

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 31 Mars 2026

Par Mme Anne-Solène JANIN

**Emicizumab, un nouveau traitement de l'hémophilie A :
modalités de délivrance et conseils à l'officine**

Membres du jury :

Président : DUPONT-PRADO Annabelle (Professeur des Universités – Praticien Hospitalier)

Assesseur : AYED Eiya (Maitre de conférences associé)

Membre extérieur : GLADIEUX Nicolas (Pharmacien d'officine)

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA

Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85

M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

I. Civ.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. Section	VI. CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale		
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière		

Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
----	---------	--------	--

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Versio n	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/20 20	Création
2.0		02/01/20 22	Mise à jour
2.1		21/06/20 22	Mise à jour
2.2		01/02/20 24	Mise à jour
2.3		15/11/20 24	Mise à jour
2.4		18/02/20 25	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

I.	Hémophilie A.....	23
A.	Généralités.....	23
1.	Définition.....	23
2.	Génétique.....	23
3.	Transmission.....	25
4.	Epidémiologie.....	27
B.	Clinique.....	27
C.	Diagnostic biologique de l'hémophilie.....	30
D.	Stratégies thérapeutiques.....	31
1.	Prophylaxie.....	32
2.	Prise en charge.....	32
E.	Traitements disponibles.....	34
1.	Concentrés de facteurs VIII.....	34
2.	Agents de contournement.....	37
3.	Autres traitements.....	37
4.	Adhésion et éducation thérapeutique.....	38
II.	Hemlibra® : Emicizumab.....	40
A.	Généralités.....	41
1.	Mécanisme d'action.....	41
2.	Suivi biologique.....	42
3.	Effets indésirables.....	43
4.	Indications.....	44
5.	Contre-indication.....	45
B.	Posologie et administration.....	45
1.	Posologie.....	45
2.	Administration.....	46
C.	Dispensation à l'officine.....	56
1.	Mise en place à l'officine.....	57

2.	Première délivrance au patient.....	61
3.	Respect de la chaine du froid.....	62
4.	Suivi du patient.....	63
5.	Intérêts et retour de la dispensation à l'officine : Etude PASO DOBLE DEMI (49)	63
III.	Conseils.....	77
A.	Documents importants.....	77
1.	Carte d'hémophile	77
2.	Carnet de suivi	78
B.	Trousse à pharmacie.....	80
1.	Pansements hémostatiques.....	80
2.	Gels et pommades	80
3.	Médicaments antalgiques.....	81
4.	Poches et bombe de froid	81
5.	Autres éléments	81
C.	Prise en charge de saignement.....	82
1.	Saignement de nez	82
2.	Saignement buccal.....	82
3.	Plaies superficielles.....	83
4.	Ecchymoses et hématomes	83
5.	Saignement articulaire.....	84
D.	Au quotidien	84
1.	Scolarité	84
2.	Vie professionnelle	86
3.	Activité physique et sportive.....	87
4.	Soins dentaires	89
5.	Voyage.....	91
6.	Recommandations pour les enfants.....	94
7.	Accompagnements des patients et des familles	94

IV. Conclusion 100

Liste des abréviations

ADN : Acide desoxyribonucléique

AFH : Association française des hémophiles

ALD : Affection longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ARS : Agence Régionale de Santé

CRC-MHC : Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

CRH : Centre de Référence Hémophilique et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation

CRMW : Centre de Référence de la Maladie de Willebrand

CRPP : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles

CT-MHC : Centre de Traitements Maladies Hémorragiques Constitutionnelles

DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux

DPC : développement professionnel continu

ETP : Education thérapeutique du patient

EVAFOR : Evaluation des formations suivies par les officinaux pour la dispensation d'emicizumab

EVAPAT : Evaluation de la satisfaction patient ayant recours à la dispensation d'emicizumab

