

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2004

N°001

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

par

Marie-Sophie SCHMIDLIN-RICHARD
née le 1er juin 1976 à Bordeaux

Présentée et soutenue publiquement le 15 janvier 2004

Titre de la thèse

**Prise en charge de l'Hémophile A en 2003.
Quelle place pour le médecin généraliste ?
Résultats d'une enquête auprès de médecins généralistes
dans les Pays de la Loire**

Président : Monsieur le Professeur G. POTEL

Directeur de thèse : Madame le Docteur E. FRESSINAUD

Table des matières

Introduction	10
A – Rappels sur l’hémophilie A	12
I – Diagnostic	13
1-1 Diagnostic clinique	13
1-1-1 Les hémorragies extériorisées	13
1-1-2 L’hémarthrose	14
1-1-3 Les hématomes	14
1-2 Diagnostic biologique	15
1-3 Diagnostic différentiel	17
II - Rappel génétique	18
2-1 Généralités	18
2-2 Bases moléculaires	19
2-3 Conseil génétique	23
III – Traitement	27
3-1 Traitement local	27
3-2 Traitement substitutif	28
3-2-1 En pratique	28
3-2-2 Règles de prescription	29
3-3 Traitement prophylactique	30
3-4 Prévention	31
3-4-1 Mesures générales	31
3-4-2 La kinésithérapie	32
3-4-3 Apprentissage de l’auto traitement	33
3-5 L’avenir	33
3-5-1 Intérêts et difficultés de la thérapie génique chez l’hémophile	34

3-5-2 Précisions sur la thérapie génique	34
3-5-3 Les essais actuels	35
IV – Complications	36
4-1 Complications liées à l'hémophilie	36
4-1-1 L'arthropathie arthrosique	36
4-1-2 La douleur	39
4-1-3 La souffrance familiale	39
4-2 Complications liées au traitement	40
4-2-1 Les allergies	40
4-2-2 Les infections	40
4-2-3 L'alloimmunisation	42
V – Organisation des soins	
5-1 Organisation nationale	43
5-2 Organisation sur le terrain	44
B – L'enquête	46
I - Méthode de l'enquête	47
II – Résultats de l'enquête	47
2-1 L'activité des médecins interrogés	47
2-2 La prise en charge	49
- des vaccinations	49
- la prescription d'anti-inflammatoires	50
- des hémarthroses	52
- des hématomes	52
- des traumatismes importants	53
- des hémorragies extériorisées	54
- la lecture du carnet de l'hémophile	54
2-3 Relations avec les autres professionnels de santé	55
2-4 La vie sociale des hémophiles	58

2-5 Formation et prise en charge	62
C- Discussion sur les résultats de l'enquête	68
I - Limites de l'enquête	69
1-1 Faible taille de l'échantillon	69
1-2 Hétérogénéité de la population hémophile étudiée	69
1-3 Interrogation sur les pratiques	70
II - Apports de cette enquête	70
2-1 Informations concernant l'activité	70
2-2 Informations concernant la prise en charge	71
2-2-1 Nombres de visites	71
2-2-2 Vaccinations	71
2-2-3 Prescriptions d'anti-inflammatoires	72
2-2-4 Appels pour hémarthrose, hématome, traumatisme important et hémorragie extériorisée	73
2-2-5 Lecture du carnet de l'hémophile	74
2-3 Informations sur les relations avec les autres professionnels de santé	74
2-4 Informations sur la vie sociale des hémophiles	76
2-5 Informations sur la formation et le recours au CRTH	78
2-5-1 Formation	78
2-5-2 Connaissances	79
2-5-3 Raisons du recours au CRTH	79
2-5-4 Motifs de recours au CRTH	80
III – Propositions	81
Conclusion	83
Bibliographie	85
Annexe	94
Serment	98

Introduction

Déjà évoquée dans le Talmud, l'hémophilie est une affection hémorragique héréditaire liée à un déficit qualitatif ou quantitatif d'un facteur de coagulation : le facteur VIII pour l'hémophilie A (1). Dans la circulation sanguine celui-ci est associé par une liaison non covalente au facteur Willebrand qui le protège d'une protéolyse rapide. Il est essentiellement synthésé par les hépatocytes, mais les cellules du rein, du placenta et des organes lymphoïdes peuvent aussi le sécréter. L'hémophilie A représente 80% à 85% des patients atteints de cette pathologie, les autres patients représentant l'hémophilie B avec un déficit en facteur IX.

Cette maladie est une affection rare : un bébé pour 10 000 naissances naît hémophile soit un garçon sur 5 000. En France sont recensés 4 000 à 5 000 hémophiles, avec 40 à 50 naissances chaque année. Du fait de l'amélioration des thérapeutiques l'espérance de vie augmente : elle était de 11 ans à la fin du XIX^e siècle, à 25 ans entre 1921 et 1960, pour être actuellement à plus de 60 ans.

Malgré le drame du sang contaminé à partir du début des années 1980, l'évolution de la prise en charge a été remarquable, puisque l'on est passé en 60 ans de la transfusion de sang complet à la perfusion de concentrés de facteur anti-hémophilique de mieux en mieux purifiés, et les premiers essais de thérapie génique sont déjà en cours chez l'homme.

Bien que l'hémophilie A soit une maladie rare (la grande majorité des médecins ne soignera jamais d'hémophile), il est intéressant à l'aube d'une nouvelle ère thérapeutique, de faire le point sur les connaissances actuelles concernant cette pathologie, de savoir comment et pourquoi les médecins généralistes s'impliquent ou non dans la prise en charge de ces patients, quelles en sont les limites et enfin quelles solutions peuvent être apportées pour optimiser celle-ci.

A- Rappels sur l'hémophilie A

I – Diagnostic

1-1 Diagnostic clinique

Le degré de sévérité de l'hémophilie se définit en fonction du taux de facteur anti-hémophilique (1) :

- taux inférieur à 1% (ou 2 % selon les équipes) : hémophilie sévère qui représente selon les séries 20 à 50% des hémophiles connus. Le diagnostic est alors souvent fait dès la première année de vie, lors de l'apprentissage de la marche, devant la constatation d'hémarthroses, d'hématomes musculaires. Les cas les plus graves d'hémorragie néo-natale sont rares, secondaires à des manœuvres obstétricales.

- taux entre 1 et 5 % : hémophilie modérée, environ 10% des hémophiles.

- taux supérieur à 5 % : hémophilie mineure ou fruste. Dans ce cas là, comme parfois dans le précédent, le diagnostic est souvent fait tardivement, généralement lors d'un bilan préopératoire.

1-1-1 Les hémorragies extériorisées

Les hémorragies extériorisées ont souvent lieu au niveau de la bouche, par morsure de langue, avulsion de dent de lait et aussi lors d'épistaxis. Celles-ci peuvent aboutir à des anémies si le saignement est postérieur et à minima sur de longues périodes.

Les hématuries, fréquentes, plus inquiétantes que graves, doivent faire systématiquement rechercher une infection. Elles ont surtout lieu lors de la puberté (2), elles sont surtout d'origine rénale souvent spontanées ou secondaires à une glomérulonéphrite ou à des lithiases. En général, la fonction rénale reste normale.

La présence de sang dans les selles, une hématomèse ou du melæna, doit entraîner des explorations à la recherche d'une lésion digestive surtout en cas de prise d'anti-inflammatoires.

Les petites plaies se soignent bien par une compression manuelle prolongée ; si des points de suture sont nécessaires, il faut alors corriger le trouble de facteur de coagulation ou utiliser la desmopressine pour les hémophiles modérés répondeurs.

1-1-2 L'hémarthrose

L'hémarthrose, principal mode de découverte de l'hémophile sévère le plus souvent à l'âge de la marche (3), est une hémorragie intra articulaire au niveau de la synoviale, conséquence d'un traumatisme, d'un effort ou parfois spontanément, inondant la cavité articulaire.

Cliniquement, l'épisode débute par un picotement associé à une sensation de chaleur puis l'articulation se met à gonfler progressivement, aboutissant à une douleur intense. Celle-ci est retrouvée à l'examen tant spontanément qu'à la palpation et à la mobilisation. Le membre se met en flexion comme attitude antalgique, les amplitudes articulaires sont limitées du fait de la douleur, ce qui constitue un élément de surveillance de l'amélioration clinique. La mesure du diamètre de l'articulation par un mètre ruban est aussi un moyen simple pour surveiller l'évolution. Actuellement, il est rare d'avoir un tableau clinique si complet, grâce à l'autotraitement précoce et à la prophylaxie.

Les principales localisations sont les coudes, les genoux, les chevilles, et plus rarement les épaules et les hanches, auquel cas, il existe un risque d'ostéonécrose de la tête fémorale. Une hospitalisation est souvent nécessaire pour une ponction évacuatrice au bloc opératoire sous perfusion de facteur anti-hémophilique associée à une immobilisation (3). La répétition de ces épanchements occasionne des lésions articulaires qui aboutissent à l'arthropathie hémophilique. Il est primordial de traiter dès l'apparition des premiers signes avant la constitution de l'épanchement pour préserver l'articulation grâce au traitement à domicile.

1-1-3 Les hématomes

Les hématomes peuvent être redoutables chez l'hémophile, qu'ils fassent suite à un traumatisme, une torsion ou à une injection intramusculaire (contre indiquée formellement).

Si l'hématome est intramusculaire, le danger varie en fonction de la taille de la gaine :

- si celle-ci est grande, comme au niveau de la cuisse, des muscles fessiers ou abdominaux, l'anémie et la compression nerveuse sont à craindre et à rechercher.

- s'il s'agit de petites gaines, comme au niveau de la face antérieure des bras, de la paume de la main ou des mollets, il y a un risque important de compression vasculo-nerveuse

avec apparition secondaire de rétractions musculaires à type de griffe au niveau de la main ou de rétraction du tendon d'Achille au niveau des membres inférieurs avec pied en équin.

Le diagnostic est difficile quand l'hématome est situé dans l'espace rétro péritonéal, la douleur est alors diffuse dans tout l'abdomen, ou alors quand il intéresse le psoas, la douleur se situe au niveau du pli inguinal avec une attitude antalgique de la hanche en flexion et rotation interne. A droite, cela peut donner un tableau pseudo appendiculaire, surtout lorsqu'il existe une polynucléose associée (3). Il faut alors réaliser une échographie abdominale en urgence car en l'absence de traitement, le nerf crural risque d'être comprimé.

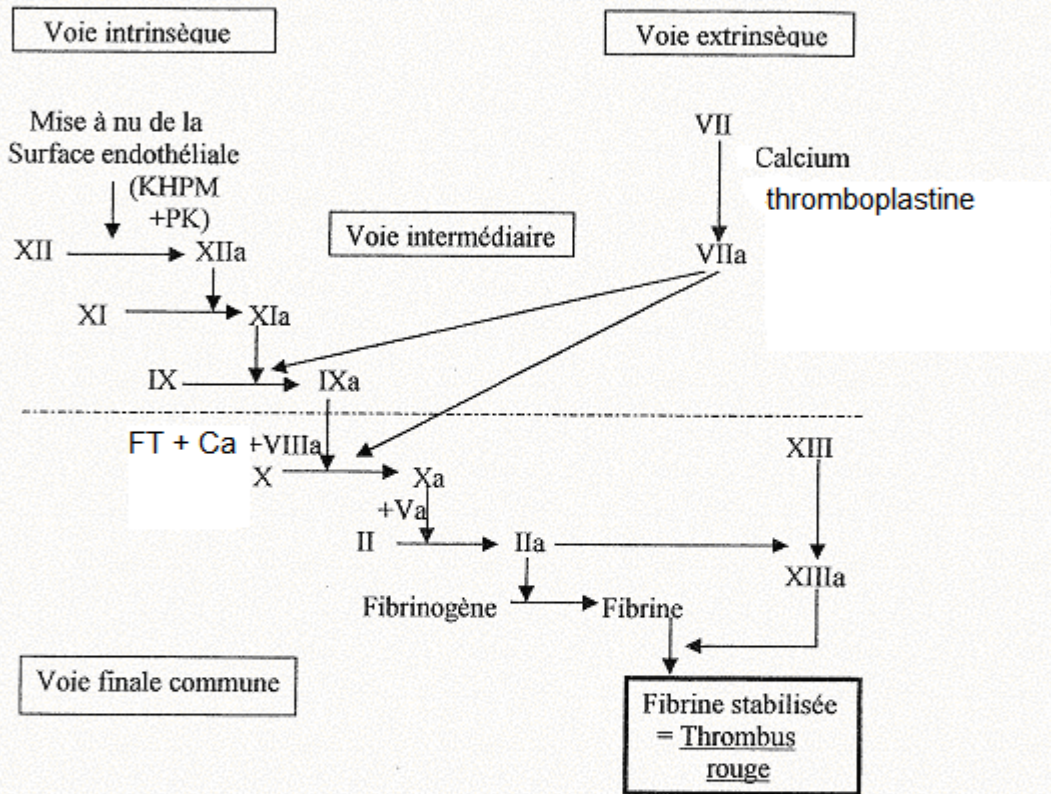
Quand l'hématome concerne le plancher de la bouche ou le pharynx, le risque d'asphyxie est important ; une injection de facteur anti-hémophilique devrait être instaurée systématiquement en cas de blessure au niveau de la gorge et de la langue pour éviter une obstruction des voies respiratoires, ou en cas de saignement au cours d'une angine.

Tout traumatisme crânien doit faire craindre un saignement au niveau du système nerveux central ; il faut donc réaliser une surveillance rapprochée (toutes les 3 heures) pendant 24h, après injection de facteur anti-hémophilique, réaliser un scanner et informer la famille des signes qui doivent faire consulter en urgences. Un nouvel examen neurologique est de toutes façons nécessaire 24h après. Cependant, le contexte traumatique n'est pas toujours retrouvé, c'est pourquoi toutes céphalées persistantes, vomissements anormaux, somnolence, troubles de la vision, troubles de l'équilibre ou convulsions, doivent faire suspecter une hémorragie jusqu'à preuve du contraire. Les hématomes rétro orbitaires exposent au risque de cécité par compression du nerf optique.

1-2 Diagnostic biologique (1)

Dans l'hémophilie, le sang ne coule ni plus vite, ni plus fort, mais plus longtemps. En effet, l'absence de facteur VIII empêche ou retarde la formation du caillot de fibrine issu normalement de la cascade de la coagulation (cf. figure1), la voie intrinsèque n'est plus active, cependant l'hémostase primaire par les plaquettes se fait normalement, permettant la formation du clou plaquettaire. Il est intéressant de noter que le mécanisme de la coagulation décrit depuis de nombreuses années selon la voie endogène et la voie exogène est utile in vitro pour interpréter les bilans mais la réalité in vivo selon Hoffman (4) serait différente pour aboutir à la formation de thrombine.

LA COAGULATION



Légende : a= facteur activé
 FT= facteur tissulaire
 Ca= calcium

Figure 1

Le dépistage de l'hémophilie se fait donc par la mesure du Temps de Céphaline Activé (TCA) qui est allongé alors que le Temps de Prothrombine (TP) est normal. L'allongement du TCA est au prorata du déficit.

Il faut ensuite explorer cet allongement isolé du TCA, d'une part en réalisant un test de correction par l'apport de plasma normal avec et sans incubation, d'autre part en faisant un dosage spécifique des facteurs de coagulation de la voie endogène.

Le test de correction permet théoriquement de préciser si l'allongement du TCA est lié à un anticoagulant circulant (Acc) de type anti-prothrombinase, à un anticoagulant circulant à type d'inhibiteur de la coagulation ou à un déficit en facteur.

Apport de plasma	Déficit en facteur	Acc de type anti-facteur	Acc de type anti-prothrombinase
Sans incubation	correction	correction	Pas de correction
Avec incubation	correction	Pas de correction	Pas de correction

Le dosage des facteurs de la voie endogène est ensuite réalisé : il objective un déficit en facteur VIII coagulant (inférieur à 50%), avec des facteurs IX, XII, XI, prékallitréine et kininogène de haut poids moléculaire, normaux. Il permet de définir le degré de sévérité de l'hémophilie. Le dosage du facteur VIII antigène dans les laboratoires spécialisés permet de reconnaître les hémophiles CRM (Cross Reacting Material) positifs ou négatifs, permettant de distinguer les anomalies quantitatives ou qualitatives de facteur VIII.

Le temps de saignement et la numération des plaquettes sont dans les limites de la normale (hémostase primaire), ainsi que le TP (voie extrinsèque), et le dosage du facteur Willebrand. Le diagnostic génétique sera détaillé plus loin.

1-3 Diagnostic différentiel

Le premier diagnostic différentiel de l'hémophilie A est l'hémophilie B, semblable cliniquement. Seul le dosage des facteurs permet de montrer le déficit en facteur IX au lieu du facteur VIII.

Devant un TCA allongé et des signes hémorragiques, la pathologie la plus fréquente avec l'hémophilie est la maladie de Willebrand. Pour cette maladie, il existe cliniquement peu d'hémarthroses, mais les épistaxis et les hémorragies cutanéomuqueuses sont plus

fréquentes. En effet le facteur Willebrand est essentiel à l'interaction des plaquettes avec la paroi vasculaire lors de l'hémostase primaire. On retrouve donc biologiquement un temps de saignement allongé, mais aussi un TCA allongé car le facteur Willebrand transporte le facteur VIII. Ainsi, un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur Willebrand entraîne un déficit secondaire en facteur VIII. Des dosages de facteur Willebrand activité et antigène sont réalisés pour typer la maladie. Cette pathologie est transmise le plus souvent sur un mode autosomique dominant, elle atteint donc autant les filles que les garçons. Il existe un cas particulier de maladie de Willebrand, le type 2N, qui simule une hémophilie A. En effet, la mutation du gène du facteur Willebrand intervient au niveau du site de liaison du facteur Willebrand au facteur VIII. Ce défaut de liaison entraîne une diminution importante du facteur VIII dans la circulation pouvant induire un diagnostic erroné d'hémophilie A (1).

Une pathologie plus rare est le déficit en facteur XI, mais le diagnostic différentiel se fait aisément.

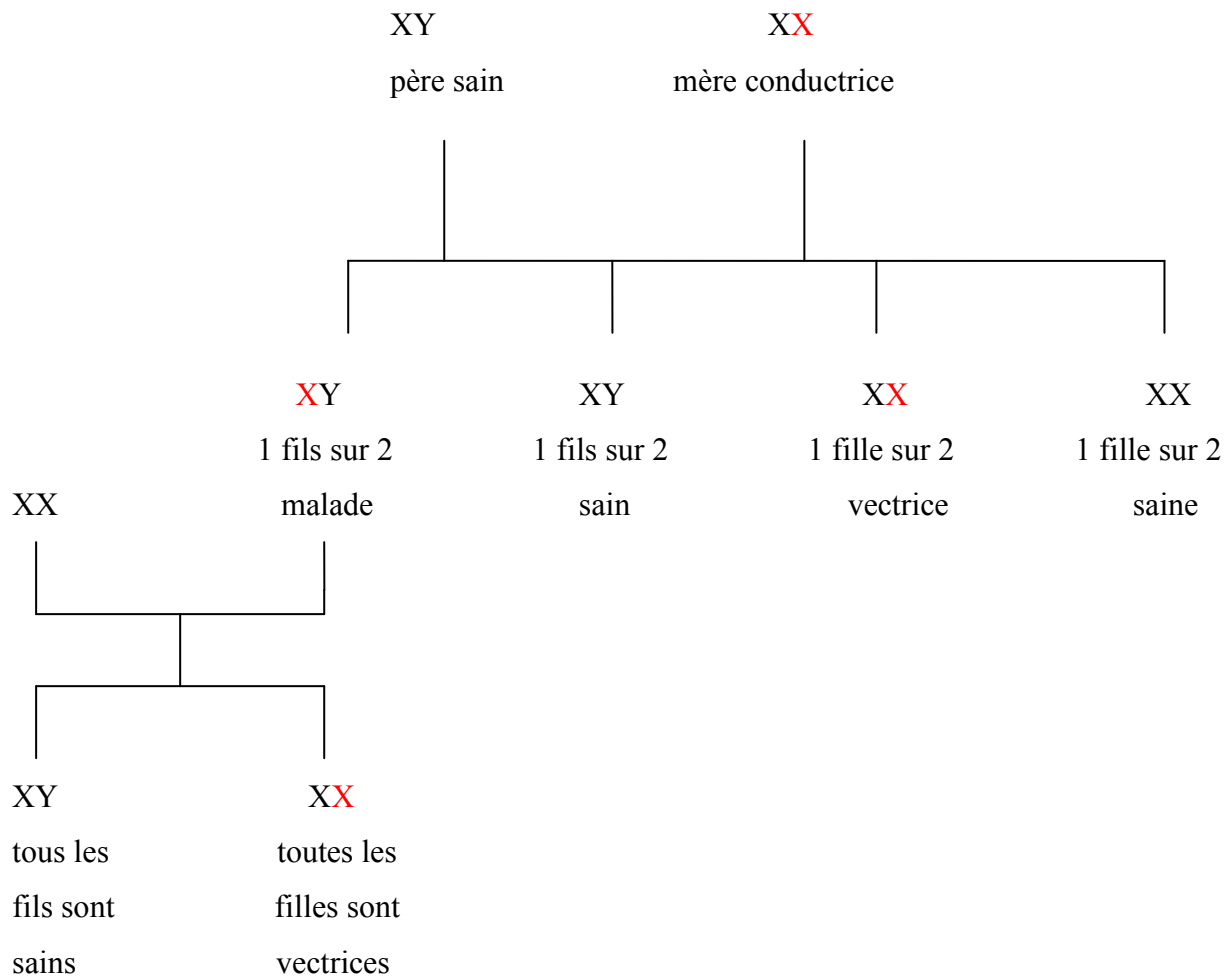
Enfin, dans des cas particuliers, des auto-anticorps anti-facteur VIII ou IX peuvent apparaître dans le post-partum, chez les sujets âgés ou chez les patients porteurs de néoplasie ou de lymphome ; on parle alors d'hémophilie acquise.

Devant un TCA allongé mais en l'absence de signes hémorragiques, d'autres diagnostics doivent être évoqués, le déficit en facteur XII et l'anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase. Là encore le diagnostic différentiel est rapidement réalisé

II – Rappel génétique

2-1 Généralités

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive, liée à l'X : le gène du facteur VIII est porté par le gonosome X. Ainsi les garçons sont atteints (un seul chromosome X) et les femmes sont conductrices, appelées aussi vectrices ou transmettrices: l'anomalie du gène défectueux est compensée par le gène sain mais est transmise à la descendance. La sévérité de la maladie est identique chez les hommes atteints dans une même famille et ne se modifie pas au cours du temps. A noter que la mutation survient de novo dans au moins 30 % des cas, il n'y a donc pas de cas index dans la famille. Du fait du caractère récessif de cette maladie, il faut parfois rechercher loin dans les antécédents familiaux pour retrouver un homme malade.

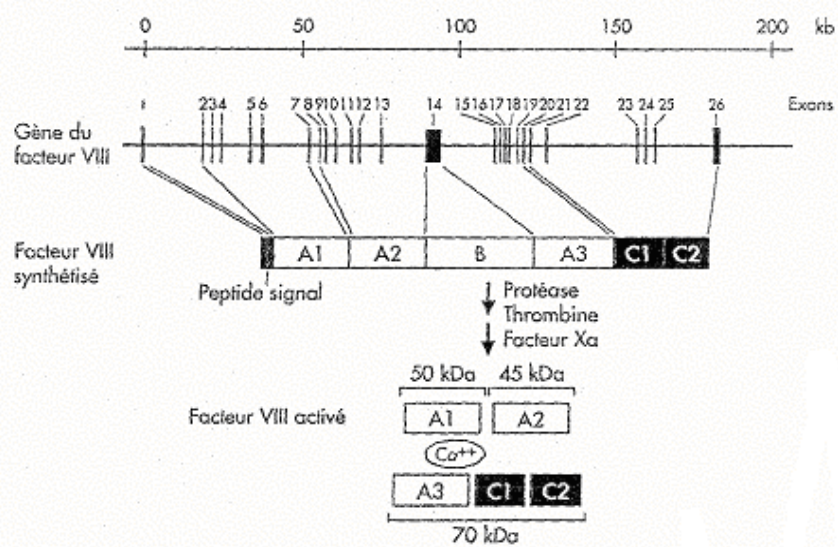


Il existe cependant des femmes hémophiles (5):

- syndrome de Turner
- inactivation pendant l'embryogenèse du X portant l'allèle normal chez une conductrice hétérozygote par lyonisation extrême
- isodomie maternelle à condition que l'X du spermatozoïde ait été éliminé
- mère porteuse et père malade ce qui aboutit à un statut homozygote.

