HAL open science

Élaboration et évaluation d'un outil d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'une maladie hémorragique constitutionnelle

Laura Pebre

To cite this version:

Laura Pebre. Élaboration et évaluation d'un outil d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'une maladie hémorragique constitutionnelle. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329167

HAL Id: dumas-03329167

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329167v1

Submitted on 30 Aug 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22/06/2021

par

Pebre Laura

Née le 06/02/1997 à Vernon

Elaboration et évaluation d'un outil d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'une maladie hémorragique constitutionnelle

Président du jury : *Pr Varin Rémi, PU-PH*

Membres du jury : *Dr Chamouni Pierre, Médecin clinicien en hématologie*
Dr Barbay Virgine, Médecin clinicien et biologiste en hématologie
Dr Larant Jean-Christophe, Pharmacien titulaire d'officine
Dr Gargala Gilles, MCU-PH

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22/06/2021

par

Pebre Laura

Née le 06/02/1997 à Vernon

Elaboration et évaluation d'un outil d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'une maladie hémorragique constitutionnelle

Président du jury : *Pr Varin Rémi, PU-PH*

Membres du jury : *Dr Chamouni Pierre, Médecin clinicien en hématologie*
Dr Barbay Virgine, Médecin clinicien et biologiste en hématologie
Dr Larant Jean-Christophe, Pharmacien titulaire d'officine
Dr Gargala Gilles, MCU-PH

L’Université de Rouen et l’UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n’entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** *(surnombre)*	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Virologie

Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm
1076) Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage,
orthophonie	
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX **18**

LISTE DES FIGURES **18**

TABLE DES ABREVIATIONS **19**

PARTIE 1 : GENERALITES SUR LES DIFFERENTES THEMATIQUES ABORDEES **21**

1. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE 21
.1.1. Généralités *21*
.1.2. Hémostase primaire *21*
.1.2.1. Vasoconstriction 22
.1.2.2. Adhésion plaquettaire 22
.1.2.3. Activation plaquettaire 23
.1.2.4. Agrégation plaquettaire 24
.1.3. Coagulation *25*
.1.3.1. Facteurs de la coagulation 25
.1.3.2. Cascade de la coagulation simplifiée 26
.1.3.2.1. Phase d'initiation 26
.1.3.2.2. Phase d'amplification et de propagation 27
.1.3.2.3. Stabilisation de la fibrine 27
.1.4. Fibrinolyse *28*
2. PHYSIOPATHOLOGIES DES MALADIES HEMATOLOGIQUES CONSTITUTIONNELLES 28
.2.1. Hémophilie *28*
.2.1.1. Signes cliniques 29
.2.1.2. Diagnostic biologique 30
.2.1.3. Traitements 30
.2.2. Maladie de Willebrand *31*
.2.2.1. Transmission génétique 32
.2.2.2. Signes cliniques 32
.2.2.3. Diagnostic biologique 33
.2.2.4. Traitements 33
.2.3. Thrombopénies constitutionnelles *34*
.2.3.1. Transmission génétique 34
.2.3.2. Signes cliniques 34
.2.3.3. Traitements 35
.2.4. Thrombopathies constitutionnelles *35*
.2.4.1. Transmission génétique 35
.2.4.2. Signes cliniques 36
.2.4.3. Traitements 36
.2.4.4. Thrombasthénie de Glanzmann (TG) 37
.2.4.4.1. Transmission génétique 37
.2.4.4.2. Diagnostic biologique 37
.2.4.5. Maladie de Bernard-Soulier (Dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier) 38
.2.4.5.1. Transmission génétique 38
.2.4.5.2. Diagnostic biologique 38
.2.5. Autres déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation *38*
.2.5.1. Déficit en fibrinogène (facteur I) 39
.2.5.1.1. Signes cliniques 39
.2.5.1.2. Transmission génétique 39
.2.5.1.3. Diagnostic biologique 40
.2.5.1.4. Traitements 40
.2.5.2. Déficit en prothrombine (facteur II) 40
.2.5.2.1. Signes cliniques 40
.2.5.2.2. Transmission génétique 41
.2.5.2.3. Diagnostic biologique 41
.2.5.2.4. Traitement 41

.2.5.3. Déficit en facteur V 41
.2.5.3.1. Signes cliniques 41
.2.5.3.2. Transmission génétique 42
.2.5.3.3. Diagnostic biologique 42
.2.5.3.4. Traitements 42
.2.5.4. Déficit en facteur VII 42
.2.5.4.1. Signes cliniques 42
.2.5.4.2. Transmission génétique 43
.2.5.4.3. Diagnostic biologique 43
.2.5.4.4. Traitements 43
.2.5.5. Déficit combiné en facteurs V et VIII 43
.2.5.5.1. Signes cliniques 44
.2.5.5.2. Diagnostic biologique 44
.2.5.5.3. Traitement 44
.2.5.6. Déficit en facteur X 44
.2.5.6.1. Signes cliniques 44
.2.5.6.2. Transmission génétique 45
.2.5.6.3. Diagnostic biologique 45
.2.5.6.4. Traitement 45
.2.5.7. Déficit en facteur XI 45
.2.5.7.1. Signes cliniques 45
.2.5.7.2. Transmission génétique 46
.2.5.7.3. Diagnostic biologique 46
.2.5.7.4. Traitement 46
.2.5.8. Déficit en facteur XII 46
.2.5.9. Déficit en facteur XIII 46
.2.5.9.1. Signes cliniques 46
.2.5.9.2. Transmission génétique 47
.2.5.9.3. Diagnostic biologique 47
.2.5.9.4. Traitement 47
3. L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT 47
.3.1. Définition 47
.3.2. Organisation 49
.3.2.1. Programmes d'ETP 49
.3.2.2. Démarche éducative 50
.3.2.3. Intervenants 50
.3.2.4. Outils et techniques utilisés 51
.3.2.4.1. Outils pour l'ETP 52
.3.2.4.2. Outils existants pour l'éducation thérapeutique chez les patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles 52
.3.3. Lieux d'intervention 58
.3.3.1. Qu'est-ce qu'un centre de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles ? 61
.3.3.2. Situation au CHU de Rouen 63

PARTIE 2 : ELABORATION D'UN OUTIL D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DESTINE AUX PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES HEMORRAGIQUES CONSTITUTIONNELLES 65

1. INTRODUCTION 65
2. MATERIELS ET METHODES 66
.2.1. Compréhension du fonctionnement du CRC-MHC du CHU de Rouen 66
.2.2. Réalisation du prototype 67
.2.3. Amélioration du prototype à l'aide d'avis globaux 70
.2.4. Evaluation du prototype par un questionnaire 71
.2.5. Production industrielle 71
3. RESULTATS 74
4. DISCUSSION 77
.4.1. A propos de la conception du projet 77
.4.2. A propos de la singularité de l'outil 77
.4.3. A propos des résultats obtenus 78

.4.4. A propos de l'objectif secondaire du projet 79
.4.5. A propos de l'impact de l'utilisation future de l'outil 80
5. CONCLUSION 82

ANNEXES 84

BIBLIOGRAPHIE 99

SERMENT DE GALIEN 102

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des facteurs de coagulation 25
Tableau 2 : Liste des outils d'ETP existants dans le domaine des maladies hemorragiques constitutionnelles 54
Tableau 3 : Liste des programmes d'ETP en France sur les maladies hemorragiques constitutionnelles 58
Tableau 4 : Representation des pieces composant le prototype de l'outil 69
Tableau 5 : Visuels pour la production industrielle 73
Tableau 6 : Repartition des personnes interrogees pour un avis global 74
Tableau 7 : Repartition des personnes ayant repondu au questionnaire d'evaluation 75

Liste des figures

Figure 1 : Representation schematique d'une plaquette sanguine, d'apres Demarchez, L'hemostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse, 2014 23
Figure 2 : Representation schematique de l'hemostase primaire, d'apres MHEMO 24
Figure 3: Schema de la cascade de la coagulation simplifiee, d'apres www.cliniqueveterinairecalvisson.com 27
Figure 4 : Etapes de la demarche d'ETP, d'apres la HAS 50
Figure 5 : Carte des centres de traitement en France, d'apres MHEMO 62
Figure 6 : Photographies du prototype de l'outil et de sa realisation 68
Figure 7 : Évaluation de l'explication des resultats d'analyse biologique par les participants 76

Table des abréviations

VWF : Facteur Von Willebrand
GP : Glycoprotéines Plaquettaires
ADP : Adénosine Diphosphate
FT : Facteur Tissulaire
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
TCA : Temps de Céphaline + Activateur
“F” devant un chiffre romain : Facteur
FAH : Facteur Anti-Hémophilique
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire)
siRNA : small interfering Ribonucleic Acid (petit acide ribonucléique d’interférence)
MW : Maladie de Willebrand
TO : Temps d’Occlusion
IV : Intra-veineuse
ORL : Otorhinolaryngologie
HLA : Human Leukocyte Antigen (antigène de leucocyte humain)
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
MCPS : Mélange de Concentrés Plaquettaires Standard
CPA : Concentré Plaquettaire d’Aphérèse
TG : Thrombasthénie de Glanzmann
PPSB : complexe prothrombinique
PFC : Plasma Frais Congelé
ATU : Autorisation Temporaire d’Utilisation
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ETP : Education Thérapeutique du Patient
HPST : Hôpital, Patients, Santé, Territoires
AVK : Antivitamines K

ARS : Agence Régionale de Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

DGS : Direction Générale de la Santé

CSP : Code de la Santé Publique

DVD : Digital Versatile Disc

CD : Compact Disc

LFB : Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

AFH : Association Française des Hémophiles

CRC-MHC : Centres de Ressources et de Compétences - Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

CT-MHC : Centres de Traitement - Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

CR : Centres de Référence

APHP : Assistance Publique Hôpitaux de Paris

CTH : Centre de Traitement de l'Hémophilie

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IM : Intramusculaire

AOD : Anticoagulant Oral Direct

IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

Partie 1 : Généralités sur les différentes thématiques abordées

1. Physiologie de l'hémostase

.1.1. Généralités

L'hémostase représente l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements et qui permettent l'arrêt des hémorragies ainsi que la reperméabilisation des vaisseaux.

Elle comprend 3 grandes étapes :

- Hémostase primaire, qui aboutit à la formation du clou plaquettaire
- Coagulation, qui aboutit à la formation du caillot de fibrine
- Fibrinolyse, qui permet la reperméabilisation du vaisseau sanguin

Ce sont les deux premières étapes qui vont particulièrement être intéressantes dans la compréhension, par la suite, de la physiopathologie des maladies hémorragiques constitutionnelles.

.1.2. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est la première étape de l'hémostase ; elle se déclenche en cas de lésion de la paroi vasculaire qui peut être causée par un traumatisme, un stress, une inflammation, etc.

Elle fait intervenir 4 acteurs principaux : l'endothélium vasculaire et des éléments sanguins circulants : les plaquettes, le facteur Von Willebrand (VWF) et le fibrinogène.

L'hémostase primaire se déroule elle-même en plusieurs étapes :

.1.2.1. Vasoconstriction

Lorsqu'une brèche se forme au niveau de la paroi vasculaire, le vaisseau se contracte par réflexe : c'est la vasoconstriction. Cela va diminuer le flux sanguin et par conséquent limiter les pertes sanguines.

Cette vasoconstriction permet également d'augmenter les contacts entre les plaquettes et l'endothélium vasculaire, favorisant ainsi leurs interactions.

.1.2.2. Adhésion plaquettaire

La lésion vasculaire vient mettre à nu le sous-endothélium qui est très thrombogène et permet ainsi l'activation du VWF. Pour rappel, la paroi d'un vaisseau sanguin se compose du sous-endothélium recouvert d'une monocouche de cellules endothéliales.

Le VWF est une glycoprotéine, constituée de multimères de poids moléculaires variables, qui est synthétisée et stockée dans les cellules endothéliales (et, dans une proportion moins importante, dans les plaquettes). Il joue un rôle important dans l'hémostase primaire mais a aussi pour fonction de transporter le facteur VIII de la coagulation et de le stabiliser.

Après une lésion vasculaire, le VWF se fixe au collagène du sous-endothélium et change de forme en s'activant, d'une part, et se fixe aux plaquettes circulantes, d'autre part, via leur récepteur GPIb-IX-V : il forme ainsi un pont entre le sous-endothélium, au niveau de la lésion vasculaire, et les plaquettes.

Les plaquettes peuvent également se fixer directement au collagène du sous-endothélium via la GPIa-IIa (Marder 2013) et la GPVI.

.1.2.3. Activation plaquettaire

Les plaquettes fixées au VWF ou au collagène vont s'activer, entraînant un changement de leur forme et une libération du contenu de leurs granules cytoplasmiques.

Pour rappel, les plaquettes sont des cellules sanguines circulantes anucléées. Elles disposent de nombreux récepteurs à leur surface et de granules dans leur cytoplasme. Ces granules contiennent différents médiateurs à actions spécifiques qui vont pouvoir agir une fois libérés dans la circulation sanguine. La figure 1 schématise la structure d'une plaquette sanguine.

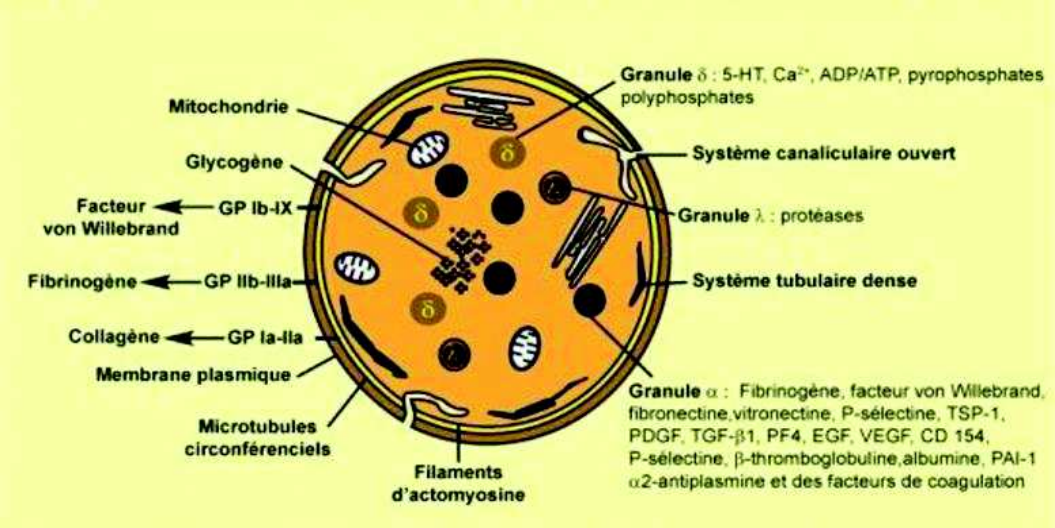


Figure 1 : Représentation schématique d'une plaquette sanguine, d'après Démarchez, L'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse, 2014

Parmi les médiateurs libérés dans le sang, l'ADP favorise le recrutement des plaquettes circulantes et augmente l'expression en surface et la modification des récepteurs GPIIb-IIIa, les rendant plus fonctionnels. D'autres médiateurs favorisent également la réaction d'hémostase primaire comme le thromboxane A_2 et le VWF issu des granules α.