Filière MHEMO : Filière maladie hémorragiques constitutionnelles

FVIII : facteur VIII

FVW : facteur von Willebrand

FIX : facteur IX

FIXa : facteur IX activé

ITI : induction de la tolérance immune

JCPA : Journées Cumulées de Présence de l'Antigène

MAT : microangiopathies thrombotiques

PASO DOBLE DEMI : Parcours de soins du patient hémophile dans le contexte de la mise en place du double circuit de dispensation d'emicizumab

CCPa: concentrés du complexe prothombique activé

PEG : polyéthylène glycol

PERMEDES : Plateforme d'échange et de recherche sur les médicaments dérivés du sang et leurs analogues recombinants

PUI : Pharmacie à usage intérieur

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

TCA : Temps de céphaline avec activateur

UB : unité Bethesda

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Listes des tableaux

Tableau I : Doses conseillées à administrer selon le titrage de l'inhibiteur lors d'un protocole de tolérance immune

Tableau II : Synthèse des interférences de l'emicizumab avec les tests de la coagulation

Tableau III : Organisation de l'étude PASODOBLE DEMI d'après le modèle Kirkpatrick

Tableau IV : Statistiques relatives aux modules de suivi de la formation HEMOPHAR

Tableau V : Tableau reprenant les différents points abordés dans le questionnaire de satisfaction à destination des patients

Tableau VI : Exemple de traitement à mettre en place en cas de soins parodontaux en fonction du risque hémorragique

Tableau VII : Exemple de plafond de ressources 2023 par foyer pour toucher l'allocation journalière de présence parentale

Listes des figures

Figure 1 : Cascade de la coagulation

Figure 2 : schéma du chromosome X

Figure 3 : Schéma du gène du facteur VIII de la coagulation et de l'inversion de l'intron 22

Figure 4, Cas d'un père hémophile et du mère non conductrice

Figure 5, Cas d'une femme conductrice et père non atteint

Figure 6, Principales localisations des hématomes chez les sujets hémophiles

Figure 7, Principales localisations des hémarthroses chez les sujets hémophiles

Figure 8, Carte des différentes structures de prise en charge des hémophiles en France

Figure 9 : Principaux facteurs intervenant dans l'adhésion des jeunes adultes hémophiles à leur traitement

Figure 10, Représentation schématique du mécanisme d'action du FVIII

Figure 11, Représentation schématique du mécanisme d'action de l'emicizumab, anticorps bispécifique, dans le processus de coagulation

Figure 12 : Comparaison du FVIII et de l'emicizumab

Figure 13 : Exemple de cartes indiquant les posologies à administrer pour les patients sous emicizumab

Figure 14 : Différents flacon d'Hemlibra® disponibles

Figure 15 : Sites d'administration possible de l'Hemlibra®

Figure 16 : Schéma récapitulatif des étapes d'un lavage de mains efficace

Figure 17 : Schéma récapitulatif des différentes étapes pour la dispensation à l'officine de l'Hemlibra®

Figure 18 : Carte d'alerte du patient sous emicizumab

Figure 19 : Schéma représentant les 4 niveaux du modèle Kirkpatrick

Figure 20 : Représentation simplifiée de l'organisation de l'étude PASODOBLE DEMI

Figure 21 : Représentation schématique du nombre de pharmaciens inclus dans chaque niveau de l'étude PASODOBLE DEMI

Figure 22 : Répartition de la fréquence des conseils donnés par les pharmaciens d'officine lors de la délivrance d'emicizumab

Figure 23 : Carte représentant la répartition régionale des répondants selon que la dispensation ait lieu en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière

Figure 24 : Carte de France représentant le nombre de pharmacies de ville pour 100 000 habitants par région (à gauche) et le nombre de pharmacies hospitalières pour 100 000 habitants par région (à droite)

Figure 25 : Comparaison des critères de choix entre les pharmacies de ville et les pharmacies hospitalières.