2-2 Bases moléculaires (5, 6)

Le gène du facteur VIII, isolé en 1984, est situé en Xq28, c'est-à-dire sur la partie distale du bras long du chromosome X. Il couvre 186 kb d'ADN sur 26 exons. Ce gène code pour une protéine de 2351 acides aminés : le facteur VIII sera actif après action de la thrombine (figure 2).



Le facteur VIII : du gène à la protéine.

Figure 2
extraite de l'article 5

Ce ne sont pas une, mais de multiples anomalies au niveau de ce gène, qui sont à l'origine de l'hémophilie A :

- Les mutations ponctuelles sont les plus courantes (90%) dans les hémophilies modérées ; il s'agit alors souvent de mutations faux-sens. Elles sont retrouvées dans seulement 45 % des hémophilies sévères, qui sont alors des mutations non-sens. Parfois les mutations non-sens et faux-sens sont associées. L'apparition d'inhibiteurs survient le plus souvent au cours des formes sévères mais est décrite dans quelques formes modérées secondaires à des mutations faux-sens.

- Les délétions à l'origine de la formation d'un codon stop représentent 5% des hémophilies sévères.

- Enfin l'anomalie la plus fréquente des hémophilies sévères (45 à 50%) est la micro inversion du segment télomérique. Celle-ci s'effectue au niveau d'une séquence homologue située d'une part dans l'intron 22 et de l'autre en amont du gène, côté télomérique, ce qui entraîne un appariement pathologique intra chromosomique au cours de la méiose. La transcription se fait alors dans le sens opposé, ce qui aboutit à une chimère des exons 1 à 22, à l'absence d'épissage des exons 22 et 23 et à de nouvelles séquences. On obtient alors une protéine inactive, car tronquée des exons 1 à 22 (figure 3). Plus récemment, l'inversion de l'intron 1 a été mise en évidence et représenterait 5% des hémophilies sévères.

Presque toutes les mères d'hémophiles présentant une inversion, sont vectrices de celle-ci, mais il existe de rares cas de novo.

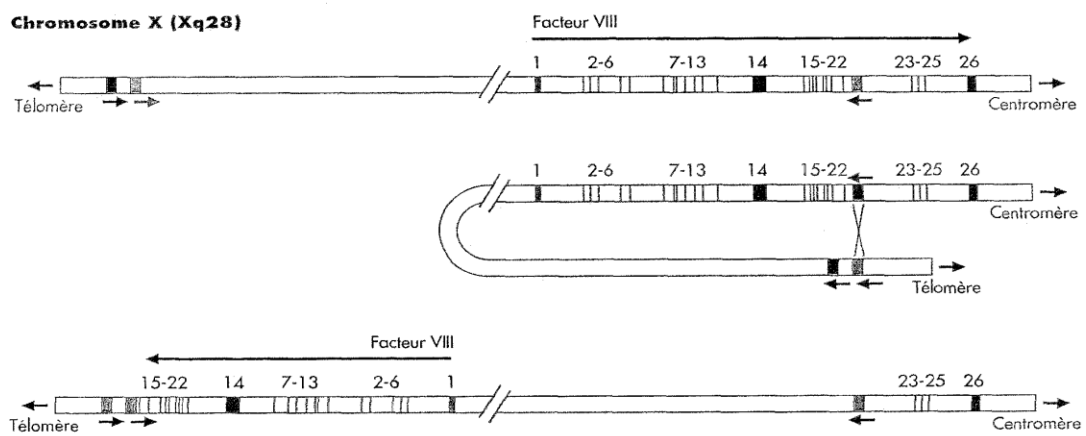


Figure 3 :
extraite de l'article 5
La micro-inversion 22

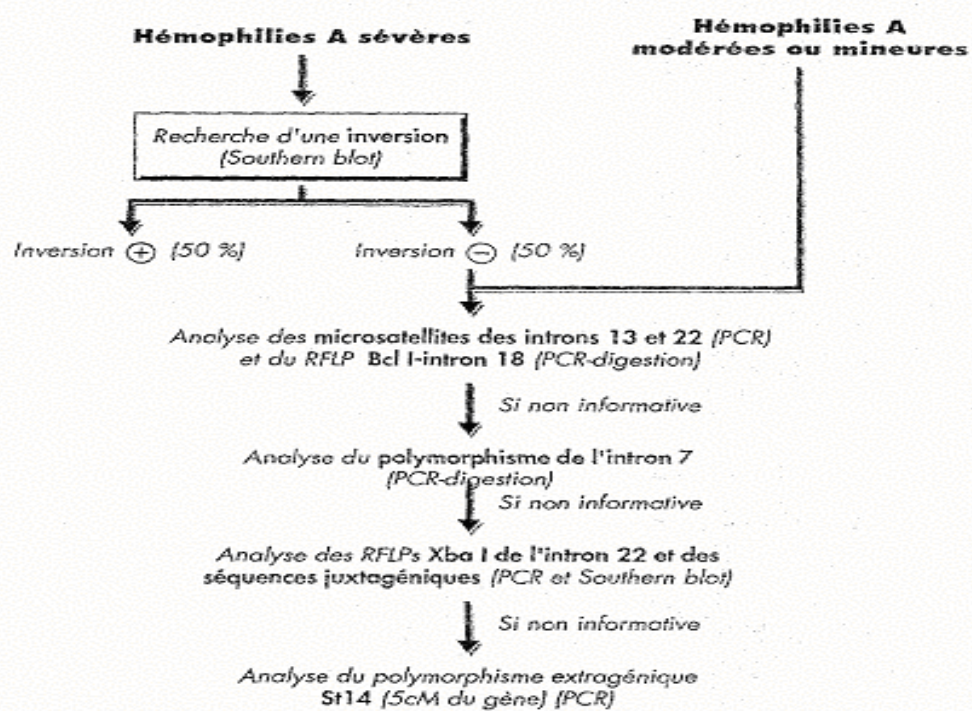
2-3 Conseil génétique

Le conseil génétique repose sur trois éléments importants : la détection des vectrices, l'enquête familiale, et le diagnostic prénatal. La détection des vectrices comme le diagnostic prénatal est facilité par la connaissance préalable de l'anomalie au sein de la famille.

La détection des conductrices (5) s'effectue par la recherche d'un déficit en facteur VIII et la recherche de l'anomalie génétique. La détermination du facteur VIII couplé au dosage immunologique du facteur Willebrand (VWF : Ag) est réalisée en dehors de toute grossesse, de contraception, d'infection, de traumatismes, d'effort violent ou d'inflammation. Dans ces cas, un deuxième contrôle sera réalisé pour connaître le taux le plus bas. Le dosage seul du facteur VIII ne suffit pas car son taux dépend du taux du facteur Willebrand. Il a été démontré que 80% des femmes vectrices ont un facteur VIII bas et/ou un rapport F VIII/VWF:Ag inférieur à 0,7. Un tiers des conductrices a un taux de facteur VIII inférieur à 40% et 10% ont un taux inférieur à 35% nécessitant une prise en charge spécifique au même titre qu'une hémophilie mineure. Alors que le taux de facteur VIII est constant chez les hémophiles d'une même famille, celui des vectrices est très variable et n'est pas corrélé à la sévérité de l'hémophilie dans la famille. Un taux de facteur VIII normal ne permet pas d'exclure un statut de vectrice.

Parallèlement, une recherche de l'anomalie moléculaire est réalisée chez les vectrices potentielles, facilitée si celle-ci est connue dans la famille (cf. figure 4). D'abord la recherche de l'inversion au niveau de l'intron 22 permet de faire le diagnostic de 50% des hémophilies sévères puis pour les autres des analyses par polymorphismes intragéniques sont réalisées (7). L'analyse génotypique ne peut se faire qu'avec le consentement éclairé de la personne, chez une femme majeure, sauf si une notion « de bénéfice pour la personne » est prouvée.

A noter que certaines femmes sont vectrices obligatoires : les filles d'hémophiles, les sœurs d'hémophiles avec un fils hémophile, les mères de deux ou plusieurs hémophiles. D'autres sont vectrices possibles : les filles de conductrices obligatoires ou les sœurs d'hémophiles, toute femme de la famille maternelle d'un hémophile.



Stratégie de l'étude moléculaire familiale de l'hémophilie A.

Figure 4

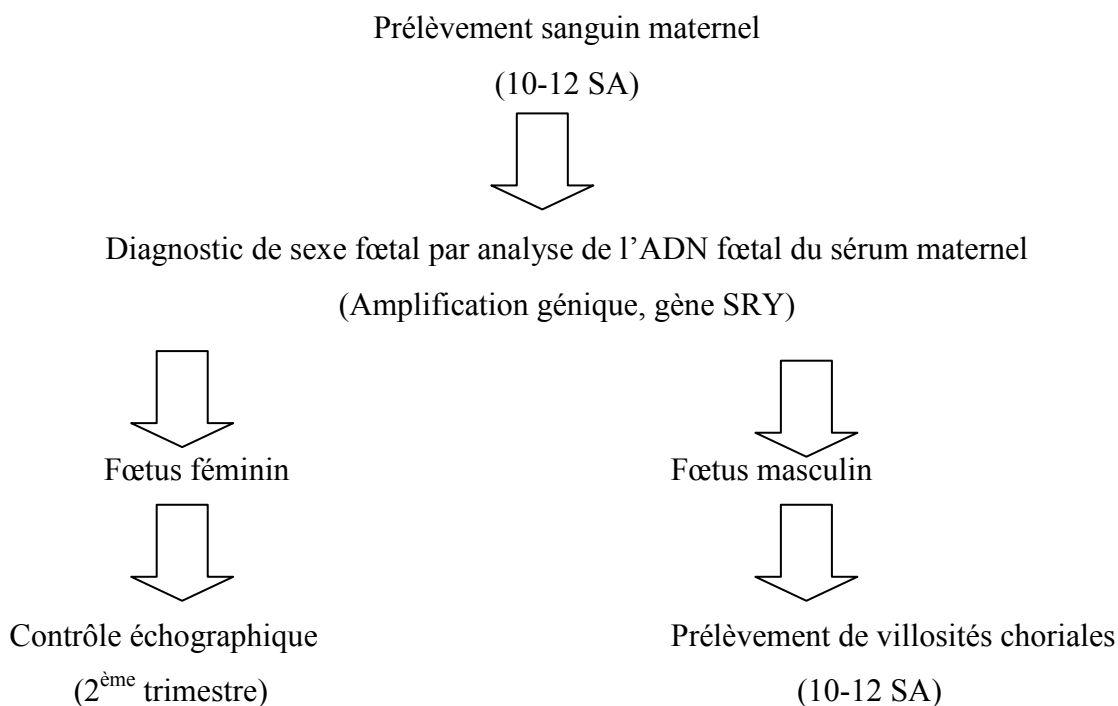
L'enquête familiale est nécessaire pour réaliser l'arbre généalogique afin de permettre d'identifier l'anomalie et d'analyser le gène de la conductrice. En effet, le diagnostic prénatal est facilité si la mutation du gène ou si des marqueurs indirects permettant de tracer le gène muté, ont été identifiés au sein de la famille. Parfois, du fait du caractère récessif de la transmission de cette maladie, il faut remonter loin dans le temps pour trouver trace de la maladie, souvent mal identifiée alors. Cette enquête n'est pas toujours aussi facile et quelles que soient les circonstances, le médecin généticien est tenu au secret professionnel, même si cela l'empêche d'établir l'arbre généalogique.

Le diagnostic prénatal est proposé pour les hémophilies sévères, exceptionnellement pour les hémophilies modérées ; il faut en effet une notion de « particulière gravité » (loi n°94-654). Il n'est de toute façon réalisé que dans les cas où le diagnostic d'hémophilie chez le fœtus entraînerait la décision d'interruption de grossesse. En effet, les différents examens présentent un risque (de 1% à 3%) pour le fœtus qu'il n'est pas souhaitable de prendre s'il n'y a pas de décision préalable d'interruption de grossesse. Il n'est pas rare qu'un couple renonce à une interruption de grossesse après le diagnostic positif d'un fœtus atteint. Environ une femme conductrice sur deux refuse le diagnostic prénatal, car refuse l'idée d'un avortement thérapeutique si le résultat s'avérait positif (8, 9)

Le diagnostic prénatal (cf. figure 5) débute si l'anomalie est connue avec la détermination du sexe de l'enfant par la recherche d'ADN fœtal libre (non cellulaire) dans le sérum maternel dès la 8ème semaine d'aménorrhée (SA) (10). Si l'embryon est une fille, les investigations s'arrêtent. L'échographie, autrefois seul moyen de diagnostic non invasif du sexe fœtal, garde son intérêt pour les patientes ne désirant pas d'interruption de grossesse pour appliquer le principe de précautions lors de l'accouchement en cas de bébé de sexe masculin.

Pour la poursuite du diagnostic prénatal, un prélèvement des villosités chorales échoguidé est réalisé à partir de la 10ème SA, mais pas plus précocement, à cause du risque de fausses couches et de malformations. Si la grossesse est trop avancée, une amniocentèse est réalisée entre la 15ème SA et la 18ème SA. Si la grossesse est encore plus avancée ou si l'anomalie n'est pas connue, un prélèvement de sang fœtal au cordon à la 18ème SA est réalisé pour un dosage du facteur VIII associé à un dosage des facteurs II et V à titre de contrôle. L'activité normale du facteur VIII est alors de 40%.

Figure 5 : **Nouvelle stratégie de prise en charge du diagnostic prénatal**
(d'après J.M. COSTA)



En cas d'hémophilie, une interruption de grossesse est proposée. La décision finale appartient aux parents, mais il est important de leur apporter une information éclairée sur l'amélioration de la sécurité virale des thérapeutiques, de la qualité de vie, et des perspectives de thérapie génique. En effet, les mères peuvent avoir des souvenirs de leurs frères, de leurs pères, élevés dans des centres spécialisés, toujours hospitalisés, perfusés ou encore présentant des hémorragies importantes. Il est important de leur préciser les progrès intervenus dans la prise en charge de l'hémophilie, prévenant les complications liées à cette maladie (la douleur, le handicap, le risque vital, les contraintes...).

Il n'a pas été démontré de conséquences psychologiques chez les femmes ayant eu recours au diagnostic prénatal quel qu'ait été leur choix (11). En cas d'interruption de grossesse après le diagnostic prénatal, les conséquences psychologiques dans les 6 mois suivants sont les mêmes que pour d'autres femmes ayant réalisé un avortement. Toutes ces femmes bénéficient d'un suivi psychologique. Il faut noter que la possibilité d'avoir un diagnostic très précoce (premier trimestre) par les techniques actuelles entraîne moins de complications psychologiques.

Si le diagnostic prénatal prouve une hémophilie et que la poursuite de la grossesse est décidée ou si l'échographie indique un fœtus de sexe masculin donc potentiellement atteint, il est important de prendre quelques précautions au moment de l'accouchement (12,13, 14) :

- pas d'extraction par ventouse du fait du risque d'hématome intra cérébral, les forceps peuvent être appliqués, mais avec un soin particulier et l'enfant hémophile devra être systématiquement supplémenté en facteur anti-hémophilique après l'accouchement. L'accouchement par voie basse est recommandé (15).

- l'utilisation de techniques invasives fœtales (prélèvement de sang au scalp, électrodes sur le scalp) est à proscrire

- selon les équipes, l'anesthésie péridurale est possible si le taux de facteur VIII de la mère est subnormal à la 34[°]SA (supérieur à 40% pour certaines équipes, à 50% pour d'autres). Si le taux est inférieur, le risque de compression médullaire secondaire à un hématome est trop important pour autoriser la péridurale.

- un prélèvement de sang au cordon doit être fait pour réaliser le diagnostic à la naissance. Un contrôle à six mois sera réalisé en cas d'hémophilie mineure. Les prélèvements de sang au talon sont à éviter en raison des difficultés de compression à cet endroit.

- la vitamine K doit être donnée par voie orale et surtout pas en intramusculaire.

III – Traitement

3-1 Traitement local

Indispensable pour tous les saignements minimes extériorisés, l'hémostase primaire peut être réalisée de façon simple par une bonne compression de plusieurs minutes après le nettoyage de la plaie. Le trouble de la coagulation donne toute son importance au clou plaquettaire obtenu lors de l'hémostase primaire sur les petites plaies : il est important que celui-ci tienne le plus longtemps possible, il faut donc faire une compression au plus tôt et de façon prolongée à la moindre coupure, ainsi qu'un pansement compressif pour maintenir le clou plaquettaire.

Pour les épistaxis, il vaut mieux éviter le méchage en première intention et préférer la compression externe pendant 5 à 10 minutes, en position assise, après mouchage, pour éviter la reprise de l'hémorragie à l'ablation de la mèche. Pour la même raison, la cautérisation n'est

pas recommandée (17). L'instillation de quelques gouttes d'anti-fibrinolytiques peut parfois aider. En cas d'échec, la substitution associée à un traitement anti-fibrinolytique pour quelques jours vient à bout de l'hémorragie.

Habituellement, la chute des dents de lait ne pose pas de problème, la dent définitive empêchant le saignement. Si la racine est un petit peu arrachée, des pansements d'hémostatiques locaux associés à des anti-fibrinolytiques (de type Exacyl®) pendant quelques jours suffisent généralement (2, 16).

Les hématuries sont facilement traitées par du repos au lit associé à des boissons abondantes (2 à 3 litres par jour) et à des anti-spasmodiques. Les anti-fibrinolytiques sont contre-indiqués. Ces mesures diminuent le risque de coliques néphrétiques (2, 3).

La ponction d'un hématome n'est pas recommandée, car la pression au sein de celui-ci aide pour l'hémostase. Un pansement compressif exerce une pression externe qui évite la poursuite de sa formation. En cas de compression nerveuse et d'échec d'un traitement associant concentré de facteur anti-hémophilique et corticoïdes, l'évacuation chirurgicale est discutée.

Les moyens simples, adjuvants des perfusions pour les hémarthroses sont :

- le bandage compressif qui réalise une pression extérieure qui diminue l'importance de l'épanchement.
- l'immobilisation de l'articulation toujours en position de fonction, mais jamais sous plâtre circulaire du fait du risque de compression.
- le froid, par vessie de glace ou gel sous plastique gardé au congélateur, qui a un rôle antalgique et qui diminue l'inflammation.
- le repos avec élévation du membre.

Pour les hémarthroses volumineuses, la ponction évacuatrice doit être discutée et si elle réalisée, c'est toujours après injection de facteur anti-hémophilique.

3-2 Traitement substitutif

3-2-1 En pratique (18)

Le traitement substitutif se fait par perfusion du facteur manquant. Il est différent selon la présence ou non d'un anticoagulant circulant. Celui-ci étant une complication redoutable du traitement, il doit être recherché régulièrement. Dans tous les cas, le traitement doit être initié le plus tôt possible car c'est le meilleur antalgique et cela permet de prévenir l'arthropathie hémophilique.

En l'absence d'anticoagulant circulant, pour suppléer l'insuffisance de fabrication de facteur, le traitement consiste en l'injection strictement intraveineuse lente sans dilution (2 ml/mn) de facteur VIII de très haute pureté (soumis à des procédés d'élimination virale) (1). Il est soit d'origine plasmatisque (Hemofil M®, Monoclata P®, Factane®), soit issu du génie génétique stabilisé par de l'albumine humaine pour les premières générations (Recombinate®), ou par des molécules synthétiques pour les deuxièmes générations (ReFacto®, Kogenate Bayer®, Helixate NexGen®, et dernièrement Advate®). Actuellement, les enfants bénéficient uniquement de facteurs recombinants.

Le plus souvent, on injecte 20 à 30 UI/kg (UI : unités internationales) pour les accidents les moins graves (hémarthroses, hématomes) et 40 à 60 UI/kg pour les accidents graves (traumatisme crânien) et les situations préopératoires. Le conditionnement se fait par 250 UI, 500 UI, 1000 UI. On injecte la totalité du flacon si la quantité d'unités du flacon est supérieure à la dose calculée sauf pour le nouveau-né. On renouvelle les injections toutes les 8 à 12h du fait de la demi-vie de ces produits (1). En théorie, on considère que l'injection d'1 UI par kilo augmente le taux de facteur VIII de 2%.

Il est important de ne pas changer de traitement s'il est bien supporté afin de ne pas cumuler chez un même patient les risques liés à chaque médicament : tout changement est considéré comme présentant potentiellement le risque d'induire un inhibiteur.

En présence d'anticoagulant circulant, il existe différentes possibilités. Le choix du traitement est du domaine du spécialiste. En cas d'accident hémorragique plusieurs options peuvent se discuter : saturer l'anticorps avec des concentrés de facteur VIII à posologie élevée, si le titre de l'anticorps le permet, en utiliser des fractions d'origine porcine (HYATE : C ®) de sécurité virale insuffisante actuellement, ou alors avoir recours à des produits qui agissent en aval dans la cascade de la coagulation : concentrés prothrombiniques activés (FEIBA® (19), AUTOPLEX®..) ou de plus en plus souvent au facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN ®) (20, 21, 22, 23). Une autre solution consiste à faire une plasmaphérèse ou une épuration de l'anticorps sur colonne de protéine A avant le traitement par concentré de facteur VIII (24, 25) mais il s'agit de traitements onéreux nécessitant une équipe entraînée. La prise en charge des inhibiteurs sera détaillée plus loin.

3-2-2 Les règles de prescription (26)

La prescription initiale est toujours d'origine hospitalière, mais le médecin généraliste peut prescrire du facteur VIII en relais dans les six mois suivants celle-ci. Pour les traitements des hémophiles avec inhibiteur, la prescription est strictement hospitalière. Dans tous les cas,

la dispensation est uniquement hospitalière. La substitution est interdite hormis dans le cas d'une urgence hémorragique. Le coût supporté par le budget global en cas d'hospitalisation dans le public ou dans le privé, mais peut-être directement pris en charge à la caisse d'assurance maladie en cas de consultation externe.

3-3 Traitement prophylactique

Le traitement prophylactique est reconnu comme efficace depuis plus de trente ans (27) (les pionniers ont été les suédois dès 1958), mais il avait été interrompu du fait du risque viral, et n'est repris que depuis quelques années. Le but est de transformer une hémophilie sévère en hémophilie modérée avec une disparition quasi complète des hémarthroses spontanées, ce qui permet aux enfants d'arriver à l'âge adulte avec des articulations les plus saines possibles (28). D'après l'OMS (FMH Genève 1994) (29) : « l'objectif principal est de prévenir le saignement articulaire et ses séquelles. Pour cela la prophylaxie doit être considérée comme le traitement optimal des hémophilies A et B sévères. Le traitement doit être commencé dès l'âge de 1 à 2 ans et poursuivi indéfiniment ».

En pratique, ce traitement peut avoir lieu avant toute manifestation hémorragique ; on parle alors de prophylaxie primaire. Elle est le plus souvent initiée dès l'âge de la marche, avant l'âge de 36 mois ou à l'apparition de la première hémarthrose selon les équipes et les pays (30, 31), et poursuivie jusqu'à l'adolescence en pallier croissant de une à trois injections de facteur anti-hémophilique par semaine. Cela permet une diminution significative des épisodes hémorragiques et prévient ainsi de l'apparition de l'arthropathie hémophilique (32).

Quand le traitement a lieu après deux épisodes de saignement chez l'enfant, ou chez l'adulte pour des hémarthroses à répétition sur la même articulation, on parle alors de prophylaxie secondaire.

Le traitement prophylactique n'augmente pas le risque d'apparition d'inhibiteur anti-facteur VIII (28). Cependant, dans tous les cas, le principal problème est l'accès veineux périphérique chez les jeunes enfants et la préservation du capital veineux (33). Pour pallier ce problème, quand aucune veine périphérique n'est accessible, il est possible de poser une chambre implantable (34) : les injections sont alors moins contraignantes (35), mais doivent être faites dans des conditions d'asepsie très strictes, car le risque infectieux est très important. On peut aussi noter le risque hémorragique et thrombotique, qui nécessite une procédure d'utilisation de la chambre très rigoureuse notamment par un rinçage de la tubulure

par une solution héparinée à la fin de l'injection de facteur. Le risque de complication est majoré en présence d'inhibiteurs (36, 37, 38).

Comme pour le traitement substitutif, plus le traitement prophylactique est commencé tôt, meilleurs sont les résultats orthopédiques. A l'heure actuelle, toutes les équipes sont unanimes pour la fréquence (3 fois par semaine), mais la dose et la durée de ce traitement font encore l'objet d'études tant en France qu'à l'étranger pour permettre d'obtenir le meilleur traitement avec le moins de complications possibles : traitement optimal.

