

HÉMOPHILIE : UNE MALADIE EN MARCHÉ

PÉTERS P (1), GOTHOT A (1)

RÉSUMÉ : Depuis un siècle, le traitement de l'hémophilie a considérablement évolué. À ce jour, son principe est toujours de prévenir la survenue d'hémorragies par injections intraveineuses régulières de concentré de facteur VIII ou IX. Il permet d'atteindre une espérance de vie similaire à la population générale. La qualité de vie est en constante amélioration, malgré la contrainte imposée par les modalités et la fréquence des injections. La complication principale reste le développement d'anticorps inhibant les facteurs administrés. Des concentrés de facteurs à action prolongée sont, maintenant, disponibles et permettent, notamment, de limiter la fréquence des injections. Un anticorps monoclonal bispécifique reproduisant l'action du facteur VIII et injectable par voie sous-cutanée est, depuis peu, à la disposition des patients hémophiles A, avec l'avantage d'être efficace même en présence d'inhibiteurs. D'autres produits non substitutifs sont à l'étude offrant des pistes intéressantes. Enfin, la thérapie génique montre des résultats prometteurs, laissant espérer un accès à cette option thérapeutique dans un futur relativement proche. Ces avancées sont cependant un défi pour les laboratoires d'analyse qui doivent adapter leurs techniques de mesure pour assurer un suivi optimal. Le futur est en marche pour l'hémophilie. Le traitement reste coûteux, mais il en vaut le prix.

MOTS-CLÉS : *Hémophilie - Facteur VIII - Facteur IX - Prophylaxie - Thérapie génique*

HEMOPHILIA : A DISEASE ON THE MOVE

SUMMARY : Over the last hundred years, the treatment of hemophilia has evolved considerably. To date, its principle is still to prevent the occurrence of hemorrhages by regular intravenous injections of factor VIII or IX concentrate. It allows to reach a life expectancy similar to the general population. The quality of life is constantly improving despite the constraint imposed by the modality and frequency of injections. The main complication remains the development of antibodies that inhibit the administered factors. Concentrates of long-acting factors are now available allowing to limit for example the frequency of injections. A bispecific monoclonal antibody reproducing the action of factor VIII and injectable subcutaneously has recently become available to hemophilia A patients, with the advantage of being effective even in the presence of inhibitors. Other non-substitute products are being studied offering interesting leads. Finally, gene therapy shows promising results, giving hope for access to this therapeutic option in a relatively near future. These advances are, however, a challenge for clinical laboratories, which must adapt their measurement techniques to ensure optimal monitoring. The future is on its way for hemophilia. Treatment remains expensive but it is worth the price.

KEYWORDS : *Hemophilia - Factor VIII - Factor IX - Prophylaxis - Gene therapy*

INTRODUCTION

La coagulation est un élément essentiel du système circulatoire. L'hémophilie est une pathologie dans laquelle ce mécanisme fait défaut, entraînant une propension aux hémorragies. Elle est causée par un déficit complet ou partiel en facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A (HA) ou en facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B (HB). Il s'agit d'une maladie génétique récessive liée au chromosome X touchant 1 nouveau-né masculin sur 5.000 pour l'HA et 1 sur 30.000 pour l'HB. Chez les femmes portant le trait génétique de l'hémophilie (hétérozygotes), les taux de FVIII ou FIX correspondent, en moyenne, à la moitié de ceux retrouvés dans la population générale. Cependant, on note une forte variabilité en fonction du statut génétique (ex. : hétérozygote composite, homozygote, degré de lyonisation, etc.) avec un impact sur le phénotype hémorragique (1, 2).

La classification reprend trois formes dépendant du taux mesuré de FVIII ou IX. On distingue la forme sévère (FVIII ou IX < 1 %), modérée (1-5 %) et la forme légère (5-40 %). Les formes sévères présentent, classiquement, des hémorragies spontanées dans les articulations ou les muscles. Des saignements spontanés peuvent aussi être rencontrés dans les formes modérées, bien qu'un traumatisme mineur soit le plus souvent à l'origine. Les formes légères saignent rarement spontanément (3).

