



République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Université de Constantine 3 - Salah Boubnider



Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

Mémoire de Fin d'Études Élaboré En Vue de l'Obtention Du
Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

**Etude pharmacocinétique des facteurs anti hémophiliques chez
l'hémophile A sévère**

Encadrante :
Pr. SALHI Naouel

Présenté et Soutenu par :
KRIM Amira Ghada.
DIB Malek.

Membres du jury :
Dr. BOUZENDA Khaled
Dr. BRIK Nassima

Année Universitaire
2019 – 2020

Table des matières

Liste des figures.....	VIII
Liste des tableaux.....	IX
Liste des abréviations.....	X
Introduction.....	1

Partie I : synthèse bibliographique

Chapitre I Physiologie de l'hémostase

1. Hémostase primaire.....	4
1.1. Les acteurs de l'hémostase primaire.....	4
1.2. Déroulement de l'hémostase primaire.....	5
2. La coagulation plasmatique:.....	8
2.1. Les acteurs de la coagulation.....	8
2.2. Déroulement de la coagulation.....	10
2.3. Régulation de la coagulation.....	14
3. Fibrinolyse physiologique.....	14
3.1. Les activateurs de la fibrinolyse.....	14
3.2. Les inhibiteurs de système fibrinolytique.....	15

Chapitre II : Hémophilie

1. Définition.....	17
2. L'histoire de l'hémophilie.....	17
3. Physiopathologie de l'hémophilie A:.....	19
3.1. Pathologie moléculaire.....	19
3.2. Conséquences du déficit en facteur antihémophilique sur l'hémostase.....	21
4. Epidémiologie.....	22

4.1.	Dans le monde	22
4.2.	En Algérie.....	22
5.	Génétique.....	23
6.	Signes cliniques	24
6.1.	Hémorragies non extériorisées	24
6.2.	Hémorragies extériorisées	26
7.	Diagnostique.....	27
7.1.	Circonstances du diagnostic	27
7.2.	Diagnostic biologique.....	27
7.3.	Principe de dosage.....	27
8.	Classification de l'hémophilie A.....	28
9.	Complications.....	29
9.1.	Complications liées à la maladie	29
9.2.	Pseudotumeur	30
9.3.	Complications iatrogènes	30
9.4.	Complications infectieuses.....	31

Chapitre III : Traitement de l'hémophilie

1.	Le traitement substitutif.....	33
1.1.	Les facteurs anti hémophiliques plasmatiques	33
1.2.	Facteurs anti hémophiliques recombinants.....	34
1.3.	Facteur activés	35
1.4.	Surveillance de traitement anti hémophilique substitutif	39
2.	Traitements non substitutifs (adjuvants).....	40
2.1.	DDAVP (DESMOPRESSINE)	40
2.2.	Les anti fibrinolytiques.....	40

3. Nouvelles approches thérapeutique.....	41
3.1. Facteur VIII à longue durée d'action.....	41
3.2. Anticorps bispécifique mimétique:	42
3.3. La thérapie génique	42
4. Posologie et indications thérapeutiques	44
4.1 Traitement des accidents hémorragiques	44
5. Traitement à la demande	45
5.1 Modalité du traitement	46
6. Traitement prophylactique	48
6.1. Principe	48
6.2. Objectifs de la prophylaxie	48
6.3. Modalités de la prophylaxie	49
6.4. Protocole de la prophylaxie dans le monde.....	51
6.5. Protocole de la prophylaxie suivi en Algérie	52
7. Etude de l'efficacité du traitement anti hémophilique	52
7.1. Définition de la pharmacocinétique	52
7.2. Paramètres utilisés dans l'étude pharmacocinétique	52
7.3. D'autres paramètres de la pharmacocinétique	54
8. organisation de la prise en charge des patients hémophiles en dehors des complications	54
8.1. Education thérapeutique et hygiène de vie.....	54
8.2. Geste et traitement contre indiqué chez l'hémophile	55
8.3. La vaccination	55
8.4. Activité physique chez l'enfant.....	55
8.5. Recommandations pour la prise en charge de l'enfant hémophile.....	56

PARTIE PRATIQUE : ETUDE DÉSCRIPTIVE

1. Première étude.....	58
2. Deuxième étude.....	61
3. Troisième étude.....	63
4. Quatrième étude.....	66
5. Cinquième étude.....	68
6. Sixième étude.....	71
Discussion.....	76
Conclusion.....	79
Référence bibliographiques.....	81
Résumé	

Résumé

L'hémophilie est une affection hémorragique héréditaire rare de transmission récessive liée au chromosome X. Elle est secondaire à un déficit en facteur de coagulation VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B). C'est une maladie gravement invalidante en raison des séquelles musculaires et articulaires liées à la répétition des accidents hémorragiques mettant en jeu le pronostic fonctionnel avec parfois un risque vital.

Ce travail est une étude descriptive portant sur six études dans le but de montrer la variabilité de la pharmacocinétique du facteur anti hémophilique (PK) interindividuelle, et au sein d'un même individu au fil du temps, ou entre différents concentrés de la même classe. D'où l'importance de l'individualisation du schéma thérapeutique prophylactique, que l'on adapte à la sévérité de l'expression clinique et au mode de vie du patient

L'hémophilie continue à représenter un véritable défi aux systèmes de santé, malgré les grands progrès qui ont été réalisés ces dernières années sur tous les aspects de la prise en charge des patients hémophiles.

Abstract

Hemophilia is a rare inherited bleeding disorder of X-linked recessive transmission. It is secondary to a deficiency of clotting factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). It is a severely disabling disease due to the muscle and joint sequelae associated with repeated bleeding episodes with a functional prognosis that can be life-threatening.

This work is a descriptive study of six studies with the aim of showing the variability of the pharmacokinetics of antihemophilic factor (PK) interindividually, and within the same individual over time, or between different concentrates of the same class. Hence the importance of individualizing the prophylactic treatment regimen, which is adapted to the severity of clinical expression and the patient's lifestyle.

Hemophilia continues to present a real challenge to health care systems, despite the great progress that has been made in recent years in all aspects of the management of hemophilia patients.