxième revue, Carcao *et al.*,(2016)<sup>101</sup> soulignent les difficultés pratiques inhérentes à l'adhésion au traitement dans la « vraie vie ». Les effets de la prophylaxie s'apprécient sur le long terme, l'adhérence au traitement n'en est que plus délicate, puisque le patient ne peut pas en constater les bénéfices immédiatement. Ils suggèrent ainsi qu'il y a un rationnel à adapter le schéma prophylactique (dose et/ou fréquence) lorsque le patient n'est pas adhérent. Ils recommandent également d'instaurer une discussion avec le patient, sur les raisons de cette non adhérence et des voies de personnalisation, afin d'avoir l'approche la plus réaliste et optimale possible.

**Tableau 8 : Récapitulatif des arguments cliniques en faveur et en défaveur des possibilités de personnalisation du traitement**

<b>Voie de personnalisation</b>	<b>Argument en faveur</b>	<b>Argument en défaveur</b>	<b>Robustesse clinique</b>	<b>Faisabilité en pratique</b>
<b>Pharmacocinétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilité interindividuelle</li> <li>- Variation avec l'âge</li> <li>- Seuil de 1% arbitraire</li> <li>- Méthode Bayesian</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lourdeur technique</li> <li>- Réévaluation régulière</li> <li>- Données sources manquantes</li> </ul>	Oui	Nécessite le déploiement de logiciel
<b>Phénotype hémorragique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilité phénotypique</li> <li>- Basé sur la réponse clinique du patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Attente des manifestations</li> <li>- Mécanismes infra cliniques non élucidés</li> <li>- Ne protège pas de façon optimale</li> </ul>	Oui	Oui, déjà utilisé
<b>Activité physique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Partie intégrante de la vie du patient</li> <li>- Participe à la qualité de vie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effet sur saignement controversé</li> </ul>	Plus de données sont nécessaires	Difficile à protocoliser
<b>Adhérence au traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conditionne le succès du traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficile à protocoliser</li> </ul>	Oui	Oui

#### IV. Discussion - Analyse critique

L'extraction des données présentées dans la partie III.A permet d'analyser et de mettre en exergue les points pertinents et les faiblesses des différentes études médico-économiques de ce travail.

Il convient de souligner en premier lieu les faiblesses à éviter dont notamment l'absence de modélisation et le type de modèle utilisé. Il est en effet essentiel de pouvoir tester différents scénarios et états de santé. Ceci est d'autant plus justifié dans le cas de l'hémophilie dont les profils d'évolution sont variables d'un patient à l'autre. Seules trois études ne sont pas modélisées (Miners 2002<sup>125</sup>, Daliri *et al.*,<sup>130</sup> et Polack *et al.*,<sup>136</sup>), limitant l'appréciation des résultats aux évènements observés pendant la durée restreinte des études sources. Parmi les études modélisées, différents types de modèles sont utilisés (cf tableau 5). Le modèle de Markov est une technique de modélisation de choix, présentant moins de limites que les arbres de décision. En effet, avec ces derniers il n'est pas possible de tenir compte du facteur temps dans l'apparition des évènements cliniques. Aussi, dans le cas d'une pathologie à long terme comprenant des évènements multiples, l'arbre de décision devient rapidement incompréhensible. Par ailleurs, dans la construction des différents modèles utilisés, ceux de Risebrough *et al.*,<sup>106</sup> et Farrugia *et al.*,<sup>112</sup> sont très intéressants car ils suivent l'histoire naturelle de la maladie. L'évolution physiologique du patient est ainsi conditionnée par le développement d'arthropathies et d'inhibiteurs. Ces deux modèles sont à retenir puisqu'ils permettent une évaluation en accord avec la réalité, et de ce fait plus objective sur l'impact clinique et économique de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande.

Directement liée à la modélisation, la projection temporelle est également un point essentiel puisqu'une analyse médico-économique doit permettre de refléter toute différence significative entre les coûts et les effets des modalités thérapeutiques comparées<sup>123,146</sup>. Dans le cas de l'hémophilie, où les effets bénéfiques de la prophylaxie s'apprécient sur le long terme, l'horizon temporel doit être le plus grand possible ; idéalement sur toute une vie; à la différence des études de Lippert *et al.*,<sup>133</sup> Daliri *et al.*,<sup>130</sup> et Polack *et al.*,<sup>136</sup> qui projettent entre 6 mois et 1 an.

Par ailleurs, force est de constater que la population cible retenue fait également partie des limitations des études. L'étude de Lippert *et al.*,<sup>133</sup> a par exemple centré l'analyse sur les patients de plus de 14 ans. En sachant que les bénéfiques de la prophylaxie sont potentialisés

par une initiation précoce<sup>147</sup>, ne considérer l'impact de la prophylaxie qu'à partir de l'âge de 14 ans limite l'appréciation de son efficacité.

Dans le même domaine, il convient de constater une limite commune à la majorité des études: la source de données. En effet, la base d'une étude médico-économique est de reposer sur des données d'efficacité robustes et précises<sup>137</sup>. Dans le cas où les différences de coût sont grandes, comme entre la prophylaxie et le traitement à la demande, toute variation, même légère, sur les effets du traitement auront un impact majeur sur l'estimation de l'efficience. Ainsi, dans les études retenues, l'efficacité a été majoritairement estimée plutôt qu'observée, sauf pour celles de Lippert et al.,<sup>133</sup> et Polack *et al.*,<sup>136</sup> où les données d'efficacité ont été recueillies prospectivement. Egalement, les données d'utilités utilisées pour la détermination du QALY ont été majoritairement estimées à partir de la littérature. La revue récente de la littérature de Valente *et al.*, (2015)<sup>148</sup> s'est intéressée à ce sujet et confirme la variabilité des méthodes et valeurs d'utilité utilisées dans les analyses de coût-efficacité en hémophilie. Il y est mis en évidence que la problématique inhérente est la fiabilité des résultats de ces études médico-économiques, puisqu'il n'y a aucune donnée claire disponible représentant le changement des valeurs d'utilités chez les patients sous prophylaxie primaire et traités à la demande. Au final, toutes les études ont évalué l'efficacité de la prophylaxie par des estimations, engendrant l'utilisation d'hypothèses. Le NICE et la HAS préconisent ainsi d'utiliser des essais randomisés contrôlés ou leur méta-analyse<sup>138,123</sup>. Néanmoins, il est important de rappeler que la rareté de l'hémophilie A limite l'utilisation de ce type de source. En effet, une revue de la littérature réalisée en 2011 par la base de données Cochrane a identifié quatre essais randomisés évaluant l'efficacité de la prophylaxie sur un total de 44 patients<sup>149</sup>. Aucun de ces essais n'a été utilisé dans les études médico-économiques réalisées postérieurement, probablement à cause du faible effectif de patients inclus, limitant l'utilisation des résultats. Depuis 2007, quelques essais randomisés ont été réalisés, mais dans des objectifs différents: l'évaluation de l'incidence d'inhibiteurs ou l'efficacité d'un nouveau FVIII<sup>150,151</sup>. Le manque de données robustes en hémophile A impose aux auteurs de recourir d'une part à des sources présentant chacune des biais méthodologiques, et de poser d'autre part des hypothèses dont certaines sont encore controversées dans la littérature. Ceci participe à la variabilité des résultats retrouvés et à la sensibilité des modèles aux différentes estimations utilisées. Il en résulte une appréciation plus difficile des résultats et de la conclusion des études.