Les articulations sont les sites les plus fréquemment atteints dans l'hémophilie sévère. Les plus touchées sont les genoux, les coudes et les chevilles. Le plus souvent, des saignements répétés surviennent au sein d'une même articulation. On parle, alors, d'une « articulation cible ». Celle-ci deviendra le siège d'une synovite chronique, pouvant entraîner, à long terme, une arthropathie hémophilique, avec dégradation des surfaces articulaires, déformations, limitation d'amplitude et impotence fonctionnelle (4).

Un événement hémorragique chez un patient hémophile est traité, en priorité, par injection intraveineuse de concentré de FVIII ou FIX. Alors que les patients légers et la plupart des patients modérés reçoivent un traitement à la demande en fonction des complications hémorragiques, ou encore, des actes invasifs éventuels, la

(1) Service d'Hématologie biologique et Immunohématologie, CHU Liège, Belgique.

majorité des patients sévères bénéficient d'une prophylaxie, conformément aux recommandations de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (World Federation of Hemophilia, WFH) (3). Le principe général de ce traitement prophylactique se base sur l'observation que les patients modérés et légers ne présentent pas ou peu d'hémarthrose et développent moins d'arthropathie hémophilique. En majorant le taux basal de facteur au-dessus de 1 %, la réduction des hémarthroses spontanées devient significative (5).

L'évolution thérapeutique depuis le milieu du siècle dernier, et particulièrement de la dernière décennie, est considérable. L'espérance de vie d'un patient hémophile traité selon les recommandations est, actuellement, équivalente à celle d'un homme non atteint, avec une qualité de vie en constante amélioration (6).

Cet article passe en revue ces différentes évolutions, donne un état des lieux de la situation actuelle et livre une vision de l'avenir dans ce domaine.

LE PASSÉ

Au début du XX^{ème} siècle, seule la transfusion de sang total était disponible, avec une efficacité très limitée. La 2^{ème} guerre mondiale a accéléré la préparation de plasma permettant un apport direct de facteurs de coagulation. Dans les années 1960, la technique de cryoprécipitation du plasma frais congelé a permis de concentrer le FVIII. Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard que les premiers concentrés de FVIII lyophilisés d'origine plasmatique feront leur apparition, facilitant l'administration et le stockage du produit. Malheureusement, durant les années 1980, les procédés de contrôle du risque infectieux n'étaient pas optimaux et de nombreux patients hémophiles ont été contaminés par le virus de l'hépatite C et, pour une plus petite proportion, par celui du SIDA.

Durant les années 1990, les progrès en biologie moléculaire ont permis de développer des concentrés de FVIII et FIX recombinants avec, au cours des années 2000, une réduction progressive de l'usage des protéines humaines et animales dans les procédés de fabrication. Le risque infectieux était, alors, théoriquement écarté. La sécurisation des produits plasmatiques s'est aussi drastiquement améliorée, rendant ce risque virtuellement nul (7).

LE PRÉSENT

Actuellement, le traitement reste similaire à celui d'il y a 10 ans. Il s'agit toujours de prévenir la survenue d'hémorragies par injections intraveineuses régulières de concentré de facteur de coagulation.

Au-delà du caractère contraignant des injections sur les plans pratique, logistique, psychologique et social, la complication principale de cette thérapie reste le risque de développement d'inhibiteurs (anticorps anti-FVIII ou IX) pour plus de 30 % des HA et un peu moins de 3 % des HB (1).