Figure 26 : Exemple de carte d'hémophile

Figure 27 : Exemple de questionnaire EQ-5D

Figure 28 : Recommandation de l'Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire concernant le taux de fluor dans les dentifrices

Figure 29 : exemple de résultat obtenu pour Vienne sur le site Hemophilia Centre Locator

INTRODUCTION

Physiologie de l'hémostase

L'hémostase est un processus physiologique essentiel permettant d'assurer l'arrêt des hémorragies lors d'une brèche vasculaire et d'éviter la formation de thrombus dans les vaisseaux.

Ce processus se divise en 3 grandes parties : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire ou coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire :

Cette première étape correspond à une vasoconstriction, c'est-à-dire une diminution du diamètre des vaisseaux afin de limiter la perte de sang. Ainsi, on observera un ralentissement du flux sanguin favorisant alors la liaison des plaquettes au niveau du sous-endothélium vasculaire exposé lors d'une brèche. Une fois fixées, les plaquettes s'activeront et s'agrégeront entre elles afin de former un clou ou thrombus plaquettaire. Pour cela, elles libèrent le contenu de leurs granules intracytoplasmiques et exposent à leur surface des phospholipides anioniques participant à la phase de coagulation.

Coagulation :

Le thrombus plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire est fragile, le but de cette étape est de venir le consolider. Pour cela, les facteurs de la coagulation présents dans le plasma vont réagir en cascade dans le but de former de la thrombine en grande quantité : enzyme capable de transformer le fibrinogène, protéine plasmatique soluble, en fibres insolubles de fibrine. Une fois formées, ces fibres consolident le clou plaquettaire pour former un thrombus fibrino-plaquettaire (Figure 1), permettant l'arrêt du saignement.

Fibrinolyse :

Cette dernière étape permet la dégradation du thrombus fibrino-plaquettaire après réparation de la brèche vasculaire.

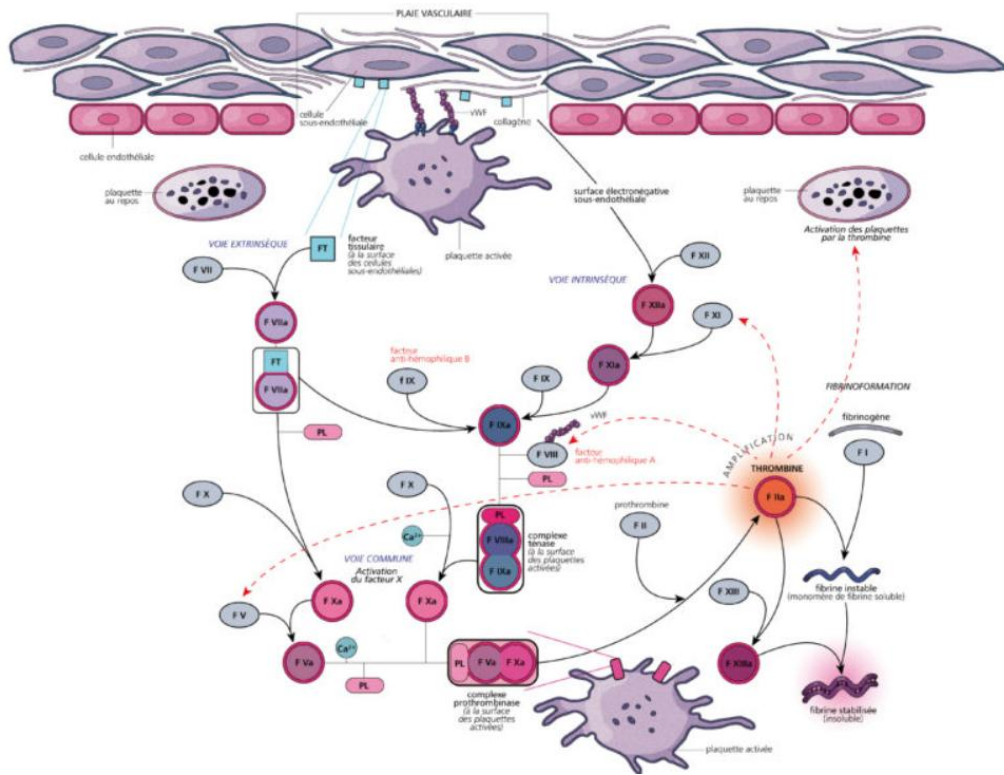


Figure 1 : Cascade de la coagulation (1)