Par ailleurs, si l'on considère les perspectives et critères de coûts retenus, il semble discutable de placer l'analyse uniquement du point de vue du payeur, tel que recommandé par le NICE,

plutôt que sociétal, comme le préconise la HAS<sup>138</sup>. Dans le cas de l'hémophilie, où les conséquences sont majeures pour tous les acteurs du système de santé, en premier lieu le patient, il paraît essentiel d'adopter une perspective sociétale, afin d'apprécier pleinement les effets économiques de la prophylaxie. Les coûts considérés sont également essentiels. Bien que l'essentiel du coût de la prophylaxie dépende du coût du FVIII injecté, il est fortement réducteur de ne considérer que le coût de l'injection pour comparer la prophylaxie et le traitement à la demande (comme dans l'étude de Liou *et al.*,<sup>132</sup>) sans intégrer l'amélioration de la productivité et la diminution du temps perdu (temps d'hospitalisation réduit).

A cela, s'ajoute l'actualisation des données, qui permet de caractériser l'échelonnement dans le temps des effets et coûts du traitement, et intègre la préférence du décideur pour le présent. Il s'agit néanmoins d'un point encore débattu par les économistes: Quel taux utiliser ? Doit-on l'appliquer uniquement sur le coût ou également sur l'efficacité ?<sup>152</sup> Ces disparités sont d'ailleurs retrouvées dans l'ensemble des publications retenues et dans les recommandations européennes, où le NICE préconise un taux de 3% par rapport aux 4% de la HAS<sup>138</sup>. Il est ainsi difficile de se prononcer sur le taux exact à appliquer. En revanche, les effets de la prophylaxie s'apprécient avec le temps, il apparaît préférable d'appliquer un taux –dont la valeur devra être justifiée - sur les paramètres de coûts et d'efficacité.

Aussi, il est important de considérer la méthode d'évaluation retenue, ACE ou ACU. Si l'ACE est plus facilement réalisable en ne recueillant pas le jugement de valeur du patient, les ACU sont néanmoins très pertinentes dans le domaine considéré. En effet, une ACE vise à relier les coûts d'une action médicale à ses conséquences exprimées en unité physique, tandis qu'une ACU relie les coûts aux conséquences sur la qualité de vie. Le résultat d'une ACU est le produit d'effets multiples, mesurés en années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie (QALY). Recommandées systématiquement par le NICE, la HAS privilégie les ACU pour les interventions ayant un impact majeur sur la qualité de vie<sup>138</sup>. C'est en effet le cas du traitement prophylactique, par son efficacité sur l'évolution de la maladie et la nécessité d'injections régulières de FVIII, pouvant impacter la qualité de vie du patient.

Il est aussi pertinent de s'intéresser à l'interprétation des résultats. En effet, l'objectif d'une analyse médico-économique est d'aider à la prise de décision entre différentes options thérapeutiques. La détermination du RDCR doit permettre de déterminer quelle stratégie thérapeutique est dominante (plus efficace, moins chère) et quelle stratégie est dominée. Le dilemme apparaît dans le cas où la stratégie envisagée est plus efficace et plus chère, empêchant alors toute conclusion. Il s'agit bien du dilemme dans lequel se retrouve la plupart des auteurs. Seul Farrugia<sup>135</sup> arrive à conclure à la domination de la prophylaxie dans les



systèmes de santé considérés, le RDCR retrouvé étant dans le seuil de dépense accepté. Ces conclusions n'ont que peu de pertinence en France, car aucun seuil d'acceptabilité n'est fixé<sup>138</sup>.

Tous ces éléments mènent à réfléchir aux axes d'amélioration possibles pour une nouvelle étude médico-économique en hémophilie A. Le premier point qu'il convient de mettre en avant concerne la source de données. Il serait en effet nécessaire de disposer de données recueillies dans un essai randomisé, prospectif à long terme sur un large échantillon de patients, limitant ainsi au maximum les estimations et hypothèses. Aussi, il conviendrait d'inclure des patients dès le plus jeune âge et sans limite d'âge supérieur, afin d'apprécier pleinement les effets de la prophylaxie. Le contexte particulier de l'hémophilie ne permet pas d'envisager qu'une étude de telle envergure soit menée suffisamment longtemps pour apprécier pleinement et objectivement les effets de la prophylaxie. Le recours à la modélisation est alors la solution à envisager car elle permet d'extrapoler les résultats cliniques et économiques au-delà de la durée de l'essai clinique. La pertinence du modèle dépend d'une part de la robustesse des données et hypothèses utilisées, et d'autre part, de l'adéquation des situations simulées avec l'évolution naturelle de la maladie<sup>152</sup>. Le recours à la modélisation étant inévitable, il est nécessaire d'appliquer une projection temporelle d'au moins 50 ans et de choisir les états de santé effectivement observés chez les patients hémophiles. Ceci implique alors de disposer de données de base sur l'apparition des complications telles que le développement d'inhibiteurs, d'arthropathie et l'insertion d'une voie veineuse centrale. Aussi, considérant l'impact de la pathologie sur la qualité de vie et sur la famille du patient, il convient de préférer une ACU et donc de collecter des données de qualités et d'utilité. Concernant la méthode, la perspective collective est à privilégier afin d'intégrer les coûts directs et indirects et que l'analyse soit la plus objective possible et proche de la réalité.