LA PHARMACOCINÉTIQUE

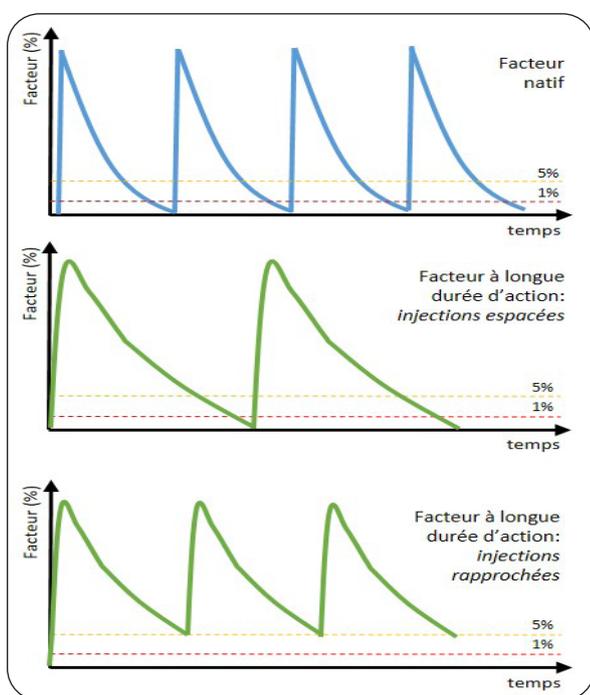
L'application d'études pharmacocinétiques (pK) permet d'individualiser le traitement de chaque patient en fonction de son mode de vie et de ses activités. On peut estimer le taux de facteur résiduel du patient en fonction du délai après la dernière injection (demi-vie terminale) et l'aire sous la courbe de pK nous fournit une notion du niveau de protection apporté par le produit. Le patient peut, ainsi, organiser plus efficacement sa vie et son traitement. L'intégration d'informations à la fois individuelles et d'une population précise de patients permet une approche Bayésienne de la pK, ce qui permet de réduire le nombre de prélèvements nécessaires à l'établissement de la courbe individuelle (1 à 4). Des portails web sont actuellement disponibles pour fournir, en toute sécurité, la puissance de calcul nécessaire à établir les profils pK de chaque patient pour la majorité des concentrés disponibles sur le marché (8).

LES PRODUITS À LONGUE DURÉE D'ACTION

Les injections intraveineuses répétées restent une contrainte importante pour les patients hémophiles avec, en moyenne, 2 à 3 administrations hebdomadaires (demi-vie moyenne de 10-14h pour le FVIII et 18-22h pour le FIX). Ce traitement est lourd sur le plan de l'autonomie, notamment chez les plus jeunes, avec parfois des difficultés d'accès veineux nécessitant la mise en place de dispositifs d'injection implantables.

Les produits à longue durée d'action permettent, par définition, une réduction de la fréquence des injections. Si cette dernière n'est pas modifiée, le taux de facteur résiduel n'en sera que majoré, offrant ainsi une meilleure protection (Figure 1). La demi-vie peut être prolongée par différentes techniques, à savoir la fusion avec le fragment Fc des immunoglobu-

Figure 1. Exemples de profils pharmacocinétiques pour les concentrés conventionnels et à longue durée d'action.



lines, avec l'albumine ou encore via une liaison au polyéthylène glycol (PEG).

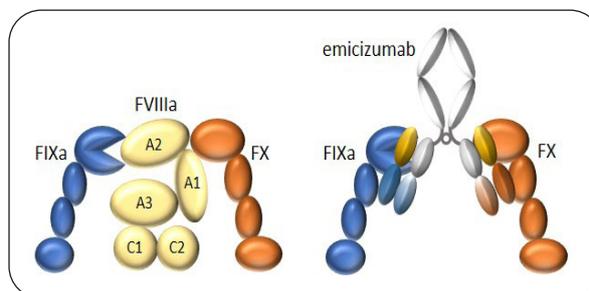
Pour le FVIII, cette prolongation est modeste avec une demi-vie de 1,5 à 1,7 fois celle du facteur natif. Cette limitation s'explique par la demi-vie du facteur de von Willebrand (VWF) qui joue le rôle de transporteur plasmatique pour le FVIII (7). Une étude de phase III est actuellement en cours pour un concentré de FVIII ayant subi 3 modifications (Fc fusion, insertion de polypeptides neutres XTEN, liaison au domaine D'D3 du VWF). Ce produit semble montrer une demi-vie nettement plus favorable (> 40 h) (9).