.1.2.4. Agrégation plaquettaire

Les plaquettes recrutées adhèrent les unes aux autres, s'agrègent, par l'intermédiaire du fibrinogène. Le fibrinogène se fixe aux plaquettes via le récepteur GPIIb-IIIa et forme ainsi des ponts entre les plaquettes.

Le fibrinogène est une protéine synthétisée dans le foie majoritairement. Il est acteur dans l'hémostase primaire mais joue également un rôle important dans la coagulation.

Les plaquettes peuvent également s'agréger par l'intermédiaire du VWF via la GPIIb-IIIa.

La figure 2 illustre les étapes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire.

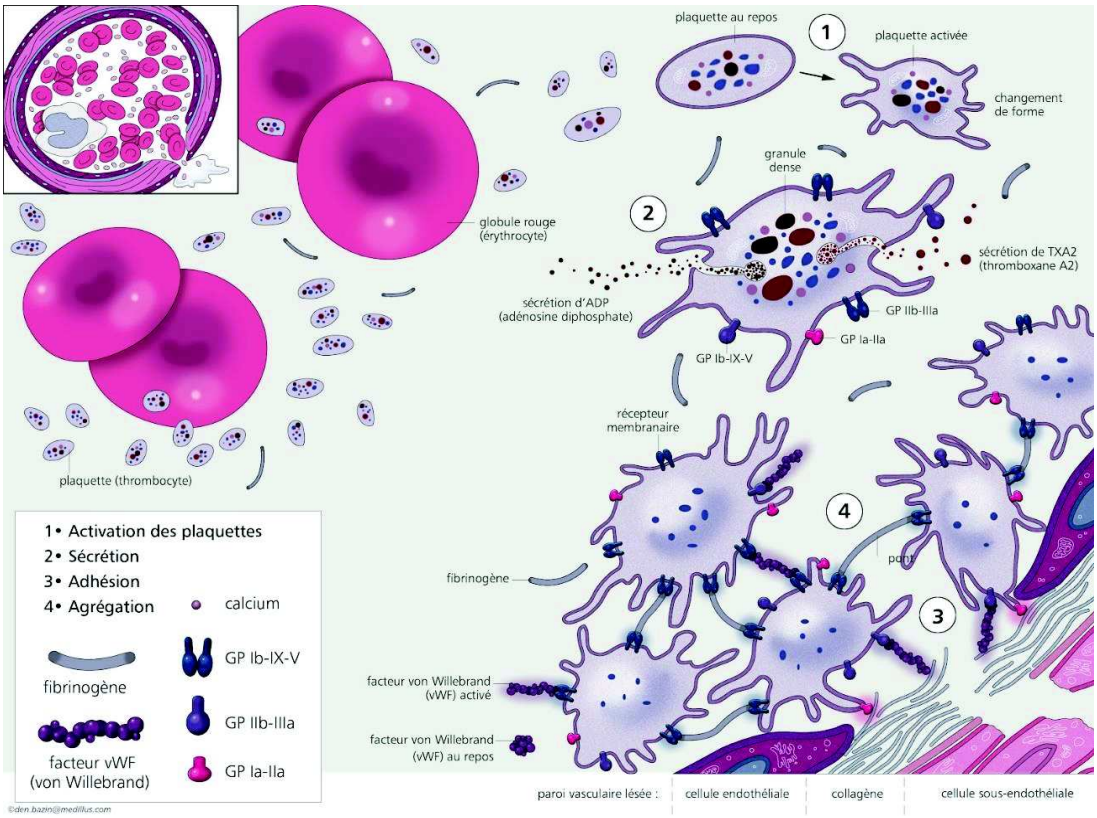


Figure 2 : Représentation schématique de l'hémostase primaire, d'après MHEMO

.1.3. Coagulation

La coagulation est la seconde étape de l'hémostase mais se déroule en réalité de façon concomitante à l'hémostase primaire. Elle aboutit à la formation d'un caillot de fibrine insoluble venant stabiliser le clou plaquettaire.

Elle met en jeu des facteurs de la coagulation.

.1.3.1. Facteurs de la coagulation

Ce sont des protéines plasmatiques qui sont synthétisées au niveau du foie principalement.

Chaque facteur de la coagulation s'est vu attribuer un chiffre romain, mais ils portent également tous un nom comme illustré dans le tableau 1. Lorsqu'ils sont suivis du suffixe "a", cela signifie qu'ils sont sous formes actives.

Tableau 1 : Liste des facteurs de coagulation

Facteur	**Nom**
Facteur I	Fibrinogène
Facteur II	Prothrombine
Facteur V	Proaccélérine
Facteur VII	Proconvertine
Facteur VIII	Anti-hémophilique A
Facteur IX	Anti-hémophilique B

Facteur X	Stuart
Facteur XI	Rosenthal
Facteur XII	Hageman
Facteur XIII	Stabilisant de la fibrine

Les facteurs de la coagulation s'activent les uns les autres par des réactions enzymatiques, transformant les précurseurs inactifs en facteurs activés.

.1.3.2. Cascade de la coagulation simplifiée

Ces réactions enzymatiques se font sous forme d'une "cascade" composée de deux voies : la voie extrinsèque (ou exogène), qui débute avec le facteur tissulaire (FT), et la voie intrinsèque (ou endogène), qui débute avec les facteurs de la phase contact (kallicréine, prékallicréine, facteurs XII et XI).

.1.3.2.1. Phase d'initiation

Le FT, présent dans le sous-endothélium, est activé et apparaît au niveau de l'endothélium en cas de lésion de la paroi. C'est ainsi qu'il va se lier au facteur VII, seul facteur présent à l'état de traces dans la circulation sanguine sous sa forme active, et enclencher la production de thrombine.

La voie extrinsèque est explorée en biologie par le Temps de Quick (TQ, en secondes) ou le Taux de Prothrombine (TP, en pourcentage).

.1.3.2.2. Phase d'amplification et de propagation

L'activation de la voie extrinsèque permet la production d'une petite quantité de thrombine qui va alors permettre d'enclencher la voie intrinsèque de la cascade : on parle "d'amplification et de propagation du processus de coagulation" (Samama et Mauriat 2009). En effet, la thrombine (ou facteur II activé) joue un rôle dans l'activation des facteurs XI, VIII et V.

La voie intrinsèque est explorée en biologie par le Temps de Céphaline + Activateur (TCA, en secondes).

.1.3.2.3. Stabilisation de la fibrine

La fibrine formée est stabilisée par le facteur XIII activé de la coagulation. Le caillot de fibrine se forme et vient renforcer le clou plaquettaire pour arrêter le saignement.

Ci-dessus, figure 3, un schéma permettant de visualiser le déroulement de la cascade de la coagulation simplifiée.

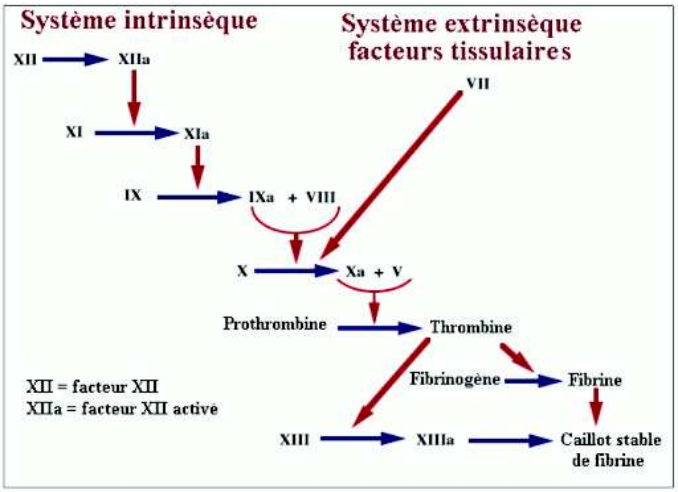


Figure 3 : Schéma de la cascade de la coagulation simplifiée, d'après www.cliniqueveterinairecalvisson.com

On reconnait les deux voies de la coagulation : voie extrinsèque permettant l'initiation et voix intrinsèque jouant un rôle d'amplification et de propagation. On visualise également l'étape de stabilisation de la fibrine.

.1.4. Fibrinolyse

Enfin la fibrinolyse permet la reperméabilisation du vaisseau sanguin et évite le dépôt excessif de fibrine. Elle repose sur plusieurs systèmes que nous ne détaillerons pas ici car ils ne concernent pas les pathologies hémorragiques constitutionnelles.

2. Physiopathologies des maladies hématologiques constitutionnelles

.2.1. Hémophilie

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle liée à un déficit plus ou moins important en FVIII (facteur anti-hémophilique A, dans l'hémophilie A) ou en FIX (facteur anti-hémophilique B, dans l'hémophilie B) de la coagulation.

Le taux de facteur présent à l'état de base définit la sévérité de la maladie:

- Facteur < 1% : hémophilie sévère
- Facteur entre 1 et 5% : hémophilie modérée
- Facteur entre 6 et 40% : hémophilie mineure

1.1.1. Transmission génétique

L'hémophilie est causée par une mutation située sur le chromosome X, transmise de façon récessive, ainsi on a l'habitude d'entendre que cette maladie touche uniquement le sexe masculin et que les femmes sont "porteuse saine" ou "conductrice". C'est en effet le cas dans la majorité des situations ; mais il arrive qu'une femme possède une mutation sur ces deux chromosomes X (très rare), ou plus fréquemment qu'une femme hétérozygote ait un taux de facteur inférieur à 40%, on peut alors parler de "conductrice à taux bas" ou d'hémophilie mineure.

L'hémophilie A est 5 à 6 fois plus fréquente en France et dans le monde que l'hémophilie B : 1 naissance sur 5000 naissances de garçons pour l'hémophilie A contre 1 naissance sur 30 000 pour l'hémophilie B, réparties de façons uniformes dans le monde. (Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation 2019 ; Samama Meyer et al. 2000)

.2.1.1. Signes cliniques

La sévérité de la symptomatologie de la maladie est corrélée au taux basal en facteur de coagulation déficitaire : les manifestations cliniques sont d'autant plus importantes que le taux est faible. Les épisodes hémorragiques sont le plus souvent musculaires (hématomes) et articulaires (hémarthroses). La répétition d'hémorragies articulaires sur une même articulation, appelée alors "articulation cible", entraîne, dans les cas sévères de la maladie, une arthropathie chronique que l'on appelle "arthropathie hémophilique".

.2.1.2. Diagnostic biologique

En cas d'hémophilie, les résultats d'analyses biologiques montrent un allongement isolé du TCA (c'est-à-dire avec un TP ou TQ normal) associé à une diminution du taux de facteur VIII (hémophilie A) ou de facteur IX (hémophilie B).

.2.1.3. Traitements

La prise en charge médicamenteuse de l'hémophilie sévère repose principalement sur l'administration de facteurs anti-hémophiliques (FAH) qui peuvent être d'origine plasmatique ou recombinante (le plus courant aujourd'hui). Cette administration peut se faire selon plusieurs schémas : à la demande selon les événements hémorragiques, ou en prophylaxie régulière allant d'une injection tous les deux jours à une injection tous les douze jours selon la demi-vie du produit, le type d'hémophilie et la symptomatologie du patient.

Ces traitements peuvent être responsables de l'apparition d'anticorps anti-FVIII ou anti-FIX, appelés "inhibiteurs", rendant difficile voire impossible la poursuite du traitement par ces FAH.

Dans le cas d'un patient hémophile sévère ayant développé un fort titre d'inhibiteur, on dispose d'alternatives thérapeutiques :

Les agents by-passants : facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN ®) ou complexe de quatre facteurs de la coagulation activés d'origine plasmatique (FEIBA ®),

et plus récemment, la thérapie non substitutive : anticorps monoclonal bispécifique reconnaissant le FIX et le FX et mimant le FVIII (emicizumab, HEMLIBRA ®, dans l'hémophilie A seulement), anticorps monoclonal anti-TFPI, siRNA de l'antithrombine.

Des traitements par thérapies géniques sont en cours de développement actuellement, avec plusieurs essais cliniques de phase 3 en cours, et pourraient apporter un nouvel espoir à ces patients avec une guérison très prolongée de leur maladie, sans toutefois éliminer sa transmission.

.2.2. Maladie de Willebrand

La Maladie de Von Willebrand ou “maladie de Willebrand” (MW) est une maladie hémorragique constitutionnelle liée à un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur Von Willebrand (VWF) qui intervient principalement au cours de l’hémostase primaire.

Il existe plusieurs sous-types dans cette pathologie :

- Maladie de Willebrand de type 1 : déficit quantitatif hétérozygote
- Maladie de Willebrand de type 2 : déficit qualitatif
    - 2A : liaisons facteur Willebrand - plaquettes et facteur Willebrand - collagène diminuées, avec anomalie de la composition multimérique (absence des multimères de haut poids moléculaire)
    - 2B : liaison facteur Willebrand - plaquettes augmentée, avec anomalie de la composition multimérique (perte partielle ou totale des multimères de haut poids moléculaire)
    - 2M : liaisons facteur Willebrand - plaquettes et facteur Willebrand - collagène diminuées, sans anomalie de la composition multimérique
    - 2N : liaison facteur Willebrand - facteur VIII diminuée
- Maladie de Willebrand de type 3 : déficit quantitatif homozygote ou double-hétérozygote

La MW est assez fréquente avec une prévalence de 1% (Centre de Référence de la Maladie de Willebrand 2018 ; Samama Meyer et al. 2000), mais les formes symptomatiques sont plus rares : moins de 1 patient sur 10 000

(Centre de Référence de la Maladie de Willebrand 2018). La prévalence du type 3 de la maladie (forme la plus sévère) est estimée à 1 par million d'habitants.

.2.2.1. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique et le gène du VWF est situé au niveau du chromosome 12. Cependant, on observe plus de formes symptomatiques chez la femme, expliquées par les défis hémostatiques qui représentent les règles, la grossesse et l'accouchement. (Centre de Référence de la Maladie de Willebrand 2018)

Pour les types 1, 2A, 2B et 2M la transmission est le plus souvent dominante ; à l'inverse des types 2N et 3 où la transmission se fait de façon récessive. (Centre de Référence de la Maladie de Willebrand 2018)

.2.2.2. Signes cliniques

La symptomatologie hémorragique varie fortement entre les patients : les saignements les plus fréquents sont de type cutanéo-muqueux (épistaxis, gingivorragies, hémorragies de section, ecchymoses, ménométrorragies) et d'intensité légère à modérée. Mais on peut également observer des saignements plus sévères comme des hématomes, des hémarthroses, des hémorragies digestives ou encore des événements hémorragiques post-chirurgicaux ou post-traumatiques.

Au cours de la MW de type 3, le taux de facteur VIII, qui est transporté par le VWF, est fortement diminué lui aussi (entre 1 et 5% en général (Centre de Référence de la Maladie de Willebrand 2018)). Les signes cliniques vont comporter des manifestations hémorragiques cutanéo-muqueuses très

importantes et, comme dans l'hémophilie, des hémarthroses pouvant amener à une arthropathie chronique parfois poly-articulaire, et des hématomes profonds.