Enfin, il reste à considérer les interventions à comparer. La plupart des études réalisées à ce jour comparent la prophylaxie primaire ou secondaire au traitement à la demande. Ces schémas prophylactiques se différencient essentiellement par l'âge d'initiation du traitement. Il est largement admis dans la communauté médicale que la prophylaxie est d'autant plus efficace qu'elle est initiée tôt, car elle limite l'apparition d'arthropathie. Son instauration après le développement d'une articulation cible (prophylaxie secondaire) ne permettra seulement que ralentir la progression<sup>141</sup>. De ce fait, hormis pour les pays où l'accès aux traitements est difficile, analyser le rapport coût-efficacité de la prophylaxie secondaire n'est

pas pertinent. De plus, ni l'efficacité ni le coût supérieur de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande ne sont à prouver. Développer un nouveau modèle, plus robuste, en comparant les mêmes interventions ne présente plus tellement d'intérêt. En revanche, comparer différents protocoles de prophylaxie primaire est judicieux, comme la prophylaxie à faible dose (Farrugia *et al.*,<sup>135</sup>) ou en escalade de dose (Risebrough *et al.*<sup>128</sup>). Le débat est d'ailleurs actuellement orienté sur les possibilités d'optimisation de la prophylaxie, tant sur le volet clinique qu'économique. Il reste à déterminer quel schéma prophylactique serait le plus pertinent à incorporer dans une évaluation médico-économique, pour le déployer en pratique. Comme certaines voies d'individualisation ont été étudiées, il est désormais possible de discuter des différentes données disponibles, de leur fiabilité clinique et de leur faisabilité en routine.

La revue de la littérature sur la personnalisation de la prophylaxie a permis de constater qu'il s'agit d'un concept de plus en plus étudié. La posologie de la prophylaxie standard (le protocole de Malmö) est calculée d'après le poids du patient afin de maintenir un taux de FVIII supérieur à 1%. Partant de ce principe, différentes réflexions ont émergées. En effet, comme présenté dans l'étude de Reininger *et al.*<sup>114</sup> si ce seuil de 1% était suffisant, la prophylaxie quotidienne devrait alors être un schéma plus optimal en prévenant des fluctuations des taux de FVIII. Ces résultats sont néanmoins contrebalancés par certaines études. Par exemple, dans l'étude Lindvall *et al.*,<sup>113</sup> la variabilité interindividuelle constatée a permis de mettre en lumière un premier point primordial: appliquer le même régime à tous les patients hémophiles, principe du « one size fits all »<sup>119</sup>, n'est pas adéquat. Le fait que les paramètres pharmacocinétiques et dynamiques varient entre les patients et selon l'âge, a renforcé l'impossibilité de déterminer le schéma thérapeutique uniquement en fonction du poids et du maintien d'une concentration « arbitraire » en FVIII. L'intégration de la pharmacocinétique est née de ces réflexions. L'effet espéré est de permettre de réduire les doses injectées ou d'augmenter le temps entre injections pour les patients ayant de longues demi-vies et de bons taux de récupération, et inversement<sup>115,119</sup>. La problématique majeure du déploiement de cette approche en routine est sa lourdeur technique. Toutefois, la méthode Bayesian permet désormais d'y remédier, et ce d'autant plus avec le développement de logiciels dédiés. Le laboratoire Baxalta a par exemple lancé le logiciel myPKFiT<sup>®</sup> permettant d'estimer la pharmacocinétique des patients sous prophylaxie, traités par le facteur recombinant Advate<sup>®153,154</sup>. Une étude évaluant l'utilisation de la pharmacocinétique à l'aide

de ce dispositif médical en pratique clinique en France est d'ailleurs en cours au centre du Kremlin-Bicêtre à Paris<sup>155</sup>.

Si la pharmacocinétique est un axe nécessaire à intégrer dans la personnalisation, elle ne permet pas de palier à elle seule aux incohérences encore retrouvées chez les patients saignant fréquemment malgré des taux supérieurs à 3%. La personnalisation par le phénotype hémorragique semble alors être une alternative judicieuse. Et plus facile à déployer que la pharmacocinétique. Il semble ainsi pertinent de commencer par une posologie moyenne d'une injection par semaine, et de l'augmenter en fonction de la réponse clinique du patient, comme préconisé dans le schéma prophylactique canadien. Mais cela sous-entend d'exposer le patient à un risque de complications pour trouver la posologie optimale. De plus, sur quels critères se baser pour déterminer l'augmentation de la fréquence d'administration ? Est-ce qu'une seule hémorragie suffit pour passer au deuxième palier du schéma, ou faut-il attendre la répétition d'une hémarthrose ? Si oui, combien de fois et dans quel délai ? Cette décision est d'autant plus compliquée que la physiopathologie de la maladie comprends des mécanismes infra cliniques, qui ne sont pas encore totalement clarifiés. Par ailleurs, de quelle manière prendre en compte les événements de la vie et l'activité physique ?

Cet aspect est également largement abordé dans la littérature mais est difficile à mettre en place, puisque le lien de causalité entre l'activité physique, la clairance du FVIII et l'impact articulaire reste controversé. Des études à plus grande échelle seraient nécessaires pour déterminer l'effet de l'activité physique, relation n'ayant été étudiée jusqu'à présent que sur de petites cohortes. Même si les arguments cliniques restent discutés, il est reconnu que l'activité sportive a de façon générale un impact positif sur la qualité de vie du patient. Le sport faisant partie intégrante du développement de l'enfant, notamment à l'école, il est important de lui permettre de pratiquer une activité physique, même encadrée. Cela participe à améliorer sa qualité de vie et à accepter sa maladie, notamment en atténuant la perception de sa « différence » par rapport aux autres enfants. Certains experts, par mesure de précaution, recommandent au patient l'injection d'une dose de FVIII juste avant l'activité sportive. Comme l'impact clinique exact de l'activité physique sur la maladie reste encore soumis à de nombreuses hypothèses, il est difficile d'établir des recommandations en pratique. Il est cependant judicieux de considérer qu'il s'agit d'un paramètre à intégrer dans la vie du patient et à prendre en compte autant que possible dans l'ajustement du schéma prophylactique.

Le dernier élément intéressant est relatif à l'adhérence au traitement, bien qu'il ne s'agisse pas d'un paramètre que le praticien puisse totalement contrôler. L'individualisation de la prophylaxie est largement développée et envisagée selon des paramètres clinico-biologiques :

pharmacocinétique, phénotype hémorragique et activité sportive. Or décider d'un schéma prophylactique sans tenir compte de la volonté du patient n'est-il pas aux antipodes du principe de la personnalisation? S'il est en effet nécessaire d'individualiser le traitement selon les paramètres cliniques et métaboliques du patient, afin de trouver une fréquence et dose d'injection optimales, cela ne permet pas pour autant de ne pas prendre en compte ses besoins et sa volonté. Il est à noter que la société savante COMETH place d'ailleurs la compliance du patient comme un des arguments décisifs pour changer de palier du schéma prophylactique dans ses recommandations (cf partie I).