Quant au FIX, ces différentes techniques permettent une prolongation considérable de sa demi-vie (4 à 5 fois), autorisant de réduire la fréquence des injections à 1 fois par semaine, voire 1 fois tous les 10 à 14 jours (7).

Cependant, la protection n'est pas encore optimale, même si l'objectif de zéro saignement est plus souvent atteint dans les études d'extension en comparaison aux produits classiques et ce, malgré un ajustement personnalisé de la fréquence des injections sur base de la pK (10).

Le risque de développement d'inhibiteurs reste méconnu, notamment parce que les patients enrôlés dans les études cliniques avaient déjà reçu du concentré de facteur par le

Figure 2. Mode d'action de l'anticorps monoclonal bispécifique émicizumab.



passé et étaient à faible risque pour cette complication. L'utilisation de produits à longue durée d'action a débuté il y a 6 ans, les données des études restent incomplètes à ce jour.

Il persiste également des interrogations sur le risque d'accumulation du PEG, même si sa quantité est infime sur le FVIII, par rapport à d'autres produits pégylés. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) n'autorise, dès lors, l'administration de ce type de concentré que chez les patients de plus de 12 ans (7).

AGENTS MIMÉTIQUES

L'émicizumab (Hemlibra®) est un anticorps bi-spécifique, se fixant à la fois au facteur X et au FIX activé (FIXa). Cette liaison permet de «mimer» l'action du FVIII manquant dans la coagulation (Figure 2).

Les deux avantages sont une administration sous-cutanée, et une fréquence d'injection ramenée à une fois par mois après dose de charge. N'étant pas un FVIII à proprement parler, il peut, en outre, être administré chez tous les patients HA sévères, dont ceux présentant un inhibiteur (11). Chez ces derniers, plusieurs événements thrombotiques ont, malheureusement, été rapportés en cas de traitement simultané avec des concentrés de complexe prothrombinique activé (12).

Des précautions particulières doivent être prises au laboratoire dans le cadre de la mesure de l'aPTT et du taux de FVIII résiduel. L'émicizumab entraîne une surestimation de ces mesures avec les techniques habituelles. En outre, l'activité procoagulante de l'émicizumab est insuffisante dans certaines situations cliniques (actes invasifs, chirurgie), ce qui impose, en conséquence, une supplémentation en FVIII (13).

LE FUTUR

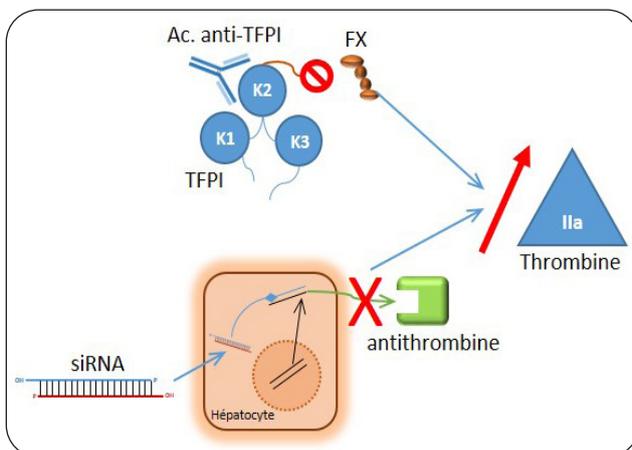
AGENTS AGISSANT SUR LES INHIBITEURS NATURELS DE LA COAGULATION

Le principe est ici de rééquilibrer la balance hémostatique, en inhibant, en partie, l'arsenal anticoagulant *a priori* non déficitaire chez le patient hémophile. La quantité de thrombine générée devrait s'en trouver accrue, empêchant ainsi les saignements (Figure 3) (1).