.2.2.3. Diagnostic biologique

En cas de MW, les résultats d'analyses biologiques diffèrent selon le sous-type retrouvé :

- MW quantitative : allongement du TO associé à une diminution plus ou moins importante du taux de VWF (dosé par méthode immunologique : VWF:Ag) corrélée à une diminution de l'activité du VWF (évaluée par mesure de l'activité cofacteur de la ristocétine : VWF:RCo), entraînant un rapport VWF:RCo/VWF:Ag > 0,7 ; et à une diminution du taux de facteur VIII.
- MW qualitative : allongement du TO associé à une diminution de l'activité du VWF non corrélée au taux de VWF:Ag, entraînant un rapport VWF:RCo/VWF:Ag < 0,7. Le taux de facteur VIII, la numération plaquettaire, l'étude multimérique et l'étude de l'agglutination des plaquettes à la ristocétine permettent de différencier les différents sous-types de MW qualitatives.

Ces résultats sont à interpréter selon le groupe sanguin du patient, en effet un groupe O entraîne des taux de base en VWF légèrement diminués par rapport aux autres groupes sanguins.

.2.2.4. Traitements

La prise en charge thérapeutique est différente selon le sous-type de MW. Elle repose sur deux médicaments : la desmopressine (OCTIM ® par voie nasale, MINIRIN ® par voie IV) qui libère les réserves de VWF situées dans les cellules

endothéliales et les plaquettes ; et les concentrés de VWF d'origine plasmatique ou recombinante (depuis décembre 2018 seulement, VEYVONDI ®).

.2.3. Thrombopénies constitutionnelles

La thrombopénie se définit comme une numération de plaquettes inférieure à 150 G/L (la limite basse des taux considérés comme normaux). Le plus souvent, les thrombopénies sont d'origine acquise ; les thrombopénies constitutionnelles sont des pathologies rares, qui sont présentes dès la naissance et qui restent stables toute la vie.

.2.3.1. Transmission génétique

De nombreuses mutations peuvent être responsables de thrombopénies constitutionnelles : elles provoquent soit une baisse de la production des plaquettes (le plus souvent) par anomalie de différenciation ou maturation des mégacaryocytes dans la moelle osseuse ou par anomalie de libération des plaquettes dans le sang ; soit une accélération de l'élimination des plaquettes.

.2.3.2. Signes cliniques

Les symptômes de ces thrombopénies sont variables d'un individu à l'autre et pas toujours corrélés au taux de plaquettes dans le sang (même si les formes très sévères < 20 G/L sont presque toutes symptomatiques). Les événements hémorragiques sont majoritairement cutanéomuqueux. Certaines thrombopénies constitutionnelles s'accompagnent d'autres symptômes, selon la mutation génétique mise en cause : insuffisance rénale, anémie, troubles

sensoriels comme la surdité, déficit immunitaire, … On les appelle les “thrombopénies syndromiques”.

.2.3.3. Traitements

On traite actuellement ces thrombopénies de façon symptomatique par des antifibrinolytiques pour les saignements au niveau ORL et buccaux, associés à des traitements hormonaux pour les saignements gynécologiques. Si besoin, on peut se tourner vers l’administration de concentrés plaquettaires ; avec le risque de développement d’anticorps anti-HLA ou anti-plaquettaires (anti-récepteurs plaquettaires).

.2.4. Thrombopathies constitutionnelles

La thrombopathie est liée à une anomalie de fonctionnement des plaquettes, qui ne peuvent alors pas former le clou plaquettaire de manière efficace. Dans la démarche diagnostique d’une thrombopathie constitutionnelle, il est important d’éliminer une thrombopathie acquise (très fréquente) : prise d’aspirine, d’AINS, d’ISRS, d’IRSNA, phytothérapie, insuffisance rénale, cirrhose hépatique, …

.2.4.1. Transmission génétique

Les gènes responsables sont ici aussi très nombreux et peuvent jouer un rôle dans différentes étapes du fonctionnement plaquettaire : adhérence au sous-endothélium, agrégation plaquettaire, anomalie d’un récepteur, anomalie de sécrétion (les plus fréquentes), anomalie de signalisation intracellulaire et anomalie d’exposition des phospholipides membranaires.

.2.4.2. Signes cliniques

La symptomatologie montre ici encore des saignements cutanéomuqueux principalement, toujours variables d'un individu à l'autre. Des formes sévères de thrombopathies constitutionnelles peuvent cependant se caractériser par des signes plus graves comme des hématomes profonds ou, rarement, des hémarthroses.

.2.4.3. Traitements

En cas de symptomatologie hémorragique nette, le traitement de choix des thrombopathies est la transfusion de concentrés plaquettaires : MCPS (Mélange de Concentrés Plaquettaires Standard) ou CPA (Concentrés Plaquettaires d'Aphérèse).

D'autres traitements existent : dans les thrombopathies mineures il est possible d'utiliser la desmopressine, dans certains cas particuliers comme la thrombasthénie de Glanzmann on administre du facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN ®), et pour un saignement muqueux on peut se servir de l'acide tranexamique (EXACYL ®).

Les formes les plus sévères de thrombopathies constitutionnelles sont celles liées à une anomalie de l'agrégation (Thrombasthénie de Glanzmann) et de l'adhésion (Maladie de Bernard-Soulier). Elles sont rares.

.2.4.4. Thrombasthénie de Glanzmann (TG)

Cette thrombopathie est liée à une anomalie quantitative (le plus souvent) ou qualitative du récepteur membranaire plaquettaire GPIIb-IIIa (= $\alpha_{2B}\beta_3$) qui joue un rôle dans l'agrégation des plaquettes entre elles dans la formation du clou plaquettaire (durant l'hémostase primaire). En effet, ce récepteur permet au fibrinogène de faire le lien entre les plaquettes.

La TG est rare, elle concerne moins de 500 patients en France.

.2.4.4.1. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique et récessive, donc seuls les patients homozygote ou double-hétérozygote (= hétérozygote composite) sont symptomatiques. La mutation est retrouvée sur le chromosome 17.

.2.4.4.2. Diagnostic biologique

Les résultats d'analyses biologiques d'un patient atteint de la TG montrent une baisse du taux de récepteurs plaquettaires GPIIbIIIa (déterminé par cytométrie en flux) ainsi qu'un TO allongé. Les fonctions plaquettaires sont nulles à tous les agonistes utilisés en routine en dehors de la ristocétine.

.2.4.5. Maladie de Bernard-Soulier (Dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier)

Association d'une thrombopénie avec une grande taille de plaquettes (macrothrombocytopénie) et d'une thrombopathie liée à une anomalie au niveau du récepteur membranaire plaquettaire GPIb-IX-V qui joue un rôle dans l'adhésion des plaquettes au facteur Willebrand lors de l'hémostase primaire.

Cette maladie est rare, on dénombrerait une centaine de cas en France.

.2.4.5.1. Transmission génétique

Comme dans la TG, la transmission génétique est autosomique et récessive, donc seuls les patients homozygote ou double-hétérozygote (= hétérozygote composite) sont symptomatiques.

.2.4.5.2. Diagnostic biologique

Au niveau des analyses biologiques, on retrouve une diminution du taux de récepteurs plaquettaires GPIb-IX-V (évalué par cytométrie en flux), un TO très allongé et une absence d'agglutination en présence de ristocétine.

.2.5. Autres déficits constitutionnels en facteurs de la coagulation

Ce sont des pathologies rares qui sont causées par une diminution, une absence ou un dysfonctionnement d'un ou plusieurs facteur(s) de la coagulation.

La symptomatologie hémorragique est variable et généralement corrélée au taux de facteur présent dans le sang, sauf pour le déficit en facteur XI. Pour certains déficits, il existe paradoxalement une symptomatologie thrombotique, comme pour les déficits en FVII ou en FXI.

Les traitements reposent principalement sur l'administration de facteurs de coagulation de substitution d'origine plasmatique ou recombinante, ou de plasma frais congelé selon l'anomalie biologique ; en cas d'acte vulnérant à réaliser.

.2.5.1. Déficit en fibrinogène (facteur I)

.2.5.1.1. Signes cliniques

L'afibrinogénémie (absence totale de facteur I) se traduit par des saignements fréquents dès la naissance et parfois très graves (au niveau cérébral).

L'hypofibrinogénémie (diminution partielle du taux de facteur I) se traduit quant à elle par des saignements secondaires à des gestes chirurgicaux ou à des traumatismes.

La dysfibrinogénémie (anomalie qualitative du facteur I) n'entraîne que très peu de symptômes hémorragiques. Les saignements, s'ils existent, sont localisés au niveau des muqueuses. Dans certaines familles, elle peut expliquer des événements thrombotiques veineux voire artériels.

.2.5.1.2. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique dominante ou récessive.

.2.5.1.3. Diagnostic biologique

Sur le plan biologique, on retrouve un allongement du TQ et du TCA associé à une diminution du fibrinogène (évalué par technique fonctionnelle). Le dosage immunologique du fibrinogène permet de différencier l'anomalie quantitative de l'anomalie qualitative.

.2.5.1.4. Traitements

Il existe plusieurs concentrés de fibrinogène d'origine plasmatique que l'on peut utiliser en traitement (CLOTTAFACT ®, RIASTAP ®, FIBRYGA ®).

.2.5.2. Déficit en prothrombine (facteur II)

Déficit très rare qui peut être dû à une anomalie quantitative ou qualitative du facteur II de la coagulation.

.2.5.2.1. Signes cliniques

Les saignements sont muqueux ou articulaires.

.2.5.2.2. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique récessive.

.2.5.2.3. Diagnostic biologique

Les résultats d'analyses biologiques montrent un TQ et un TCA allongés ainsi qu'une diminution du taux facteur II de la coagulation.

.2.5.2.4. Traitement

Il n'existe pas de concentré de FII sur le marché, le traitement repose sur l'administration de PPSB (mélange de facteurs II, VII, IX et X ; CONFIDEX ®, KANOKAD ®, OCTAPLEX ®).

.2.5.3. Déficit en facteur V

Les déficits en FV sont rares avec une prévalence de 1 pour 1 000 000 de naissances.

.2.5.3.1. Signes cliniques

La symptomatologie est souvent localisée au niveau des muqueuses avec notamment des épistaxis.

.2.5.3.2. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique récessive.

.2.5.3.3. Diagnostic biologique

Au niveau des analyses biologiques, on retrouve un allongement du TQ et du TCA associé à une diminution du taux de facteur V de la coagulation.

.2.5.3.4. Traitements

Il n'existe pas de concentré de FV ni de mélange de facteurs le contenant. La prise en charge repose alors sur l'usage d'un antifibrinolytique ou l'administration de PFC.

.2.5.4. Déficit en facteur VII

C'est le déficit en facteur de la coagulation le plus fréquent, avec une prévalence de 1 pour 500 000. (Samama Meyer et al. 2000)

.2.5.4.1. Signes cliniques

Les signes cliniques sont très variables pouvant aller d'une absence de symptômes à des saignements spontanés graves, et peu corrélés au taux de facteur FVII retrouvé.

.2.5.4.2. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique récessive.

.2.5.4.3. Diagnostic biologique

Sur le plan biologique, on retrouve un allongement isolé du TQ associé à une diminution du taux de facteur VII de la coagulation.

.2.5.4.4. Traitements

Le traitement d'un saignement chez ces patients se fait par substitution à l'aide d'un FVII d'origine recombinante (NOVOSEVEN ®) ou d'origine plasmatique (IMMUSEVEN ®, en ATU nominative).

.2.5.5. Déficit combiné en facteurs V et VIII

Ce déficit est causé par une mutation sur le chromosome 18 au niveau d'un gène codant pour une protéine du réticulum-endoplasmique intervenant dans les transports intracellulaires des FV et FVIII. Cela entraîne des taux de ces deux facteurs modérément abaissés (entre 5 et 20%).

.2.5.5.1. Signes cliniques

Les signes cliniques sont eux aussi modérés avec des épistaxis notamment.

.2.5.5.2. Diagnostic biologique

Concernant les analyses biologiques, on retrouve un allongement du TQ et du TCA associé à une diminution des taux de facteur V et de facteur VIII de la coagulation.

.2.5.5.3. Traitement

Comme pour le déficit en facteur V isolé, on utilise ici du PFC pour la prise en charge médicamenteuse.

.2.5.6. Déficit en facteur X

Ce déficit aurait une prévalence de 1 pour 1 000 000.

.2.5.6.1. Signes cliniques

La symptomatologie est corrélée à la quantité de facteur X dans le sang. Dans les déficits sévères, on peut observer des hémorragies du cordon ombilical à la naissance et des hémorragies du système nerveux central.

.2.5.6.2. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique récessive.

.2.5.6.3. Diagnostic biologique

Sur le plan biologique, on retrouve un TQ et un TCA allongés ainsi qu'une diminution du taux de facteur X.

.2.5.6.4. Traitement

Comme pour le facteur II, il n'y a pas de concentré de FX sur le marché, le traitement repose donc sur l'administration de PPSB.

.2.5.7. Déficit en facteur XI

.2.5.7.1. Signes cliniques

Dans ce déficit, les signes cliniques ne sont pas corrélés avec le taux de facteur XI présent. On peut observer des déficits sévères asymptomatiques ou des déficits modérés avec des saignements très importants, notamment au niveau ORL et urinaire.

.2.5.7.2. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique dominante ou récessive.

.2.5.7.3. Diagnostic biologique

Les résultats d'analyses biologiques montrent un allongement du TCA isolé associé à une diminution du taux de facteur XI de la coagulation.

.2.5.7.4. Traitement

On traite ou on prévient les saignements avec un concentré en FXI d'origine plasmatique (HEMOLEVEN ®).

.2.5.8. Déficit en facteur XII

Ce déficit n'entraîne aucun signe clinique hémorragique : c'est une curiosité biologique.

.2.5.9. Déficit en facteur XIII

.2.5.9.1. Signes cliniques

Il est le plus rare des déficits en facteurs de la coagulation, causant une symptomatologie très sévère : hémorragie du cordon ombilical, hémorragie du système nerveux central, problème de cicatrisation, pertes fœtales.

.2.5.9.2. Transmission génétique

La transmission génétique est autosomique récessive.

.2.5.9.3. Diagnostic biologique

Sur le plan biologique, les différents temps de la coagulation sont normaux ; seule la mesure du taux de facteur XIII de la coagulation est anormalement diminuée.

.2.5.9.4. Traitement

Pour la prise en charge médicamenteuse, on utilise un concentré en FXIII d'origine plasmatique (FIBROGAMMIN ®), en administration IV, dans les formes sévères en prophylaxie au long cours.

3. L'éducation thérapeutique du patient

.3.1. Définition

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) "vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités

organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie."

L'ETP formalisée est une pratique assez récente destinée au patient atteint d'une maladie chronique et à son entourage s'il le souhaite. Elle peut débuter dès l'annonce du diagnostic de la pathologie ou à un autre moment de la maladie.

Elle fait partie intégrante des pratiques de soins non médicamenteuses de la stratégie thérapeutique et est, en ce sens, définie et encadrée par la loi HPST du 21 juillet 2009.

L'objectif final de l'ETP est de faire acquérir au patient (ou à ses proches) des compétences selon ses besoins et sa maladie : compétences d'auto-observation, compétences d'auto-soins, compétences sociales et d'adaptation.