En dépit du coût important des concentrés de facteur anti-hémophilique, à une époque où la gestion comptable semble privilégiée, ce traitement est à terme moins onéreux que le traitement à la demande (39). Le patient nécessite en effet moins d'hospitalisations, présente moins de complications orthopédiques et donc d'interventions, moins de handicap, ce qui favorise une meilleure insertion scolaire, puis socioprofessionnelle.

3-4 Prévention

3-4-1 Mesures générales

D'un point de vue général quelques éléments sont importants à souligner :

- la prise de température par voie rectale est à proscrire,
- l'aspirine est contre-indiquée ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 à cause de leur effet sur la fonction plaquettaire. Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), dépourvus d'effet sur l'hémostase primaire peuvent être prescrits, toujours avec une protection gastrique par inhibiteurs de la pompe à protons. Il a été montré que l'utilisation de COX-2 dans l'arthropathie hémophilique diminuait la consommation de facteur VIII (40)

- les plâtres circulaires sont interdits mais les attelles postérieures peuvent soulager au début d'une hémarthrose et permettent une immobilisation en position de fonction.

- les prélèvements artériels sont interdits et les ponctions de la veine jugulaire à éviter, la compression étant impossible.

- les injections intramusculaires sont contre-indiquées du fait du risque d'hématome, mais les injections notamment les vaccins peuvent se faire en sous-cutanée strict en regard du deltoïde, suivi d'une compression prolongée de plusieurs minutes et d'un pansement compressif pendant 24 à 48 heures (41, 42, 43).

En plus des vaccinations obligatoires, celles contre l'hépatite A et B sont conseillées précocement dès les premiers mois de la vie ou dès le diagnostic, pour éviter tout risque viral lié aux transfusions.

- les soins dentaires doivent être particulièrement soigneux pour éviter d'avoir à effectuer des soins potentiellement hémorragiques, en cas d'abcès ou de caries (17). Un traitement hémostatique local est souvent suffisant (41, 42).

Il est important pour le patient d'avoir une carte d'hémophile indiquant son type, son degré de sévérité, la présence d'anticoagulant circulant, et enfin pour les hémophilies modérées, la réponse à la desmopressine (1). En effet, pour les hémophilies modérées ou frustes, une épreuve thérapeutique par la desmopressine est réalisée pour savoir si le patient est « répondeur » ou non à ce type de traitement. Celle-ci agit par libération du facteur Willebrand et du facteur VIII à partir des sites de synthèses (les cellules endothéliales) ce qui élève transitoirement leur taux dans la circulation. Elle doit toujours être associée à une restriction hydrique pour éviter les risques d'hypertension artérielle et d'hyponatrémie (1, 18).

3-4-2 La kinésithérapie (17)

Pour la prévention des hémarthroses, l'hémophile doit avoir une musculature développée, de bonnes amplitudes articulaires et des fonctions motrices efficaces. La musculature permet une bonne stabilisation des articulations et diminue ainsi le risque de micro traumatismes et d'hémarthroses (44). Il importe de l'entretenir d'une part par la pratique régulière de sport (vélo, piscine,..) en évitant les sports de contact, d'autre part par une prise en charge par un kinésithérapeute. Cette prise en charge est essentielle en dehors des épisodes hémorragiques pour renforcer la musculature. Elle doit intervenir précocement en cas d'hémarthrose, dès que la douleur est passée, par des mouvements passifs et par des contractions statiques (méthode du mouvement isométrique bref) : c'est une contraction maximale de courte durée pour prévenir la fonte musculaire (amyotrophie) liée à l'immobilisation de l'articulation. Le kinésithérapeute est sollicité aussi après les hémarthroses pour une réadaptation fonctionnelle en reprenant les méthodes actives qui permettent de retrouver une articulation ad integrum entre deux hémarthroses. La stimulation transcutanée peut être une aide par ses vertus antalgiques et cela aide la résorption de l'hématome (44). Les exercices de musculation ne doivent pas entraîner de douleur.

3-4-3 Apprentissage de l'autotraitement (17)

Il est indispensable que les parents, puis les enfants eux-mêmes le plus tôt possible à partir de 9 ou 10 ans, apprennent comment réaliser les perfusions à domicile (autotraitement). En effet, la prise en charge à domicile est le meilleur garant de la précocité du traitement et ainsi de l'antalgie la plus rapide et de la moindre destruction des articulations. Il est possible de prendre en charge à domicile la prophylaxie et les petites hémorragies (42) :

- plaies cutanées peu profondes, toute suture doit être associée à l'injection de facteur anti-hémophilique pour une meilleure cicatrisation.

- hémorragies de la sphère ORL : plaie de langue, lèvre, joue, palais, hémorragie dentaire

- hémarthroses simples : genou, coude, cheville, poignet

- hématome sous-cutané de faible importance

- hématome musculaire bien placé vu et traité précocement

Pour les hémorragies plus importantes nécessitant une hospitalisation, il faut injecter le plus précocement possible 40 à 50 UI/kg de facteur anti-hémophilique, avant le transfert en ayant bien pris soin de noter la dose et l'heure d'injection.

Au-delà de la perfusion, les séances d'apprentissage de l'autotraitement permettent au jeune hémophile de connaître et de comprendre sa maladie, de l'appivoiser et donc de devenir plus autonome. L'autotraitement permet aussi de diminuer l'angoisse générée par les hospitalisations et de dédramatiser ces nécessaires injections. L'autonomie permet de voyager, d'avoir davantage d'activités et une vie la plus normale possible ce qui est important pour que l'enfant puis l'adulte ne soit ni ne se sente marginalisé. L'autotraitement permet de réduire de moitié l'absentéisme scolaire et professionnel (45). Pour permettre une meilleure intégration à l'école dans les meilleures conditions, un projet d'accueil individualisé est rédigé avec le CRTH, le médecin scolaire, l'infirmière scolaire selon la circulaire n° 93248 du 22 juillet 1993.

3-5 L'avenir

Des progrès prodigieux ont été faits en matière de thérapeutique ces quinze dernières années. Les efforts se poursuivent pour améliorer la prise en charge en perfectionnant les produits (26) : augmentation de la demi-vie plasmatique des concentrés, recherche de différentes voies d'administration (voie orale, inhalée, ...), optimisation de la qualité en supprimant les éléments potentiellement contaminants comme l'albumine, diminution de

l'apparition des inhibiteurs en connaissant mieux les mécanismes d'apparition. Mais le plus grand espoir est représenté par la thérapie génique.

3-5-1 Intérêts et difficultés de la thérapie génique chez l'hémophile (5)

Comme pour la prophylaxie, le but de la thérapie génique est de transformer une hémophilie sévère en hémophilie modérée. Des taux très bas de la protéine peuvent avoir des effets thérapeutiques très importants.

La thérapie génique semble relativement plus aisée pour l'hémophilie que pour d'autres pathologies car pour cette maladie monofactorielle, le gène est connu et cloné. De plus, la maladie consistant en un défaut de facteur et non pas en un excès, il est plus facile d'augmenter le taux d'une substance plutôt que de le diminuer.

Il n'existe pas de rétrocontrôle négatif pour cette substance : la production de facteur n'est pas régulée par les hémorragies.

Les modèles animaux transgéniques (souris) et naturels (chien) existent pour évaluer la tolérance et l'efficacité des procédés de thérapie génique.

Il n'y a pas de spécificité tissulaire pour la synthèse du facteur : de nombreuses cellules peuvent acquérir, par transduction ou par transfection, la capacité de le produire (fibroblastes, myocytes, kératinocytes, cellules hématopoïétiques ou endothéliales).

Enfin, il est important de souligner les difficultés de prélèvement et de réintroduction propres à l'hémophile du fait de la nature hémorragique de cette maladie.

3-5-2 Précisions sur la thérapie génique (18)

D'un point de vue général, la thérapie génique peut être somatique ou germinale. Cette dernière consiste en l'introduction de gènes directement au niveau des cellules de l'embryon, ce qui pose actuellement des difficultés éthiques et techniques qui condamnent cette thérapie pour l'instant.

La thérapie somatique, quant à elle, pose d'autres problèmes, notamment la persistance de la transmission de l'anomalie à la descendance.

- Elle peut être ex vivo : les cellules cibles sont prélevées, génétiquement modifiées par introduction du gène normal qui supplée le gène déficient, puis réintroduites. Comme il s'agit des cellules du patient, il y a moins de rejet et pas de risque viral.

- Elle peut aussi être in situ : le vecteur de transfert est placé directement dans le tissu cible, ce qui n'est pas possible pour l'hémophile.
- Enfin, la thérapie génique in vivo consiste à injecter le vecteur portant le gène thérapeutique directement dans la circulation sanguine, charge au vecteur de trouver les cellules cibles. Il existe plusieurs vecteurs :
 - Les rétrovirus s'intègrent dans le génome des cellules infectées de façon permanente et peuvent transférer de grandes séquences d'ADN, mais ils ne pénètrent dans la cellule que lorsqu'elle est en mitose et il existe alors un risque mutagène.
 - Les adénovirus peuvent aussi contenir un ADN de grande taille et ils sont capables d'infecter un grand nombre de cellules même si celles-ci ne sont pas en mitose. Par contre, ils sont très immunogènes et provoquent d'importantes réactions inflammatoires. Comme ils ne s'intègrent pas au génome, il faut les administrer de façons répétées.
 - Les vecteurs synthétiques (lipides, peptides, polymères) sont produits facilement, stables, et peuvent contenir de grandes séquences d'ADN. Ils réduisent à néant le risque viral, mais les essais in vivo sont décevants.
 - Les adéno-associated virus sont des virus non pathogènes de l'homme et ne se répliquent qu'en présence d'adénovirus ou d'herpes virus. Ils pénètrent dans la cellule même en dehors des phases de mitose mais cette aptitude disparaît après introduction du gène médicament. De plus ils ne peuvent contenir que des petites fractions d'ADN.

3-5-3 Les essais actuels

Actuellement, la thérapie génique in vivo semble beaucoup plus difficile à mettre en œuvre que celle in vitro. Des études par thérapie génique ex vivo sont en cours, notamment une dont les premiers résultats sont parus en juin 2001(46). Celle-ci fut réalisée sur 6 hémophiles sévères : ces patients ont bénéficié d'une injection dans l'épiploon de fibroblastes dermiques transfectés par un plasmide porteur du gène codant pour le facteur VIII. Une augmentation significative de l'activité de celui-ci a été notée mais elle a été faible et transitoire. Parallèlement a été observée une diminution des épisodes hémorragiques et des besoins en facteur anti-hémophilique. L'amélioration s'est maintenue pendant 10 mois pour le meilleur répondeur. Ces premiers essais sont d'autant plus encourageants qu'ils ont montré l'absence d'effets secondaires immédiats notamment à type de réponse immunitaire. Mais les effets secondaires à long terme restent inconnus et introduisent des risques médicaux nouveaux.

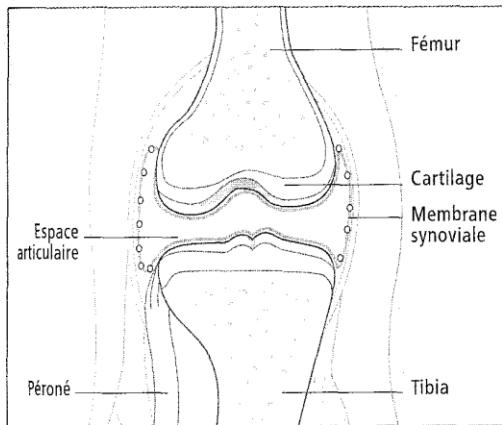
IV- Complications

4-1 Complications liées à l'hémophilie

4-1-1 L'arthropathie hémophilique (47, 48).

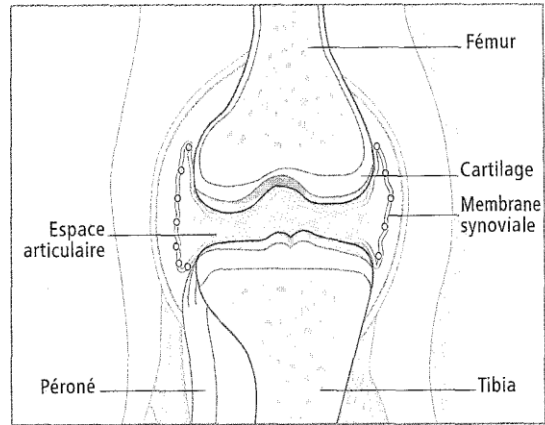
L'arthropathie arthrosique hémophilique est la complication la plus sévère des hémarthroses. L'hémarthrose survient par rupture d'un des nombreux vaisseaux qui irriguent la membrane synoviale. Cela entraîne un épanchement sanguin intra articulaire qui est résorbé grâce à l'inflammation locale de la synoviale (par les macrophages et les polynucléaires). Seul le fer contenu dans les globules rouges n'est pas réabsorbé, d'où un dépôt sur la synoviale et les tissus articulaires puis un épaissement de la synoviale, qui est alors davantage irriguée et risque donc de saigner à nouveau. L'hémarthrose produit aussi des cytokines et des enzymes qui abîment le cartilage (49). Parallèlement les tissus mous, tendons et ligaments adjacents sont abîmés, d'où une instabilité puis une fragilité : le cercle vicieux s'installe et provoque l'inflammation chronique (cf. figure 6). Celle-ci devient alors une maladie autonome, auto entretenue avec, en l'absence de traitement, une évolution très rapide vers la destruction de l'articulation, la formation d'épiphytes et de fibrose. L'IRM est l'examen de choix pour évaluer la dégradation des articulations surtout en ce qui concerne les parties molles et pour diagnostiquer les atteintes débutantes d'arthropathie (50).

Des hémarthroses répétées conduisent à une arthropathie invalidante



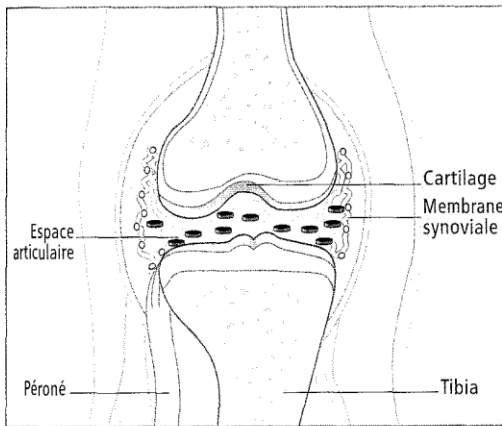
1- Une articulation normale du genou

Les os sont dans le même axe et l'espace articulaire évite le contact entre eux.



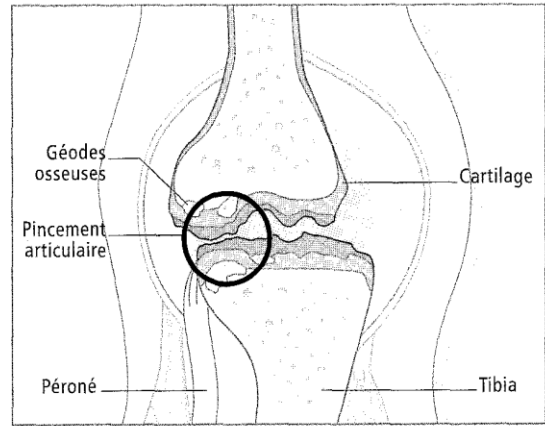
2- Hémarthrose

Après saignement, la cavité articulaire gonfle sous la pression du sang, la synoviale se déforme. La douleur commence à se manifester.



3- Dépôt de fer

Un dépôt de fer se forme dans la synoviale qui s'hypertrophie. Le fer provient de l'hémoglobine des globules rouges apportée par le saignement.



4- Arthropathie

Les hémarthroses se répétant, le cartilage s'altère, les deux extrémités osseuses se désaxent. La synoviale disparaît mettant en **contact direct** les deux os. L'arthropathie s'est installée. La douleur devient intense et permanente.

Figure 6 :
tirée de la revue Hémophilie
(décembre 2000, n°156)

Les dommages articulaires sont dus, le plus souvent, à des saignements répétés, mais une hémarthrose particulièrement importante peut suffire à déclencher le cercle vicieux. Les signes radiologiques sont souvent tardifs et la gêne fonctionnelle n'est pas proportionnelle à ceux-ci (51) ; ainsi certains patients avec des lésions radiologiques minimales souffrent terriblement alors que d'autres avec d'importantes lésions souffrent peu (48). La clinique est donc la plus importante : c'est la douleur d'un patient et non une radiographie que l'on traite.

Grâce à l'autotraitement à domicile précoce, la kinésithérapie et à la prophylaxie, les enfants arrivent à la fin de l'adolescence avec des articulations sub-normales. L'arthropathie hémophilique est surtout présente chez les hémophiles plus âgés pour lesquels ces prises en charge n'existaient pas.

Pour ralentir l'évolution, diminuer la douleur, baisser la fréquence des hémarthroses et enfin avoir des articulations plus fonctionnelles, il est parfois nécessaire de recourir à la chirurgie (52). Des synovectomies chirurgicales ou par arthroscopie (53), des ostéotomies, des arthrodèses, voire des prothèses (54) sont réalisées sous facteur VIII en perfusion continue. Plusieurs articulations peuvent être opérées en même temps pour réduire la consommation de facteur et ainsi le coût de cette prophylaxie, sans plus de complications et avec une période de rééducation plutôt plus courte (55). A un stade plus précoce de l'atteinte articulaire peut se discuter une synoviorthèse radioactive ou chimique (56, 57). L'IRM n'est pas systématique avant la synoviorthèse, c'est avant tout la clinique qui permet de poser l'indication (58). La prophylaxie secondaire a aussi toute sa place. Cependant, toutes ces techniques n'ont d'intérêt que si elles sont accompagnées d'une bonne prise en charge kinésithérapeutique avant et après le geste chirurgical (44).

Cette arthropathie qui survient chez des gens jeunes, affecte de façon majeure leur vie quotidienne (59) par une diminution des amplitudes articulaires, une amyotrophie, des douleurs lors des mouvements puis au repos : difficulté ou impossibilité de réaliser certains gestes (promenade, danse, vélo, escaliers, boutonner une chemise, se raser...). L'atteinte d'une articulation peut suffire à empêcher un geste. Les rétractions tendineuses (pied équin, flessum du genou,...) et les compressions nerveuses peuvent être évitées ou rééduquées avec une bonne prise en charge par un kinésithérapeute après chaque hémarthrose.

4-1-2 La douleur (17)

La douleur et la peur de se faire mal sont omniprésentes chez l'hémophile et génèrent pour lui de l'angoisse. La prise en charge de la douleur de façon précoce est donc essentielle.

D'abord en glaçant, en mettant un pansement compressif puis en arrêtant les hémorragies le plus tôt possible par l'injection de facteur anti-hémophilique (meilleur antalgique). Rapidement, l'enfant puis l'adolescent fait peu à peu le rapprochement entre les picotements, la gêne et le début de l'hémorragie ; il peut ainsi solliciter une perfusion dès le début de l'hémarthrose. Ces premiers signes subjectifs doivent toujours être pris en compte tant par les parents à domicile que par les médecins.

Ensuite, il ne faut pas hésiter à utiliser les antalgiques de type 1, 2 puis 3 si nécessaire. L'aspirine est contre-indiquée ainsi que les AINS, mais les COX-2 peuvent être utilisés, et sont d'un grand bénéfice. Les antidépresseurs tricycliques et la stimulation transcutanée peuvent être utilisés (44). Une approche psychologique de la douleur chronique avec de la relaxation par exemple, permet d'obtenir de bons résultats, avec une consommation moindre d'antalgiques (60, 61, 62).

Les corticoïdes peuvent parfois être prescrits ponctuellement, surtout lors d'hématomes potentiellement compressifs. Il a été démontré que c'est la douleur avant la limitation d'amplitude qui fait réaliser des gestes chirurgicaux (63).

Pour les enfants, la mise en confiance et un bon environnement peuvent soulager la douleur (musique, histoire, ...). Pour les gestes douloureux prévus, la crème de type Emla®, peut être une aide mais a tendance à collaber les veines ; en aucun cas elle ne doit retarder l'injection de facteur anti-hémophilique.

4-1-3 La souffrance familiale

L'hémophilie est aussi à l'origine d'une souffrance familiale qu'il faut déceler. Elle se traduit tant par l'inquiétude permanente des proches : acquisition de la marche, activité avec les amis, que par la culpabilité de la mère vectrice. Le handicap et la marginalité de l'hémophile sont autant de difficultés qu'il faut prévenir, en laissant à l'enfant un espace de liberté pour se construire et favoriser sa nécessaire intégration à la société (64). Entre soutien et surprotection, la meilleure attitude n'est pas toujours facile à trouver pour l'entourage (65), et pourtant celle-ci reste primordiale pour que l'enfant ne souffre pas de problèmes psychologiques et préserve le plus possible son autonomie. Il faut apprendre aux parents à laisser « grandir » leur enfant : le développement psychomoteur doit se faire normalement comme pour les autres enfants (44): un enfant entouré de coussins ne fera pas travailler ses

muscles paravertébraux et sera donc plus fragile. Le soutien des familles par les associations, par le centre de l'hémophilie, par le médecin généraliste et surtout par une bonne communication entre ceux-ci, permet une meilleure approche de la maladie.

Les conséquences psychomotrices de cette maladie chronique invalidante peuvent être importantes pour l'enfant (66) : suite aux différentes immobilisations, à l'angoisse de ses parents, il se sent différent et peut réagir soit par la violence, soit par l'inhibition. Plus tard, il peut garder une certaine raideur, non pas par douleur ou par rétraction tendineuse mais par négation d'un membre ou d'un hémicorps. Une prise en charge précoce par des psychomotriciens peut permettre à ces patients de retrouver un développement psychomoteur normal. Depuis la prophylaxie et l'autotraitement, la diminution des hémarthroses et des hospitalisations permet de diminuer les conséquences sur le développement psychomoteur de l'enfant. Pour autant, la vigilance ne doit pas être relâchée.

4-2 Complications liées au traitement

4-2-1 Les allergies

Comme pour tout traitement intra veineux, il existe des complications immédiates à type de réactions allergiques (céphalées, frissons, bronchospasme voire choc), qui deviennent rares aujourd'hui car les produits sont actuellement hautement purifiés. Dans ce cas, un traitement simple par anti-histaminique plus ou moins associé à une corticothérapie suffit le plus souvent, mais parfois l'adrénaline est nécessaire.

4-2-2 Les infections

Les plus sérieuses complications ont été liées au risque infectieux qui a été en partie jugulé depuis 1987 : tri des donneurs, test de chaque don, élimination virale : la filtration initialement, l'inactivation virale ensuite par chauffage à sec initialement puis par pasteurisation et traitement solvant-détergent et plus récemment la nanofiltration. Toutes ces procédures ne doivent pas modifier la structure tertiaire du facteur anti-hémophilique et révéler ainsi une immunogénicité particulière à l'origine d'allo immunisation. Les virus enveloppés connus sont bien inactivés par les traitements solvant-détergent qui agissent au niveau de l'enveloppe. Les virus nus comme l'hépatite A et le Parvovirus B19 sont maintenant éliminés par la nanofiltration. Aucun cas de contamination par agent transmissible non conventionnel ou prion n'a été décrit (1) mais pour les agents non connus potentiellement

présents dans le plasma humain, il persiste un risque théorique de transmission. C'est pourquoi, la technologie recombinante est si intéressante et la thérapie génique si prometteuse. Les principaux virus contaminants ont été : le virus de l'hépatite B (VHB), celui de l'hépatite C (VHC), et enfin le virus du SIDA (VIH) (1,3).

- La quasi-totalité des hémophiles ayant reçu du concentré de facteur VIII avant 1987 a été contaminée par le VHC, dont la moitié a évolué vers une hépatite C chronique : ASAT, ALAT augmentées et PCR positive, avec un risque non négligeable d'évolution (25%) vers une cirrhose puis un hépatocarcinome (66, 67, 68). L'hépatite est aggravée s'il existe une co-infection avec le VIH (69), si le patient consomme de l'alcool (3, 70). Heureusement, des traitements de l'hépatite C chronique sont actuellement efficaces, notamment par l'association Ribavirine et Interféron simple initialement (71), et plus récemment Ribavirine associée à l'Interféron pégylé permettant d'obtenir une réponse de 40 à 45% pour le génotype 1 et de 80% pour les génotypes 2 et 3 (72). Les résultats sont moins bons s'il existe une co-infection VIH-VHC mais l'introduction d'un traitement par antiprotéase ralentit la progression vers la cirrhose. En cas de cirrhose évoluée, et en l'absence de co-infection, une transplantation hépatique peut être proposée, ce qui permet de « guérir » l'hémophilie, mais les rechutes sont fréquentes, et sont alors traitées par bithérapie.