L'antithrombine (AT) est un inhibiteur naturel de la coagulation inactivant le facteur Xa et la thrombine. Une petite séquence d'ARN interférant (small interfering RNA, siRNA) a été développée et couplée à la N-acétylgalactosamine pour freiner la production d'AT. Administré par voie sous-cutanée et capté directement par le foie, ce siRNA inhibe l'expression de l'ARN messager de l'AT, faisant ainsi baisser la concentration de celle-ci de 80 % (14). Des études de phase III sont en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un de ces siRNA, le fitusiran, chez tous les patients hémophiles (A ou B, avec et sans inhibiteurs du FVIII) à raison d'une injection de 80 mg 1 fois par mois. A ce stade, un épisode de thrombose de sinus veineux cérébral a été rapporté chez un patient traité en parallèle avec un concentré de FVIII (15).

Le «Tissue Factor Pathway Inhibitor» (TFPI) est une glycoprotéine inhibitrice de la coagulation. Il forme un complexe quaternaire avec les facteurs VIIa et Xa, ce qui les rend inactifs. Le

Figure 3. Les anticorps anti-TFPI (concizumab) et le siRNA spécifique de l'ARN messager de l'antithrombine (fitusiran) augmentent la génération de thrombine respectivement en limitant l'inhibition du facteur X et la synthèse d'antithrombine.



concizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le TFPI limitant son action et majorant, en conséquence, la génération de thrombine. Les études précliniques montrent une amélioration dans la formation du caillot *in vitro* chez les patients hémophiles et une réduction des saignements dans un modèle animal. Les études de phase II sont en cours, actuellement, chez les patients avec inhibiteurs. D'autres produits similaires sont également en développement (16).

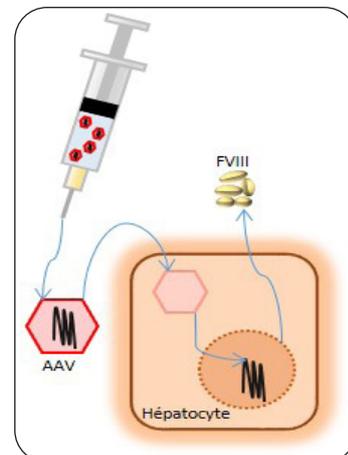
THÉRAPIE GÉNIQUE

La contrainte des traitements actuels, au regard du mode d'administration régulière, contraste avec les possibilités annoncées par la thérapie génique. En une seule injection, il deviendrait possible de permettre l'expression, même partielle, du facteur de coagulation manquant.

Le transfert de gène se fait obligatoirement, ici, via un vecteur viral dont le plus efficace en hémophilie est le AAV (Adeno-Associated Virus). Ce vecteur a un tropisme particulier pour les hépatocytes. Le gène est intégré au noyau de ces cellules, sans être incorporé dans les chromosomes. Celui-ci peut, alors, être exprimé, entraînant la production de FVIII ou IX (Figure 4). Plusieurs sérotypes sont à l'étude. Les AAV5 et AAV8 semblent permettre une expression au long cours du transgène après une seule injection.

Les premières études portent sur le FIX. On a, actuellement, un recul d'une dizaine d'années pour le vecteur AAV8 et un taux de FIX résiduel de 2 à 5 %, avec une réduction des épisodes

Figure 4. Le transgène est intégré dans le noyau de l'hépatocyte via le vecteur AAV. Il n'est pas incorporé aux chromosomes et restaure la synthèse de facteur de coagulation (ex. FVIII).



hémorragiques de 90 %. Une amélioration est encore apportée en introduisant un gène muté du FIX avec gain de fonction (FIX Padua), ce qui génère des taux moyens de 33,7 % (intervalle de confiance à 95 % 14,3-76,8 %) pendant au moins 1 an.