L'intérêt de l'ETP a été étudié et prouvé dans quelques études, montrant par exemple :

- Un risque de faire un accident hémorragique sous AVK 4 fois moins élevé chez les patients ayant suivi un programme d'ETP que chez les patients n'en ayant pas suivi (Léger et al. 2004)
- Une augmentation du nombre de consultations médicales sur rendez-vous associée à une diminution très significative du nombre d'hospitalisations pour crise d'asthme (le tout entraînant une baisse des coûts de séjour) chez les enfants ayant suivi au moins une séance d'ETP par rapport à ceux n'en ayant pas suivi (Lebras-Isabet et al. 2004)

.3.2. Organisation

L'ETP est différente de la simple information du patient ; en effet, "l'éducation thérapeutique du patient est un processus qui ne peut se résumer à la délivrance d'une information, fût-elle de qualité". (Site internet de la HAS)

.3.2.1. Programmes d'ETP

L'ETP s'organise sous forme de programmes d'ETP qui doivent être conformes à un cahier des charges national défini par arrêté du ministre chargé de la santé. Les programmes sont mis en œuvre au niveau local après accord par l'ARS. Ils sont évalués par l'HAS tous les 4 ans. (Code de la Santé Publique)

Ces programmes ainsi que les documents et supports relatifs à ces programmes sont soumis à une autorisation délivrée par l'ANSM. Si les programmes d'apprentissage ou les supports relatifs à ces programmes ne respectent pas les clauses de l'autorisation délivrée, l'ANSM retire l'autorisation et, le cas échéant, ordonne l'arrêt immédiat des actions mises en place et le retrait des documents diffusés. Est puni de 30 000 € d'amende le fait de mettre en œuvre un programme sans autorisation délivrée.

En avril 2012 (dernier recueil détaillé de la DGS), on comptait, en France, 2 679 programmes autorisés par les ARS, dont 80% réalisés en établissements de santé et 20% en ville. Le diabète est la pathologie la plus représentée par ces programmes avec 30% de ces derniers la concernant. (HAS 2018)

.3.2.2. Démarche éducative

La démarche éducative de l'ETP s'organise en 4 étapes, comme l'illustre la figure 4 :

Figure 4 : Etapes de la démarche d'ETP, d'après la HAS

Chacune de ces étapes, successives, permet la bonne mise en œuvre de l'ETP au sein d'un programme autorisé. Comme on le remarque, notamment lors de l'étape 2, l'ETP est une démarche qui tend à être personnalisée selon les besoins de chaque patient. Ces besoins sont recherchés par le soignant et listés lors du diagnostic éducatif (étape 1).

.3.2.3. Intervenants

Les professionnels de santé présents sur la liste du Code de la santé publique peuvent être acteurs dans l'ETP, parmi eux : médecins, pharmaciens, infirmiers, diététiciens, masseur-kinésithérapeutes, etc.

D'autres personnes peuvent également intervenir dans un programme d'ETP : psychologues, assistants de service social, sophrologue, professionnels de l'activité physique adaptée, etc.

Pour être autorisées à dispenser ou à coordonner de l'ETP, ces intervenants doivent préalablement suivre une formation de 40 heures d'enseignements théoriques et pratiques.

Un programme d'ETP nécessite bien souvent l'intervention de différents professionnels, qui peuvent intervenir lors des différentes étapes vues précédemment.

Par ailleurs, le décret n°2013-449 du 31 mai 2013, relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient, met en lumière la place du patient dans l'ETP. En effet, les associations de patients ou encore les patients experts (aussi appelés patients-ressources) peuvent intervenir au sein d'un programme. Ils peuvent notamment jouer un rôle important en tant que soutien psychologique, lors de témoignages et d'échanges avec les patients, mais aussi dans la relation soignant-soigné.

Dans le cadre des maladies hémorragiques constitutionnelles, l'association française des hémophiles (AFH) est très active dans l'ETP et recrute fréquemment des nouveaux patients-ressources, et des parents-ressources également, pour l'hémophilie et la maladie de Willebrand.

.3.2.4. Outils et techniques utilisés

Pour effectuer une bonne ETP, il faut utiliser des techniques et des outils pédagogiques adaptés, permettant au patient d'être mis en confiance, de retenir correctement les informations qu'on souhaite lui transmettre et d'agir de façon ludique.

Parmi ces méthodes, on trouve des techniques de communication comme l'écoute active du patient, qui est une écoute centrée sur le patient ; des méthodes d'animation avec par exemple les jeux de rôles, le photo-langage, etc ; mais aussi des outils variés.

.3.2.4.1. Outils pour l'ETP

Les outils en ETP sont des supports éducatifs qui permettent l'animation d'une séance. Un outil peut prendre différentes formes dès lors qu'il s'inscrit dans une démarche pédagogique ayant pour but d'atteindre des objectifs définis.

"Les outils sont conçus pour aider à la réalisation de l'activité éducative. Ils permettent d'harmoniser les contenus éducatifs, les messages, et de remettre aux patients des documents de type outils d'aide à la décision, aide-mémoire, etc. qui complètent la séance. Ils ne remplacent en aucun cas une interaction entre le soignant et le patient […]." (HAS 2007)

"Les outils d'intervention en éducation pour la santé sont des ressources à la disposition de l'intervenant, pour le travail sur des savoirs, savoir-faire et savoir-être dans le champ de la santé. L'utilisation de ces outils implique l'interaction entre l'intervenant et le destinataire et s'inscrit dans une logique de promotion de la santé." (Lemonnier et al 2005)

Par exemple, on retrouve des outils sous forme de DVD, de livres, de jeux de société, de photographies, etc.

.3.2.4.2. Outils existants pour l'éducation thérapeutique chez les patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles

De nombreux outils existent, d'autres sont créés chaque année pour améliorer la prise en charge des patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles, comme le montre le tableau 2. De plus, pour aborder la partie thérapeutique spécifique, les laboratoires pharmaceutiques mettent à disposition des professionnels de santé intervenants des kits factices pour chaque médicament utilisé, ainsi que des sous-mains récapitulant les étapes de

reconstitution des produits, afin d’apprendre aux patients à préparer et à s’injecter leur traitement.

Tableau 2 : Liste des outils d'ETP existants dans le domaine des maladies hémorragiques constitutionnelles

Date	Nom	Pathologie	Type	Labo
2001	Sans bleu ni bosse	Hémophilie	Jeu type "mille bornes"	Bayer
	Factormatch	Hémophilie	Jeu d'association	Baxter
2002	Auto-perfusion accompagnée	Hémophilie	Jeu questions-réponses	Bayer
	Qui, que, quoi	Hémophilie	Jeu de plateau	Bayer
	Le petit train	Hémophilie	Jeu de plateau	Baxter
	Le savoir d'Hémo	Hémophilie	Jeu type "scrabble"	Wyeth
	ABC de l'hémophilie	Hémophilie	Livrets informatifs	Baxter
	Cahier de coloriage	Hémophilie	Jeu type "mots croisés"	Bayer
	Domy raconte	Hémophilie	Livres et CD informatifs	LFB
	A la découverte de l'hémophilie	Hémophilie	DVD informatifs	Wyeth
	Mes fiches thérapeutiques	Hémophilie	Fiches informatives	Baxter
	Kit pédagogique cascade de la coagulation	Déficits en facteurs	Jeu type "dominos" et livrets informatifs	LFB
	Journal de la vie de Tom	Hémophilie	Livret informatif et jeux questions-réponses, coloriages et mots croisés	Baxter
	4 livres de la collection Toudou	Hémophilie	Livres	Baxter
	4 livres de la collection nourson	Hémophilie	Livres	LFB
	5 livrets et 1 CD de la collection Bob	Hémophilie	Livrets et CD informatifs, jeux questions-réponses	Wyeth
2003	La ronde des décisions	Hémophilie	Cartes de Barrows	Bayer
2004	Les fiches pratiques de Bob	Hémophilie	Fiches et CD informatifs	Wyeth

2006	Sport à la carte	Hémophilie	Cartes de Barrows	Bayer
	Photo-expression	Hémophilie	Photo-langage	Bayer
	Support anatomique de genou	Hémophilie	Support anatomique	Novo Nordisk
2007	Les mots d'ado	Hémophilie	Cartes de Barrows, jeu d'expression	Bayer
2008	DVD Réfacto l'hémostase	Hémophilie A	DVD informatif	Wyeth
	À la découverte de l'hémophilie avec Fred et Jamy	Hémophilie	DVD informatif	Wyeth
2009	Guide de prise en charge pour les parents d'un enfant hémophile	Hémophilie	Jeu et livret informatif	Bayer
	DVD Linx	Hémophilie	DVD informatif	CSL Behring
2010	Ça-fai-koa	Hémophilie	Kit simulation hemarthrose	Bayer
	Joue avec Octy et ses amis	Hémophilie	Livret de jeux et coloriages	Octapharma
	Collection "Bien comprendre l'enfant hémophile"	Hémophilie	Livrets informatifs	LFB
2011	Hémophilo 8 et 9	Hémophilie	Jeu de réflexion et d'expression	Bayer
	Outil visuel	Hémophilie	Photo langage et fiches informatives	Pfizer
	Découvre la banquise avec Octy et ses amis	Hémophilie	Livret de jeux et coloriages	Octapharma
	L'hémophilie en 10 questions	Hémophilie	Livret informatif	LFB
2012	Hemo Quest	Hémophilie	Jeu vidéo	Bayer
	Vos articulations parlent	Hémophilie	Fiches informatives	Novo Nordisk

2013	Hémophilie et vaccination	Hémophilie	Brochure informative	LFB
2014	La maladie de Willebrand, qu'est-ce que c'est ?	Willebrand	Livre	LFB
	Vivre l'hémophilie avec le professeur Globule	Hémophilie	DVD informatifs	LFB
2015	Octy va à l'école	Hémophilie	Livret de jeux et coloriages	Octapharma
2016	CIB - Coagulation Intervention Brigade	Willebrand, Déficits en facteurs	Jeu en réalité virtuelle	LFB
	Mon frère est hémophile	Hémophilie	Bande dessinée	LFB
	Les inhibiteurs	Hémophilie	Coloriage et application mobile	Octapharma
	Hémophilie et prophylaxie	Hémophilie	Coloriage et application mobile	Octapharma
	Paroles de proches	Hémophilie	Guide de l'entourage	LFB
2017	Raconte-moi la maladie de Willebrand	Willebrand	Livre	LFB
	GEFACET	Hémophilie	Modèle anatomique de l'articulation du genou	Takeda
2019	Sous-main maladie de Willebrand	Willebrand	Affiche informative	LFB
	Hémophilie et douleurs articulaires, faisons le point	Hémophilie	Livret guide de consultation	Sobi
	Que faire en cas de ...	Maladies hémorragiques	Brochure informative	LFB
	Les aventures d'Arthur	Hémophilie	Bande dessinée et livret de jeux	Sobi
	Hémophilie, ça fait mal ?	Hémophilie	Jeu questions-réponses	Sobi

2020	Mallette pédagogique TRANSFORM	Hémophilie A	Jeux de construction, mots croisés, photo-langage, livrets informatifs, ...	AFH
NR	Lavage des mains	NR	Affiches informatives	Bayer
	Hémophilie A ou B avec inhibiteur	Hémophilie	Brochures informatives, jeux questions-réponses	Novo Nordisk
	Kid K avec Léo	NR	Livret informatif et kit pratique injection	Bayer
	Bras	NR	Kit pratique injection	NR
	Hémophilie dialogues	Hémophilie	Guides d'entretien	Pfizer
	Max la grenouille	Hémophilie	Livre	Bayer
	Hémophilie, histoire d'hier et d'aujourd'hui (tomes 1 et 2)	Hémophilie	Bandes dessinées	Octapharma
	Le petit théâtre Toudou	Hémophilie	Jeu et livres	Baxter
	Vivre avec la maladie de Willebrand avec le professeur Globule	Willebrand	DVD informatif	LFB

.3.3. Lieux d'intervention

L'ETP peut se faire en ville ou à l'hôpital. Peu de programmes sont pratiqués en ville, en effet cela représente seulement 20% de l'ETP sur le territoire français. La majorité de l'ETP s'effectue donc en établissements de santé.

Le tableau 3 reprend les différents programmes d'ETP existants en France dans le domaine des maladies hémorragiques constitutionnelles.

Tableau 3 : Liste des programmes d'ETP en France sur les maladies hémorragiques constitutionnelles

Centre	**Nom du programme**
CRC-MHC Amiens	Education thérapeutique du patient hémophile et de sa famille
CRC-MHC Besançon	Education thérapeutique des patients présentant un déficit constitutionnel de la coagulation et de leurs proches
CRC-MHC Bordeaux	Education thérapeutique des patients porteurs d'un déficit congénital en facteur de la coagulation et maintien des acquis
CRC-MHC Caen	Education thérapeutique appliquée aux maladies hémorragiques constitutionnelles, hémophilie, maladie de Willebrand et déficits rares de l'hémostase
CT-MHC Chambéry	Education thérapeutique du patient hémophile ou porteur d'autres maladies hémorragiques (ex : Willebrand) et de sa famille

CRC-MHC Clermont Ferrand	HEMODUC
CRC-MHC Dijon	Education thérapeutique des patients atteints d'hémophilie ou autre affection constitutionnelle de l'hémostase grave et de leur famille
CT-MHC Eaubonne-Montmorency	ETP hémophilie
CR Lille	Programme d'Éducation Thérapeutique des personnes atteintes d'hémophilie, d'un déficit constitutionnel en facteur de coagulation ou d'anomalie qualitatives en plaquettes
CR Lyon	Education thérapeutique des patients (ou de leur famille) atteints d'hémophilie ou d'une maladie à risque hémorragique
CR Marseille	ETP et Maladie Hémorragique Constitutionnelles
CRC-MHC Midi Pyrénées	Hémophilie et affections constitutionnelles de l'hémostase graves
CT-MHC Mignot (Versailles)	Programme régional d'éducation thérapeutique des personnes atteintes d'hémophilie ou d'une autre anomalie constitutionnelle de la coagulation suivies au centre de traitement de l'hémophilie de l'hôpital Bicêtre APHP et au CTH de l'hôpital A. Mignon.
CRC-MHC Nancy	Patients atteints de déficit constitutionnel de l'hémostase

CRC-MHC Nantes	Bien vivre avec son hémophilie
CT-MHC Nice	Hémophilie et troubles de la coagulation
CRC-MHC Paris Cochin	Education à l'administration des facteurs anti hémophiliques aux patients atteints d'hémophilie sévère par les parents des jeunes enfants ou les patients eux même
CRC-MHC Paris Necker	Education thérapeutique des personnes atteintes d'hémophilie, d'un déficit constitutionnel en facteur de coagulation ou anomalie qualitative des plaquettes
CRC-MHC Reims	Education thérapeutique du patient atteint d'hémophilie et affection constitutionnelle de l'hémostase grave
CRC-MHC Rennes	Education thérapeutique régionale pour les maladies hémorragiques
CRC-MHC Réunion	L'accompagnement éducatif thérapeutique vers une autonomie partagée pour le patient porteur d'un trouble de la coagulation
CRC-MHC Rouen	Programme d'éducation thérapeutique de personnes atteintes d'hémophilie, d'un déficit de l'hémostase constitutionnel et sévère suivies au Centre Régional de Traitements des maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRTH – Centre de compétence du CHU Charles Nicolle de Rouen)
CT-MHC Saint Etienne	Education thérapeutique des enfants hémophilies A ou B, sévères ou modérés, ou d'un autre déficit en facteur de coagulation et de leurs parents au Centre de Traitement de l'Hémophilie de Saint Etienne

CRC-MHC Strasbourg	Programme d'éducation thérapeutique de patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles
CRC-MHC Tours	Bien connaître et mieux vivre l'hémophilie
AFH	Vivre avec la maladie de Willebrand

On dénombre 26 programmes d'éducation thérapeutique dans ce domaine, qui se déroulent pour 25 d'entre eux dans un centre de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles. Le dernier programme est organisé par l'AFH directement et concerne la maladie de Willebrand.