Dans le cas d'une personne hémophile A, on observe un déficit partiel voir complet du facteur VIII (FVIII) de la coagulation, indispensable au processus de coagulation. Ce déficit entraîne une diminution importante de la formation du facteur X activé et ainsi une baisse de production du facteur II activé (thrombine). On constate alors une faible quantité de thrombine à la surface des plaquettes. Ainsi la consolidation du clou plaquettaire ne sera pas suffisante, entraînant par la suite une fragilité du thrombus fibrino-plaquettaire, à l'origine de saignements prolongés chez ces patients.

I. Hémophilie A

A. Généralités

1. Définition

L'hémophilie est une maladie génétique caractérisée par un déficit partiel ou total en facteur VIII ou IX. ⁽²⁾

On distingue donc deux types d'hémophilies :

- L'hémophilie A correspond à un déficit en FVIII
- L'hémophilie B correspond à un déficit en facteur IX.

Ces déficits en facteur de coagulation entraînent des troubles de l'hémostase comme des hémorragies spontanées ou encore des saignements prolongés.

Toutes les personnes hémophiles ne sont pas touchées avec la même gravité. On distingue trois formes d'hémophilie caractérisées par l'activité du facteur déficient (VIII ou IX) dans le plasma. On distingue : ⁽³⁾

- L'hémophilie sévère lorsque l'activité du facteur est inférieure à 1 %
- L'hémophilie modérée si l'activité du facteur est entre 1 et 5 %
- L'hémophilie mineure si l'activité du facteur se situe entre 5 et 40 %

Les valeurs de référence de l'activité plasmatique des facteurs VIII et IX se situent entre 50 à 150 %. L'importance du déficit en facteur est corrélée à la fréquence et à la gravité des hémorragies.

Nous aborderons dans la suite de ce mémoire seulement ce qui se rapporte à l'hémophilie de type A.

2. Génétique

Le gène du FVIII se trouve à l'extrémité du bras long du chromosome X (Xq28) (Figure 2 et 3). Différents types d'anomalies moléculaires ont été répertoriés comme pouvant entraîner une hémophilie : une délétion partielle ou complète, ou encore une mutation ponctuelle. La nature de l'anomalie moléculaire influe sur la quantité et/ou la qualité du FVIII présent dans le plasma et donc sur la sévérité de la pathologie. La moitié des hémophiles sévères A présente une inversion de l'intron 22. Cette inversion peut être due à une recombinaison intrachromosomique de 2 séquences apparentées et

orientées dans le sens inverse entraînant une inversion des exons 1 à 22 (4) ce qui empêche l'expression de la protéine FVIII fonctionnel.

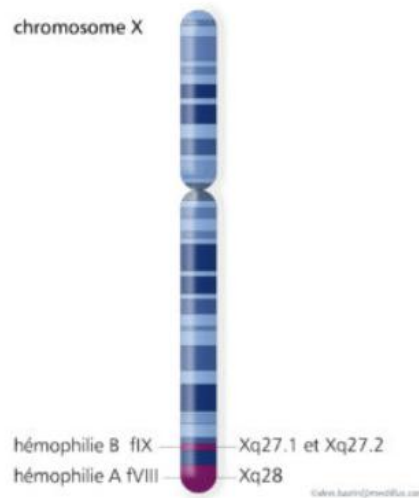


Figure 2 : Schéma du chromosome X (1)