Dans l'hémophilie A, la taille du gène du FVIII est un frein au développement de cette thérapie en raison de la difficulté d'intégrer l'ADNc dans l'AAV. Cela a été rendu possible en supprimant la région codant pour le domaine B du FVIII et en ajoutant un promoteur spécifique pour le foie. Ici aussi, on note une nette réduction des saignements. Dans une étude portant sur 13 patients, le recul moyen est de 2 ans après injection. Les taux de FVIII sont subnormaux pour la majorité et rejoignent un niveau équivalent à l'HA légère, voire modérée, pour une minorité. A noter que ces patients ne sont plus sous prophylaxie (17). Dans ce domaine, d'autres études cliniques sont en cours avec une perspective ambitieuse et prometteuse. Le recul est, bien entendu, trop faible pour l'instant pour pouvoir conclure à la supériorité de ce type de thérapie en comparaison aux traitements classiques (16).

Malheureusement, ceci n'est pas accessible à tous les patients. En effet, 10 à 50 % de la population adulte présente des anticorps contre l'un ou l'autre sérotype du AAV. Pour des raisons évidentes, ces patients n'ont pas été intégrés aux études (18). Les enfants ne sont également pas inclus en raison de l'incertitude sur le maintien de l'expression du transgène dans les hépatocytes en division. De même, chez l'adulte, le turnover des cellules hépatiques de 10 % par an devrait entraîner une chute de cette expression au fil des années (7).

On retrouve aussi une majoration des transaminases après le transfert génique, nécessitant parfois le recours aux corticoïdes. En outre, une certaine quantité du transgène est probablement intégrée dans l'ADN des hépatocytes, entraînant un risque théorique de génotoxicité et de cancer. Il est donc difficile de savoir, à ce stade, si l'expression du transgène sera soutenue dans le temps et quels sont les effets à long terme sur le foie (7).

LE LABORATOIRE

Classiquement, la surveillance thérapeutique des patients hémophiles est réalisée sur base de la mesure du taux de FVIII ou IX. Celle-ci est dérivée de l'aPTT après dilution du plasma du patient dans du plasma déficient dans le facteur

en facteur à mesurer. C'est la méthode chronométrique en une étape (one stage assay, OSA).

Une autre méthode en deux étapes basée sur la génération de facteur Xa, puis la conversion d'un substrat chromogénique synthétique, permet également la mesure des taux de FVIII ou IX. Elle est moins répandue, il s'agit de la méthode chromogénique (chromogenic assay, CA).

Ces tests sont calibrés sur base des facteurs natifs. Les différences structurelles entre ces facteurs et les produits à longue durée d'action entraînent des écarts significatifs de résultats, non seulement entre ces deux méthodes d'analyse, mais également au sein même des OSA en fonction du réactif utilisé. Idéalement, la solution serait d'utiliser le produit administré comme standard de calibration mais leur diversité sur le marché rend la situation difficile à gérer sur le terrain. Le risque d'une sous- ou d'une surestimation du taux de facteur est donc bien réel, avec des conséquences potentiellement néfastes sur le plan thérapeutique. Aucune recommandation n'est actuellement disponible dans ce contexte. Par exemple, pour le FVIII, l'EMA recommande la méthode chromogénique tandis que la Food and Drug Administration (FDA) favorise le OSA.

Les produits non dérivés des facteurs de coagulation posent encore plus de difficultés. L'intérêt de leur dosage n'est pas encore connu. L'émicizumab entraîne une normalisation complète de l'aPTT, même pour des doses infra-thérapeutiques. Le OSA surestime le taux de FVIII. Par contre, le CA donne une bonne évaluation de l'activité coagulante de l'émicizumab. Ceci n'est valable que si des réactifs d'origine humaine sont utilisés. Ceux d'origine bovine sont insensibles à l'émicizumab et autorisés, alors, la mesure du taux réel de FVIII résiduel, nécessaire, par exemple, dans la recherche et le titrage d'un inhibiteur.

Pour le fitusiran et le concizumab, comme les études de phase III sont toujours en cours, aucune donnée ne permet de dire si une surveillance thérapeutique sera nécessaire ni quel test sera utile, le cas échéant.

Les tests de génération de thrombine et la thromboélastométrie sont des techniques de mesure globale de la coagulation qui permettent une évaluation du potentiel hémostatique du patient. Cependant, elles souffrent, non seulement de problèmes d'interférences similaires à celles rencontrées par les tests classiques, mais également d'un manque de standardisation dans ce contexte (19).