- Pour l'hépatite B, 80% des hémophiles non vaccinés ont été contaminés ; heureusement actuellement les porteurs chroniques (présence d'ADN à la PCR et /ou antigène HBe positif) sont exceptionnels. Presque tous les hémophiles ont guéri après contagion avec le VHB. Si l'hépatite est active, un traitement par interféron et Ribavirine est proposé (70). Le plus important reste la vaccination systématique et précoce de tous les hémophiles.

- Pour le SIDA, un tiers des hémophiles a été contaminé entre 1981 et 1985, date à laquelle le chauffage des produits est survenu. Après avoir été la principale cause de mortalité des hémophiles dans les années 1990 (plus de 55%) (3), avec un âge moyen de mortalité de 34 ans (66), l'arrivée des trithérapies a radicalement modifié l'espérance de vie de ces patients, transformant le pronostic de cette terrible maladie en une maladie chronique sous traitement. L'introduction d'une antiprotéase est parfois différée à cause d'effets secondaires à type de saignement. Par ailleurs, cette infection est souvent à l'origine d'une thrombopénie auto-immune qui majore le risque hémorragique. L'indication de produits de haute pureté chez l'hémophile contaminé par le VIH fait l'unanimité. Les produits de pureté intermédiaire ont un effet sur le taux de CD4 (73).

Quel que soit l'agent contaminant, il n'a pas été montré de nouveaux cas de contamination depuis 1987, ce qui entraîne une diminution de la fréquence de ces complications chaque année (décès de certains patients contaminés et naissance de nouveaux hémophiles). Il n'existe pas à l'heure actuelle de chiffres du nombre de patients contaminés tant par le VIH, que par le VHC et par le VHB.

4-2-3 Alloimmunisation

La plus grave des complications à l'heure actuelle est la présence d'un inhibiteur anti-facteur VIII. En 1998, le nombre d'hémophiles présentant des inhibiteurs était estimé à 250 patients sur la France entière. Ce sont presque toujours des immunoglobulines G (74) qui agissent par inhibition des sites de clivage enzymatique ou des sites fonctionnels. Ils se développent chez 15 à 30% des hémophiles sévères, le plus souvent chez le jeune enfant, et avant le 10^{ème} jour de traitement. Cette complication est grave car elle inhibe, voire annule l'efficacité du facteur injecté. Il faut en suspecter la présence devant l'inefficacité clinique des injections, si la récupération du médicament injecté est anormale, ou si la demi-vie des concentrés est raccourcie. La recherche doit être systématique : très rapprochée pour les trente premiers jours de traitement, elle s'espace après cent jours de traitement pour devenir alors bisannuelle.

L'unité Bethesda (UB) est l'unité employée pour titrer les anticorps anti-facteur VIII : un inhibiteur est défini par un titre supérieur à 0,6 UB/ml. Les faibles répondeurs ont un taux inférieur à 5 UB/ml, celui des forts répondeurs est supérieur à 5 UB/ml.

On reconnaît différents facteurs de risque d'apparition d'un inhibiteur (75):

- certaines anomalies moléculaires du gène du facteur VIII (76) : grande délétion (77), mutation non sens, inversion de l'intron 22 ...
- d'autres facteurs génétiques : dans une fratrie ou il existe un inhibiteur, le risque d'inhibiteur est plus élevé chez un vrai jumeau que chez un frère non jumeau.
- la précocité du traitement dans les premiers jours ou les premiers mois de la vie.
- un traitement massif
- les hémophiles d'origine africaine ou afro américaine

Le risque serait également plus élevé avec des produits recombinants ou plasmatiques dépourvus de facteur Willebrand, transporteur du facteur VIII dans la circulation, qui le protège de la dégradation enzymatique et masque certains épitopes. Les produits recombinants n'augmentent pas plus le risque que les produits plasmatiques (77, 78).

Il importe de noter que le risque est plus faible mais non nul chez l'hémophile modéré, le plus souvent à l'âge adulte. Ce risque est alors plus grave car ces patients peuvent devenir des hémophiles sévères, les anticorps détruisant aussi leur propre facteur VIII.

Dans tous les cas, il est indispensable de connaître l'existence ou non d'un inhibiteur : d'une part pour traiter correctement le patient en cas d'hémorragie, d'autre part pour essayer de les faire disparaître. Ceci est possible par induction d'une immunotolérance au facteur VIII. Ce traitement apparu en 1977 (79) consiste en l'injection de fortes doses (100UI/kg) généralement quotidiennes ou biquotidiennes, pendant de longues périodes (1 mois à 2 ans, en moyenne 4 mois (80)). Cela est efficace pour trois hémophiles sur quatre, essentiellement pour les taux d'inhibiteurs les plus faibles, avec des doses de facteur VIII importantes, quand l'âge d'apparition n'est pas trop précoce. Pour optimiser les chances de réussite, les doses de facteur VIII doivent être importantes, le traitement initié le plus tôt possible par rapport à l'apparition de l'inhibiteur quand le taux est le plus faible, et il sera poursuivi d'autant plus longtemps que le taux est haut (81). Il n'existe pas d'effet secondaire particulier notamment viral (82) autres que ceux inhérents au cathéter quand celui-ci est nécessaire. Ce traitement ne se fait pas chez les tous petits et représente un coût majeur par l'utilisation massive de facteurs.

V- Organisation des soins

5-1 Organisation nationale

Chaque région sanitaire comprend un Centre Régional de Traitement de l'hémophilie (CRTH) mis en place par circulaire ministérielle (DGS 3D N°408 9 octobre 1989) en 1989 dont les missions ont été redéfinies en 1997 (DGS/DH/DSS n°97-142 24 février 1997) et en 2001 (DGS/DHOS n°2001/413 du 22 août 2001) ; il en existe 22 en France le plus souvent localisés au sein des Centres Hospitaliers Universitaires. Chaque centre est dirigé par un médecin coordinateur nommé par circulaire ministérielle. Il existe 4 centres annexes de l'hémophilie qui dépendent des centres régionaux dont 2 dépendent de celui de Nantes : ceux d'Angers et du Mans.

Les médecins et pharmaciens des CRTH se regroupent au sein d'une société scientifique : la COMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des

Maladies Hémorragiques) pour définir les recommandations thérapeutiques, approfondir la recherche. Le GREHCO (Groupe de Recherche et d'Etude de l'Hémophilie du Centre et de l'Ouest), regroupe les médecins et pharmaciens de ces régions et se charge d'élaborer et de diffuser les recommandations thérapeutiques par des protocoles au sein des différents établissements de santé de la région susceptibles d'accueillir des patients hémophiles, les urgences des centres hospitaliers en particulier.

Depuis janvier 2003, les pouvoirs publics dans le cadre d'une convention entre la DGS et l'INSERM ont mis en place un Réseau FranceCoag auxquels tous les CRTH participent en incluant les patients qu'ils suivent pour troubles de la coagulation. Les objectifs premiers du Réseau FranceCoag sont de connaître de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques (degré de sévérité, complications,...), les consommations de médicaments anti-hémophilique et leur imputation budgétaire. Pour les CRTH, le Réseau FranceCoag doit permettre d'allouer les moyens proportionnellement à la population réellement prise en charge.

5-2 Organisation sur le terrain

Chaque hémophile est pris en charge au niveau d'un CRTH, qui coordonne tous les soins apportés à celui-ci : traitement hospitalier des saignements importants, mise en place du traitement à domicile si possible, kinésithérapie, soutien psychologique, conseil génétique, recherche de complications. L'hémophile est reçu au minimum une fois par an dès que le patient gère bien sa maladie et qu'il n'y a pas de complications, plus si besoin. Les enfants ont un suivi trimestriel. Le CRTH informe le médecin généraliste par un courrier après chaque consultation et indique les éléments importants notamment thérapeutiques auxquels il faut veiller.

Par ailleurs, les patients et leurs familles peuvent bénéficier de l'expérience de l'Association Française des Hémophiles (AFH) qui se divise elle-même en comités régionaux. On retrouve en son sein les médecins des hémophiles, un conseil scientifique, autant d'éléments garants du sérieux de cette association. Cela explique l'importance qu'elle présente tant pour les informations, le soutien aux hémophiles et à leurs familles, que pour les sessions qu'elle organise pour l'amélioration de la prise en charge par les patients eux-mêmes. Elle appartient à la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (WFH). La prise en charge des patients au niveau de centres de l'hémophilie a été évaluée en Suède (83) : les patients comme

les médecins de ces centres sont satisfaits car les soins donnés et reçus sont de meilleure qualité, l'angoisse des familles est moindre.

Par ailleurs, le patient hémophile est pris en charge par le kinésithérapeute, les infirmières si nécessaire à domicile, et le médecin généraliste quand il le souhaite. Quelle place les médecins généralistes prennent-ils dans la prise en charge de leurs patients hémophiles ? La suite de ce travail va tenter de préciser les modalités de cette prise en charge par des médecins généralistes de Loire Atlantique et de Vendée, ainsi que les possibilités d'amélioration.

B – L'enquête

I – Méthode de l'enquête

L'enquête a été réalisée auprès de 270 médecins généralistes. Ceux-ci ont été identifiés comme médecin traitant par le Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) de Nantes d'après les informations données par les patients hémophiles. Ces praticiens sont donc les correspondants habituels des hémophilologues.

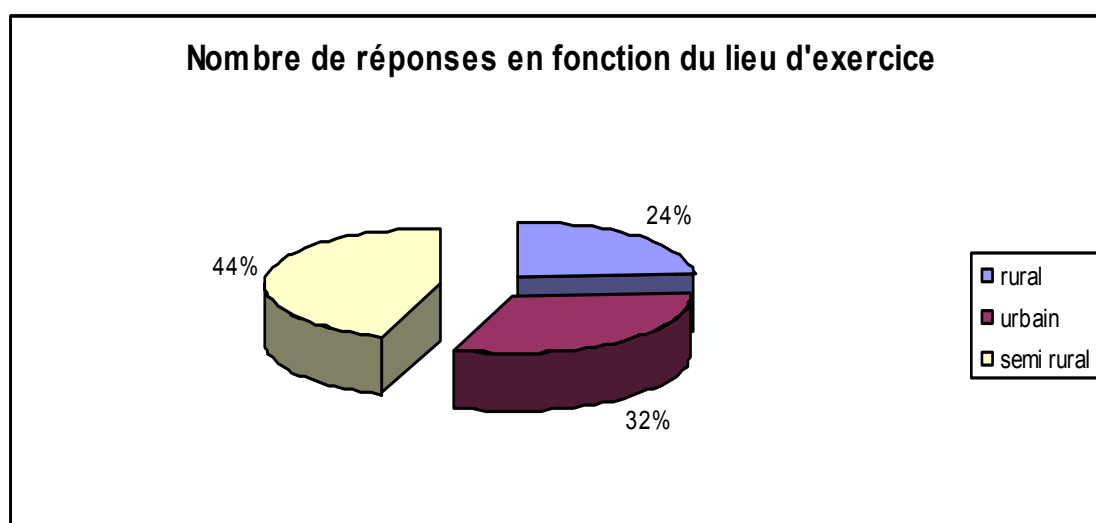
Le questionnaire leur a été adressé par courrier pour les interroger sur leur activité, la prise en charge des patients, les relations avec les autres professionnels de santé, la vie sociale de leurs patients hémophiles, leur formation et connaissance concernant cette pathologie. Les réponses ont été dépouillées 3 mois après l'envoi.

II – Résultats de l'enquête

Sur les 152 réponses, 50 médecins disent ne pas avoir d'hémophile comme patient ce qui fait 102 réponses positives. Dans ces réponses, les médecins généralistes interrogés soignent 160 hémophiles sur les 410 dont s'occupe le CRTH.

2-1 L'activité des médecins interrogés

Les 24 médecins exerçant en milieu rural s'occupent de 54 hémophiles, pour 32 médecins en milieu urbain qui en soignent 36, et pour 45 médecins en milieu semi rural qui prennent soin de 70 hémophiles.

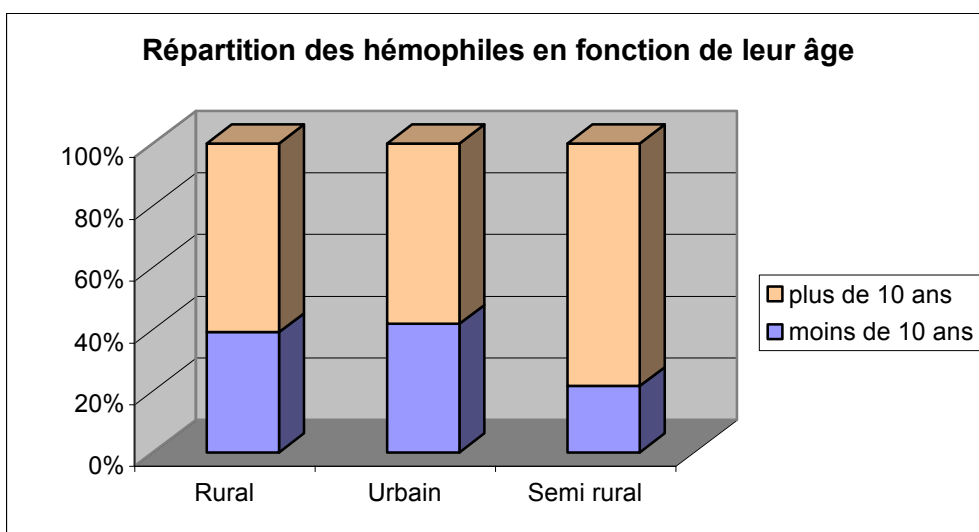


Chaque médecin a précisé le nombre de patients hémophiles dont il s'occupe :

	Rural	Urbain	Semi rural
1 patient	12	19	30
2 patients	3	8	8
3 patients	5	1	6
4 patients	1		1
5 patients			1
6 patients	2		
8 patients	1		

Les patients hémophiles ont ensuite été classés en fonction de leur âge :

	Rural	Urbain	Semi rural
moins de 10 ans	21	15	15
plus de 10 ans	33	21	55



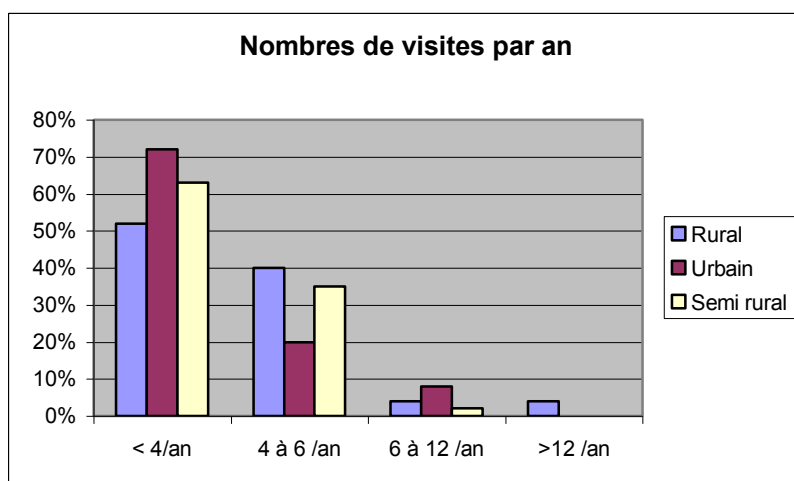
D'après les médecins interrogés, sur l'ensemble de la population hémophile étudiée, certains patients présentent des complications du traitement : ils sont 20% à avoir une sérologie positive au VHC, 10% au VIH, 5% au VHB et 8% sont porteur d'anticorps anti-facteur VIII :

VHC +	20%
VIH +	10%
ACC +	8%
VHB +	5%

2-2 La prise en charge

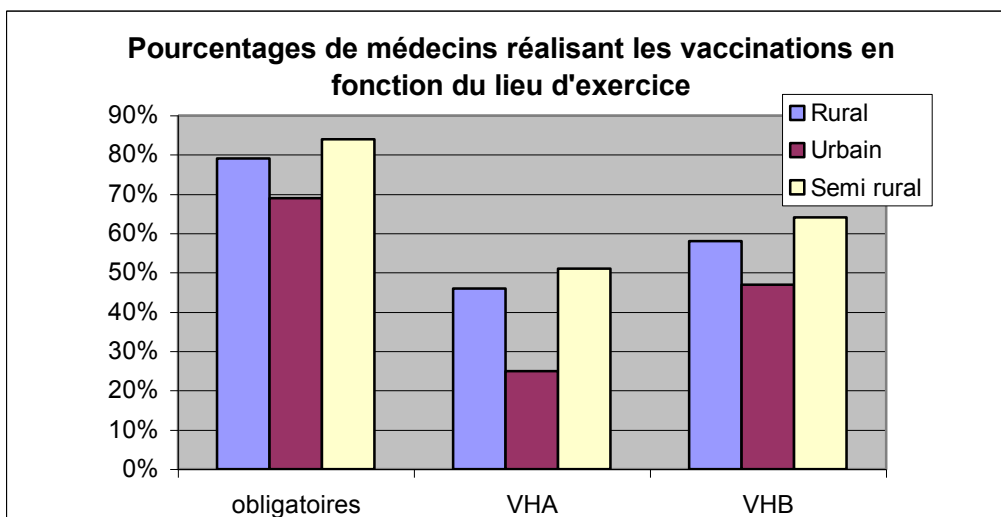
Le nombre de visites ou consultations par an a été comparé sur les 3 populations :

Nombres de visites	Rural	Urbain	Semi rural
< 4/an	52%	72%	63%
4 à 6 /an	40%	20%	35%
6 à 12 /an	4%	8%	2%
>12 /an	4%		



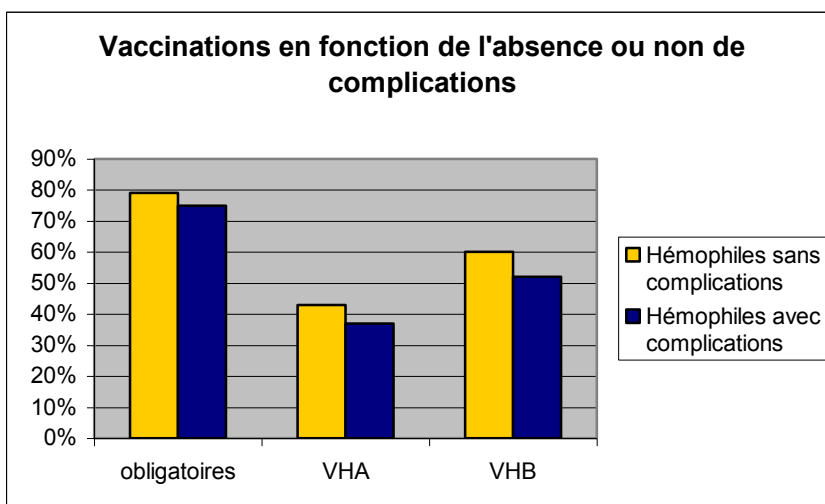
Les médecins généralistes ne réalisent pas tous les vaccinations, les habitudes sont différentes selon le type de vaccinations, le lieu d'exercice :

Vaccinations	Rural	Urbain	Semi rural
obligatoires	79%	69%	84%
VHA	46%	25%	51%
VHB	58%	47%	64%



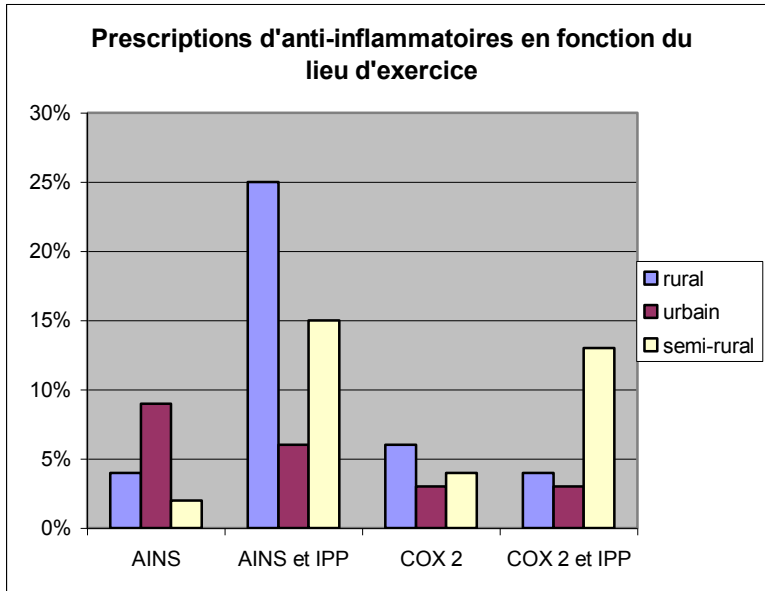
Et cela est aussi vrai selon la présence ou non de complications virales ou immunes :

vaccinations	Hémophiles sans complications	Hémophiles avec complications
obligatoires	79%	75%
VHA	43%	37%
VHB	60%	52%

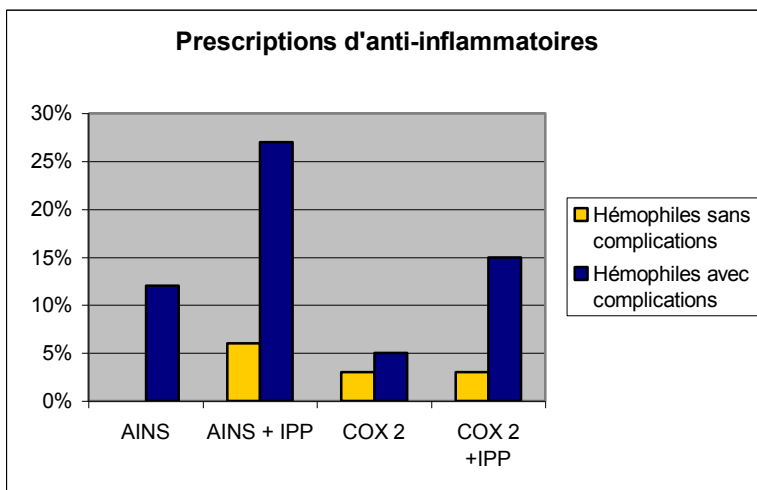


La douleur fait partie de la vie de l'hémophile mais heureusement les moyens antalgiques sont nombreux. Parmi eux, les médecins généralistes comme les hémophilologues ont parfois recours à des anti-inflammatoires. Mais les habitudes de prescription sont différentes en fonction du lieu d'exercice.