.3.3.1. Qu'est-ce qu'un centre de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles ?

En France, le réseau de soin des maladies hémorragiques constitutionnelles s'organise sur plusieurs niveaux, comme l'illustre la figure 5.

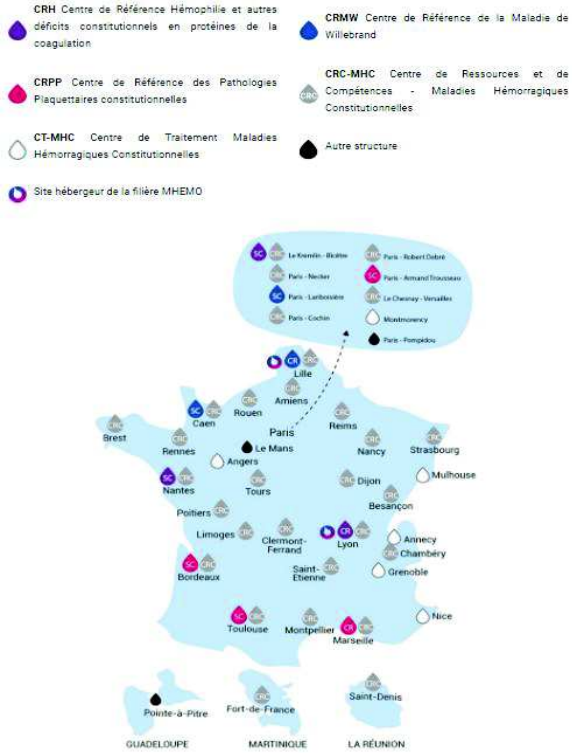


Figure 5 : Carte des centres de traitement en France, d'après MHEMO

Dans cette organisation sur plusieurs niveaux, on retrouve :

- 3 Centres de Référence (CR) : un centre pour chaque type de pathologie
  - CR Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation (CRH) à Lyon
  - CR Maladie de Willebrand (CRMW) à Lille
  - CR des Pathologies Plaquettaires constitutionnelles (CRPP) à Marseille

- 30 Centres de Ressources et de Compétences - Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) : un centre par région approximativement

- 6 Centres de Traitement - Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CT-MHC) : structure plus petite dans des villes moins grandes de France

.3.3.2. Situation au CHU de Rouen

Au CHU de Rouen se trouve un CRC-MHC, dans lequel sont suivis environ 1 500 patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles, dont 832 ayant un risque hémorragique élevé.

Sur 1 500 patients, ce centre suit 428 patients hémophiles (346 hémophiles A et 82 hémophiles B, ce qui représente 19,2% d'hémophilie B), soit plus de 5% de la cohorte nationale ; parmi lesquels on retrouve 81 formes sévères de la maladie (70 pour l'hémophilie A et 11 pour l'hémophilie B).

Concernant la maladie de Willebrand, le CRC-MHC de Rouen suit plus de 460 patients dont 247 à risque hémorragique élevé.

L'hémophilie et la maladie de Willebrand mobilisent 80% des ressources de cette structure.

Enfin, on peut compter plus de 600 autres patients suivis pour d'autres pathologies hémorragiques d'origine génétique.

L'équipe du CRC-MHC de Rouen se compose d'une secrétaire médicale, de 2 infirmières et de 4 médecins :

- 1 médecin clinicien, coordinateur du centre, suivant des patients dans le secteur adultes
- 1 médecin clinicien et biologiste, suivant des patients dans le secteur adultes à temps partiel
- 1 médecin clinicien travaillant à l'antenne du Havre
- 1 médecin clinicien suivant des patients dans le secteur pédiatrie

Le programme d'ETP mis en place dans ce centre est le suivant : "Programme d'éducation thérapeutique de personnes atteintes d'hémophilie, d'un déficit de l'hémostase constitutionnel et sévère suivies au Centre Régional de Traitements des maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRTH – Centre de compétence du CHU Charles Nicolle de Rouen)". Il a été de nouveau autorisé en janvier 2019 et cette autorisation est valable pour une durée de 4 ans.

Il permet d'intervenir auprès des patients adultes comme enfants, ainsi qu'auprès de leurs parents et aidants. Toutes les maladies hémorragiques constitutionnelles sont concernées par ce programme : hémophilie, maladie de Willebrand, pathologies plaquettaires et autres déficits constitutionnels hémorragiques rares.

L'infirmière coordinatrice de l'ETP au CRC-MHC du CHU de Rouen utilise différents outils lors des séances qu'elle organise. En plus des kits factices et des sous-mains vus précédemment, elle se sert principalement de 4 outils : le DVD « Linx », le « Kit pédagogique cascade de la coagulation », le DVD « A la découverte de l'hémophilie avec Fred et Jamy » avec les adolescents et le « Bras ».

Partie 2 : Elaboration d'un outil d'éducation thérapeutique destiné aux patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles

1. Introduction

Bien que les maladies hémorragiques constitutionnelles soient des maladies rares, la majorité d'entre elles reste présente tout au long de la vie des patients atteints, qui nécessitent donc un suivi et un accompagnement spécifique pour leur permettre une meilleure qualité de vie.

Les centres de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles constituent le lieu de suivi par excellence de ces patients et c'est principalement dans ces centres qu'ont lieu les séances d'éducation thérapeutique du patient et de son entourage.

Le besoin d'un nouvel outil d'éducation thérapeutique, les aidant à illustrer leurs propos lors de consultations d'annonce ou de suivi, s'est fait ressentir par l'équipe médicale du CRC-MHC du CHU de Rouen. En effet, la nécessité d'expliquer de façon claire et visuelle, au patient et/ou à sa famille, la physiologie de l'hémostase, la physiopathologie des maladies hémorragiques constitutionnelles, mais aussi les analyses biologiques effectuées et les grands principes des thérapeutiques utilisées, a donné naissance à ce projet.

Pourquoi ces besoins exprimés par les soignants ? Un constat a été fait : les patients ou leur entourage sont souvent perdus dans le mécanisme de l'hémostase et ils font l'amalgame entre "hémophilie" et toutes les autres pathologies hémorragiques constitutionnelles. De plus, les résultats biologiques et les traitements sont, la plupart du temps, des notions floues pour les patients. En effet, ces derniers essaient de les comprendre tant bien que mal, mais ils manquent d'informations et de connaissances pour les aborder correctement.

De là est née l'idée de développer un outil adapté à ces besoins. S'en est suivi un approfondissement des connaissances en hémostase et en éducation thérapeutique du patient afin de pouvoir entamer une réflexion sur l'élaboration de cet outil.

L'objectif principal était d'élaborer un outil d'éducation thérapeutique destiné au patient et/ou à sa famille. Il serait utilisé en salle de consultation par le médecin ou l'infirmière, dans le cadre d'un dépistage, d'un diagnostic ou même d'un suivi, notamment lors d'un changement de thérapeutique médicamenteuse. Il permettrait d'aborder la physiologie de l'hémostase, la physiopathologie de toutes les maladies hémorragiques constitutionnelles connues à ce jour, des notions d'analyses biologiques et les grands principes des traitements disponibles.

L'objectif secondaire était la réalisation d'une évaluation de cet outil par les patients après son utilisation auprès d'eux à l'aide d'un questionnaire de satisfaction anonymisé.

2. Matériels et méthodes

.2.1. Compréhension du fonctionnement du CRC-MHC du CHU de Rouen

Comprendre comment fonctionne le CRC-MHC était important pour mieux appréhender la place qu'allait prendre l'outil dans ce centre.

Au cours de deux stages à mi-temps de trois mois chacun, le premier réalisé de janvier à mars 2020 et le second de juillet à septembre 2020, quelques points importants ont pu être soulevés :

Deux jours par semaine ont lieu les consultations programmées avec les patients suivis au centre ou les nouveaux patients. Elles peuvent concerner un

dépistage, une annonce de diagnostic, un suivi ou une évolution de la prise en charge. Dans chacune de ces étapes, l'outil devra jouer un rôle différent : expliquer les analyses biologiques effectuées, aborder la pathologie recherchée ou décelée, revenir sur un point précis de la pathologie ou sur le traitement actuel, appréhender la nouvelle thérapeutique envisagée, etc. Il est indispensable que le patient acquiert des connaissances suffisantes sur sa pathologie pour pouvoir adhérer à la prise en charge qui lui est proposée et aux conseils délivrés par les soignants.

L'hématologie, et l'hémostase plus précisément, est une discipline très spécifique et peu maîtrisée par le corps médical qui n'y est pas formé de manière approfondie. Pourtant, de nombreux médecins ou infirmières interviennent dans la vie d'une personne atteinte de maladie hémorragique constitutionnelle : urgentistes, chirurgiens (notamment orthopédiques), infirmières à domicile ou à l'hôpital, etc. Il est donc très important que le patient soit informé sur sa pathologie, et les conséquences qui en découlent ; pour informer à son tour les autres professionnels de santé pouvant intervenir dans sa prise en charge pour différentes raisons. Par exemple, il est très important que ces patients sachent que toute injection IM est interdite chez eux (sauf contexte spécifique), et qu'il est préférable d'utiliser la voie sous-cutanée pour injecter par exemple un vaccin. Autre exemple, il ne faut pas utiliser d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ni d'aspirine chez ces personnes (sauf contexte spécifique), et en cas de forte nécessité à en utiliser il faut toujours demander l'avis de son médecin hématologue. L'outil devra permettre au patient de mieux comprendre sa maladie et de se sentir ainsi acteur et investi dans sa prise en charge.

.2.2. Réalisation du prototype

La première étape dans la réalisation d'un prototype a été une réflexion sur la forme que ce dernier allait prendre : nous voulions un outil très ludique afin d'illustrer de la façon la plus simple et agréable des termes très complexes que

sont notamment la physiologie de l'hémostase et la physiopathologie des maladies hémorragiques constitutionnelles. C'est pour cette raison que nous avons choisi d'élaborer un outil tangible (à l'opposé d'un outil numérique), coloré et manipulable par le médecin et le patient.

Puis chaque pièce composant l'outil a été imaginée, étudiée selon la forme et la taille que l'élément a dans la circulation sanguine, et enfin esquissée sur papier.

Une fois les premiers schémas posés sur papier, nous avons pu commencer la fabrication d'un prototype, d'une maquette. Pour ce faire, nous avons utilisé différents matériaux : papier, pâtes à modeler colorées, tiroir type "range-document", etc. Ci-dessous quelques photographies de la maquette et de sa réalisation au sein du CRC-MHC du CHU de Rouen.

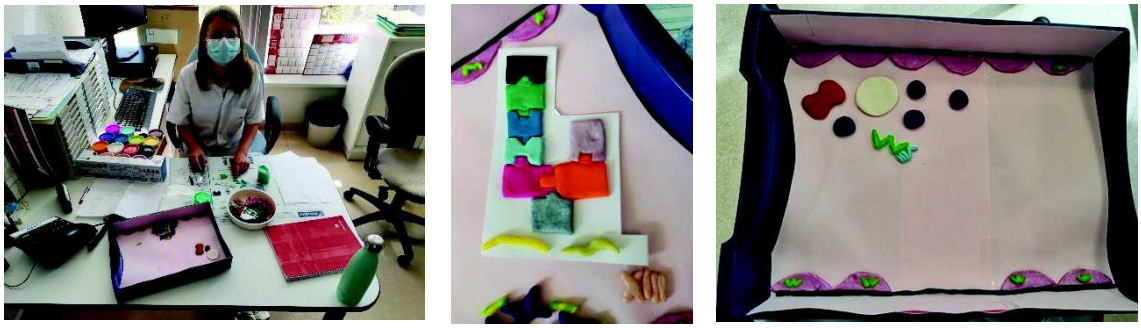


Figure 6 : Photographies du prototype de l'outil et de sa réalisation

Chaque type de pièce possède sa forme et sa couleur, permettant ainsi au patient de bien distinguer les différents éléments entrant en jeu. Ci-dessous quelques exemples pour illustrer ce propos. (Liste complète en annexe 1)

Tableau 4 : Représentation des pièces composant le prototype de l'outil

Nom	Pièce modelée
Paroi endothéliale vasculaire	
Globule rouge	
Globule blanc	
Plaquette inactivée	
Facteur Willebrand	

Selon la pathologie à aborder, l'intervenant devra choisir les pièces nécessaires à sa présentation.

Par exemple, pour aborder la maladie de Willebrand de type 1 avec un patient, l'intervenant devra utiliser les pièces composant l'étape de l'hémostase primaire (sous endothélium, facteur Willebrand inactivé, facteur Willebrand activé, plaquette inactivée, plaquette activée, liaison Willebrand/fibrinogène) ainsi que le facteur Willebrand de taille réduite et le facteur Willebrand de substitution.

.2.3. Amélioration du prototype à l'aide d'avis globaux

La première version de la maquette a pu être testée auprès de différents publics du service d'hématologie biologique : médecins et pharmaciens biologistes en hématologie (plus ou moins spécialisés en hémostase) étudiant interne et étudiant externe en hématologie, techniciens de laboratoire en hématologie, infirmières en hématologie, secrétaire médicale en hématologie ; entre le 24 juillet et le 3 août 2020.

Pour ce faire, nous avons utilisé l'outil avec chacun, de façon individuelle, comme si nous étions en train de l'utiliser face à un patient atteint d'une pathologie de l'hémostase en particulier (variant selon les entretiens). À la fin de la présentation, la personne était libre de commenter l'outil et son utilisation afin de nous aider à les améliorer.

Au fur et à mesure des présentations, nous avons modifié l'outil et la façon de l'utiliser selon les remarques apportées qui nous semblaient cohérentes. Ainsi, la présentation suivante s'est faite avec une version déjà améliorée de l'outil.

Suite à ces 16 présentations, durant lesquelles ont été testées les explications pour 4 pathologies hémorragiques constitutionnelles différentes (hémophilie A sévère, conductrice d'hémophilie, maladie de Willebrand de type 1 et maladie de Willebrand de type 2A), nous sommes arrivés à une maquette finale qui nous semblait meilleure, plus compréhensible et plus complète que le prototype de base.

.2.4. Evaluation du prototype par un questionnaire

Dans un second temps, nous avons continué les présentations de l'outil, cette fois-ci, en faisant remplir à la fin de l'entretien un questionnaire d'évaluation (annexe 2) ; durant les mois d'août et de septembre 2020.

Les personnes composant le public ciblé étaient, bien sûr, différentes de celles vues précédemment. Il s'agissait de médecins biologistes en hématologie dont la cheffe de service, d'un interne en médecine, de la responsable qualité du laboratoire d'hématologie, d'une technicienne cadre du service, d'infirmières, de commerciaux de l'industrie pharmaceutique ainsi que de deux patients suivis au CRC-MHC du CHU de Rouen (atteint d'une hémophilie A modérée pour l'un et d'une thrombasthénie de Glanzmann sévère pour l'autre).

Durant ces 12 entretiens, 6 pathologies ont été abordées : hémophilie A modérée, hémophilie A sévère avec inhibiteur et introduction d'Hemlibra ®, hémophilie B mineure, maladie de Willebrand de type 1, maladie de Willebrand de type 2A et thrombasthénie de Glanzmann sévère.