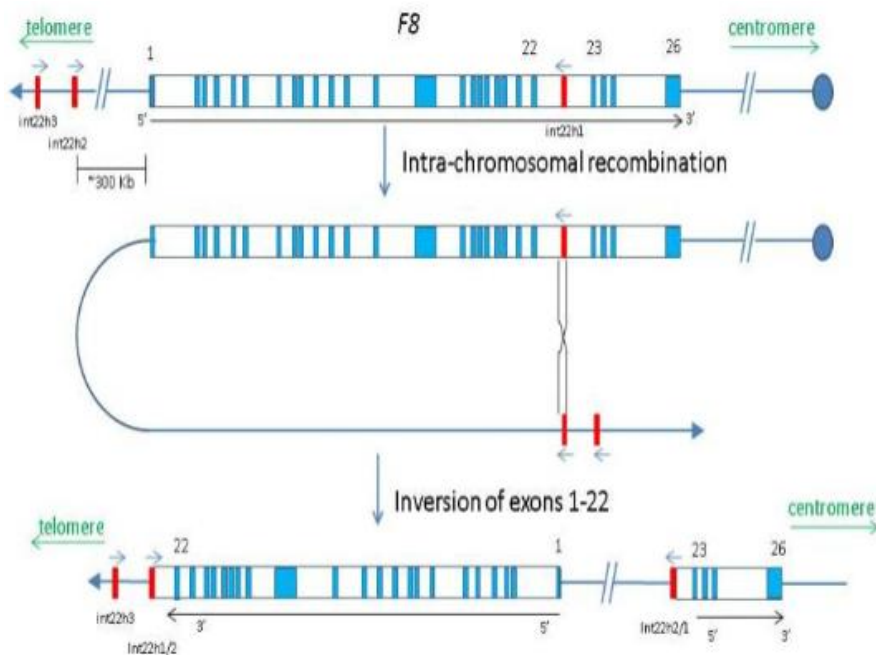


Figure 3 : Schéma du gène du facteur VIII de la coagulation et de l'inversion de l'intron 22 (5)

Dans 2/3 des cas, la mutation est transmise par un des deux parents. Mais dans 30% des cas, il n'existe aucun antécédant familial, dans cette situation on parle de mutation *de novo*.

3. Transmission

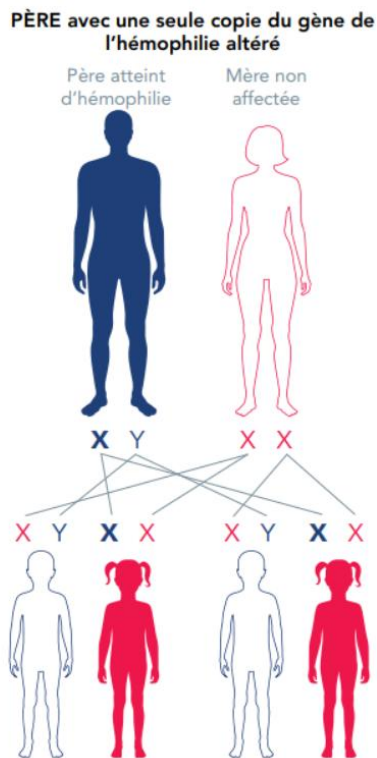
Pour les maladies génétiques, il existe 3 principaux types de transmission :

- Transmission récessive : la personne doit posséder les 2 copies de la mutation pour développer la maladie. S'il ne possède qu'une seule copie du gène muté, il est alors un « porteur sain ».
- Transmission dominante : une seule copie du gène muté est nécessaire au développement de la pathologie.
- Transmission récessive lié au chromosome X : le gène impliqué dans la maladie est situé sur le chromosome X, l'homme n'ayant qu'un seul chromosome X porteur de l'allèle muté, il sera malade.