Ainsi, de nombreux arguments cliniques robustes sur la personnalisation de la prophylaxie émanent de cette analyse. L'existence et l'importance de la variabilité interindividuelle pharmacocinétique et phénotypique ne sont plus à démontrer, tout comme l'impact majeur de l'adhérence au traitement. Les études citées ici montrent d'ailleurs que leur déploiement en pratique sont possibles. Des interrogations subsistent quant à l'activité physique, et l'intégrer dans la prise en charge selon un protocole précis et déclinable n'est pas encore possible, même si sa prise en compte est essentielle, au cas par cas.

Le point majeur qui ressort de cette analyse est la nécessité d'aborder la personnalisation de la prophylaxie selon une approche multifactorielle. Si les différentes voies ont été investiguées isolément, il conviendrait d'adopter une individualisation englobant tous ces paramètres à la fois. Pourquoi se limiter à l'utilisation de la pharmacocinétique ou du phénotype hémorragique séparément? Ne serait-il pas possible de déterminer la posologie initiale selon les paramètres pharmacocinétiques du patient, à adapter ensuite au phénotype hémorragique? Tout cela en considérant la pratique du sport et l'adhérence au traitement dans le suivi du patient. Ce type d'approche nécessite forcément des réévaluations constantes, imposant un suivi et une communication régulière entre patient et praticien. Tous ces paramètres nécessitent des protocoles qui peuvent être délicats à mettre en place, mais qui sont pourtant essentiels.

## V. Conclusion

L'objectif de ce travail est de déterminer l'impact médico-économique de la prophylaxie et d'évaluer l'intérêt de sa personnalisation tant sur le volet clinique qu'économique.

Le premier constat est l'absence d'impact des résultats des études médico-économiques réalisées à ce jour. En effet, l'évaluation du rapport coût-efficacité de la prophylaxie par rapport au traitement à la demande a amplement été réalisée. Même si les études présentent certaines limites, les résultats sont relativement concordants et positionnent majoritairement la prophylaxie comme un schéma thérapeutique plus efficace mais beaucoup plus cher que le traitement à la demande. De plus, aucune de ces études ne permet une prise de décision thérapeutique, laissant le prescripteur dans un dilemme face aux résultats. Par ailleurs, aucun consensus n'était en place avant les premières évaluations et aucune d'entre elle n'a suscité l'élaboration de recommandations.

Ce travail a permis d'évaluer à partir des études existantes, des axes d'améliorations pour la réalisation d'une étude médico-économique en hémophilie A. Il est ainsi nécessaire de disposer de données d'efficacité et de qualité de vie robustes, idéalement issues d'une étude randomisée, prospective, à long terme sur une population d'hémophiles A sévères âgés de 1 à 65 ans. Cependant, le contexte de la pathologie et le budget nécessaire inhérent limitent la mise en place en vie réelle d'un essai de cette envergure. En déployant une étude clinique d'effectif et de durée plus restreints, il pourrait être envisagé d'utiliser un modèle de Markov, méthode de choix pour les pathologies longues aux évènements cliniques multiples telle que l'hémophilie. Le modèle développé dans l'étude de Farrugia et al.,<sup>135</sup> est une bonne base méthodologique et statistique, notamment parce que les états de santé utilisés dans la simulation suivent l'histoire naturelle de la maladie.

Au-delà de l'analyse méthodologique, ce travail met aussi en avant la nécessité de faire évoluer les comparateurs dans l'évaluation médico-économique de la prophylaxie. En effet, beaucoup de questions subsistent quant au rationnel scientifique sur lequel reposent les différents protocoles prophylactiques actuels. Ceci, accentué par l'absence d'harmonisation des différents schémas disponibles et la variabilité interindividuelle des patients, a engendré l'émergence de réflexions sur la mise en place d'une version personnalisée de la prophylaxie. Comparer un schéma prophylactique personnalisé, adapté en fonction de la pharmacocinétique et du phénotype hémorragique, permettrait de répondre à des questions encore en suspens et d'innover en évaluant pour la première fois en pratique, une approche multifactorielle de la prophylaxie personnalisée. Ceci permettrait également de conduire une

étude d'envergure, et directement associée pour une fois à une évaluation médico-économique en hémophilie. Une telle analyse médico-économique permettrait peut-être d'apporter une conclusion supportant une décision thérapeutique, donnant ainsi un réel impact à l'évaluation.

Par ailleurs, dans l'hémophilie A, l'optimisation de la prise à charge se conclut toujours par une prise de risque. Il y a 50 ans, il s'agissait de développer des facteurs anti-hémophiliques plus sûrs, ayant mené à l'utilisation de la technique de l'ADN recombinant. A l'heure actuelle, la prise de risque concernerait la modalité de traitement pour laquelle une personnalisation doit être sérieusement évaluée. Le but étant d'être en mesure de déterminer avec le plus de précision possible la dose et la fréquence d'administration exactes nécessaires pour chaque patient. Au-delà du point de vue clinique, il est également important de considérer cette optimisation du point de vue économique.

Enfin, si les innovations sont nombreuses dans le développement de nouveaux traitements en hémophilie, comme les facteurs recombinants à demi-vie prolongée ou même la thérapie génique, il est dommage de rester sur nos acquis pour le schéma posologique, qui fait également partie de l'optimisation de la prise en charge du patient hémophile.

## ANNEXE 1: Grille d'extraction CHEERS

*D'après Consolidated health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS), explanation and elaboration*<sup>105</sup>