.2.5. Production industrielle

Afin de mener à bien notre projet, il a fallu trouver un partenaire pharmaceutique pour nous aider à financer la production de l'outil imaginé. Plusieurs partenaires pharmaceutiques s'étaient déjà proposés au médecin coordinateur du CRC-MHC du CHU de Rouen pour soutenir un projet en cas de besoin, avant même le début de notre travail. C'est ainsi que le laboratoire Bayer HealthCare ® a retenu notre attention en se proposant parmi les premiers et en étant motivé sur le sujet de l'ETP.

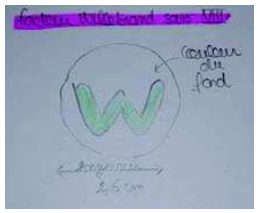
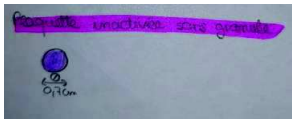
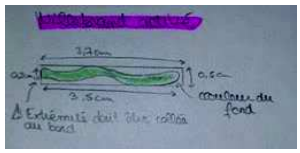
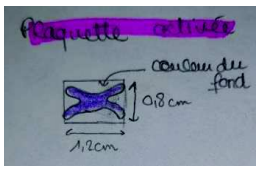
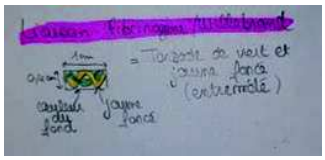
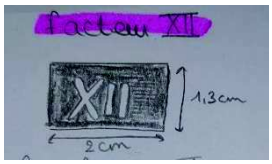
Bayer HealthCare ® s'est aussi révélé être un partenaire intéressant car c'est un laboratoire qui produit différents médicaments dans le domaine cardio-vasculaire comme le Xarelto® (AOD), très utilisé chez les patients atteints de pathologies thrombotiques constitutionnelles ou acquises ; en plus de commercialiser des traitements des maladies hémorragiques constitutionnelles tels que Kovaltry ® (facteur VIII de substitution) et de participer à la recherche de thérapies géniques. En effet, en dehors du versant hémorragique, l'outil permet aussi d'expliquer, entre autres, les troubles thrombotiques héréditaires ou acquis que nous avons choisi de ne pas aborder dans cette thèse.

Nous avons, dans un premier temps, rencontré le délégué hospitalier hémophilie et le responsable marketing et ventes hématologie du laboratoire Bayer HealthCare ®, afin de leur présenter le projet et de leur faire une démonstration de l'outil avec le prototype élaboré (ils ont ainsi participé aux réponses du questionnaire de satisfaction).

À la suite de cette rencontre, ils nous ont manifesté leur intérêt pour participer à ce projet et ont cherché un producteur maquettiste adapté à la réalisation industrielle de l'outil. Ils ont aussi fait valider le dossier du projet par le service réglementaire de leur laboratoire, afin de s'assurer qu'aucune loi n'allait être enfreinte.

Dans un second temps, nous avons eu rendez-vous avec le responsable de la production industrielle de l'outil travaillant pour Alann Mark's Diffusion, accompagné du délégué hospitalier du laboratoire Bayer HealthCare ®. Lors de cette rencontre ont été vus les détails de la production selon les différentes possibilités : matériaux utilisés, formes et quantités, etc. Il a fallu revoir le visuel de l'outil afin de rendre sa production réalisable dans le budget accordé. Ci-dessous un extrait des visuels des éléments retravaillés à la suite de ce rendez-vous (tableau complet en annexe 3).

Tableau 5 : Visuels pour la production industrielle

Nom	Quantité	Schéma
Cercle de 3 cm de diamètre		
Facteur Willebrand sans FVIII	1	
Cercle de 0,7 cm de diamètre		
Plaquette inactivée sans granule	3	
Rectangle de 3,7 x 0,5 cm		
Facteur Willebrand activé	2	
Rectangle de 1,2 x 0,8 cm		
Plaquette activée	20	
Rectangle de 1 x 0,4 cm		
Liaison Willebrand/Fibrinogène	14	
Rectangle de 2 x 1,3 cm		
Facteur XII	1	

La production industrielle est en cours de réalisation à ce jour, et devrait durer quelques mois. Elle permettra d'obtenir 50 exemplaires de l'outil qui seront distribués dans tous les centres (CR-MHC, CRC-MHC et CT-MHC) de France, pour pouvoir être utilisés auprès des patients et/ou de leurs proches.

3. Résultats

Au total, le prototype de l'outil a été présenté à 28 personnes : 16 des participants ont donné un avis global permettant une amélioration du prototype et 12 personnes ont répondu au questionnaire d'évaluation vu précédemment. Les tableaux 6 et 7 reprennent les caractéristiques des différents participants : le tableau 6 concerne l'évaluation par avis global et le tableau 7 traite de l'évaluation par le questionnaire de satisfaction.

Tableau 6 : Répartition des personnes interrogées pour un avis global

		Nombre	Pourcentage
Sexe	Homme	4	25%
	Femme	12	75%
Profession	Médicale	13	81,2%
	Technicien de laboratoire et IDE	2	13,50%
	Administrative	1	6,3%
Spécialité	Hémostase	7	43,7%
	Autre (cytologie, globule rouge, etc)	8	50%
	Non concerné	1	6,3%

Tableau 7 : Répartition des personnes ayant répondu au questionnaire d'évaluation

		Nombre	Pourcentage
Sexe	Homme	6	50%
	Femme	6	50%
Profes-sion	Médicale	6	50%
	Technicien de laboratoire et IDE	2	16,7%
	Autre (patient, partenaire pharmaceutique)	4	33,3%
Spécialité	Hémostase	2	16,7%
	Autre (cytologie, globule rouge, etc)	6	50%
	Non concerné	4	33,3%

Pour le questionnaire de satisfaction, tous les participants ont évalué l'outil comme étant très pertinent dans son utilité. L'aspect visuel de ce dernier a été noté à 58,3% comme "très satisfaisant" et à 41,7% comme "satisfaisant". 91,7% des personnes ont trouvé les explications concernant la physiologie de l'hémostase "très claires", tout comme celles sur la physiopathologie ; 8,3% les ont trouvées "claires".

La figure suivante montre les résultats obtenus à la question "Concernant l'explication des résultats d'analyse biologique ?".

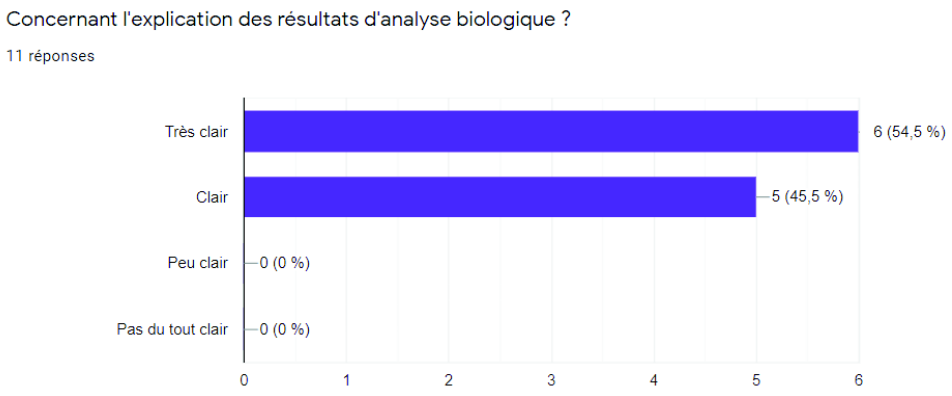


Figure 7 : Évaluation de l'explication des résultats d'analyse biologique par les participants

Nous observons que 54,5% des participants ont jugé les explications comme "très claires" et 45,5% comme "claires" (un des participants n'a pas répondu à la question).

75% ont évalué le discours sur les traitements médicamenteux "très clair" et 25% "clair". Pour les professionnels de santé concernés (n = 4, médecins et internes), tous se sentent capables d'utiliser l'outil en consultation avec un patient.

Concernant la question ouverte aux remarques : 5 participants y ont répondu. 2 ont suggéré l'idée de remettre au patient une fiche récapitulative de la présentation à l'issue de cette dernière, 1 a mis l'accent sur l'importance à ses yeux d'inclure la famille et notamment les parents des enfants malades dans ce type de consultation explicative et 2 étaient des mots d'encouragement pour la suite du projet.

4. Discussion

.4.1. A propos de la conception du projet

Se lancer dans un tel projet a fait émerger en nous des doutes concernant l'aboutissement de ce dernier. Allions-nous réussir à concevoir l'outil qui répondra au mieux aux besoins évoqués ?

C'est lors de la phase de recueil des avis globaux du personnel soignant et non-soignant après présentation du prototype de l'outil que nous avons été rassurés sur cet aspect. En effet, leurs avis très favorables pour la quasi-totalité des personnes interrogées, et notamment l'enthousiasme démontré par les professionnels de santé du service d'hématologie nous ont confortés dans notre envie de faire aboutir ce projet.

.4.2. A propos de la singularité de l'outil

Nous avons remarqué que les médecins du CRC-MHC du CHU de Rouen se sentent "sous-outillés" pour évoquer certains aspects biologiques lors de consultations. Pourtant, comme nous avons pu le voir dans les généralités sur l'ETP, il existe de nombreux outils disponibles pour ces personnels soignants. Cependant, la grande majorité de ces ressources est destinée à aborder l'hémophilie ; une minorité concerne la maladie de Willebrand ; et très peu traitent des autres pathologies hémorragiques constitutionnelles, qui sont pourtant représentées par environ 600 patients au CHU de Rouen sur 1 500 patients, c'est-à-dire 40% des patients suivis.

De plus, les outils existants sont souvent très précis, dans le sens où ils permettent d'aborder, avec le patient, un aspect bien défini de sa maladie ou de sa prise en charge. Par exemple : "Sport à la carte" de Bayer ® (2006) est centré

sur la pratique d'une activité physique chez l'hémophile, ou encore "Support anatomique de genou" de NovoNordisk ® (2006) développe le phénomène d'hémarthrose.

Il était alors nécessaire de développer un outil polyvalent et complet, permettant une utilisation auprès de tous les patients suivis au centre et donc capable de traiter de toutes les pathologies hémorragiques constitutionnelles connues à ce jour ; mais également permettant d'aborder plusieurs notions concernant la pathologie, sans faire doublon avec les outils existants.

L'outil se devait aussi d'être attractif pour les soignants afin que ces derniers l'utilisent avec envie et ne l'abandonnent pas dans une armoire trop peu ouverte ; mais aussi attractif pour les patients, c'est-à-dire ludique, pour faire ressortir chez eux un intérêt à leur propre éducation thérapeutique.

.4.3. A propos des résultats obtenus

Il faut prendre en compte dans ces résultats le fait que les présentations n'ont pas été effectuées par des médecins (mais par moi, étudiante en pharmacie) qui auraient pu être plus pédagogiques dans leurs explications, notamment celles concernant les analyses biologiques.

Toutefois, aucune des propositions de réponse négatives (telles que "peu clair" ou "pas du tout satisfaisant") n'a été cochée, et ceci concernant tous les aspects abordés par le questionnaire de satisfaction.

L'échantillon de personnes interrogées aurait pu être plus important, cependant nous étions restreints par le nombre de personnels travaillant dans le laboratoire d'hématologie. Un autre facteur a également joué sur la taille de l'échantillon, il s'agit des congés estivaux. En effet, les deux types d'évaluations

auprès des professionnels ont été menés durant les vacances d'été, impliquant une absence de personnes à interroger et une activité plus importante au sein du laboratoire pour le personnel restant sur place et donc un manque de temps de leur part pour participer à l'évaluation.

Concernant les réponses à la question ouverte, il pourra être envisagé de construire des fiches récapitulatives des points abordés pour chaque pathologie hémorragique constitutionnelle existante, reprenant les informations importantes sur la physiologie de l'hémostase, la physiopathologie de la maladie en question et les analyses biologiques. Les traitements, eux, ne pourront pas être résumés dans les fiches de par leur variation entre les patients et leur évolution dans le temps.

.4.4. A propos de l'objectif secondaire du projet

Rappelons que nous avions pour objectif secondaire d'évaluer l'outil final (c'est-à-dire après production) auprès de patients pendant des consultations réalisées par les médecins du CRC-MHC du CHU de Rouen. Cette évaluation devait se faire à l'aide du même questionnaire utilisé précédemment, sans la dernière question. Ce questionnaire a été évalué et validé par la commission de qualification des projets de recherches du CHU de Rouen ; il a été classé comme "recherche ne rentrant pas dans le champ d'application de la Loi Jardé" le 19 août 2020 (annexe 4), et pouvait à ce titre être utilisé auprès des patients que nous aurions ciblés, en respectant leur anonymat.

Cette évaluation n'a pas pu être menée par manque de temps. En effet, le projet ayant pris du retard dans le contexte de crise sanitaire actuelle liée à la Covid-19, l'outil est toujours en cours de production.

Toutefois, nous estimons que les cliniciens amenés à utiliser cet outil auprès de leurs patients seront en capacité d'adapter leur discours et les messages

à faire passer en fonction des patients leur faisant face. Nous n'avons aucun doute sur ce point précis car l'adaptabilité fait partie des qualités du clinicien et il en fait usage au quotidien.

Cela aurait tout de même été un plus de recueillir l'avis du public cible final de l'outil : les patients. Malgré la présentation du prototype à 2 patients du CRC-MHC du CHU de Rouen, une réelle évaluation, avec un échantillon de patients variés et plus nombreux, aurait été utile pour améliorer la façon d'utiliser l'outil ainsi que le discours tenu par les soignants lors de l'utilisation de ce dernier.

.4.5. A propos de l'impact de l'utilisation future de l'outil

L'outil, une fois produit, sera proposé et distribué dans tous les centres de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles de France. Les cliniciens de ces centres pourront ainsi l'utiliser auprès de leurs patients et nous espérons qu'ils nous feront un retour sur leur expérience. La manipulation de l'outil pouvant sembler assez complexe de par sa polyvalence et son exhaustivité, nous resterons évidemment disponibles pour répondre aux interrogations de ces soignants.

Concernant son impact sur le patient, nous pouvons nous poser les questions suivantes : Est-ce que le fait d'utiliser cet outil de façon fréquente et quasi-systématique auprès des patients aura un impact sur la capacité du patient à retransmettre les informations aux autres soignants dans sa prise en charge ? Cela permettra-t-il de rafraîchir et maintenir ses connaissances de façon efficace ? L'outil pourra-t-il suivre l'évolution des traitements qui est en plein essor ?

Il est certain que la répétition est une notion très importante dans l'apprentissage de nouvelles connaissances. Nous constatons encore trop souvent une méconnaissance de la part des malades sur leur pathologie lors des consultations.

L'utilisation systématique de l'outil lors des consultations d'annonce ou de diagnostic semble être une bonne initiative pour poser les bases de la physiologie et de la physiopathologie ; de plus elle ouvre une perspective sur les thérapeutiques disponibles pour le patient en question et lui donne donc un espoir de traitement efficace et adapté, dans une consultation souvent compliquée sur le plan émotionnel (annonce d'un diagnostic de maladie, qui plus est impliquant une transmission génétique).

L'utilisation fréquente de l'outil lors des consultations de suivi permet de faire une "piqûre de rappel" des notions vues précédemment avec le patient et est aussi l'occasion d'approfondir ses connaissances ou d'aborder de nouvelles pistes, de thérapeutiques par exemple.