Prescriptions	rural	urbain	semi rural
AINS	4%	9%	2%
AINS et IPP	25%	6%	15%
COX 2	6%	3%	4%
COX 2 et IPP	4%	3%	13%



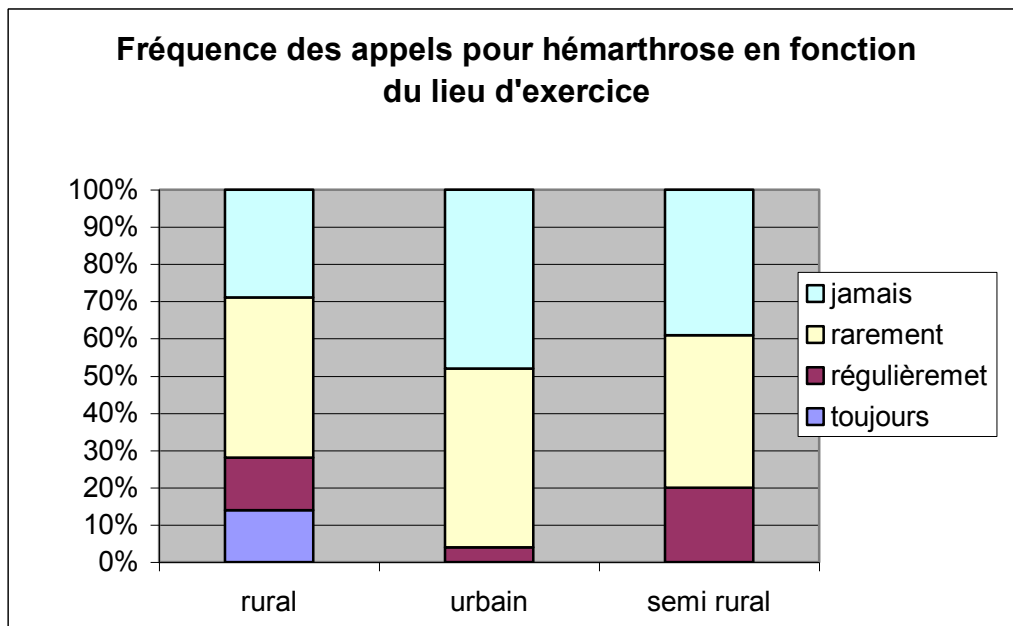
prescriptions	Hémophiles sans complications	Hémophiles avec complications
AINS		12%
AINS + IPP	6%	27%
COX 2	3%	5%
COX 2 +IPP	3%	15%



Les hémophiles ont recours au médecin généraliste de façon différente en fonction du lieu d'exercice et de la présence de complications. Ils peuvent l'appeler pour :

- les hémarthroses :

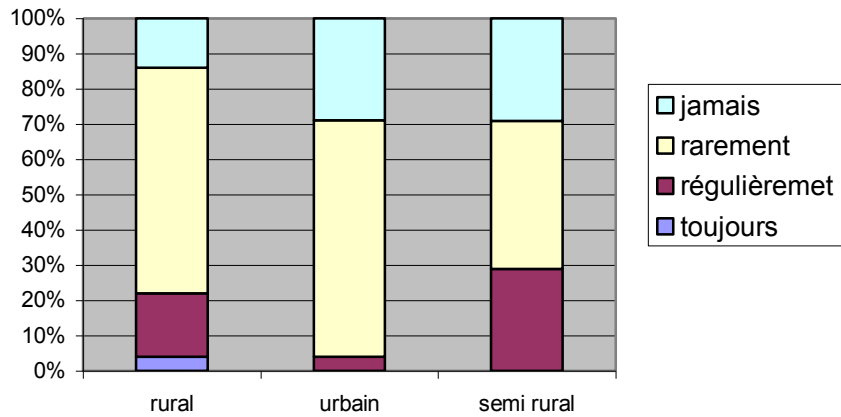
appel pour hémarthrose	rural	urbain	semi rural
toujours	14%		
régulièrement	14%	4%	20%
rarement	43%	48%	41%
jamais	29%	48%	39%



- les hématomes :

appel pour hématome	rural	urbain	semi rural
toujours	4%		
régulièrement	18%	4%	29%
rarement	64%	67%	42%
jamais	14%	29%	29%

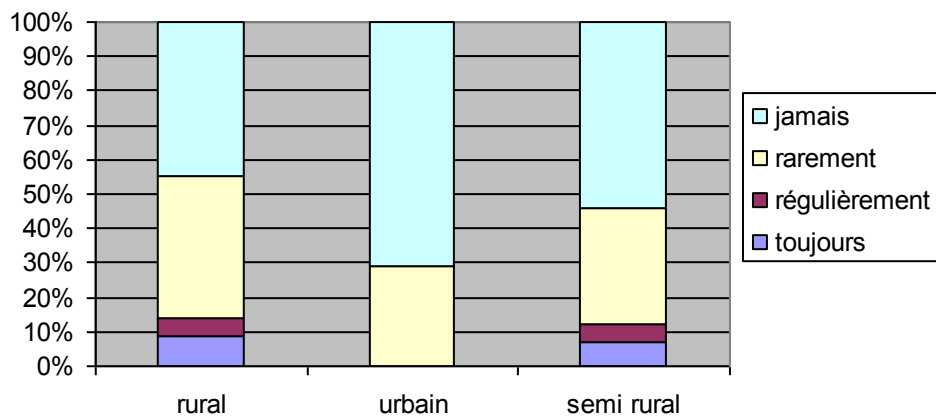
Fréquence des appels pour hématome en fonction du lieu d'exercice



- les traumatismes importants :

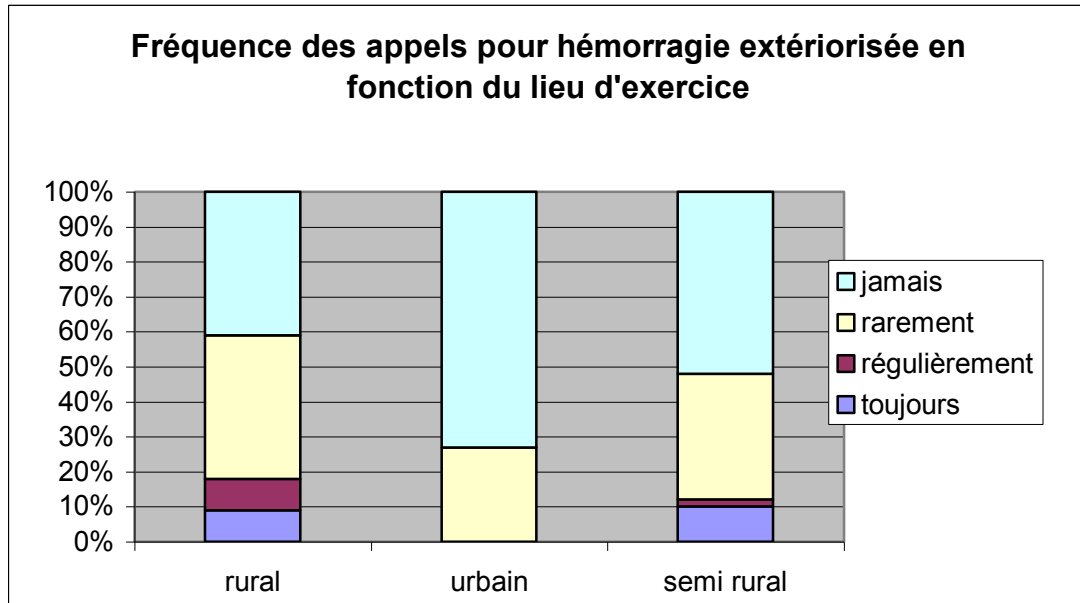
appel pour traumatisme important	rural	urbain	semi rural
toujours	9%		7%
régulièrement	5%		5%
rarement	41%	29%	34%
jamais	45%	71%	54%

Fréquence des appels pour traumatisme important en fonction du lieu d'exercice



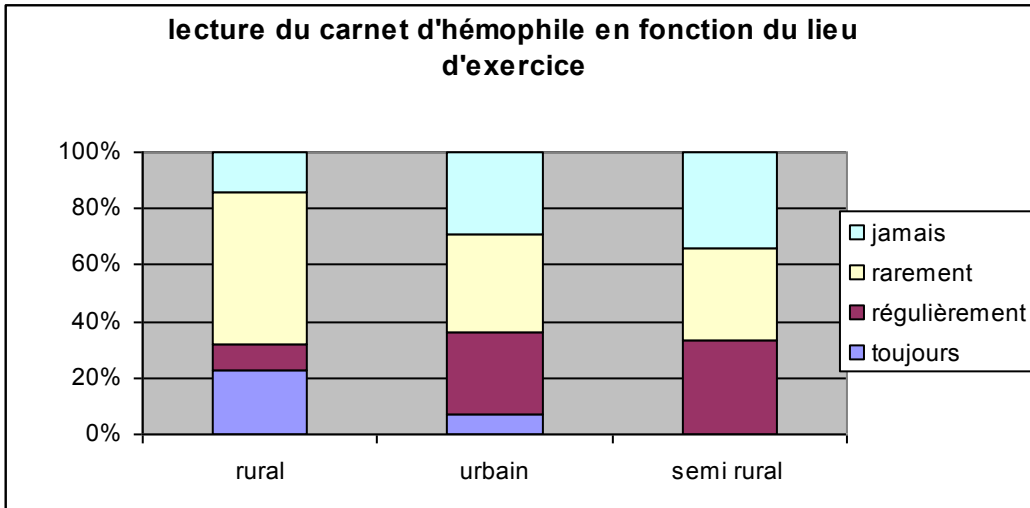
- les hémorragies extériorisées :

appel pour hémorragie extériorisée	rural	urbain	semi rural
toujours	9%		10%
régulièrement	9%		2%
rarement	41%	27%	36%
jamais	41%	73%	52%



Les habitudes de lecture du carnet des hémophiles ont aussi été examinées :

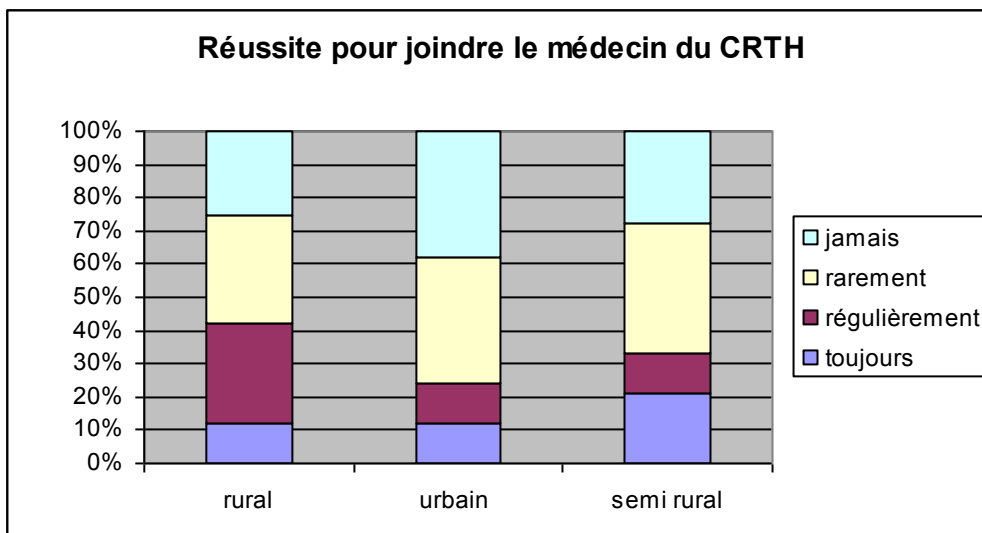
lecture du carnet de l'hémophile	rural	urbain	semi rural
toujours	23%	7%	0
régulièrement	9%	29%	33%
rarement	54%	35%	33%
jamais	14%	29%	34%



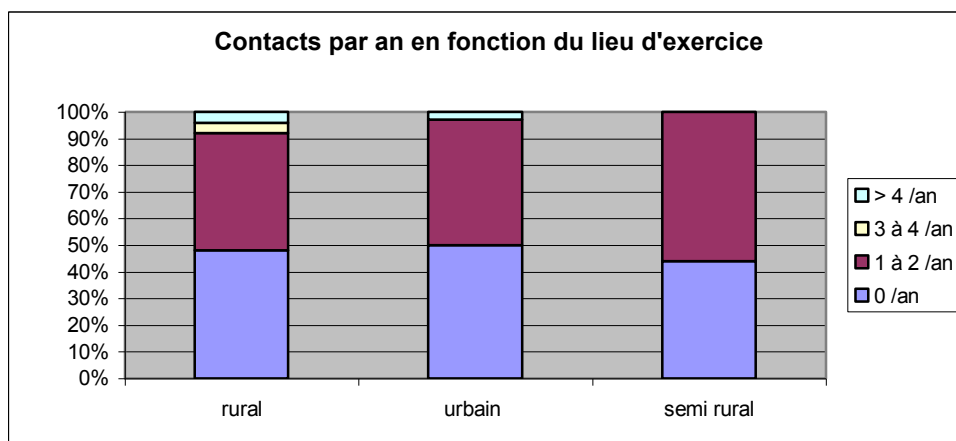
2-3 Relations avec les autres professionnels de santé

Il a ensuite été demandé aux médecins s'ils réussissaient à joindre le médecin référent au CRTH et combien de fois par an :

Réussite pour joindre médecin des hémophiles	rural	urbain	semi rural
toujours	12%	12%	21%
régulièrement	30%	12%	12%
rarement	33%	38%	39%
jamais	25%	38%	28%

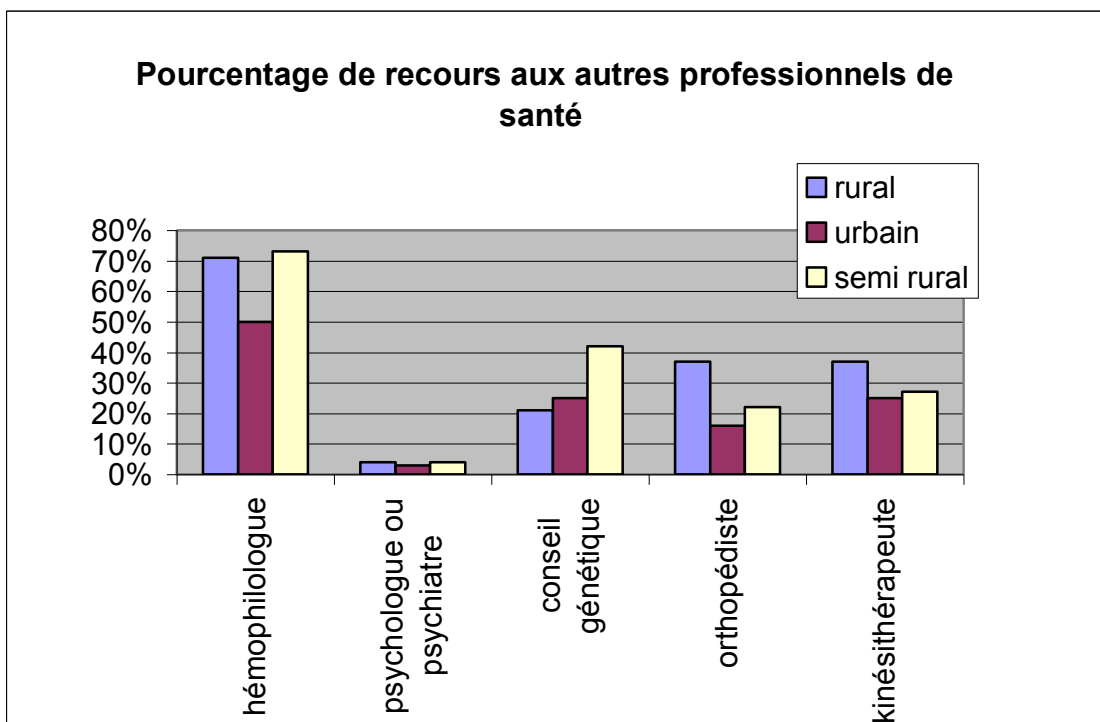


Nombre de contacts avec le médecin des hémophiles par an	rural	urbain	semi rural
0 /an	48%	50%	44%
1 à 2 /an	44%	47%	56%
3 à 4 /an	4%		
> 4 /an	4%	3%	



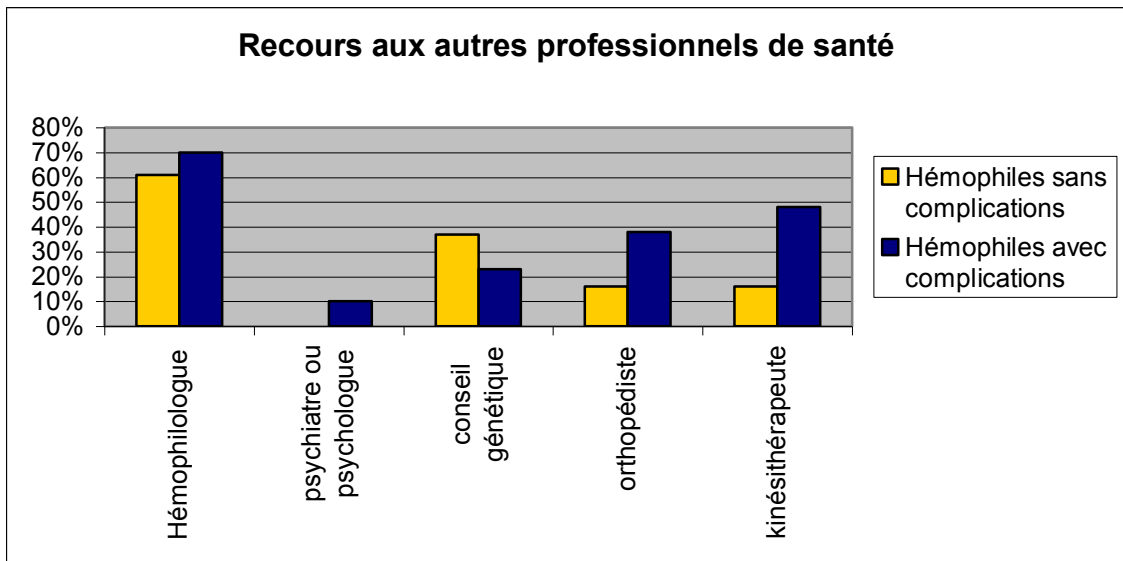
Le médecin généraliste travaille en lien avec d'autres professionnels de santé pour une meilleure prise en charge de ses patients hémophiles :

Relations avec les autres professionnels de santé	rural	urbain	semi rural
hémophilologue	71%	50%	73%
psychologue ou psychiatre	4%	3%	4%
conseil génétique	21%	25%	42%
orthopédiste	37%	16%	22%
kinésithérapeute	37%	25%	27%



En fonction de la présence de complications ou non, certains professionnels plus que d'autres sont sollicités :

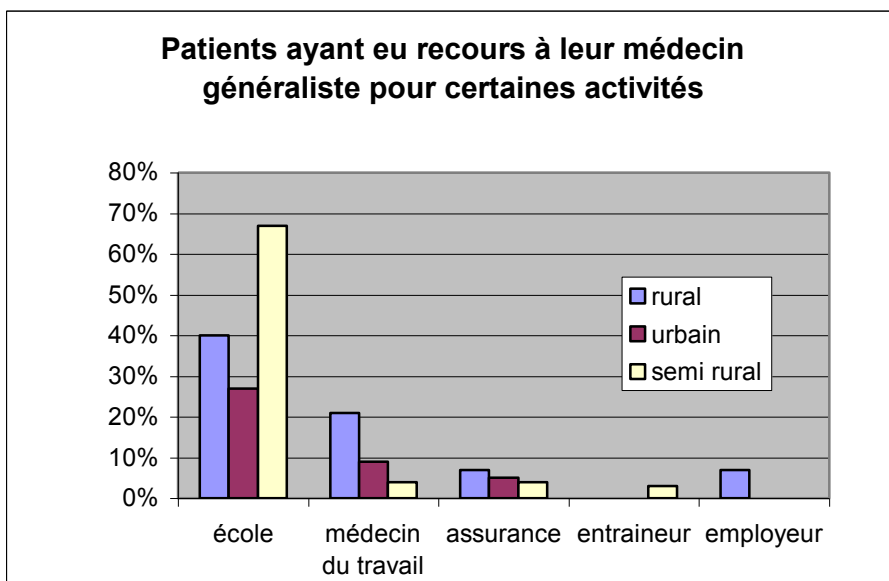
Recours aux autres professionnels de santé	Hémophiles sans complications	Hémophiles avec complications
Hémophilologue	61%	70%
psychiatre ou psychologue		10%
conseil génétique	37%	23%
orthopédiste	16%	38%
kinésithérapeute	16%	48%



2-4 Vie sociale des hémophiles

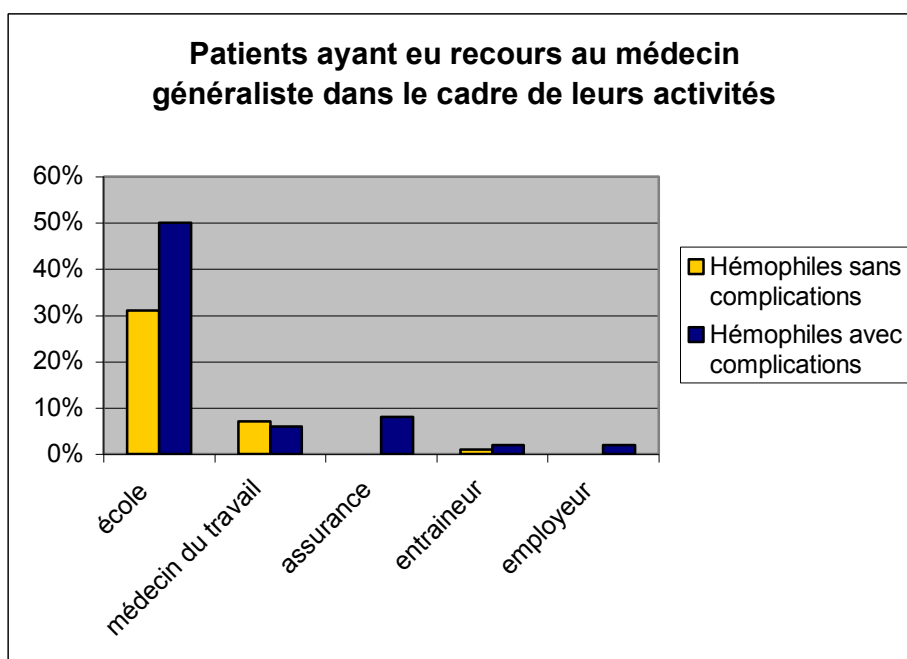
Au cours de sa vie, à l'école d'abord puis au sport, au travail..., le patient hémophile a parfois besoin de recourir au médecin généraliste pour expliquer sa maladie :

Nombres de patient ayant sollicité le médecin généraliste			
	rural	urbain	semi rural
école	40%	27%	67%
médecin du travail	21%	9%	4%
assurance	7%	5%	4%
entraîneur			3%
employeur	7%		



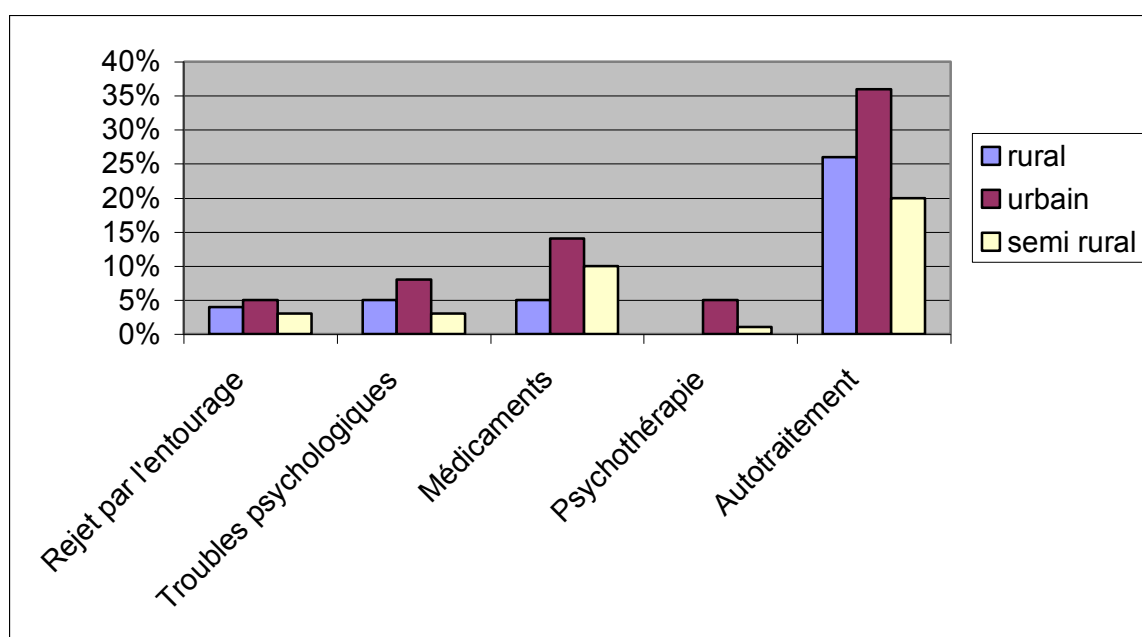
Cela est encore plus vrai quand l'hémophile présente des complications.