L'hémophilie est une maladie génétique de transmission récessive liée au chromosome X. Chez les femmes, une anomalie moléculaire touchant les deux chromosomes X est donc nécessaire pour développer la pathologie. En présence d'une seule mutation, elles seront conductrices sans développer pour autant de manifestation clinique. Dans certains cas, la mise au silence du chromosome X sain, peut entraîner des symptômes et une véritable hémophilie chez les femmes.

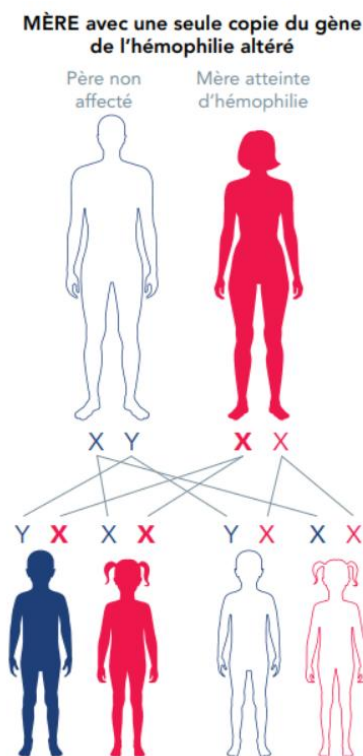
Les hommes, ayant un génotype sexuel XY, une seule mutation sur le chromosome X est nécessaire pour qu'ils expriment la maladie, c'est ainsi qu'on observe une majorité d'hommes hémophiles.

On distingue plusieurs cas de transmission de la maladie (Figure 4 et 5) :



Dans le cas où le père est hémophile, c'est-à-dire qu'il possède une seule copie du gène altéré, toutes ses filles seront atteintes car elles recevront la copie mutée. Cependant, aucun de ses fils ne sera malade car ils hériteront du chromosome X de leur mère (Figure 4).

Figure 4, Cas d'un père hémophile et du mère non conductrice (6)



Dans le cas où la mère est porteuse d'une copie du gène muté, elle a 50 % de risque de le transmettre à chacun de ses enfants (Figure 5).

Les garçons recevant une copie mutée seront hémophiles et les filles seront conductrices.

Figure 5, Cas d'une femme conductrice et père non atteint (6)

Dans le cas où les 2 parents sont porteurs de la mutation (père hémophile et mère conductrice), leur fille peut recevoir deux copies altérées du gène et présenter la maladie.

4. Epidémiologie

D'après les derniers sondages effectués par la Fédération mondiale de l'hémophilie en 2018, 173 711 personnes, réparties dans 125 pays dans le monde, seraient hémophiles A.

La prévalence de l'hémophilie est d'environ 1 / 12 000 en population générale et celle chez les garçons, à la naissance, est estimée à 1 / 5 000. ⁽³⁾

Il s'agit de la deuxième pathologie constitutionnelle de l'hémostase la plus répandue juste après la maladie de Willebrand caractérisée par un déficit quantitatif et/ou qualitatif en facteur de Willebrand (FvW).

Les hémophiles sévères représentent environ 31 % des malades, les modérés 14% et les mineurs 55% ⁽⁷⁾

Environ 1/3 des femmes conductrices de la maladie, ont une activité du FVIII inférieure à 60%.

B. Clinique

Les manifestations cliniques de l'hémophilie sont principalement des signes hémorragiques externalisés ou internalisés, plus ou moins graves et liés à la sévérité du déficit en FVIII ⁽⁸⁾ :

- Forme sévère : on retrouvera des saignements « spontanés » au niveau des muscles (hématomes) ou des articulations (hémarthroses) mais aussi des saignements d'origine traumatique (coups, chirurgie)
- Forme modérée : présence d'hémorragies spontanées de manière plus occasionnelle et prépondérance de saignements d'origine traumatique ou liés à des chirurgies
- Forme mineure : généralement les saignements ne font suite qu'à des traumatismes majeurs ou des interventions chirurgicales. Il n'y a pas de saignement spontané.