Un patient bien averti de sa pathologie et des conséquences qu'elle peut avoir sur son quotidien et sur sa prise en charge médicale est un patient plus responsable, plus autonome, et qui saura avertir à son tour une équipe soignante peu ou pas du tout formée en hémostase. C'est pourquoi l'éducation thérapeutique des patients atteints de maladies hémorragiques constitutionnelles est essentielle et constitue une partie très importante du travail des cliniciens des centres de traitement en question.

Les maladies hémorragiques constitutionnelles sont des pathologies rares et la recherche sur leur traitement est toujours en plein essor actuellement ; dans le but de trouver de nouveaux traitements avec une meilleure efficacité, une plus longue durée d'action et apportant un plus grand confort dans la qualité de vie des patients (avec de nouvelles voies d'administration par exemple, permettant d'éviter les injections par voie IV).

Toutefois, notre outil a été développé à un instant "t" et seuls les progrès futurs nous diront s'il sera adaptable aux nouveaux traitements. Nous l'avons conçu pour les traitements autorisés sur le marché actuellement, comprenant la nouvelle thérapeutique Hemlibra ® (anticorps monoclonal bispécifique reconnaissant le FIX et le FX) mise sur le marché en France dans sa première indica-

tion (prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII) le 11 juillet 2018 et dans sa seconde indication (prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur anti-facteur VIII) le 2 octobre 2019. Nous avons également prévu que cet outil soit livré avec 5 pièces supplémentaires vierges, ces dernières pouvant être utilisées pour s'adapter aux évolutions de traitement permis par la recherche clinique.

5. Conclusion

Les maladies hémorragiques constitutionnelles sont des maladies qui, comme toutes les maladies chroniques, nécessitent la pratique de l'éducation thérapeutique des patients. Cette ETP est d'autant plus importante de par la rareté de ces pathologies, les rendant mal connues de la majorité des soignants. Idéalement, le patient doit donc maîtriser un certain nombre de connaissances sur sa pathologie afin d'améliorer sa qualité de vie et sa prise en charge.

Les cliniciens du CRC-MHC du CHU de Rouen ont exprimé le besoin de disposer d'un outil d'ETP leur permettant d'aborder différentes notions avec leurs patients : la physiologie de l'hémostase, la physiopathologie des différentes maladies hémorragiques constitutionnelles, quelques bases d'analyse biologique ainsi que les mécanismes d'action des traitements disponibles.

C'est en s'appuyant sur ces besoins que nous avons élaboré un outil approprié ; cette élaboration passant par différentes étapes.

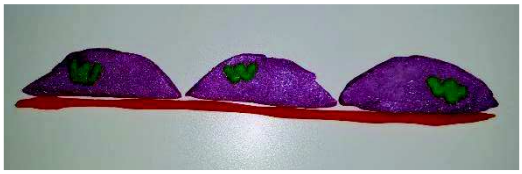
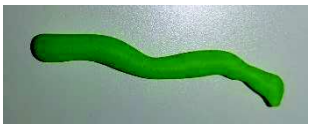
Après la conception d'un prototype, puis son amélioration grâce à l'avis global de différents professionnels du laboratoire d'hématologie du CHU de Rouen ; et enfin son évaluation par un questionnaire de satisfaction ; c'est un

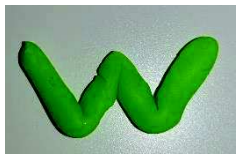
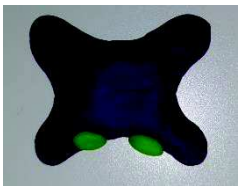
laboratoire pharmaceutique qui nous a soutenu dans la production industrielle de cet outil, nous permettant de mener à bien notre projet.

Dès lors que la production sera aboutie, la distribution de l'outil dans tous les centres de traitements des maladies hémorragiques constitutionnelles de France permettra, nous l'espérons, d'améliorer l'éducation thérapeutique des patients suivis ou nouvellement diagnostiqués, et ainsi de les rendre plus autonomes et acteurs à part entière dans la prise en charge de leur pathologie.

Annexes

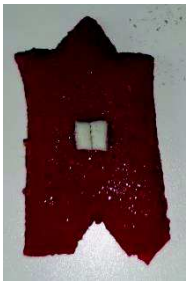
Annexe 1 : Liste des éléments de la maquette

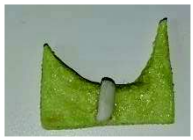
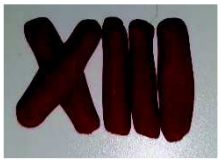
Nom	Pièce modelée
Paroi endothéliale vasculaire	
Globule rouge	
Globule blanc	
Plaquette inactivée	
Facteur Willebrand	
Facteur Willebrand activé	
Plaquette activée	
Liaison Willebrand/Fibrinogène	

Facteur Willebrand de substitution	
Facteur Willebrand sans FVIII	
Plaquette inactivée sans granule	
Petit facteur Willebrand	
Grosse plaquette activée	
Grosse plaquette activée sans récepteur au Willebrand	
Grosse plaquette activée sans récepteur au fibrinogène	
Liaisons Willebrand	
Liaisons Fibrinogène	
Facteur XII	

Facteur XI	
Facteur IX	
Facteur VIII	
Facteur X	
Facteur VII	
Facteur V	
Facteur II	
Fibrinogène	

Fibrine	
Facteur XIII	
Fibrine stabilisée	
Facteur XII petit	
Facteur XI petit	
Facteur XI de substitution	
Facteur IX petit	
Facteur IX de substitution	
Facteur VIII petit	

Facteur VIII de substitution	
Facteur X petit	
Facteur X de substitution (PPSB)	
Facteur VII petit	
Facteur VII de substitution	
Facteur V petit	
Facteur II petit	
Facteur II de substitution (PPSB)	

Fibrinogène petit	
Fibrinogène déformé	
Fibrinogène de substitution	
Facteur XIII petit	
Facteur XIII de substitution	
Anticorps	
Facteur VIII barré	
Hemlibra	

Annexe 2 : Questionnaire d'évaluation du prototype

Questionnaire d'évaluation par les professionnels du CHU de Rouen

Concernant l'utilité de l'outil :

- ❑ Très pertinent
- ❑ Pertinent
- ❑ Peu pertinent
- ❑ Pas du tout pertinent

Concernant l'aspect visuel de l'outil :

- ❑ Très satisfaisant
- ❑ Satisfaisant
- ❑ Pas satisfaisant
- ❑ Pas du tout satisfaisant

Concernant la compréhension de la physiologie :

- ❑ Très clair
- ❑ Clair
- ❑ Pas clair
- ❑ Pas du tout clair

Concernant la compréhension de la pathologie :

- ❑ Très clair
- ❑ Clair
- ❑ Pas clair
- ❑ Pas du tout clair

Concernant l'explication des résultats d'analyse biologique :

- ❑ Très clair
- ❑ Clair
- ❑ Pas clair
- ❑ Pas du tout clair

Concernant l'explication du(es) traitement(s) disponible(s) :

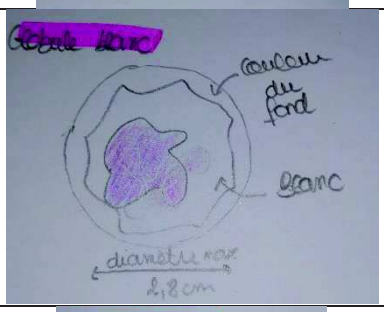
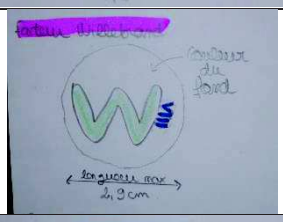
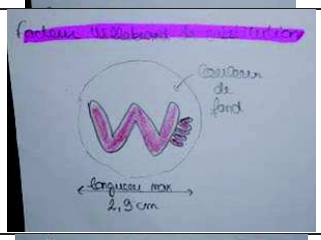
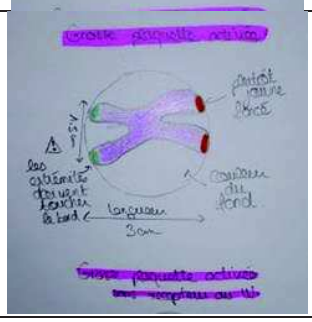
- ❑ Très clair
- ❑ Clair
- ❑ Pas clair
- ❑ Pas du tout clair

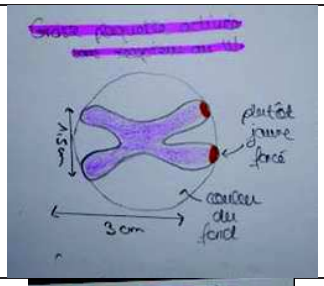
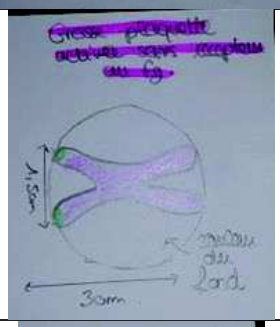
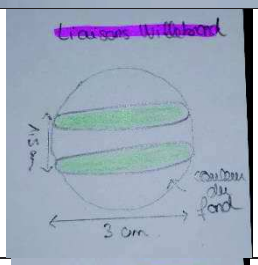
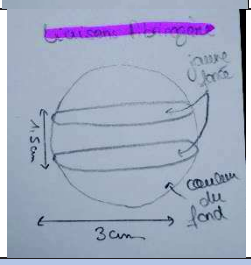
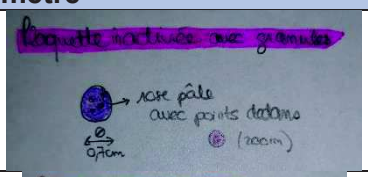
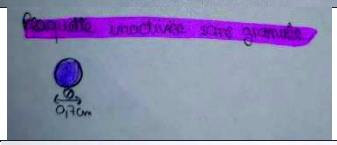
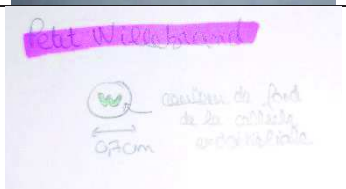
En tant que professionnel de santé, vous sentiriez-vous capable d'utiliser cet outil lors d'une consultation avec un patient ?

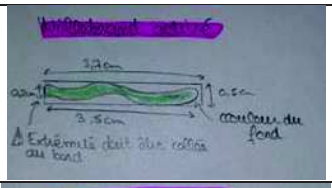
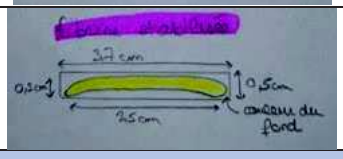
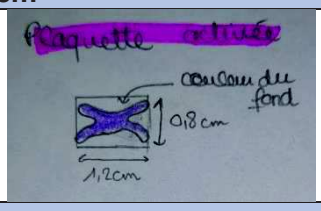
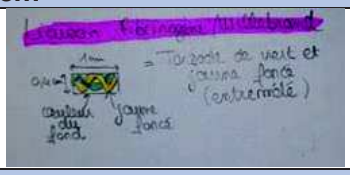
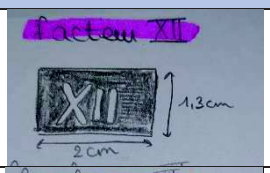
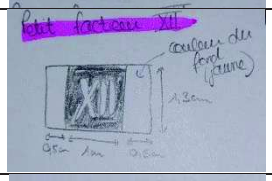
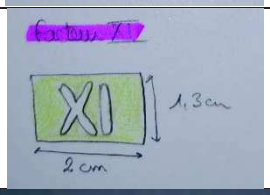
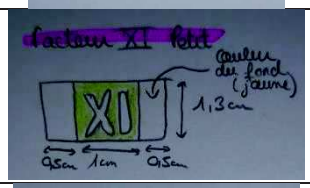
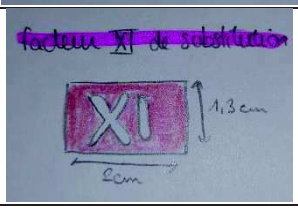
- ❑ Oui
- ❑ Non

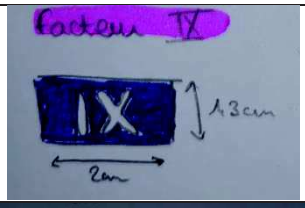
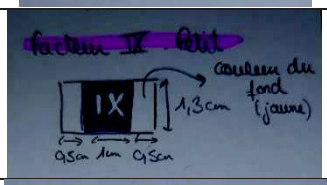
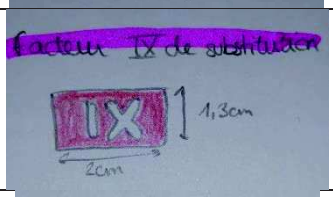
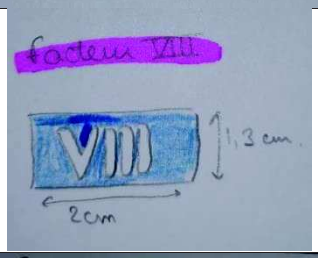
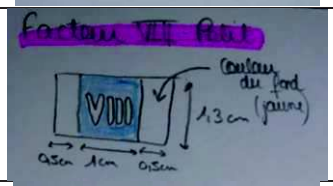
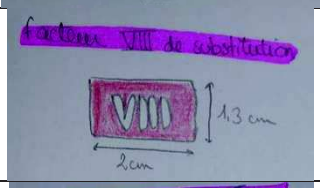
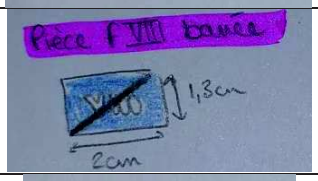
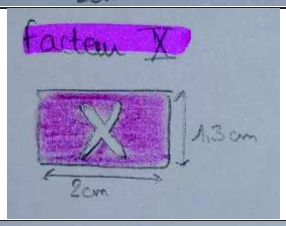
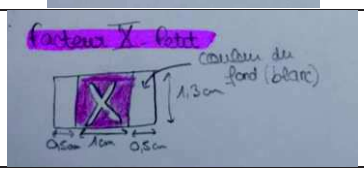
Autre(s) remarque(s) (réponse courte) :

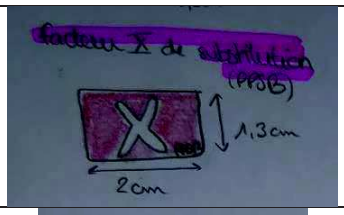
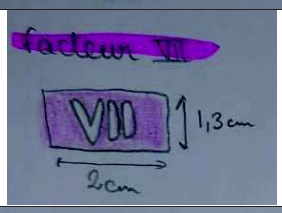
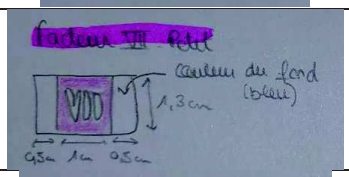
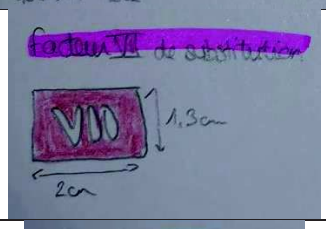
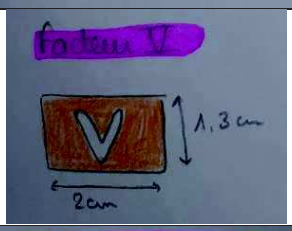
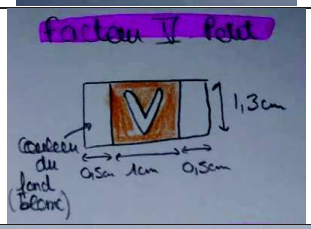
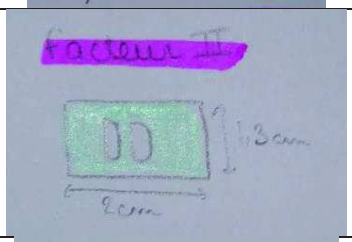
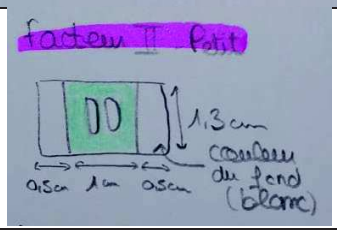
Annexe 3 : Liste des éléments composant l'outil