Table 2 – CHEERS checklist—Items to include when reporting economic evaluations of health interventions.			
Section/item	Item no.	Recommendation	Reported on page no./line no.
<b>Title and abstract</b>			
Title	1	Identify the study as an economic evaluation, or use more specific terms such as “cost-effectiveness analysis” and describe the interventions compared.	_____
Abstract	2	Provide a structured summary of objectives, perspective, setting, methods (including study design and inputs), results (including base-case and uncertainty analyses), and conclusions.	_____
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	3	Provide an explicit statement of the broader context for the study. Present the study question and its relevance for health policy or practice decisions.	_____
<b>Methods</b>			
Target population and subgroups	4	Describe characteristics of the base-case population and subgroups analyzed including why they were chosen.	_____
Setting and location	5	State relevant aspects of the system(s) in which the decision(s) need(s) to be made.	_____
Study perspective	6	Describe the perspective of the study and relate this to the costs being evaluated.	_____
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and state why they were chosen.	_____
Time horizon	8	State the time horizon(s) over which costs and consequences are being evaluated and say why appropriate.	_____
Discount rate	9	Report the choice of discount rate(s) used for costs and outcomes and say why appropriate.	_____
Choice of health outcomes	10	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit in the evaluation and their relevance for the type of analysis performed.	_____
Measurement of effectiveness	11a	<i>Single study-based estimates:</i> Describe fully the design features of the single effectiveness study and why the single study was a sufficient source of clinical effectiveness data.	_____
	11b	<i>Synthesis-based estimates:</i> Describe fully the methods used for the identification of included studies and synthesis of clinical effectiveness data.	_____
Measurement and valuation of preference-based outcomes	12	If applicable, describe the population and methods used to elicit preferences for outcomes.	_____
Estimating resources and costs	13a	<i>Single study-based economic evaluation:</i> Describe approaches used to estimate resource use associated with the alternative interventions. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs.	_____
	13b	<i>Model-based economic evaluation:</i> Describe approaches and data sources used to estimate resource use associated with model health states. Describe primary or secondary research methods for valuing each resource item in terms of its unit cost. Describe any adjustments made to approximate to opportunity costs.	_____
Currency, price date, and conversion	14	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs. Describe methods for adjusting estimated unit costs to the year of reported costs if necessary. Describe methods for converting costs into a common currency base and the exchange rate.	_____
Choice of model	15	Describe and give reasons for the specific type of decision-analytic model used. Providing a figure to show model structure is strongly recommended.	_____
Assumptions	16	Describe all structural or other assumptions underpinning the decision-analytic model.	_____
Analytic methods	17	Describe all analytic methods supporting the evaluation. This could include methods for dealing with skewed, missing, or censored data; extrapolation methods; methods for pooling data; approaches to validate or make adjustments (e.g., half-cycle corrections) to a model; and methods for handling population heterogeneity and uncertainty.	_____

Table 2 – continued

Section/item	Item no.	Recommendation	Reported on page no./line no.
<b>Results</b>			
Study parameters	18	Report the values, ranges, references, and if used, probability distributions for all parameters. Report reasons or sources for distributions used to represent uncertainty where appropriate. Providing a table to show the input values is strongly recommended.	-----
Incremental costs and outcomes	19	For each intervention, report mean values for the main categories of estimated costs and outcomes of interest, as well as mean differences between the comparator groups. If applicable, report incremental cost-effectiveness ratios.	-----
Characterizing uncertainty	20a	<i>Single study-based economic evaluation:</i> Describe the effects of sampling uncertainty for estimated incremental cost, incremental effectiveness, and incremental cost-effectiveness, together with the impact of methodological assumptions (such as discount rate, study perspective).	-----
	20b	<i>Model-based economic evaluation:</i> Describe the effects on the results of uncertainty for all input parameters, and uncertainty related to the structure of the model and assumptions.	-----
Characterizing heterogeneity	21	If applicable, report differences in costs, outcomes, or cost-effectiveness that can be explained by variations between subgroups of patients with different baseline characteristics or other observed variability in effects that are not reducible by more information.	-----
<b>Discussion</b>			
Study findings, limitations, generalizability, and current knowledge	22	Summarize key study findings and describe how they support the conclusions reached. Discuss limitations and the generalizability of the findings and how the findings fit with current knowledge.	-----
<b>Other</b>			
Source of funding	23	Describe how the study was funded and the role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis. Describe other nonmonetary sources of support.	-----
Conflicts of interest	24	Describe any potential for conflict of interest among study contributors in accordance with journal policy. In the absence of a journal policy, we recommend authors comply with International Committee of Medical Journal Editors' recommendations.	-----
Note. For consistency, the CHEERS statement checklist format is based on the format of the CONSORT statement checklist.			



## **Bibliographie**

1. Negrier, C. Orphanet: Hemophilie. *orphanet* Available at: <http://www.orpha.net>. (Accessed: 18th October 2016)
2. Inserm - L'hémophilie, une maladie hémorragique héréditaire. Available at: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hemophilie>. (Accessed: 20th December 2015)
3. Réseau Francecoag - InVS. Available at: [http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats\\_page.jsp?stat2=on&stat3=on](http://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on&stat3=on). (Accessed: 20th December 2015)
4. Boon, G. D. An Overview of Hemostasis. *Toxicol. Pathol.* **21**, 170–179 (1993).
5. Dahlbäck, B. Blood coagulation. *The Lancet* **355**, 1627–1632 (2000).
6. Jobin, F. *L'hémostase*. (Presses Université Laval, 1995).
7. Bolton-Maggs, P. H. & Pasi, K. J. Haemophilias A and B. *The Lancet* **361**, 1801–1809 (2003).
8. Kaveri, S. V. *et al.* Factor VIII inhibitors: role of von Willebrand factor on the uptake of factor VIII by dendritic cells. *Haemophilia* **13**, 61–64 (2007).
9. Esmon, C. T. Regulation of blood coagulation. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Protein Struct. Mol. Enzymol.* **1477**, 349–360 (2000).
10. Codine, P., Kotzki, N. & Pélissier, J. *Coagulation, thrombose et médecine physique*. (Elsevier Masson, 2005).
11. Pierce, A. & Pittet, J.-F. Practical understanding of hemostasis and approach to the bleeding patient in the OR. *Adv. Anesth.* **32**, 1–21 (2014).
12. Fay, P. J. & Jenkins, P. V. Mutating factor VIII: lessons from structure to function. *Blood Rev.* **19**, 15–27 (2005).

13. Payne, A. B., Miller, C. H., Kelly, F. M., Michael Soucie, J. & Craig Hooper, W. The CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP) Mutation List: A New Online Resource. *Hum. Mutat.* **34**, E2382–E2392 (2013).
14. Wang, W., Wang, Y. J. & Kelner, D. N. Coagulation factor VIII: structure and stability. *Int. J. Pharm.* **259**, 1–15 (2003).
15. Lenting, P. J., Christophe, O. D. & Guéguen, P. The disappearing act of factor VIII. *Haemophilia* **16**, 6–15 (2010).
16. Orphanet: Hémophilie A. *www.orpha.net* Available at: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=98878&Lng=FR](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=98878&Lng=FR). (Accessed: 20th December 2015)
17. World Federation of Hemophilia - la transmission de l'hémophilie. Available at: <http://www.wfh.org/fr/abd/carriers/porteuses-la-transmission-de-hemophilie>. (Accessed: 20th December 2015)
18. Peyvandi, F. *et al.* Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **12 Suppl 3**, 82–89 (2006).
19. Le diagnostic du statut de porteuse - World Federation of Hemophilia. Available at: <http://www.wfh.org/fr/abd/carriers/porteuses-le-diagnostic-de-statut-de-porteuse>. (Accessed: 20th December 2015)
20. Porteuses: La transmission de l'hémophilie - World Federation of Hemophilia. Available at: <http://www.wfh.org/fr/abd/carriers/porteuses-la-transmission-de-hemophilie>. (Accessed: 3rd August 2016)
21. La Société canadienne de l'hémophilie \_ heredité de l'hémophilie. Available at: <http://www.hemophilia.ca/fr/troubles-de-la-coagulation/hemophilie-a-et-b/l-heredite-de-l-hemophilie/>. (Accessed: 20th December 2015)
22. Lyon, M. X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Pædiatrica* **91**, 107–112 (2002).
23. Gitschier, J. *et al.* Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* **312**, 326–330 (1984).