Plus que jamais, les informations cliniques sont essentielles à la bonne interprétation du

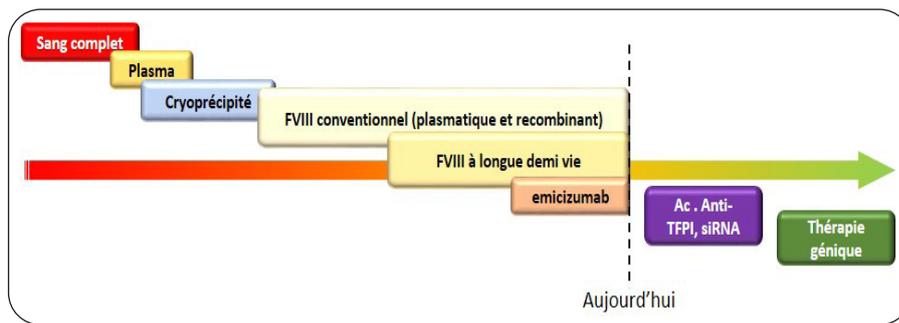


Figure 5. Évolution du traitement de l'hémophilie A au cours du temps.

résultat. Non seulement l'heure de la dernière administration du traitement est importante, mais, maintenant, le type de produit injecté doit absolument être renseigné pour qu'une technique de mesure appropriée soit appliquée. Il est primordial de maintenir une communication étroite entre le prescripteur et le laboratoire.

LE PATIENT

Comme dans une majorité de pathologies, la qualité de vie reste un pivot autour duquel le traitement s'articule.

Les patients hémophiles plus âgés subissent maintenant les conséquences des hémarthroses répétées du passé. Comme leur espérance de vie s'est améliorée, ils rencontrent également les mêmes pathologies que les patients non atteints (cancer, maladies cardiovasculaires, etc.). Leur prise en charge est plus complexe puisqu'il faut tenir compte du risque hémorragique inhérent à leur pathologie. Certaines classes de médicaments, comme les antithrombotiques, peuvent s'avérer difficiles à gérer dans ce contexte (20).

Les plus jeunes bénéficient, en général, d'une prise en charge précoce et présentent nettement moins de manifestations hémorragiques que leurs aînés. Leurs articulations sont mieux préservées et la qualité de vie s'en retrouve améliorée. Leurs activités ne diffèrent pas, pour ainsi dire, de celles des patients non hémophiles du même âge. Tout ceci est possible grâce à une prophylaxie qui reste contraignante. L'adhérence thérapeutique peut s'en ressentir, notamment à l'adolescence, entraînant des conséquences néfastes sur le plan physique à long terme (21).

Si les concentrés de facteur restent le standard, les nouveaux traitements apportent un espoir aux patients en leur simplifiant la vie tout en les protégeant efficacement. Le choix thérapeutique dépend, cependant, des besoins et des préférences du patient, tout en tenant compte de

ses capacités à gérer le traitement. L'approche multidisciplinaire est essentielle pour déterminer, avec lui, la prise en charge adéquate (22).

Le rapport bénéfice/risque à long terme de ces avancées est encore inconnu. Le risque de développement d'inhibiteur des produits à longue durée d'action est incertain. Le risque thrombotique des thérapies non substitutives est mal défini (notamment chez les patients plus à risque sur le plan cardiovasculaire). Les actes invasifs demandent des niveaux de facteur que certains produits ne peuvent pas fournir. Enfin, la sécurité de la thérapie génique au long cours n'est pas connue (1).

CONCLUSION

Le traitement de l'hémophilie est en marche. Si les concentrés classiques de facteur VIII et IX permettent déjà, depuis des années, une réduction drastique des événements hémorragiques, les nouveaux produits et les nouvelles techniques semblent apporter un bénéfice en termes de modalité d'administration et de qualité de vie. Ils laissent même envisager une supériorité en ce qui concerne la réduction des saignements. Certaines molécules permettent de s'affranchir des inhibiteurs (Figure 5).