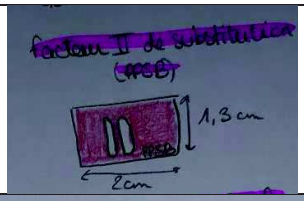
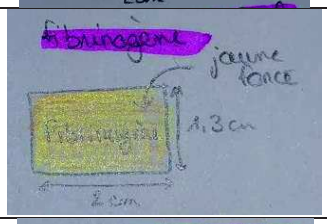
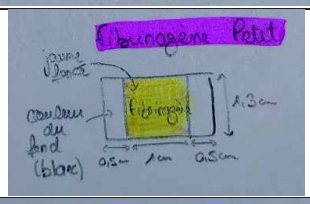
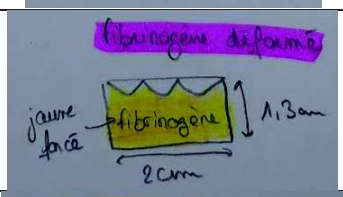
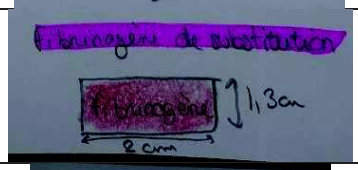
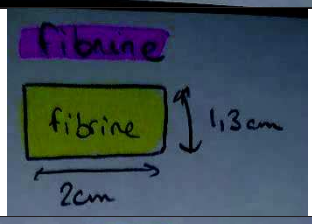
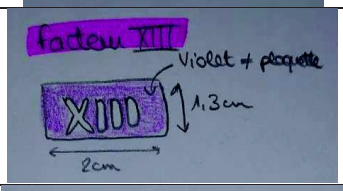
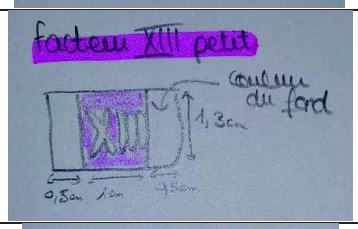
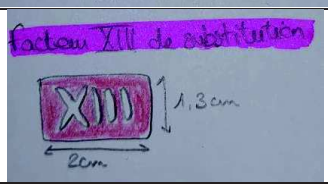
Nom	Quantité	Schéma
Cercle de 3cm de diamètre		
Globule rouge	2	
Globule blanc	2	
Facteur Willebrand	1	
Facteur Willebrand de substitution	1	
Facteur Willebrand sans FVIII	1	
Grosse plaquette activée	3	

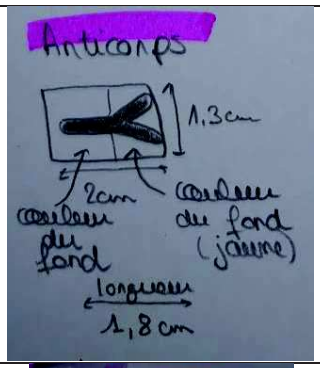
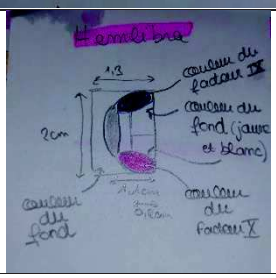
Grosse plaquette activée sans récepteur au Willebrand	2	
Grosse plaquette activée sans récepteur au fibrinogène	2	
Liaisons Willebrand	2	
Liaisons Fibrinogène	2	
Cercle de 0,7cm de diamètre		
Plaquette inactivée	3	
Plaquette inactivée sans granule	3	
Petit facteur Willebrand	14	
Rectangle de 3,7 x 0,5 cm		

Facteur Willebrand activé	2	
Fibrine stabilisée	4	
Rectangle de 1,2 x 0,8 cm		
Plaquette activée	20	
Rectangle de 1 x 0,4 cm		
Liaison Willebrand/Fibrinogène	14	
Rectangle de 2 x 1,3 cm		
Facteur XII	1	
Facteur XII petit	1	
Facteur XI	1	
Facteur XI petit	1	
Facteur XI de substitution	1	

Facteur IX	1	
Facteur IX petit	1	
Facteur IX de substitution	1	
Facteur VIII	1	
Facteur VIII petit	1	
Facteur VIII de substitution	1	
Facteur VIII barré	1	
Facteur X	1	
Facteur X petit	1	

Facteur X de substitution (PPSB)	1	
Facteur VII	1	
Facteur VII petit	1	
Facteur VII de substitution	1	
Facteur V	1	
Facteur V petit	1	
Facteur II	1	
Facteur II petit	1	

Facteur II de substitution (PPSB)	1	
Fibrinogène	1	
Fibrinogène petit	1	
Fibrinogène déformé	1	
Fibrinogène de substitution	1	
Fibrine	1	
Facteur XIII	1	
Facteur XIII petit	1	
Facteur XIII de substitution	1	

Anticorps	1		
Hemlibra	1		

Annexe 4 : Réponse de la commission de qualification des projets de recherche

CHU ROUEN NORMANDIE

Délégation Hospitalo-universitaire à la recherche

Commission d'évaluation scientifique des projets de recherche

CHU de Rouen-Hôpitaux de Rouen ● Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Hôpital Charles Nicolle - 76031 ROUEN Cedex

COMMISSION DE QUALIFICATION DES PROJETS DE RECHERCHE

Membres : Fabienne TAMION, Gilles GARGALA, Marie-Pierre TAVOLACCI, Thierry LEQUERRE, Guillaume SAVOYE, Jeremy BELLIEN

Membres de la DRCI à titre permanent : Julien BLOT, Delphine PICOCHE

Adresse de contact : eleonore.bouyer1@univ-rouen.fr

La Commission de Qualification des Projets de recherche a été saisie d'une demande d'avis pour le projet suivant :

Investigateur principal	PEBRE Laura
Service / Etablissement / Ecole de Formation	Service de pédiatrie – CHU de Rouen
Titre du projet	Elaboration et évaluation d'un outil d'éducation thérapeutique destiné aux patients atteints d'une maladie hémorragique constitutionnelle.
Nom du Directeur de thèse ou de Mémoire (le cas échéant) :	
N° d'enregistrement	571

La Commission de qualification a procédé à l'examen de ce dossier le 19/08/2020 et a émis l'avis final suivant :

Recherche ne rentrant pas dans le champ d'application de la Loi Jardé au titre du Décret n°2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine, partie II.1.c « Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches qui, bien qu'organisées et pratiquées sur des personnes saines ou malades, n'ont pas pour finalités celles mentionnées au I, et qui visent à effectuer toute autre enquête de satisfaction auprès des patients »

Le 19.08.2020

Fabienne TAMION
Présidente de la Commission Evaluation

V2 du 13/09/2019

Bibliographie

AFH. Programme patients/parents ressources. https://afh.asso.fr/je-me-forme/leducation-therapeutique-des-patients/patientsparents-ressources/programme-patients-parents-ressources/, consulté le 15 aout 2020

Antsiferov M. et al, Programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques. Organisation Mondiale de la Santé. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107997/E93849.pdf?sequence=1&isAllowed=y, consulté le 15 août 2020.

Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires. Syndrome de Bernard - Soulier. https://maladies-plaquettes.org/wp-content/uploads/2019/04/Feuillet-_Bernard-Soulier.pdf, consulté le 3 août 2020.

Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires. Thrombasthénie de Glanzmann. https://maladies-plaquettes.org/wp-content/uploads/2019/04/Feuillet_thrombasthenie-de-Glanzmann.pdf, consulté le 3 août 2020.

Choquet S, Maloum K. *Hématologie*. Ellipses. 2007.

Franchini M, Mannucci PM. (2016), *Von Willebrand factor (Vonvendi®): the first recombinant product licensed for the treatment of von Willebrand disease*. Expert Rev Hematol., Vol 9(9):825-30.

Golay A, Giordan A. *Guide d'éducation thérapeutique du patient: l'école de Genève.* Editions Maloine; 2016.

Haute Autorité de Santé, Centre de Référence de la Maladie de Willebrand. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Willebrand. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/maladie_de_willebrand_-_pnds.pdf, consulté le 3 août 2020.

Haute Autorité de Santé, Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Thombasthénie de Glanzmann et pathologies plaquettaires apparentées. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/v5_pnds_texte_court_ea.pdf, consulté le 3 août 2020.

Haute Autorité de Santé, Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hémophilie. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf, consulté le 3 août 2020.

Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence : avis du 11 juillet 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16921_HEMLIBRA_PIC_Ins_Avis2_CT16921.pdf, consulté le 22 avril 2021.

Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence : avis du 2 octobre 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17765_HEMLIBRA_PIC_EI_Avis2_CT17765_EPI653.pdf, consulté le 22 avril 2021.

Haute Autorité de Santé. Education thérapeutique du patient (ETP). https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp, consulté le 15 août 2020.

Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'efficacité et de l'efficience dans les maladies chroniques. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/mc_238_actualisation_litterature_etp_vf.pdf, consulté le 15 août 2020.

Haute Autorité de Santé. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques - Guide méthodologique. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf, consulté le 15 août 2020

Le Doré S, Grinda N, Ferré E, Roussel-Robert V, Frotscher B, Chamouni P, et al. (2021), *The Hemarthrosis-Simulating Knee Model: A Useful Tool for Individualized Education in Patients with Hemophilia (GEFACET Study).* J Blood Med., Vol 12:133-8.

Lebras-Isabet M-N, Beydon N, Chevreul K, Marchand V, Corniou O, Koussou M, et al. (2004) *Outcome evaluation of education in asthmatic children: the Robert-Debré hospital's experience*. Arch Pediatr, Vol. 11(10):1185-90.

Lecimbre E, Gagnayre R, Deccache A, d'Ivernois J-F. (2002), *Le rôle des associations de patients dans le développement de l'éducation thérapeutique en France*. Sante Publique. S.F.S.P, Vol. 14(4):389-401.

Léger S, Allenet B, Pichot O, Figari G, Calop J, Carpentier P, et al. (2004), *Impact of an education program on patient behaviour favoring prevention of drug-related adverse events: a pilot study in patients receiving oral anticoagulants for thromboembolic venous disease*. J Mal Vasc, Vol 29(3):152-8.

Légifrance. Code de la santé publique. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGITEXT000006072665/, consulté le 15 août 2020

Lemonnier F, Bottero J, Vincent I, Ferron C. *Outils d'intervention en éducation pour la santé, critères de qualité: référentiel de bonnes pratiques.* Éd. INPES; 2005.

Marder VJ. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 6th ed.* Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2013.

Mauduit L. *L'éducation thérapeutique du patient*. Dunod; 2014.

MHEMO. L'hémophilie. https://mhemo.fr/les-pathologies/lhemophilie/, consulté le 3 août 2020.

MHEMO. La maladie de Willebrand. https://mhemo.fr/les-pathologies/la-maladie-de-willebrand/, consulté le 3 août 2020.

MHEMO. Les déficits rares en facteurs de la coagulation. https://mhemo.fr/les-pathologies/les-deficits-rares-en-facteurs-de-la-coagulation/, consulté le 3 août 2020.

MHEMO. Les pathologies plaquettaires. https://mhemo.fr/les-pathologies/les-pathologies-plaquettaires/, consulté le 3 août 2020.

Naudin D, Margat A, Rolland G. *Guide de l'éducation thérapeutique du patient: ETP, fiches de soins éducatifs pour les infirmier(e)s*. Elsevier Masson; 2016.

Revillot J-M, Eymard-Simonian C. *Manuel d'éducation thérapeutique du patient: modèles, méthodes, pratiques*. Dunod; 2016.

Ruaulx de la Tribonnière X, Sandrin Berthon B, Lebel P, Dumez V, Gagnayre R. *Pratiquer l'éducation thérapeutique: l'équipe et les patients*. Elsevier Masson; 2016.

Samama M, Conard J. *Physiologie et exploration de l'hémostase*. Doin; 1990.

Samama MM, Émile C. *Hémostase et thrombose*. Bioforma; 2000.

Samama MM, Mauriat F. *Hémorragies et thromboses: du diagnostic aux traitements*. Elsevier Masson ;2004.

Samama MM, Mauriat F. *Hémorragies et thromboses du diagnostic aux traitements 2ème édition*. Elsevier Masson; 2009.

Sampol J, Arnoux D, Boutière B. *Manuel d'hémostase*. Editions scientifiques et médicales Elsevier; 1995.

Simon D, Traynard PY,Bourdillon F, Gagnayre R, Grimaldi A. *Education thérapeutique: prévention et maladies chroniques*. Elsevier Masson; 2013.

Vidal L, Vidal SA. *Vidal 2019: le dictionnaire*. Office de vulgarisation pharmaceutique; 2019.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

PEBRE Laura

Elaboration et évaluation d'un outil d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'une maladie hémorragique constitutionnelle.

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 103 p.

RESUME

Les maladies hémorragiques constitutionnelles sont des maladies qui, comme toutes les maladies chroniques, nécessitent la pratique de l'éducation thérapeutique des patients. Cette éducation est d'autant plus importante de par la rareté de ces pathologies, les rendant "inconnues" de la majorité des soignants. Idéalement, le patient doit donc maîtriser un certain nombre de connaissances sur sa pathologie afin d'améliorer sa qualité de vie et sa prise en charge.

Les cliniciens du CRC-MHC du CHU de Rouen ont exprimé le besoin de disposer d'un outil d'ETP leur permettant d'aborder différentes notions avec leurs patients : la physiologie de l'hémostase, la physiopathologie des différentes maladies hémorragiques constitutionnelles, quelques bases d'analyse biologique ainsi que les mécanismes d'action des traitements disponibles.

Le but de ce travail est donc d'imaginer un outil permettant d'aborder avec le patient et /ou ses proches les différents points cités précédemment, et de le produire à l'échelle industrielle afin de le rendre utilisable au CRC-MHC du CHU de Rouen et dans les autres centres de traitement des maladies hémorragiques constitutionnelles de France.

MOTS CLES : Education thérapeutique du patient – Hémostase – Maladie hémorragique constitutionnelle – Conception – Production

---

JURY

Président : **M. VARIN Rémi, PU-PH**

Membres : **M. CHAMOUNI Pierre, Médecin clinicien en hématologie**

Mme BARBAY Virginie, Médecin biologiste en hématologie

M. LARANT Jean-Christophe, Pharmacien titulaire d'officine

M. GARGALA Gilles, MCU-PH

DATE DE SOUTENANCE : 22 juin 2021