Nombres de patient ayant sollicité le médecin généraliste	Hémophiles sans complications	Hémophiles avec complications
école	31%	50%
médecin du travail	7%	6%
assurance		8%
entraîneur	1%	2%
employeur		2%

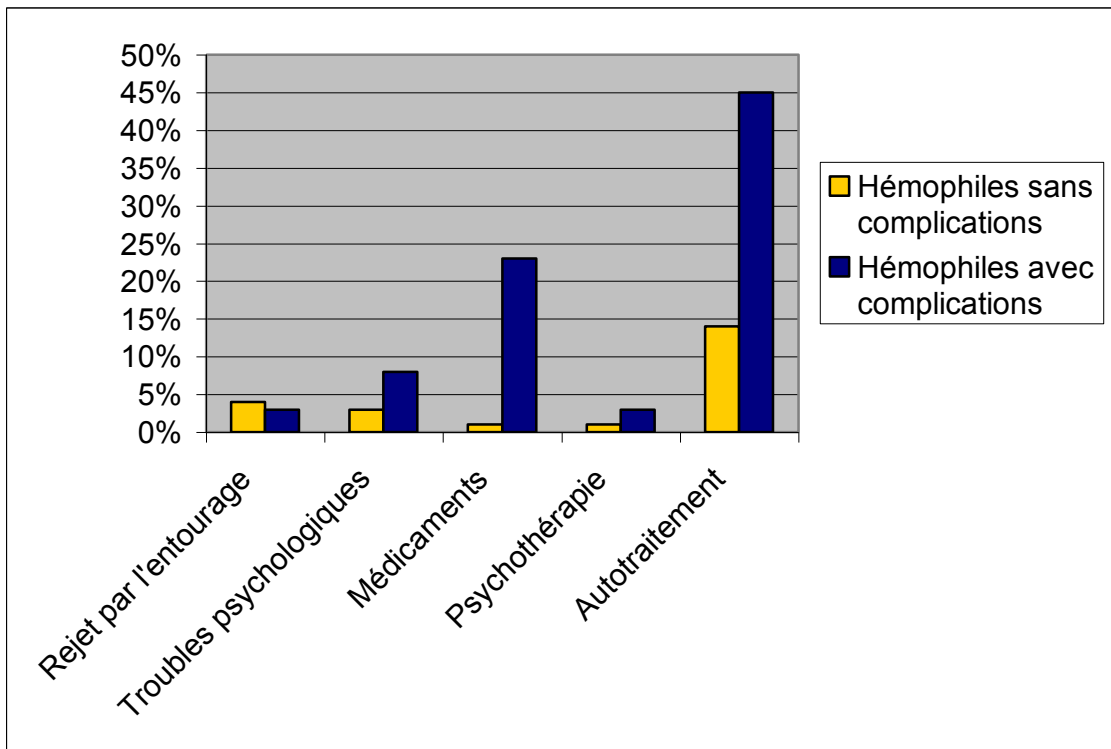


Avec leur pathologie, certains patients hémophiles peuvent avoir une sensation de rejet par les autres, présenter des troubles psychologiques secondaires, nécessiter des traitements particuliers tant médicamenteux que psychothérapiques. L'autotraitement permet à l'hémophile de s'approprier la prise en charge de sa maladie et ainsi de mieux la gérer et la supporter. Ces différents points ont été comparés en fonction du lieu d'exercice d'une part et en fonction de la présence ou non de complications :

	rural	urbain	semi rural
Rejet par l'entourage	4%	5%	3%
Troubles psychologiques	5%	8%	3%
Médicaments	5%	14%	10%
Psychothérapie		5%	1%
Auto traitement	26%	36%	20%

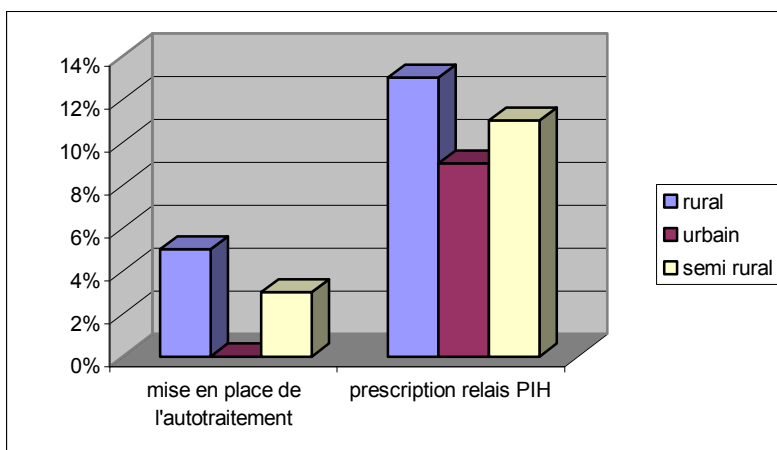


	Hémophiles sans complications	Hémophiles avec complications
Rejet par l'entourage	4%	3%
Troubles psychologiques	3%	8%
Médicaments	1%	23%
Psychothérapie	1%	3%
Auto traitement	14%	45%



Les médecins généralistes peuvent intervenir à deux niveaux dans ce contexte : d'une part en participant à la mise en place de l'auto traitement à domicile, d'autre part en prenant le relais de la prescription initiale hospitalière (PIH) dans les 6 mois suivants celle-ci :

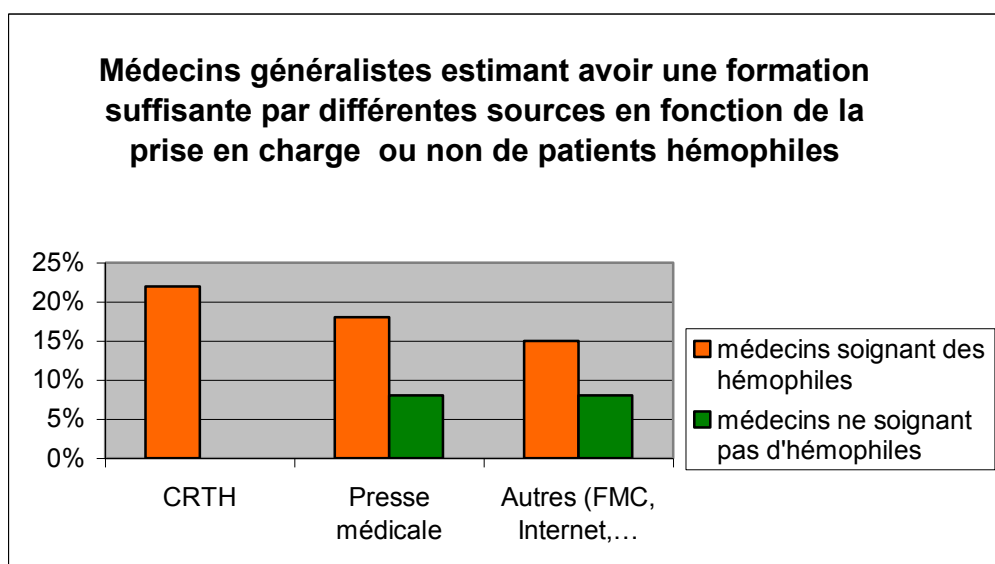
	rural	urbain	semi rural
mise en place de l'auto traitement	5%	0	3%
prescription relais PIH	13%	9%	11%



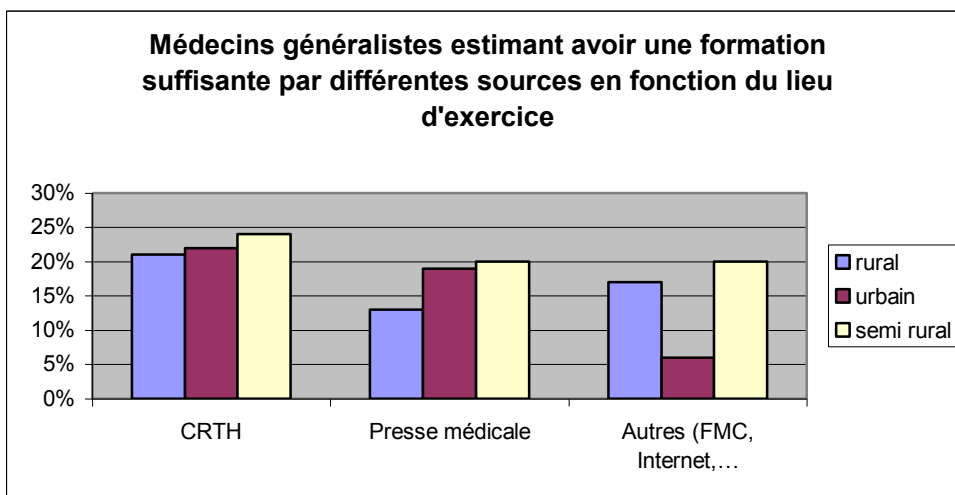
2-5 Formation et prise en charge

Les sources de formation et d'informations peuvent être multiples : par le CRTH, la presse médicale, les FMC, Internet..., les médecins généralistes ont été interrogés pour savoir si ces différentes sources leur permettaient d'avoir des connaissances suffisantes pour pouvoir prendre en charge les hémophiles, qu'ils en aient ou non parmi leurs patients :

Formation	médecins soignant des hémophiles	médecins ne soignant pas d'hémophiles
CRTH	22%	
Presse médicale	18%	8%
Autres (FMC, Internet,...)	15%	8%

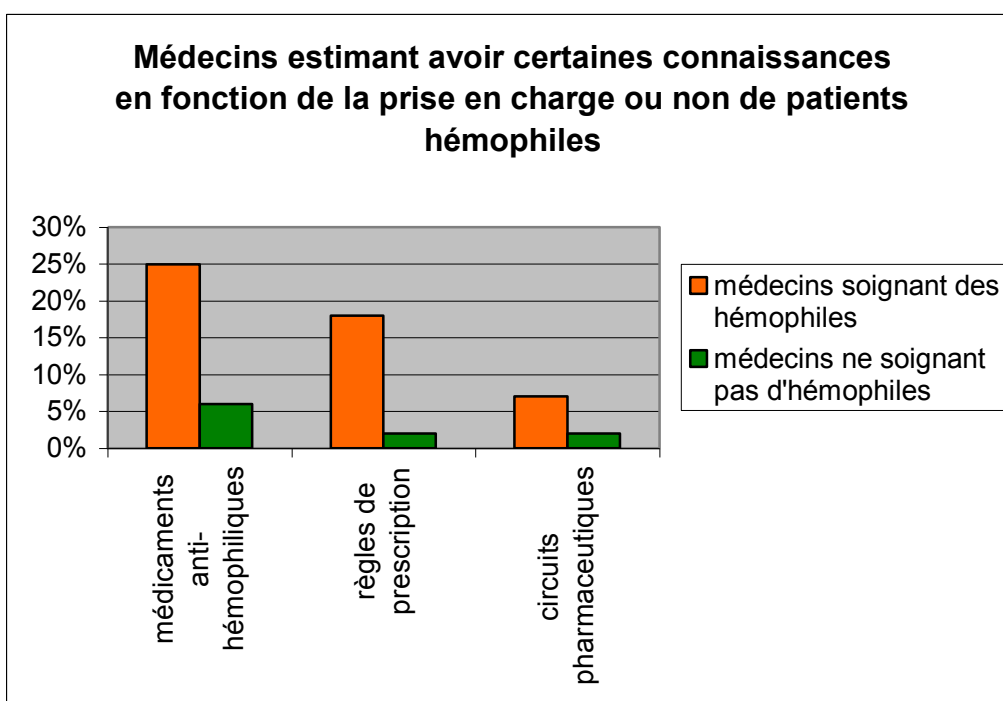


Formation	rural	urbain	semi rural
CRTH	21%	22%	24%
Presse médicale	13%	19%	20%
Autres (FMC, Internet,...)	17%	6%	20%

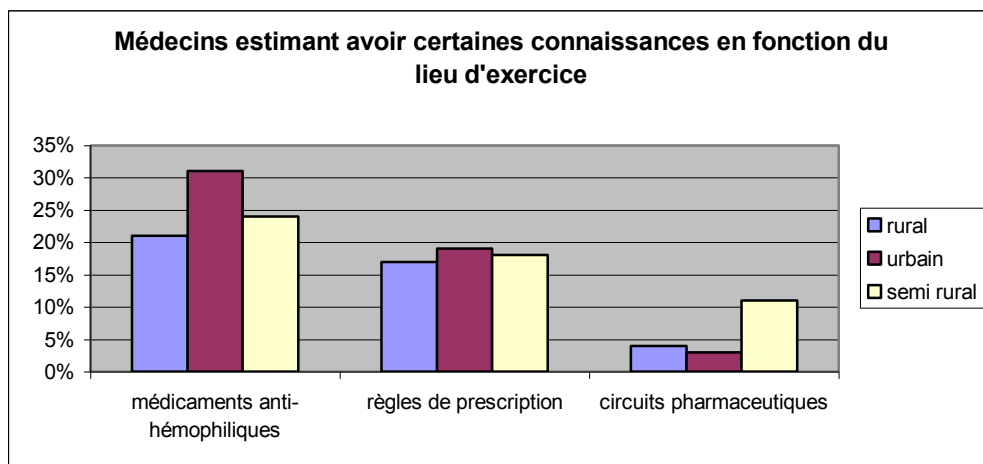


La connaissance des produits anti-hémophiliques, les circuits pharmaceutiques et les règles de prescription ne sont pas connues de tous les médecins généralistes :

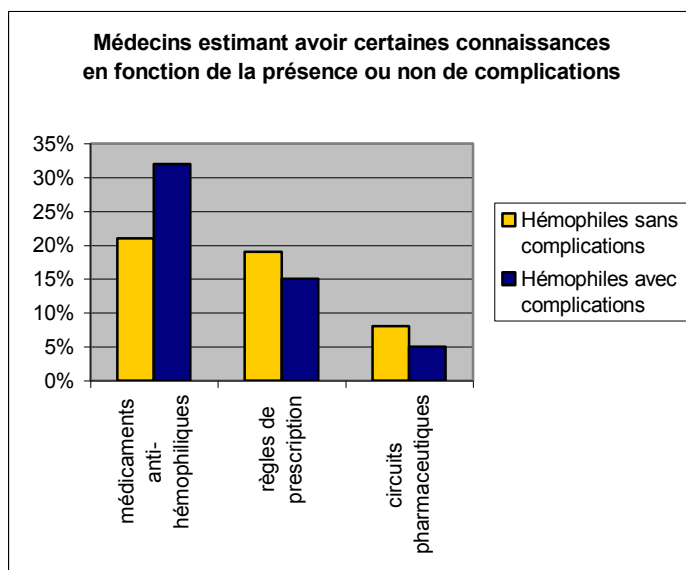
Connaissances	médecins soignant des hémophiles	médecins ne soignant pas d'hémophiles
médicaments anti-hémophiliques	25%	6%
règles de prescription	18%	2%
circuits pharmaceutiques	7%	2%



Connaissances	rural	urbain	semi rural
médicaments anti-hémophiliques	21%	31%	24%
règles de prescription	17%	19%	18%
circuits pharmaceutiques	4%	3%	11%

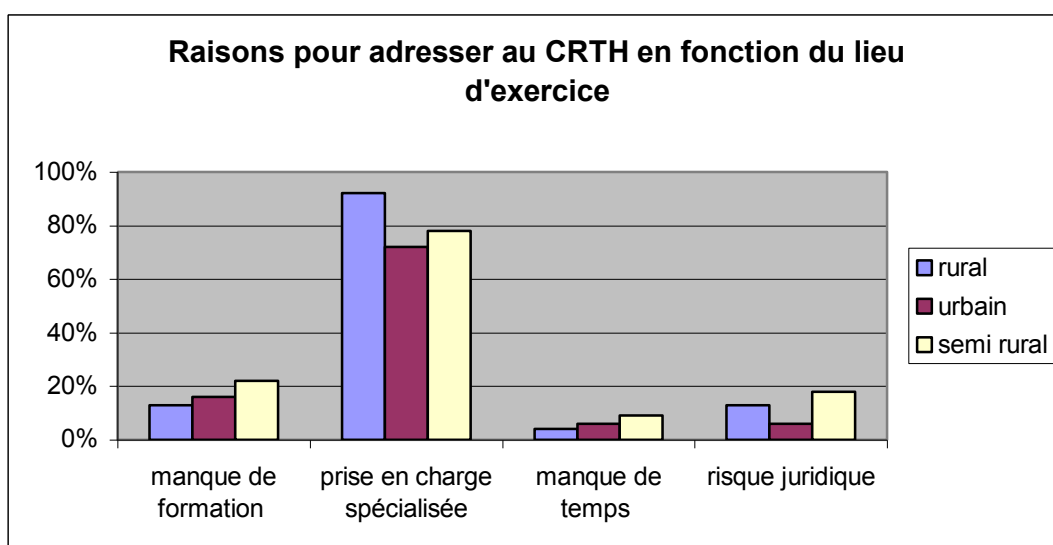


Connaissances	Hémophiles sans complications	Hémophiles avec complications
médicaments anti-hémophiliques	21%	32%
règles de prescription	19%	15%
circuits pharmaceutiques	8%	5%



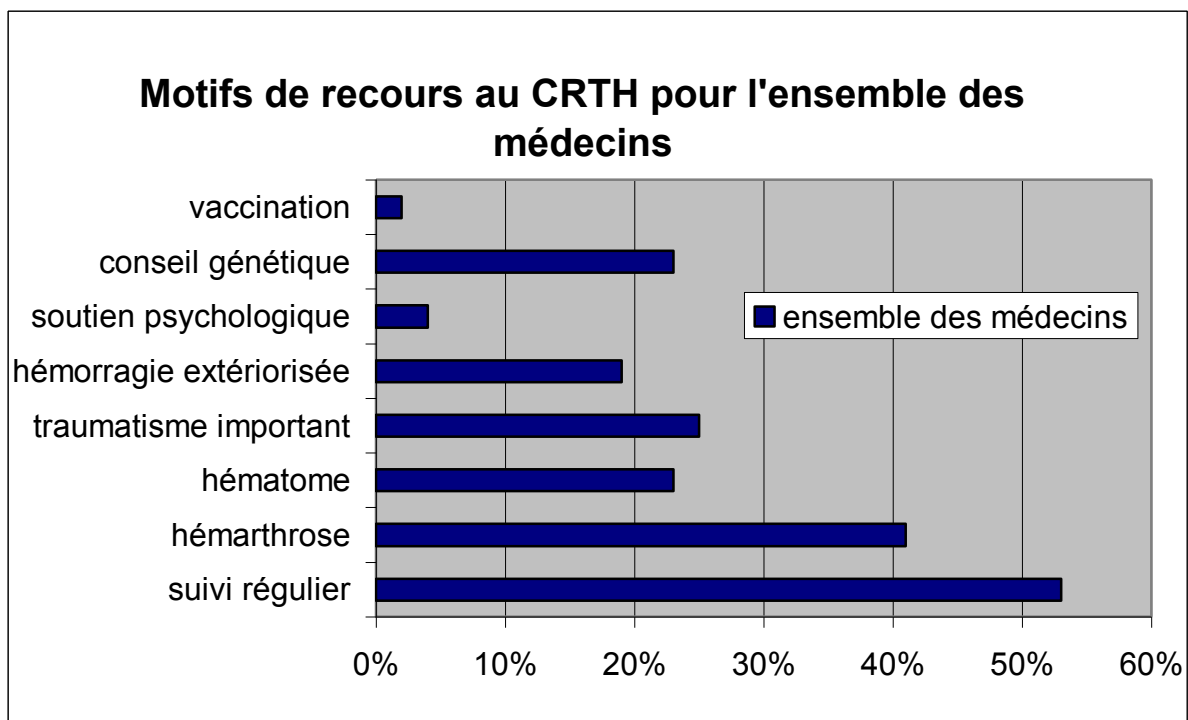
Il a également été demandé aux médecins généralistes quels étaient les freins à leur prise en charge :

Raisons pour adresser au CRTH	rural	urbain	semi rural
manque de formation	13%	16%	22%
prise en charge spécialisée	92%	72%	78%
manque de temps	4%	6%	9%
risque juridique	13%	6%	18%

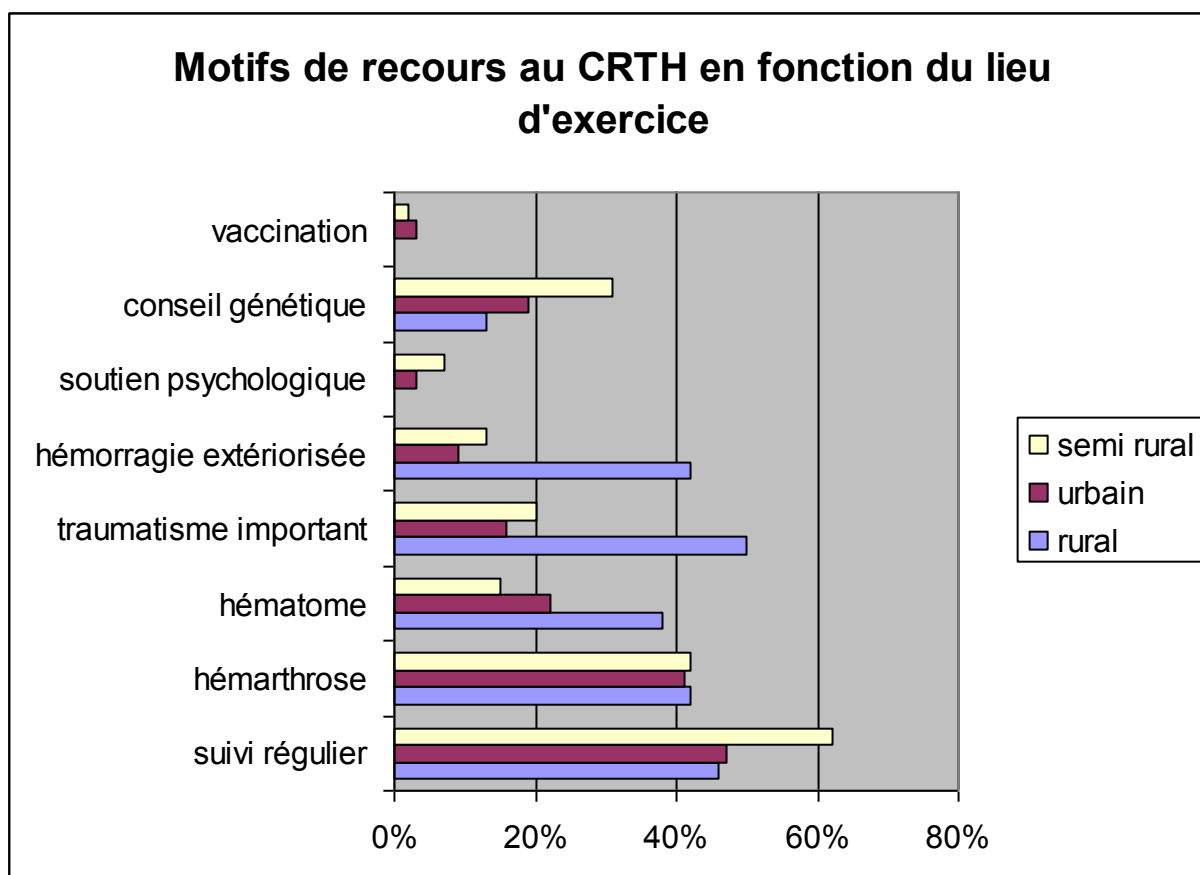


Enfin, les médecins généralistes ont indiqué les principaux motifs de recours au CRTH :

Motifs de recours au CRTH	ensemble des médecins
suivi régulier	53%
hémarthrose	41%
hématome	23%
traumatisme important	25%
hémorragie extériorisée	19%
soutien psychologique	4%
conseil génétique	23%
vaccination	2%



Motifs de recours au CRTH	rural	urbain	semi rural
suivi régulier	46%	47%	62%
hémarthrose	42%	41%	42%
hématome	38%	22%	15%
traumatisme important	50%	16%	20%
hémorragie extériorisée	42%	9%	13%
soutien psychologique		3%	7%
conseil génétique	13%	19%	31%
vaccination		3%	2%



C – Discussion sur les résultats de l'enquête

I - Limites de l'enquête

1-1 Faible taille de l'échantillon

Malgré un nombre important de médecins interrogés (270), seuls 152 ont répondu, et la surprise fut qu'un tiers de ceux-ci disent ne pas s'occuper d'hémophiles bien que les patients aient donné leur nom et qu'ils soient donc les correspondants habituels du CRTH : les médecins ne savent-ils pas que certains de leurs patients sont hémophiles ou les patients ont-ils changés de médecins ? Cela donne un échantillon de seulement 102 médecins indiquant s'occuper d'hémophiles, d'où des sous-groupes réduits en fonction du lieu d'exercice, ou de la présence ou non de complications. Cependant, nous avons réussi à interroger les médecins de 39% d'hémophiles suivis en Loire Atlantique et Vendée.

1-2 Hétérogénéité de la population hémophile étudiée

L'enquête ne permet pas de connaître la sévérité des hémophilies suivies par les différents médecins. La majorité de patients hémophiles modérés ou frustes dans le nombre de patients hémophiles suivis à Nantes (66%), se retrouve certainement dans la population étudiée. Les patients peu atteints ne nécessitent pas une prise en charge soutenue, ce qui peut abaisser de façon artificielle les chiffres, notamment pour le nombre de visites et la fréquence des appels au médecin généraliste. De même pour chaque patient, la présence de complications infectieuses ou immunes est connue, mais la présence d'une arthropathie hémophilique, n'est pas mentionnée. C'est actuellement la principale cause de recours des hémophiles n'ayant pas bénéficié de la prophylaxie, avec les difficultés thérapeutiques qui lui sont liées. Ainsi, la prise en charge d'un patient de 75 ans porteur d'une hémophilie fruste n'ayant jamais reçu de facteur anti-hémophilique, ne sera pas la même que celle d'un patient de 35 ans, porteur d'une hémophilie sévère, VHC séropositif, VIH séropositif avec une ankylose des genoux.