24. Tuddenham, E. G. D. *et al.* Haemophilia A: database of nucleotide substitutions, deletions, insertions and rearrangements of the factor VIII gene, second edition. *Nucleic Acids Res.* **22**, 3511–3533 (1994).
25. Goodeve, A. Molecular genetic testing of hemophilia A. *Semin. Thromb. Hemost.* **34**, 491–501 (2008).
26. Miller, C. H. *et al.* F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia* **18**, 375–382 (2012).
27. Institut de Veille Sanitaire. Réseau France Coag: la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire, le point en 2014. 6 (2015).
28. Mårtensson, A., Tedgård, U. & Ljung, R. Prenatal diagnosis of haemophilia in Sweden now more commonly used for psychological preparation than termination of pregnancy. *Haemophilia* **20**, 854–858 (2014).
29. fédération mondiale de l'hémophilie. *Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie - 2ème édition.* (2012).
30. Trossaert, M. *et al.* *Compte-rendu de la 5ème journée du Club des biologistes en hémostase.* 10 (Club des biologistes, 2013).
31. Pellegrina, L. & Emile, C. Variations physiologiques et pathologiques du facteur VIII: 'le facteur VIII dans tous ses états'. *BIOTRIBUNE MAG* **38**, (2011).
32. Peyvandi, F., Oldenburg, J. & Friedman, K. D. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *J. Thromb. Haemost.* n/a-n/a (2015). doi:10.1111/jth.13215
33. Pouplard, C. *et al.* The use of the new ReFacto AF Laboratory Standard allows reliable measurement of FVIII:C levels in ReFacto AF mock plasma samples by a one-stage clotting assay. *Haemophilia* **17**, e958–e962 (2011).
34. Delahousse, B. Diagnostic biologique d'une hémophilie \_ cours de DES hématologie\_ université de médecine de Tours. (2012).

35. Stago - Comment diagnostiquer l'Hémophilie A ? Available at: <http://www.stago.fr/l-hemostase/tests-clinique/hemophilie-a/comment-diagnostiquer-l-hemophilie-a/>. (Accessed: 3rd January 2016)
36. Orphanet, Goudemand, J. & Laurian, Y. L'hémophilie - encyclopédie Orphanet Grand public. *Encyclopédie Orphanet Grand Public* 10 (2006).
37. AFH. Présentation de l'hémophilie A. *Association Française des Hémophiles* Available at: <http://www.afh.asso.fr/Presentation-de-l-hemophilie-A>. (Accessed: 2nd January 2016)
38. Orphanet: Hémophilie A mineure. Available at: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=169808](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=169808). (Accessed: 2nd January 2016)
39. Collège national de la haute Autorité de Santé. *Hémophilie et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare*. (Haute Autorité de Santé, 2007).
40. Orphanet: Hémophilie A modérée. Available at: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=169805](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=169805). (Accessed: 2nd January 2016)
41. Orphanet: Hemophilie A severe. Available at: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=17872&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=hemophilie-A-severe&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-A-severe&title=Hemophilie-A-severe&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=17872&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hemophilie-A-severe&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Hemophilie-A-severe&title=Hemophilie-A-severe&search=Disease_Search_Simple). (Accessed: 2nd January 2016)
42. Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère. Available at: <http://www.sciencedirect.com.proxy1.athensams.net/science/article/pii/S0929693X06003836>. (Accessed: 7th January 2016)
43. Arnold, D. M., Julian, J. A. & Walker, I. R. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* **108**, 460–464 (2006).

44. Mannucci, P. M. & et al. how i treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* **114**, 5256–5263 (2009).
45. Konkle, B. A. The aging patient with hemophilia. *Am. J. Hematol.* **87**, S27–S32 (2012).
46. Darby, S. C. *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.* **2**, 1047–1054 (2004).
47. Darby, S. C. *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* **110**, 815–825 (2007).
48. Plug, I. *et al.* Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study<sup>1</sup>. *J. Thromb. Haemost.* **4**, 510–516 (2006).
49. Canaro, M., Goranova-Marinova, V. & Berntorp, E. The ageing patient with haemophilia. *Eur. J. Haematol.* **94 Suppl 77**, 17–22 (2015).
50. Société canadienne de l'hémophilie. in *Defis, opitons, décisions. Guide sur la chirurgie orthopédique pour les hémophiles* 10–49 (2010).
51. Goudemand, J. in *urgences 2009* 255–273 (2009).
52. Berntop, E. Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **15**, 1219–1227 (2009).
53. Roosendaal, G., Jansen, N. W. D., Schutgens, R. & Lafeber, F. P. J. G. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia* **14**, 4–10 (2008).
54. Coppola, A., Tagliaferri, A., Di Capua, M. & Franchini, M. Prophylaxis in children with hemophilia: evidence based achievements, old and new challenges. *Semin Thromb Hemost* **38**, 79–94 (2012).
55. Dale, T. M., Saucedo, J. M. & Rodríguez-Merchán, E. C. Hemophilic arthropathy of the elbow: prophylaxis, imaging, and the role of invasive management. *J. Shoulder Elbow Surg.* **24**, 1669–1678 (2015).