En l'absence d'antécédents familiaux, le diagnostic d'hémophile sévère se fait lors de la première année de vie de l'enfant. Les premiers signes de saignements (hématomes, ecchymoses, hémarthroses ...) apparaissent en générale avec le début de ses déplacements (marche, quatre pattes).

Pour les formes modérées ou mineures, les symptômes seront, en général, plus tardifs (durant l'enfance voire à l'âge adulte) ou la maladie est diagnostiquée de manière fortuite au décours d'une intervention (chirurgicale, dentaire) ou d'un bilan préopératoire.

Pour les manifestations cliniques, on observe des hémorragies au niveau cutané et musculaire mais aussi au niveau articulaire ou encore du système nerveux central (plus rare). Leur localisation entrainera des complications plus ou moins graves.

Hémorragies de localisation cutanée et musculaire

On observera des :

- Ecchymoses, correspond à une petite quantité de sang sous la peau
- Hématomes musculaires ou accumulation de sang dans le muscle. Ils débutent par une gêne, un gonflement localisé et de la chaleur. Rapidement une douleur importante et une raideur apparaissent, limitant l'utilisation du muscle, De plus, selon leur localisation, les hématomes peuvent être plus ou moins dangereux (Figure 6). Ainsi les hématomes :
 - au niveau de la bouche ou du cou peuvent entrainer des troubles de la déglutition ou une obstruction des voies respiratoires,
 - neurologiques augmentent le risque de compressions de nerfs, par exemple du nerf crural en cas d'hématome du psoas,
- Saignements de nez (épistaxis), des gencives (gingivorragies), urinaires (hématuries), digestifs (hématémèses, rectorragies, mélaena), gynécologiques (saignements menstruels plus longs et plus importants (ménorragies) et/ou saignements en dehors des menstruations (métrorragies),
- Hémorragies intracrâniennes : rares, le plus souvent causées par un traumatisme crânien, elles constituent une urgence vitale. Cela se manifeste par des maux de tête persistants, des vomissements répétés, une somnolence, une vision double, un strabisme, une raideur de la nuque, une faiblesse musculaire et/ou une perte d'équilibre.

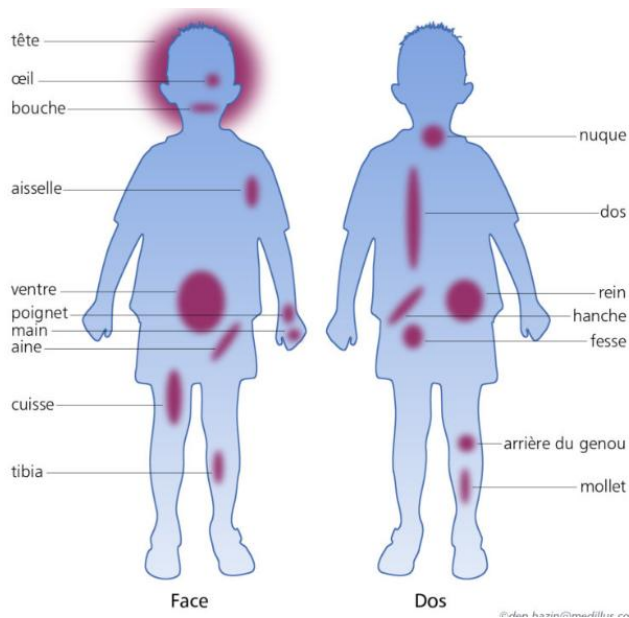
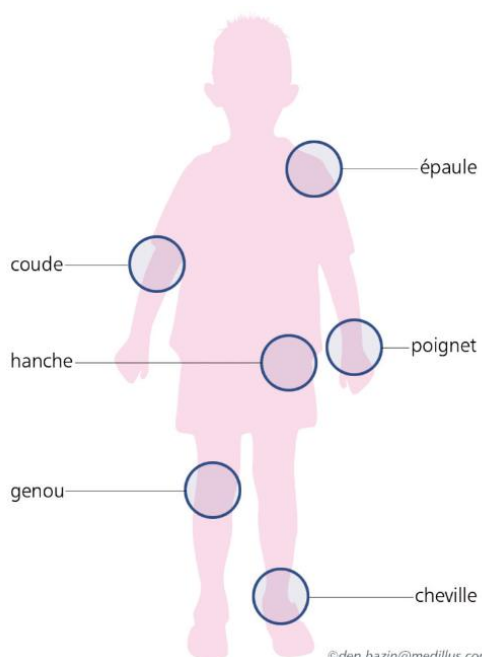