1-3 Interrogations sur les pratiques

Ce travail ne cherche pas à évaluer les pratiques, mais à les connaître et à analyser les sentiments des médecins généralistes concernant la prise en charge de patients qui relèvent aussi et surtout du spécialiste. Il est intéressant de voir quelle place les médecins généralistes prennent dans cette prise en charge et éventuellement les impliquer davantage sans le recours systématique au spécialiste. Il est important de rappeler que ce travail est une enquête et non pas une étude, avec les limites que cela comporte notamment en terme de rigueur scientifique.

II – Apports de cette enquête

2-1 Informations concernant l'activité

L'enquête nous a permis de constater que la grande majorité (60%) des médecins s'occupait d'un seul patient hémophile, mais nous avons été très surpris de constater qu'en milieu rural, certains médecins géraient 6 à 8 hémophiles. Il paraît très étonnant qu'un même médecin, à la campagne, ait plusieurs familles d'hémophiles ou une seule famille avec autant de patients hémophiles. On peut supposer que ces médecins prennent en charge d'autres anomalies de la coagulation telle la maladie de Willebrand. Le nombre de patients de plus de 10 ans représente 58% à 79% des hémophiles dans notre enquête, en fonction du lieu d'exercice. Nous pouvons raisonnablement penser que les plus jeunes (bébés, enfants en bas âge) sont pour la plupart pris en charge par les pédiatres essentiellement en milieu urbain, et au CRTH pour une facilité des thérapeutiques, une (in)formation des parents et surtout pour la prophylaxie.

Le nombre de patients présentant des complications est sensiblement identique aux données du CRTH. Pour les complications infectieuses, il n'existe à l'heure actuelle pas de données nationales depuis 1985, date des dernières contaminations par le VIH. L'enregistrement systématique des patients traités, sur un registre national par le Réseau FranceCoag devrait à l'avenir permettre d'avoir ces données.

	enquête	CRTH	nationales
VHC +	20%	20%	
VIH +	10%	10%	
ACC +	8%	8%	15 à 20%
VHB +	5%	0	<1%

La différence se situe surtout au niveau de la sérologie de l'hépatite B ; cela peut s'expliquer par le fait que les médecins généralistes n'ont pas forcément indiqué le profil sérologique exact des patients et surtout la différence entre les hépatites B guéries et celles encore actives. La majorité des patients est porteuse d'une sérologie positive, séquelle d'une infection guérie ou d'une vaccination. Ce chiffre tend vers le zéro du fait de la vaccination systématique.

2-2 Informations concernant la prise en charge

2-2-1 Nombres de visites

Les chiffres obtenus montrent clairement que plus on s'éloigne géographiquement du CRTH, plus les médecins généralistes prennent en charge leurs patients hémophiles. Ainsi 72% des médecins urbains voient leurs hémophiles moins de 4 fois par an, contre 52% des médecins ruraux. A contrario, seuls des médecins ruraux voient leurs patients hémophiles plus de 12 fois par an, ce que ni les médecins urbains, ni les médecins semi ruraux ne font. Mais cela est comparable pour toutes les pathologies et non pas seulement l'hémophilie.

La fréquence des visites en fonction des complications montrent que 5% des généralistes voient leurs patients avec complications plus de 12 fois par an : cela correspond à un seul médecin rural qui prend particulièrement à cœur la prise en charge de ses patients hémophiles (joignable même dimanche, fériés et vacances sur son portable) et un médecin semi rural. Par ailleurs, le pourcentage du nombre de visites inférieur à 4 par an est moindre pour les patients présentant des complications. Ceux-ci nécessitent en effet plus de soins. Les complications sont peut être survenues chez des patients qui nécessitaient déjà davantage de soins : plus de traitements ont entraîné plus de risques d'exposition virale.

2-2-2 Vaccinations

Les médecins généralistes ne pratiquent pas toutes les vaccinations celles obligatoires comme celles contre les hépatites A et B. Pour les vaccinations obligatoires, les médecins

urbains ne sont que 69% à les réaliser contre 84% des semi ruraux. La différence peut s'expliquer par la proximité du CRTH, qui réalise les vaccinations systématiquement et de façon gratuite.

L'écart est encore plus frappant pour l'hépatite A : seulement 25% des médecins urbains vaccinent leur patient contre 51% des médecins semi ruraux. Ce faible taux peut s'expliquer par le fait que l'hépatite A n'étant pas une complication chronique, les médecins généralistes y pensent moins ou cela leur paraît moins grave. Au-delà du caractère chronique, c'est surtout pour éviter l'hépatite A fulminante que l'on vaccine. La vaccination a été recommandée par une circulaire pour les patients recevant des produits plasmatiques.

Pour l'hépatite B, l'écartable à celui des vaccinations obligatoires, les médecins urbains étant toujours les moins nombreux. Certains patients ne sont pas vaccinés car ils ont déjà été en contact avec le VHB avant l'ère de la vaccination. Certains ont guéri, d'autres exceptionnellement ont une atteinte chronique, d'autres enfin présentent des antécédents familiaux de SEP, contre-indiquant ainsi la vaccination.

Cette impression globale se retrouve selon que les patients présentent ou non des complications. Cependant, en présence de complications, les patients sont un peu moins souvent vaccinés par les médecins généralistes, d'une part quand ils sont déjà contaminés cela ne présente plus d'intérêt, d'autre part s'ils ne sont pas contaminés ils auront été rapidement vaccinés au CRTH. On peut penser que les hémophiles non vaccinés sont des hémophiles modérés ou frustes qui ne nécessiteront peu ou pas de perfusion de facteur.

2-2-3 Prescriptions d'anti-inflammatoires

Nous avons été très surpris de constater que certains médecins prescrivaient des anti-inflammatoires et certains même sans protection gastrique associée : on retrouve 9% des médecins urbains dans ce cas, pour 4% en rural et 2% en semi rural. Même faible, ce pourcentage fait peur quand on connaît le risque hémorragique de ces patients, non seulement en cas de lésion digestive mais surtout à cause de l'aggravation du trouble de la coagulation. En effet, par l'activité antiagrégante de ces produits, il existe un risque majoré d'hémorragie notamment la plus grave : l'hémorragie cérébrale. Avec ou sans protection gastrique les anti-inflammatoires sont donc systématiquement contre-indiqués. L'arrivée sur le marché des anti-inflammatoires agissant plus spécifiquement sur la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) a révolutionné la prise en charge de la douleur chez l'hémophile. Ces derniers n'ayant pas d'activité antiagrégante présentent moins de risque hémorragique, cérébral surtout, mais aussi

digestif. Ces produits ont donc convaincu certains médecins dont une grande majorité prévient les complications digestives en y associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Avec ou sans protection gastrique, les anti-inflammatoires et les COX-2 sont surtout prescrits chez les patients présentant des complications. Ces patients avec complications représentent une tranche d'âge : ce sont les « vieux » hémophiles d'avant l'ère des produits chauffés, d'avant l'ère de l'autotraitement et de la prophylaxie et donc de la prise en charge précoce de l'hémarthrose. Ces patients cumulent de fait les complications tant virales qu'orthopédiques. Les COX-2 sont pour eux une véritable révolution thérapeutique car avec ou sans prescription médicale, les hémophiles qui souffraient et qui avaient goûté au soulagement procuré par les anti-inflammatoires, en reprenaient en automédication, sans réaliser l'impact que cela pouvait avoir sur la coagulation. L'absence d'activité antiagrégante des nouveaux produits permet de soulager les patients sans effet secondaire sur le temps de saignement.

2-2-4 Appels pour hémarthrose, hématome, traumatisme important et hémorragie extériorisée

Quel que soit le motif de recours, nous constatons que les médecins ruraux sont plus sollicités que leurs homologues urbains et à peu près autant que les médecins semi ruraux. Nous remarquons que 14% des médecins ruraux sont appelés toujours ou régulièrement pour les traumatismes importants, et 28% pour les hémarthroses. Aucun médecin urbain n'est appelé pour les traumatismes importants et les hémorragies extériorisées, et 4% de ceux-ci le sont dans les autres circonstances (hématomes, hémarthroses). Le médecin semi rural est quant à lui plus sollicité pour les hématomes (29%), et pour les hémarthroses (20%).

Les hémorragies extériorisées et les traumatismes importants relèvent, quel que soit le lieu d'exercice, le plus souvent d'une équipe multidisciplinaire et spécialisée (radiologue, chirurgien, CRTH ...) et non du médecin généraliste : pour les événements graves, le pourcentage de médecins sollicités est uniformément bas (moins de 10%) pour les patients avec complications ou non.

Quel que soit le lieu d'exercice, en présence ou non de complications, le chiffre est important, massivement majoritaire, d'appels rares voire absents. Cela peut s'expliquer par l'autotraitement des patients, par l'absence ou la rareté d'épisodes hémorragiques des hémophiles modérés et frustes qui représentent une majorité de patients suivis, et par le recours spontané des patients au CRTH.

2-2-5 Lecture du carnet de l'hémophile

Quel que soit le lieu d'exercice, le nombre de médecins consultant le carnet de l'hémophile, toujours ou régulièrement, est sensiblement le même, environ un tiers des médecins, alors qu'ils sont 14% des médecins ruraux à ne jamais le consulter, pour 29% de médecin urbains et même 34% de médecins semi ruraux ! Le carnet pourtant permet avantageusement de pallier les déficiences éventuelles de mémoire humaine ou technologique en toutes circonstances surtout si le patient n'est pas pris en charge par son médecin habituel (remplaçant, associé, lors des vacances...).

Il est intéressant de constater que les médecins qui soignent des hémophiles sans complications sont les plus nombreux à lire toujours ou régulièrement le carnet d'hémophile (40%), contre 24% des autres médecins. Il existe 37% des médecins soignant les patients hémophiles avec complications qui ne lisent pas ce carnet contre 22% des autres médecins ! On peut espérer que les patients qui consultent leur médecin généraliste sans qu'il y ait lecture du carnet, n'y ont recours que pour des événements peu graves et pour lesquels celle-ci n'est pas indispensable : vaccin, assurance, conseils, évaluation clinique post thérapeutique, prescription de kinésithérapie. Il est peu probable qu'un tel pourcentage de médecins ne réalise toutes ces consultations sans prendre en charge des épisodes hémorragiques, pour lesquels la lecture du livret est indispensable.

2-3 Informations sur les relations avec les autres professionnels de santé

Seulement 42% des médecins ruraux, 24% des médecins urbains et 33% des médecins semi ruraux indiquent réussir régulièrement ou toujours à joindre le médecin des hémophiles au CRTH. Il ressort du questionnaire qu'une partie des médecins a mal compris la question et l'a mélangée avec la suivante sur le nombre de contacts par an ; comme ils n'appellent pas souvent l'hémophilologue, ils disent n'avoir réussi à le joindre que rarement. Certains médecins disent d'ailleurs n'avoir jamais essayé. Un médecin hémophilologue est normalement d'astreinte, joignable tous les jours 24h/24h au CRTH de Nantes selon la procédure indiquée dans le carnet des hémophiles, ce qui devrait donner des chiffres bien supérieurs quant au caractère réussi des essais.

Par contre, les chiffres indiquant le nombre de contacts par an n'ont rien d'étonnant : entre 44% et 50% n'ont aucun contact et de 47% à 56% ont 1 à 2 contacts par an, les médecins généralistes n'appelant qu'en cas de problème bien particulier. En effet, pour le suivi spécialisé le CRTH fait parvenir systématiquement un compte-rendu des événements

passés entre 2 consultations, ainsi que les éléments éventuels auxquels il faut veiller. Une fréquence de contacts plus importante, 3 contacts et plus par an, concerne 8% des médecins ruraux ; cela correspond à la prise en charge plus importante que ces médecins généralistes ont de leurs patients hémophiles : étant plus éloignés, il leur est indispensable d'avoir plus d'informations pour éviter des trajets inutiles à leurs patients.

A défaut de joindre ce service, la majorité des médecins adresse leur patient à l'hémophilologue : ils sont plus des deux tiers en milieu rural ou semi rural pour seulement la moitié des médecins urbains. En ville, les patients doivent s'adresser directement au CRTH, sans passer par leur médecin traitant, comme pour bien d'autres pathologies ils ont directement recours au spécialiste voire même exclusivement. Les hémophiles avec complications sont plus souvent adressés à l'hémophilologue que les autres patients ; ceci est lié à une demande plus forte de soins liée aux complications. En effet, le patient hémophile modéré ou fruste présente un risque moins grand de complications, et surtout nécessite beaucoup moins de soins sauf circonstances exceptionnelles.

Le médecin généraliste n'est qu'un maillon dans la prise en charge de l'hémophile. Il est important qu'il garde comme pour les autres pathologies un rôle de relais, d'organisation des soins. Même si le CRTH a ce rôle, rien n'empêche le médecin généraliste de prendre en charge la prévention : les vaccinations, la prévention des complications orthopédiques grâce à de la kinésithérapie dès que nécessaire et en tous cas pour le maintien d'une bonne musculature par le sport.

Dans notre enquête, les médecins ruraux ont davantage recours au kinésithérapeute que les médecins urbains ou semi ruraux ; ils représentent en tous cas au moins un quart des médecins. Dans le cas d'hémophiles avec complications, presque un médecin sur deux adresse ses patients au kinésithérapeute : ceux-ci ont souvent une arthropathie hémophilique, et il est encore plus important pour eux d'avoir des articulations stables grâce à une bonne musculature pour éviter l'apparition de nouvelles hémarthroses.

Par ailleurs en tant que médecin de famille, il est le plus à même pour dépister, écouter et soulager d'éventuelles souffrances personnelles et familiales inhérentes à cette maladie. Le cas échéant, il peut adresser les patients qui en ont besoin à un psychologue ou à un psychiatre. Les pourcentages sont similaires quel que soit le lieu d'exercice, mais seuls les patients atteints de complications virales ou immunes ont été adressés par leur médecin généraliste à un psychiatre ou à un psychologue.

Compte tenu de son statut particulier, le médecin de famille doit aussi expliquer l'importance du conseil génétique puis adresser à un spécialiste le cas échéant. Les médecins

semi ruraux sont les plus nombreux (42%) à y avoir recours. Un quart des médecins ruraux et urbains adressent leurs patients à la consultation de conseil génétique. Paradoxalement, les hémophiles sans complications sont plus nombreux à être adressés à cette consultation. Les autres y vont vraisemblablement seuls ou adressés par les autres spécialistes qui s'occupent d'eux. Il est vrai aussi que le conseil génétique, tout du moins le diagnostic prénatal, concerne peu les hémophilies frustes et modérées.

Le médecin généraliste, connaissant le patient dans son « milieu » est à même d'évaluer l'incidence d'une arthropathie hémophilique invalidante sur la qualité de vie de son patient et ainsi, le moment venu de l'adresser à un orthopédiste. Les chiffres retrouvent une nette prédominance des médecins ruraux, 37% contre 22% des médecins semi ruraux et seulement 16% des médecins urbains. On retrouve ici l'accès direct des patients au spécialiste en ville, ainsi que le recours initial plus systématique au médecin généraliste à la campagne. Comme pour le recours au kinésithérapeute, les patients avec complications ont plus souvent recours à l'orthopédiste, 38% contre 16% sans complications, ces patients là ayant plus souvent une arthropathie hémophilique, cause éventuelle de leurs complications.

2-4 Informations sur la vie sociale des hémophiles

C'est principalement en milieu rural et surtout semi rural (67%) que les médecins sont sollicités par l'école à propos de l'hémophilie. Le médecin généraliste est alors un interlocuteur privilégié pour informer sur la maladie et les premiers soins, dédramatiser et permettre ainsi une bonne intégration dans l'école, alors qu'en ville le recours au CRTH est plus aisé. Dans la grande majorité des cas, le projet d'accueil individualisé est rédigé avec l'hémophilologue, le médecin scolaire et l'infirmière scolaire sans que le médecin généraliste soit présent. Les médecins du travail quant à eux sollicitent 21% des médecins ruraux pour seulement 9% des médecins urbains. Il est intéressant de noter que certains employeurs n'hésitent pas à contacter directement le médecin surtout dans le cadre des complications infectieuses, ce qui est inutile grâce au secret médical. Ce sont majoritairement les hémophiles avec complications qui sont concernés quelque soit le type de sollicitation ou le lieu d'exercice des médecins. Cela est surtout vrai pour les employeurs mais aussi pour les assureurs qui souhaitent connaître les risques des patients qu'elles assurent : un patient hémophile sévère, séropositif pour le VIH et le VHC, porteur d'inhibiteurs présente plus de risques qu'un hémophile fruste sans complications. Le secret médical interdit dans tous les cas la transmission de ces données.

Les médecins ont ensuite indiqué si, à leur connaissance leur patient avait été rejeté par leur entourage : le taux est faible quel que soient le lieu d'exercice et la présence ou non de complications. Même si ce taux ne révèle que l'impression des médecins et non le ressenti réel des patients, on peut penser que cette maladie, de mieux en mieux connue, de mieux en mieux prise en charge notamment avec l'autotraitement et la prophylaxie, fait de moins en moins peur au patient et à l'entourage, ce qui tend à atténuer les réactions de rejet.

Les troubles psychologiques secondaires sont présents dans les mêmes proportions quel que soit le lieu d'exercice mais le taux est plus important pour les hémophiles avec complications, comme les traitements médicamenteux associés et dans une moindre mesure la prise en charge psychothérapique. Cela peut s'expliquer par les plus grandes contraintes liées aux différentes hospitalisations, les différents traitements des complications, la modification de l'image corporelle (amyotrophie, lipodystrophie,...), le raccourcissement de l'espérance de vie, la hantise d'autres complications, la douleur persistante... Dans tous les cas, il est important pour le médecin généraliste d'identifier ces troubles psychologiques, leurs causes et dans la mesure du possible, d'apporter toute l'aide nécessaire par une écoute importante avec empathie.

Il est nécessaire de donner au patient les moyens de gérer lui-même sa maladie le plus rapidement possible par l'autotraitement, d'abord par ses parents si cela est envisageable, puis par le patient lui-même. Seulement 20% à 36% des patients bénéficient de ce type de traitement selon leur médecin généraliste alors que 90% des hémophiles sévères suivis par le CRTH en bénéficient. Cela peut correspondre au pourcentage d'hémophiles sévères pris en charge à domicile car les hémophiles mineurs ou modérés ne nécessitent pas souvent, voire exceptionnellement, un traitement substitutif.

Les médecins généralistes sont peu nombreux à participer à la mise en place de l'autotraitement : aucun en milieu urbain et seulement 3% en milieu semi rural jusqu'à 5% à la campagne ce qui fait un total de 5 médecins dans notre enquête sur l'ensemble des médecins généralistes s'occupant d'hémophiles. Pourtant, le médecin généraliste devrait être un interlocuteur privilégié pour les familles, ce qui implique une disponibilité importante que l'évolution actuelle de la médecine tend à faire disparaître (disparition des gardes, manque de médecins d'où une activité surchargée,...). De plus, le CRTH est parfaitement organisé notamment avec les associations pour donner au patient, par des brochures, des stages, les informations et la formation nécessaires à cet autotraitement. Si le médecin généraliste veut s'investir dans cette prise en charge, c'est à lui de faire la démarche.

Le médecin généraliste s'investit également peu dans la prescription relais de la prescription initiale hospitalière (PIH) des produits anti-hémophiliques ; de 9% en ville à 11% en milieu semi rural. La majorité des médecins généralistes ignorent qu'ils peuvent réaliser cette prescription et surtout, ils sont peu nombreux à en connaître les règles de prescription.

2-5 Informations sur la formation et le recours au CRTH

2-5-1 Formation

Au-delà du caractère médiatique et obligatoire de la formation continue, il est nécessaire pour les médecins s'occupant de patients atteints d'hémophilie, pathologie très spécialisée, d'être et de rester à jour. Il ne faut pas en oublier le caractère médico-légal, les patients devant être pris en charge « en fonction des connaissances actuelles de la science. » Le CRTH est la première source d'information pour 22% des médecins généralistes qui s'occupent d'hémophiles. Celui-ci n'intervient pas directement auprès des autres médecins généralistes : le moyens tant humains que financiers du CRTH ne sont pas extensibles. Il vaut mieux bien orienter l'information pour les médecins concernés, dans la mesure où une grande majorité des médecins ne soignera jamais un hémophile durant toute sa carrière. Les médecins qui n'ont pas d'hémophiles estiment pour 8% d'entre eux être assez informés par la presse médicale et 8 % par Internet et les formations médicales continues (FMC). Les médecins soignant des hémophiles sont un peu plus nombreux à être satisfaits de leur formation mais ils ne sont que 18% à l'être par la presse médicale et 15% par les autres moyens. Quel que soit le lieu d'exercice, les médecins sont à peu près aussi peu nombreux (de 21 à 24%) à s'estimer suffisamment informés par le CRTH. Les médecins ruraux trouvent moins d'informations dans la presse médicale et rares sont les médecins urbains (6%) à trouver des informations par Internet et les FMC. Quel que soit le moyen, les médecins généralistes sont donc une minorité à s'estimer suffisamment informés. Il a cependant été constaté que quand le CRTH organisait des soirées de formation, la majorité des médecins généralistes concernés voire l'intégralité de ceux-ci, n'arrivait pas à se libérer pour y participer. Une information papier ou par « newsletter » sur Internet, régulière, évoquant les actualités, les innovations, un thème particulier (prophylaxie, thérapie génique, complications infectieuses, ...) avec des liens pour poursuivre les recherches le cas échéant, pourrait permettre aux médecins généralistes de se tenir au courant, d'avoir envie d'en savoir plus, et ainsi de s'investir davantage dans la prise en charge de leurs patients hémophiles.

2-5-2 Connaissances

Les médecins qui ne soignent pas d'hémophiles sont 6% à connaître les médicaments anti-hémophiliques et seulement 2 % à connaître les règles de prescription, et les circuits pharmaceutiques. Cela est d'autant moins étonnant que seuls 7% des médecins qui s'occupent d'hémophiles connaissent les circuits pharmaceutiques, 18% les règles de prescriptions et heureusement 25% les produits anti-hémophiliques. Même si la prescription est initialement et majoritairement hospitalière par la suite, il est intéressant de connaître les produits qui ont transformé la qualité et l'espérance de vie des hémophiles, les modalités de prescription et éventuellement les circuits pharmaceutiques pour pouvoir informer le patient.

Les connaissances sont un peu différentes selon le lieu d'exercice, 31% des médecins urbains connaissent les produits contre 21 et 24% des médecins ruraux et semi ruraux. Par contre les médecins semi ruraux sont les plus nombreux à connaître les circuits pharmaceutiques (11% contre 3 et 4% des médecins ruraux et urbains). Les règles de prescription sont uniformément peu connues (17 à 19% des médecins). Plus que le lieu d'exercice, il est vraisemblable que ce sont les personnes qui font les différences de chiffres : il suffit que quelques médecins aient été interpellés par leur patient notamment au moment de la pénurie des médicaments anti-hémophiliques en 2001 pour qu'ils s'informent davantage. Il semble que les médecins s'occupant de patients avec complications connaissent davantage les produits (32% contre 21%) car ces patients, surtout ceux avec anticorps, nécessitent des produits particuliers ; le CRTH informe alors davantage sur des produits plus rares. Les règles de prescription (15% contre 19%) et les circuits pharmaceutiques (5% contre 8%) sont moins connus à cause de la moins grande intervention des médecins généralistes dans les prescriptions pour ces patients.

Dans tous les cas, les médecins généralistes sont peu nombreux à connaître les produits et rares sont ceux qui connaissent les règles de prescriptions ainsi que les circuits pharmaceutiques.

2-5-3 Raisons du recours au CRTH

Les médecins généralistes incriminent le manque de formation pour adresser leurs patients au CRTH dans 13 à 22% des cas selon le lieu d'exercice avec un moins grand nombre pour les médecins ruraux, qui sont les plus nombreux à les adresser pour une prise en charge spécialisée (92%). Seulement 72% des médecins urbains et 78% des médecins semi ruraux ont recours au CRTH pour une prise en charge spécialisée. Le manque de temps est responsable de 4 à 9% des recours et concerne surtout les médecins semi ruraux, alors que les

médecins ruraux semblent moins gênés par ce facteur. Les médecins semi ruraux sont peut-être soumis à des contraintes de temps supérieures du fait de l'absence de service médical 24h/24h de type SOS médecins avec des patients aussi exigeants et consommateurs de soins qu'en ville, décalant et détournant ainsi les véritables soins. Le risque juridique justifie pour 18% des médecins semi ruraux le recours au CRTH, de même que pour 13% des médecins ruraux. Les chiffres sont encore loin de ceux constatés aux Etats-Unis mais pourraient augmenter dans les années à venir.