56. Complications musculaires de l'hémophilie: Complications musculaires. Available at:  
<http://www.sciencedirect.com.proxy1.athensams.net/science/article/pii/S0929693X08005630>.  
(Accessed: 7th January 2016)
57. Réseau FranceCoag. Réseau FranceCoag: cohorte française des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire, le point en 2011. *Inst. Veille Sanit.* 1–6 (2011).
58. Lee, C. A. The natural history of HIV disease in haemophilia. *Blood Rev.* **12**, 135–144 (1998).
59. Lee, C. A. *et al.* Safety of coagulation factor concentrates. *Haemophilia* **4**, 393–401 (1998).
60. Négrier, C. Le traitement de l'hémophilie : des dérivés du plasma à la thérapie génique. *Hématologie* **2**, 17–27 (1996).
61. Gouw, S. C., Bom, J. G. van der & Berg, H. M. van den. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* **109**, 4648–4654 (2007).
62. Committee for medicinal products for human use & EMA. *Guideline in the clinical investigation of recombinant and human derived factor VIII products.* (2011).
63. Afssaps. *Développement d'inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante.* 1–69 (2006).
64. Astermark, J. Overview of Inhibitors. *Semin. Hematol.* **43, Supplement 4**, S3–S7 (2006).
65. Institut National de Veille Sanitaire. BEH - Premier état des lieux du suivi de la population hémophile en France (cohorte franceCoag), 1994-2005. *Bull. Epidémiologique Hebd.* **10 octobre 2006**, 291–298 (2006).
66. Lacroix, S., Schwetz, N., Pritchard, A., Mulder, K. & Zourikian, N. in
67. Gouw, S. C. *et al.* F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood* **119**, 2922–2934 (2012).
68. Astermark, J. Prevention and prediction of inhibitor risk. *Haemophilia* **18**, 38–42 (2012).
69. Astermark, J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood* **125**, 2045–2051 (2015).

70. Gouw, S. C. *et al.* Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* **121**, 4046–4055 (2013).
71. Kurnik, K. *et al.* New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* **16**, 256–262 (2010).
72. Astermark, J. *et al.* Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* **16**, 747–766 (2010).
73. Franchini, M. & Mannucci, P. The History of Hemophilia. *Semin. Thromb. Hemost.* **40**, 571–576 (2014).
74. Gouw, S. C. *et al.* Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* **109**, 4693–4697 (2007).
75. Gouw, S. C. *et al.* Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. *N. Engl. J. Med.* **368**, 231–239 (2013).
76. Goudemand, J. *et al.* Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* **107**, 46–51 (2006).
77. Paper: Source of Factor VIII Replacement (PLASMATIC OR RECOMBINANT) and Incidence of Inhibitory Alloantibodies in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia a: The Multicenter Randomized Sippet Study. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper82866.html>. (Accessed: 19th January 2016)
78. Mannucci, P. M. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* **14**, 10–18 (2008).
79. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament & Husson, M. . Facteurs antihémophiliques: traitement substitutif de l'hémophilie A et B. *Doss. CNHIM Rev. Dévaluation Sur Médicam.* **XXIV**, 82 (2003).

80. Résumé des Caractéristiques du Produit Factane. Available at: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0236106.htm>. (Accessed: 30th January 2016)
81. Octapharma. Mentions légales Octanate 50 et 100 UI/ml. (2013).
82. HAS. Avis de la commission de transparence Vocento. (2014).
83. Chtourou, S. *et al.* A solvent/detergent-treated and 15-nm filtered factor VIII: a new safety standard for plasma-derived coagulation factor concentrates. *Vox Sang.* **92**, 327–337 (2007).
84. ANSM & LFB. Brochure d'information Patient - Factane 200 UI/ml. (2014).
85. Burnouf-Radesovich, M. Process for the preparation of a concentrate from FVIII-factor von Willebrand of blood coagulation from the whole plasma. 8
86. Société canadienne de l'hémophilie. Tableau comparatif des FVIII recombinants. (2012).
87. HAS. Avis de la Commission de la Transparence NovoEight. (2014).
88. Ezban, M., Vad, K. & Kjalke, M. Turoctocog alfa (NovoEight®) – from design to clinical proof of concept. *Eur. J. Haematol.* **93**, 369–376 (2014).
89. Pipe, S. W. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* **15**, 1187–1196 (2009).
90. Octapharma. Brochure promotionnelle Octanate-Success is Overcoming Challenges in life. (2007).
91. Plasma :: Octapharma AG. Available at: <http://www.octapharma.com/en/about/production/plasma.html>. (Accessed: 13th February 2016)
92. Polack, B. & et al. EQOFIX: a combined economic and quality-of-life study of hemophilia B treatments in France. *Transfusion (Paris)* (2015).
93. Informations de sécurité - Retraits de lots et de produits - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lots-et-de-produits>. (Accessed: 31st January 2016)
94. Goudemand. Treatment of patients with inhibitors: cost issues. *Haemophilia* **5**, 397–401 (1999).



95. Gringeri, A., Mantovani, L. G., Scalone, L. & Mannucci, P. M. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* **102**, 2358–2363 (2003).
96. COMETH. *Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie hémophilique, mise à jour des recommandations thérapeutiques françaises*. 28 (2006).
97. Berntorp, E. & Shapiro, A. D. Modern haemophilia care. *The Lancet* **379**, 1447–1456 (2012).
98. Berntorp, E. History of prophylaxis. *Haemophilia* **19**, 163–165 (2013).
99. Manco-Johnson, M. J. *et al.* Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N. Engl. J. Med.* **357**, 535–544 (2007).
100. Valentino, L. A. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **20**, 607–615 (2014).
101. Carcao, M. & Srivastava, A. Factor VIII/factor IX prophylaxis for severe hemophilia. *Semin. Hematol.* 3–9 (2015). doi:10.1053/j.seminhematol.2015.10.006
102. Biggs, R. *et al.* Christmas Disease. *Br. Med. J.* **2**, 1378–1382 (1952).
103. Liberati, A. & *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* 1–34 (2009). doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
104. Walker, D. G. *et al.* *Best Practices for Conducting Economic Evaluations in Health Care: A Systematic Review of Quality Assessment Tools*. (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2012).
105. D.Husereau *et al.* ISPOR TASK FORCE REPORT Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* 231–250 (2013).

106. La Torre, G. Development of a weighted scale to assess the quality of cost-effectiveness studies and an application to the economic evaluations of tetravalent HPV vaccine. *J. Public Health* 103–111 (2010). doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s10389-010-0377-z>
107. van den Berg, H. M. *et al.* Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br. J. Haematol.* **112**, 561–565 (2001).
108. Ahnström, J., Berntorp, E., Lindvall, K. & Björkman, S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **10**, 689–697 (2004).
109. van Dijk, K. *et al.* Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A. *Haematologica* **90**, 494–498 (2005).
110. van Dijk, K., Fischer, K., van der Bom, J. G., Grobbee, D. E. & van den Berg, H. M. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **11**, 438–443 (2005).
111. Feldman, B. M. *et al.* Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J. Thromb. Haemost. JTH* **4**, 1228–1236 (2006).
112. Valentino, L. A. *et al.* A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J. Thromb. Haemost. JTH* **10**, 359–367 (2012).
113. Lindvall, K. *et al.* Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **18**, 855–859 (2012).
114. Reininger, A. J. & Chehadeh, H. E. The principles of PK-tailored prophylaxis. *Hämostaseologie* **33 Suppl 1**, S32-35 (2013).
115. Santoro, C., Baldacci, E., Mercanti, C. & Mazzucconi, M. G. Tailored versus standard dose prophylaxis in children with hemophilia A. *Semin. Thromb. Hemost.* **39**, 711–722 (2013).