La charge économique de cette pathologie est importante sur base des coûts directs au regard du prix du traitement, des visites, des examens et des hospitalisations. Par ailleurs, les coûts indirects doivent, également, être pris en compte comme l'absentéisme et la non-productivité. Tout cela doit être mis en balance, en intégrant aussi des paramètres non économiquement quantifiables tels que la douleur ou encore l'impact psychologique personnel et familial (23).

On estime que 70 % des patients à travers le monde n'ont pas accès à un traitement adéquat, soit parce qu'il n'est pas disponible, soit parce qu'il n'est pas financièrement abordable. Dans

ces conditions, l'espérance de vie retrouve alors les niveaux de celle des patients du début du siècle dernier dans les pays d'Europe de l'Ouest. Des programmes d'aide sont en place, notamment grâce à la WFH, pour apporter des traitements aux patients les plus démunis (7, 24).

L'évolution thérapeutique doit s'intégrer dans ce tableau pour permettre au patient hémophile de vivre une vie normale, en jouant un rôle actif dans la société qui l'entoure. Les enjeux pharmacologiques et économiques sont de taille, mais ces avancées valent la peine d'être considérées pour mener cette maladie royale vers la révolution.

BIBLIOGRAPHIE

- Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2018;**17**:493-508.
- Raso S, Lambert C, Boban A, et al. Can we compare haemophilia carriers with clotting factor deficiency to male patients with mild haemophilia? *Haemophilia* 2020;**26**:117-21
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;**19**:e1-47.
- Maclean RM, Makris M. Hemophilia A and B. *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Third edition éd. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ:John Wiley & Sons Inc;2017.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;**357**:535-44.
- Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013;**27**:179-84.
- Mannucci PM. Hemophilia therapy : the future has begun. *Haematologica* 2020;**105**:545-53.
- Iorio A, Edginton AN, Blanchette V, et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;**2**:535-48.
- A Phase 3, Open-label Interventional study of an intravenous recombinant coagulation factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein, BIVV001. Patients with severe hemophilia A (XTEND-1). Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04161495>. Dernière consultation le 2 avril 2020.
- Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, et al. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus* 2019;**17**:479-86.
- Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Efficacy of emicizumab for the treatment of haemophilia A : a narrative review. *Blood Transfus* 2019;**17**:223-8.
- Makris M, Iorio A, Lenting PJ. Efficacy of emicizumab and thrombosis: The story so far. *J Thromb Haemost* 2019;**17**:1269-72.
- Susen S, Gruel Y, Godier A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®) : proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia* 2019;**25**:731-7.
- Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of anti-thrombin in hemophilia A or B with RNA Therapy. *N Engl J Med* 2017;**377**:819-28.
- Alnylam Suspends Fitusiran Dosing due to Thrombotic Event in Phase 2 open-label extension study. Hemophilia World News. [En ligne]. [cité le 5 mars 2020].
- Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. *Blood* 2019;**133**:399-406.
- Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med* 2020;**382**:29-40.
- Vandamme C, Adjali O, Mingozzi F. Unraveling the complex story of immune responses to aav vectors trial after trial. *Hum Gene Ther* 2017;**28**:1061-74.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem* 2019;**65**:254-62.
- Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol* 2019;**184**:712-20.
- Lee Mortensen G, Strand AM, Almén L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: A qualitative review. *Haemophilia* 2018;**24**:862-72.
- Khair K. Compliance, concordance and adherence : what are we talking about? *Haemophilia* 2014;**20**:601-3.
- Chen SL. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care* 2016;**22**:s126-133.
- World Federation of Hemophilia. WFH humanitarian aid program. Disponible: <https://www.wfh.org/en/wfh-humanitarian-aid-program>. Dernière consultation le 12 mars 2020.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr P. Péters, Service d'Hématologie biologique et Immunohématologie, CHU Liège, Belgique.
Email : pierre.peters@chuliege.be