2-5-4 Motifs de recours au CRTH

Le principal motif de recours au CRTH est le suivi régulier pour seulement 53% de l'ensemble des médecins, avec de petites différences selon le lieu d'exercice (46% en milieu rural, 47 % pour les médecins urbains et 62% pour les médecins semi ruraux).

Les hémarthroses sont ensuite le motif de recours le plus courant, celles-ci sont en effet les épisodes les plus fréquents d'hémorragie chez l'hémophile. Les médecins ruraux adressent aussi de façon importante pour les hématomes, les traumatismes importants et les hémorragies extériorisées. Comme il a été signalé précédemment, ils sont les plus nombreux à être appelés pour ces pathologies. On peut donc penser que les médecins généralistes ruraux gèrent ces problèmes au maximum à domicile et quand cela dépasse leurs compétences, ils les adressent au CRTH. S'occupant davantage de leurs patients hémophiles que leurs homologues urbains, ils les adressent donc plus souvent pour les événements importants. Pour les médecins urbains et semi ruraux, ces mêmes pathologies entraînent un moindre recours. Dans les situations graves, les patients n'entrent pas dans le circuit du généraliste et sont directement pris en charge par les pompiers, le SAMU, et enfin le centre hospitalier.

Aucun des médecins généralistes ruraux n'adresse ses patients au CRTH pour vaccination ou soutien psychologique, et les médecins semi ruraux et urbains les adressent rarement pour ces indications (2 à 7%).

Enfin, le conseil génétique justifie 23% des recours au CRTH avec une majorité demandée par les médecins semi ruraux (31%). Le manque de temps, l'exigence d'un spécialiste, le risque juridique sont autant de causes pouvant expliquer ce pourcentage plus important. Il est primordial que le conseil génétique soit réalisé par des spécialistes pour que la prise de décision des parents se fasse avec la meilleure information possible. Le chiffre peu important en valeur absolue peut correspondre à l'absence de demandes des familles, d'une part si la maladie est très bien intégrée dans la vie des patients, le plus souvent sans

complications, d'autre part chez les patients porteurs d'une hémophilie modérée ou minime pour qui cette maladie est presque sans incidence. Par ailleurs, des convictions religieuses peuvent faire refuser le conseil génétique.

III - Propositions

La prise en charge de l'hémophile peut actuellement se faire sans le médecin généraliste notamment grâce aux performances des CRTH. Mais il est dommage pour le médecin généraliste de ne pas y prendre part, car c'est là tout l'intérêt de la médecine générale : la prise en charge globale d'un patient dans son milieu, avec ses particularités, ses difficultés. Le médecin généraliste a toute sa place s'il désire la prendre notamment pour des cas bien précis qui ne relèvent pas uniquement du spécialiste :

- la prise en charge psychologique du patient, de sa famille
- les vaccinations
- le premier recours pour les épisodes hémorragiques
- l'organisation des soins de kinésithérapie, l'incitation aux activités sportives
- l'information de l'école, des centres de loisirs, du médecin du travail
- l'aide et la participation à la mise en place de l'autotraitement
- la prise en charge de la douleur
- l'enquête familiale

Le médecin généraliste, comme tout médecin, est responsable de sa formation, de ses connaissances pour une meilleure prise en charge de ses patients hémophiles afin d'appliquer un élément fondamental du serment d'Hippocrate : « primum non nocere ». Il est d'autant plus important que les médecins généralistes soient présents car la diminution progressive des pédiatres libéraux va donner au généraliste la responsabilité d'un plus grand nombre d'enfants et donc d'enfants hémophiles qui sont actuellement traités à domicile par autotraitement dans 90% des cas des formes sévères.

Parallèlement, il serait intéressant que le CRTH intègre plus souvent le médecin généraliste dans cette prise en charge, notamment par une meilleure information sur le suivi du patient, et sur les nouveautés concernant l'hémophilie, que ce soit par courrier papier ou électronique, les soirées étant déjà bien prises pour tous les médecins. La participation à la

rédaction du projet d'accueil individualisé à l'école devrait être proposée au généraliste concerné, ainsi que la participation à la mise en place de l'autotraitement.

Il serait enfin souhaitable que le CRTH et les médecins généralistes puissent travailler au sein d'un même réseau pour une meilleure prise en charge globale du patient hémophile, pour un moindre coût pour la société : la prise en charge d'une rhinopharyngite ou d'une dépression chez le patient hémophile ne nécessite pas forcément le recours à un hémophilologue. Cela prend en effet beaucoup de temps et mobilise des moyens qui pourraient être utilisés par ces spécialistes de façon plus optimale à des fins de recherche notamment. Cette démarche n'est possible qu'à condition que le médecin généraliste connaisse bien les spécificités de cette maladie rare. L'importance de la formation continue mérite encore d'être soulignée.

Conclusion

La prise en charge de l'hémophilie a été révolutionnée par la prophylaxie qui transforme l'hémophilie sévère en hémophilie modérée et prévient ainsi l'apparition de l'arthropathie hémophilique, complication majeure qui tend à disparaître, tout comme les complications virales dont aucun cas n'a été rapporté depuis 1987. L'apparition d'un inhibiteur reste la complication la plus redoutée mais les recherches sur les mécanismes d'apparition et l'arrivée de nouveaux concentrés de facteur anti-hémophilique devraient permettre de contrôler cette complication dans les années à venir. La prophylaxie est rendue possible par le développement de l'autotraitement ; celui-ci permet de diminuer de façon drastique le nombre d'hospitalisations et ainsi de permettre aux enfants hémophiles d'avoir une vie normale avec des activités sportives et un minimum de douleur. Nous sommes loin des centres fermés de l'hémophilie qui existaient encore il y a 30 ans.

Une prise en charge pluridisciplinaire est indispensable associant les hémophilologues, les kinésithérapeutes, les infirmières libérales, les psychologues et les médecins généralistes. Seule une (in)formation complète et continue, peut permettre aux médecins généralistes de prendre en charge des patients qui ont une pathologie très spécialisée, ce d'autant plus qu'en tant que médecins de famille, ils sont le plus à même de dépister et de prendre en charge la douleur et les complications psychologiques du patient et/ou de sa famille. Une plus grande implication des médecins généralistes dans l'autotraitement et dans le suivi régulier du patient hémophile en lien avec le CRTH devrait permettre d'apporter aux patients les meilleurs soins possibles.

L'évolution des techniques, notamment l'arrivée prochaine de la thérapie génique, ne doit pas éloigner le patient du médecin généraliste, qui doit rester malgré tout le médecin de famille et de premier recours, en relation étroite avec le personnel du CRTH.

Bibliographie

- 1- GOUDEMAMAND J.
Hémophilies
Editions techniques
Encycl. Med. Chir.(Paris, France), Hématologie, 1997,13/021-B10

- 2-ALAGILLE D.
L'hémophilie
Paris : J. B. Baillière et fils, 1969, 87p

- 3- LAMBERT T., RAFOWICZ A., DOMMERGUES JP.
L'enfant hémophile
Editions techniques
Encycl. Med. Chir. (Paris, France). Pédiatrie, 1999, 10/4080 B20

- 4- HOFFMAN M., MONROE DM., ROBERT HR.
Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets : thoughts on mechanism of action of high-dose activated factor VII
Blood Coagul. Fibrinolysis, 1998, 9, suppl.1, S61-S65

- 5- GIRODON E., GHANEM N., GOOSSENS M.
Les bases moléculaires de l'hémophilie A : possibilités actuelles du diagnostic et du conseil génétique. Revue
Hématologie, 1996, 2, 7-15

- 6- ANTONARAKIS S.E.
Molecular genetics of coagulation factor VIII gene and haemophilia A
Haemophilia, 1998, 4, Suppl. 2, 1-11

- 7- GOODEVE AC.
Advances in carrier detection in haemophilia
Haemophilia, 1998, 4, 358-64

- 8- KLETZEL M., MILLER CH., BECTON DL.
Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates. Causes and management.
AM. J. Dis. Chid., 1989, 143,1107-10

- 9- LOGNON P., BLOC D., SALIBA E.
Hématome intracrânien néonatal chez un hémophile A.
Arch. Fr. Pédiatr.,1988, 45,127-8

- 10- COSTA JM., BENACHI A., GAUTIER E.
New strategy for prenatal diagnosis of X-linked disorders
N. Engl. J. Med., vol.346, N°19, 2002, 1502

- 11- TEDGÄRD U
Carrier testing and prenatal diagnosis of haemophilia – utilisation and psychological consequences
Haemophilia, 1998, 4, 365-9

- 12- GIANGRANDE PLF.
Management of pregnancy in carriers of haemophilia (review)
Haemophilia, 1998, 4, 779-784
- 13- KADIR RA., ECONOMIDES DL.
Obstetric management of carriers haemophilia (review)
Haemophilia, 1997, 3, 81-86
- 14- KULKARNI R., LUSHER J.
Perinatal management of newborns with haemophilia (review)
Brit. J. Haemat., 2001, 112, 264-274
- 15- LJUNG R., LINDGREN AC., PETRINI P., TENGBORN L.
Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae
Acta Paediatr., 1994, 83, 609-11
- 16- BAEHNER RL., STRAUSS HS.
Haemophilia in the first year of life.
N. Engl. J. Med., 1966, 275, 524-528
- 17- JONES P.
L'hémophilie et la vie (Living with haemophilia)
Paris : Frison Roche, 1992, 296p.
- 18- NEGRIER C.
Le traitement de l'hémophilie : des dérivés du plasma à la thérapie génique (revue)
Hématologie, 1996, 2, 17-27
- 19- NEGRIER C., GOUDEMANT J., SULTAN Y. et al.
Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors
Thromb. Haemost., 1997, 77, 1113-9
- 20- LUSHER JM., ROBERTS HR., DAVIGNON et al.
A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant activated factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous hemorrhages in persons with and without inhibitors
Haemophilia, 1998, 4, 790-8
- 21- SHAPIRO AD., GILCHRIST GS., HOOTS WK., et al.
Prospective randomized trial of two doses of rVIIa in hemophilia patients with inhibitors undergoing surgery
Thromb. Haemost., 1998, 80, 773-8
- 22- LAURIAN Y., GOUDEMANT J., NEGRIER C. et al.
Use of recombinant activated factor VII as first line therapy for bleeding episodes in haemophiliacs with factor VIII or IX inhibitors (nosepac study)
Blood Coagul. Fibrinolysis, 1998, 9, S155-6

- 23- INGERSLEV J.
Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors
Semin. Thromb. Hemost., 2000, 26, 407-12
- 24- NILSSON IM., BERNTORP E., ZETTERVALL O.
Induction of immune-tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII
N. Engl. J. Med., 1988, 318, 947-50
- 25- BERNTORP E., NILSSON IM.
Immune tolerance and the immune modulation protocol
Vox Sang., 1996, 70, suppl.1, 36-41
- 26- CHAMOUCARD V., LOPEZ I., STIELTJES N., et la participation du comité de rédaction
Facteurs anti-hémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B
Dos. CNHIM, 2003, XXIV, 3-4, 81p
- 27- NILSSON IM., HEDNER U., AHLBERG Ä.
Haemophilia prophylaxis in Sweden
Acta Paediatr. Scand., 1976, 65, 129-35
- 28- NILSSON IM., BERNTORP E., LÖFQVIST T., PETTERSSON H.
Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B
J. Int. Med., 1992, 232, 25-32
- 29- BERNTORP E., BOULYJENKOV V., BRETTTLER D., et al.
Modern treatment of haemophilia
WHO Bulletin, 1995, 73(5), 691-701
- 30- ASTERMARK J., PETRINI P., TENGBORN L. et al.
Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized
Br. J. Haematol. 1999, 105, 1109-13
- 31- LIESNER RJ.
Prophylaxis in haemophilic children
Blood Coagul. Fibrinolysis, 1997, 8, suppl.1, S7-10
- 32- LÖFQVIST T., NILSSON IM., BERNTORP E., PETTERSSON H.
Haemophilia prophylaxis in young patients - a long-term follow-up
J. Int. Med., 1997, 241, 395-400
- 33- LJUNG RCR.
Venous access in children with inhibitors
In : RODRIGUEZ-MERCHAN EC., LEE CA.
Inhibitors in Patients with Haemophilia
Oxford : Blackwell Science, 2002, 36-41

- 34- LJUNG RCR., VAN DEN BERG M., PETRINI P., et al.
Port-A-Cath usage in children with haemophilia : experience of 53 cases
Acta paediatr., 1998, 87, 1051-4
- 35- LJUNG R., PETRINI P., LINDGREN AK et al.
Implantable central venous catheter facilitates prophylactic treatment in children with haemophilia
Acta paediatr., 1992, 81, 918-20
- 36- MAC MAHON C., SMITH J., KHAIR K. et al.
Central venous access devices in children with congenital coagulation disorders : complications and long-term outcome
Br. J. Haematol., 2000, 110, 461-8
- 37- BLANCHETTE VS., AL MUSA A., STAIN AM. et al.
Central venous access devices in children with haemophilia : on up-date
Blood Coagul. Fibrinolysis, 1997, 8, suppl.1, S11-4
- 38- LIESNER RJ., VORA AJ., HANN IM. et al.
Use of central venous catheters in children with severe congenital coagulopathy
Br. J. Haematol. 1995, 91, 203-7
- 39- FISCHER K., VAN DER BOM JG. et al.
Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia : a comparison of costs and long-term outcome
Haemophilia, 2002, 8, 745-52
- 40- BRAGADÖTTIR G., ÖNUNDARSON PT.
Factor-sparing use of the Cox-2 inhibitor rofecoxib in haemophilic arthropathy
Haemophilia, 2002, 8, 832-33
- 41- LEROY J., GUEROIS C.
L'hémophilie
Dans NAJMAN A., VERDY E., POTRON G.
Hématologie, Tome II
Paris : Ellipses, 1994, 426-42
- 42- LUSHER JM., WARRIER I.
Hemophilia A (Review)
Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1992, 6, 1021-33
- 43- MAKRIS M., CONLON CP., WATSON HG.
Immunization of patients with bleeding disorders
Haemophilia, 2003, 9, 541-6
- 44- BATTISTELLA LR.
Maintenance of musculoskeletal function in people with haemophilia
Haemophilia, 1998, 4, suppl.2, 26-32

- 45- SMITH P., KEYES N., FORMAN E.
Socioeconomic evaluation of a state funded comprehensive hemophilia-care programm
N. Engl. J. Med., 1982, 306, 575-9
- 46- ROTH D.
Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A
N. Eng. J. Med., 2001, 344, 1735-42
- 47- ARNOLD WD., HILGARTNER MW.
Hemophilic Arthropathy : current concepts of pathogenesis and management
J. Bone Joint Surg., 1977, 59-A, 3, 287-305
- 48- RODRIGUEZ-MERCHAN EC.
Effects of haemophilia on articulations of children and adults
Clin. Orthop., 1996, 328, 7-13
- 49- ROSENDAAL G., MAUSER-BUNSCHOTEN EP., DE KLEIJN P.
Synovium in hemophilic arthropathy
Haemophilia, 1998, 4, 502-505
- 50- NUSS R., KILCOYNE RF., GERAGHTY S.
Utility of magnetic resonance imaging for management of hemophilic arthropathy in children
J. Pediatr., 1993, 123, 388-92
- 51- WALNY T., LAHAYE L., BRACKMANN HH.
Clinical and radiographics scores in haemophilic arthropathies : how well do these correlate to subjective pain status and daily activities ?
Haemophilia, 2002, 8, 802-8
- 52- RODRIGUEZ-MERCHAN EC.
Orthopaedic surgery in persons with haemophilia (review)
Thromb. Haemost., 2003, 89, 34-42
- 53- EICKHOFF HH., KOCH W., RADERSCHADT G. et al.
Arthroscopy for Chronic Hemophilic Synovitis of the Knee
Clin. Orthop. Relat. Res., 1997, 343, 58-62
- 54- CAPELLI M., BUQUET P., PIETU G. et al.
Arthroplastie totale du genou chez l'hémophile : à propos de 12 cas
Ann. Orthop. Ouest, 1999, 31, 51-6
- 55- HOROSZOWSKI H., HEIM M., SCHULMAN S. et al.
Multiple joint procedure in a simple operative session on hemophilic patients
Clin. Orthop., 1996, 328, 60-64
- 56- RODRIGUEZ-MERCHAN EC.
Methods to treat chronic haemophilic synovitis
Haemophilia, 2001, 7, 1-5

- 57- MOHLO, VERRIER, STIELTJES, et al.
Retrospective study of chemical and radioactive synoviorthesis
Haemophilia, 1999, 5, 115-23
- 58- NUSS R.
MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of
an MRI scale of joint damage
Haemophilia, 2000, 6, 162-9
- 59- HEIJNEN L., DE KLEIJN P., HEIM M.
Functional kinesiology in haemophilia an area yet to be explored
Haemophilia, 1998, 4, 524-27
- 60- VARNI JW.
Self-regulation techniques in the management of chronic arthritic pain in haemophilia
Behav. Ther., 1981, 12, 185-94
- 61- BRADLEY LA., YOUNG LD., ANDERSON KO. et al.
Psychological approaches to management of arthritis pain
Soc. Sci. Med., 1984, 19, 1353-60
- 62- VARNI JW., GILBERT A.
Self-regulation of chronic arthritic and long-term analgesic dependence in a hemophiliac
Rheumatol. Rehabil., 1982, 21, 171-4
- 63- SOLOVIEVA S.
Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-
year follow-up study of 150 finnish patients with coagulation disorders
Haemophilia, 2001, 7, 53-63
- 64- ALBA AE., LAMBERT T., DESMARRES C.
Impact de l'hémophilie sur le développement psychomoteur de l'enfant
Arch. Fr. Pédiatr., 1987, 44, 267-70
- 65- SCHMIDLIN JG.
Hémophilie, l'Hémophile, sa Famille, ses Médecins
Th : Médecine : Bordeaux : 1977, 62p
- 66- CHORBA TL., HOLMAN RC., STRINE TW.
Changes in longevity and causes of death among persons with hemophilia A.
Am. J. Hematol., 1994, 45, 112-21
- 67- KANESAKI T., KINOSHITA S., TSUJINO G.
Hepatitis C virus infection in children with hemophilia.
J. Pediatr., 1993, 123, 381-7
- 68- TELFER MC.
Clinical spectrum of viral infection in hemophilic patients. (Review)
Hematol. Oncol. Clin. North Am. 1992, 6, 1047-56

- 69- EYSTER ME., DIAMONDSTONE LS., LIEN JM. et al.
Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs : effects of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophiliac Cohort Study.
J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 1993, 6, 602-10
- 70- DUSHEIKO GM.
Therapy for chronic hepatitis B and C infection in haemophilia
Haemophilia, 1998, 4, 577-586
- 71- FRANCHINI M., TAGLIAFERRI A., ROSSETTI G.
Interferon and ribavirin in HIV-negative haemophiliacs with chronic hepatitis C who were non-responders to a previous interferon treatment
Haemophilia, 2002, 8, 794-7
- 72- BAILLY C.
Hépatite C : traiter avant les complications
Panorama du Médecin, 2003, 4874, 38-9
- 73- DE BIASI R., ROCINO A., MIRAGLIA E. et al.
The impact of very high purity factor VIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs : a randomised, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate
Blood, 1991, 78, 1919-22
- 74- ALEDORT L
Inhibitors in haemophilia patients : currents, status and management
Am. J. Hematol., 1994, 47, 208-17
- 75 - HAY CRM.
Review : Why do inhibitors arise in patients with haemophilia A
Br. Haematol., 1999, 105, 584-90
- 76- OLDENBURG J., TUDDENHAM E.
Genetic basis of inhibitor development in severe haemophilia A and B
In : RODRIGUEZ-MERCHAN EC., LEE CA.
Inhibitors in Patients with Haemophilia
Oxford : Blackwell Science, 2002, 21-26
- 77- KREUZ W., LEISSINGER C., OLDENBURG J.
Inhibitor development and factor VIII gene mutation analysis in a pediatric cohort treated with sucrose formulated, full length recombinant factor VIII
Haemophilia, 2002, 8, 836
- 78- SCHARRER I., NEUTZLING O., SCHWAAB R. et al.
Experiences with recombinant factor VIII products : development of inhibitors and immune tolerance therapy
Ann. Hematol., 1998, 76, A1-A2

- 79- BRACKMANN HH., GORMSEN J.
Massive factor-VIII infusion in haemophilia with factor-VIII inhibitor, high responder
Lancet, 1977, 2, (8044), 933
- 80- KREUZ W., BECKER S., LENZ E.
Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A : induction of immunotolerance for factor VIII.
Semin. Thromb. Hemost., 1995, 21, 382-9
- 81- UNAVAR A., WARRIER I., LUSHER JM.
Immunotolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitor
Haemophilia, 2000, 6, 150-7
- 82- EWING NP.
Induction of immune tolerance, the future of the registry
Vox Sang., 1996, 70, suppl. 1 , 47-51
- 83- NUSS R., HEDEGAARD H., RISKE B. et al.
Medical Care for haemophilia
Haemophilia, 1998, 4, 806-11

Annexe

Avez-vous personnellement adressé vos patients hémophiles ou leur famille

à un spécialiste de l'hémophilie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
à un psychiatre ou pédopsychiatre	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
pour un conseil génétique	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
à un orthopédiste	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
au kinésithérapeute	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Vie sociale des hémophiles

Avez-vous été sollicité par

		<input type="checkbox"/>
l'école	<input type="checkbox"/> oui	non
		<input type="checkbox"/>
le médecin du travail	<input type="checkbox"/> oui	non
		<input type="checkbox"/>
l'employeur	<input type="checkbox"/> oui	non
		<input type="checkbox"/>
le médecin d'une assurance	<input type="checkbox"/> oui	non
		<input type="checkbox"/>
l'entraîneur sportif	<input type="checkbox"/> oui	non

A votre connaissance l'hémophile a-t-il été rejeté à cause de son hémophilie

oui non

Vos patients présentent-ils des troubles psychiques secondaires à leur maladie ?

oui non

sont-ils traités ?

par médicament	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
par psychothérapie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Combien de vos patients bénéficient de l'auto traitement : traitement intraveineux par concentré de facteur VIII par l'hémophile ou ses parents

<10 ans : %

>10 ans : %

Avez-vous participé à la mise en place de celui-ci ?

oui non

Prescrivez-vous les médicaments anti-hémophiliques en relais de la prescription initiale hospitalière ?

oui non

Prise en charge et formation

Estimez-vous être suffisamment formé et informé pour la prise en charge de vos patients hémophiles

par le centre des hémophiles	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
par la presse médicale	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
autres (FMC, Internet)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Quand vous adressez vos patients au centre des hémophiles, est-ce :

par manque de formation
 vous préférez une prise en charge spécialisée
 par manque de temps
 à cause du risque juridique

Quels sont les motifs par ordre de fréquence pour lesquels vous les adressez :

- suivi régulier
- hémarthrose
- hématome
- traumatisme important
- hémorragie extériorisée
- vaccination
- prise en charge psychologique
- conseil génétique

Pensez vous connaître :

- | | | |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| les médicaments anti-hémophiliques | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| leurs règles de prescription | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| les circuits pharmaceutiques | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |

Serment médical

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Titre

**Prise en charge de l'hémophilie A en 2003
Quelle place pour le médecin généraliste ?
Résultats d'une enquête auprès de médecins généralistes
des Pays de la Loire**

Résumé

La prise en charge de l'hémophilie A a été révolutionnée par la prophylaxie qui transforme l'hémophilie sévère en hémophilie modérée. Elle prévient l'apparition de l'arthropathie hémophilique complication majeure qui tend à disparaître, comme les complications virales dont aucun cas n'a été rapporté depuis 1987. L'apparition d'inhibiteur reste la complication la plus redoutée mais les recherches sur leur mécanisme d'apparition et la purification des facteurs devrait permettre de la contrôler dans les années à venir. Les premiers essais cliniques de thérapie génique sont en cours.

L'enquête a été réalisée auprès de médecins généralistes des Pays de la Loire. Ceux-ci s'occupent d'autant plus de leurs hémophiles qu'ils habitent loin du CRTH et qu'ils préfèrent une prise en charge spécialisée. Le manque de temps et le risque juridique interviennent aussi. La formation et l'amélioration des relations entre le CRTH et les médecins généralistes devraient optimiser la prise en charge des hémophiles.

Mots-clés

Prophylaxie

Réseau

CRTH

Médecin généraliste

Inhibiteurs

Formation