116. Berntorp, E., Spotts, G., Patrone, L. & Ewenstein, B. M. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biol. Targets Ther.* **8**, 115–127 (2014).
117. Fernandes, S., Carvalho, M., Lopes, M. & Araújo, F. Impact of an individualized prophylaxis approach on young adults with severe hemophilia. *Semin. Thromb. Hemost.* **40**, 785–789 (2014).
118. Benny Sorensen & et al. Rationale for individualizing haemophilia care. *Blood Coagul. Fibrinolysis* (2014). doi:10.1097/MBC.0000000000000225
119. Carcao, M. D. & Iorio, A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin. Thromb. Hemost.* **41**, 864–871 (2015).
120. Petrini, P., Valentino, L. A., Gringeri, A., Re, W. M. & Ewenstein, B. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev. Hematol.* **8**, 237–246 (2015).
121. Stemberger, M., Schmit, E., Kurnik, K. & Spannagl, M. Motivational effects of top-rope climbing therapy under individualized prophylaxis: a pilot study in young adults with severe haemophilia. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **21**, e504-507 (2015).
122. Zourikian, N., Merlen, C., Bonnefoy, A., St-Louis, J. & Rivard, G. E. Effects of moderate-intensity physical exercise on pharmacokinetics of factor VIII and von Willebrand factor in young adults with severe haemophilia A: a pilot study. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **22**, e177-183 (2016).
123. Jaisson-Hot, I. & et al. Méthodes d'évaluation médico-économique: application à la cancérologie. *Bull Cancer* 939–945 (2003).
124. Beresniak, A. & Duru, G. *Economie de la santé*. (Elsevier Masson, 2008).
125. Miners, A. H., Sabin, C. A., Tolley, K. H. & Lee, C. A. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics* **20**, 759–774 (2002).
126. Miners, A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia* **15**, 881–887 (2009).

127. Colombo, G. L., Di Matteo, S., Mancuso, M. E. & Santagostino, E. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *Clin. Outcomes Res. CEOR* **3**, 55–61 (2011).
128. Risebrough, N. *et al.* Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemoph. Off. J. World Fed. Hemoph.* **14**, 743–752 (2008).
129. Farrugia, A. *et al.* Treatment for life for severe haemophilia A– A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemophilia* **19**, e228–e238 (2013).
130. Daliri, A. A. K., Haghparast, H. & Mamikhani, J. Cost-effectiveness of prophylaxis against on-demand treatment in boys with severe hemophilia A in Iran. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* **25**, 584–587 (2009).
131. Smith, P. S., Teutsch, S. M., Shaffer, P. A., Rolka, H. & Evatt, B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: A cost-effectiveness analysis. *J. Pediatr.* **129**, 424–431 (1996).
132. Liou, W.-S. *et al.* Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia* **17**, 45–54 (2011).
133. Lippert, B. *et al.* Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul. Fibrinolysis Int. J. Haemost. Thromb.* **16**, 477–485 (2005).
134. Miners, A. H., Sabin, C. A., Tolley, K. H. & Lee, C. A. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J. Intern. Med.* **244**, 515–522 (1998).
135. Farrugia, A. *et al.* Treatment for life for severe haemophilia A– A cost-utility model for prophylaxis vs. on-demand treatment. *Haemophilia* **19**, e228–e238 (2013).
136. Polack, B. *et al.* EQOFIX: a combined economic and quality-of-life study of hemophilia B treatments in France. *Transfusion (Paris)* **55**, 1787–1797 (2015).

137. Drummond, M., Sculpher, M., Torrance, G., O'Brien, B. & Stoddart, G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. (Oxford university press).
138. Massetti, M. *et al.* A comparison of HAS & NICE guidelines for the economic evaluation of health technologies in the context of their respective national health care systems and cultural environments. *J. Mark. Access Health Policy* **3**, (2015).
139. Nilsson, I. M., Berntorp, E., Löfqvist, T. & Pettersson, H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J. Intern. Med.* **232**, 25–32 (1992).
140. Collins, P. W. *et al.* Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J. Thromb. Haemost. JTH* **7**, 413–420 (2009).
141. Collins, P. W. *et al.* Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J. Thromb. Haemost.* **8**, 269–275 (2010).
142. Blanchette, V. S. *et al.* Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J. Thromb. Haemost. JTH* **6**, 1319–1326 (2008).
143. Simon, N., Guellec, C. L. & Laporte, S. Analyse pharmacocinétique de population. *Médecine Thérapeutique* **11**, 212–218 (2005).
144. S. Urien. La pharmacocinétique de population, aspects fondamentaux. *Lett. Pharmacol.* **17**, 97–102 (2003).
145. Petrini, P., Valentino, L. A., Gringeri, A., Re, W. M. & Ewenstein, B. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev. Hematol.* **8**, 237–246 (2015).
146. HAS. *Guide méthodologique pour l'évaluation économique à la HAS*. (2011).
147. Sorenson, B. & et al. Rationale for individualizing haemophilia care. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 00–00 (2014). doi:10.1097/MBC.000 0000 00000 0225

148. Valente, M. & et al. Health Economic Models in Hemophilia A and Utility Assumptions From a Clinician's Perspective. *Pediatr. Blood Cancer* **2015;62:1826–1831**, (2015).
149. Iorio, A., Marchesini, E., Marcucci, M., Stobart, K. & Chan, A. K. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (John Wiley & Sons, Ltd, 2011).
150. Saxena, K. *et al.* Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. *Haemophilia* n/a-n/a (2016). doi:10.1111/hae.12952
151. Peyvandi, F. & et al. Paper: Source of Factor VIII Replacement (PLASMATIC OR RECOMBINANT) and Incidence of Inhibitory Alloantibodies in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia a: The Multicenter Randomized Sippet Study. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper82866.html>. (Accessed: 3rd July 2016)
152. Collège des économistes de la santé. *Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé*. 1–89 (2003).
153. Bello, I. F. *et al.* Bayesian Estimation of Pharmacokinetic Parameters in Children and Adolescents with Severe Hemophilia: A Single Center Experience. *Blood* **126**, 3534–3534 (2015).
154. myPKFiT Haemophilia PK Dosing Tool | ADVATE. Available at: <http://advatepro.com/global/haemophilia-patient-tools/mypkfit-pk-dosing-tool/>. (Accessed: 3rd August 2016)
155. clinicaltrials. PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634424>. (Accessed: 3rd August 2016)

## **SERMENT DE GALIEN**

**Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

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