Figure 6, Principales localisations des hématomes chez les sujets hémophiles (8)

Hémorragies de localisation articulaire

Parmi les manifestations hémorragiques de l'hémophilie, on retrouve aussi les hémarthroses, c'est-à-dire les saignements au niveau des articulations. Elles peuvent être d'origine traumatique dans les formes modérées ou mineures de la pathologie ou spontanées pour les hémophiles modérées mais surtout sévères. Un grand nombre d'articulations peut être touchées cependant certaines le sont plus fréquemment comme les genoux, les chevilles et les coudes (Figure 7).



Les signes cliniques d'une hémarthrose évoluent en l'absence de prise en charge.

Tout d'abord, l'articulation sera un peu gonflée, avec une sensation de compression locale relativement indolore. Après quelques heures, le gonflement est plus important, l'articulation est douloureuse, chaude et le patient éprouve une difficulté à la mobiliser.

Puis si le saignement se poursuit, il n'est plus possible de bouger l'articulation : elle reste bloquée légèrement fléchie.

Figure 7, Principales localisations des hémarthroses chez les sujets hémophiles (8)

Les hémarthroses à répétition d'une même articulation ou un retard de prise en charge peuvent avoir des conséquences graves pour le patient. L'épanchement sanguin entraînera une inflammation de la membrane synoviale, aboutissant à une dégradation irréversible du cartilage de l'articulation puis de l'os : on parle d'arthropathie hémophilique. A terme, ceci peut causer une perte de mobilité pour le patient avec des raideurs et des déformations articulaires.

Pour remédier à cela, des interventions chirurgicales sont possibles pour ralentir l'évolution de la maladie (synovectomie), corriger les déformations (cheilectomie, ablation de la tête radiale ou du fémur) ou encore réparer l'articulation touchée (prothèse).

Le traitement prophylactique et le suivi médical de l'hémophilie permettent de limiter ces risques.

C. Diagnostic biologique de l'hémophilie

1^{ère} étape : bilan d'hémostase

Le diagnostic biologique s'appuie sur l'observation d'un allongement du Temps de Céphaline Activée (TCA) : seul paramètre global du bilan d'hémostase modifié. Il permet de déterminer le temps de coagulation du plasma pauvre en plaquettes du patient en présence de céphaline (phospholipides), d'un activateur de la phase contact de la coagulation (silice, kaolin ou acide ellagique) et de calcium, qui sera comparé à celui d'un sujet sain.

Si le ratio TCA du patient sur TCA du sujet sain est supérieur à 1,2, on considère que le TCA du patient est allongé. L'augmentation du ratio TCA patient/ témoin est corrélée à l'importance du déficit en FVIII.

2^{ème} étape : dosage des facteurs de coagulation

Pour cette étape, on effectue le dosage des facteurs de la coagulation (dont les facteurs VIII, IX, XI et FvW). Pour cela, on mesure dans le plasma du malade l'activité coagulante des facteurs VIII, IX et XI par méthode chromométrique et l'activité et le taux de FvW. Le résultat du dosage de FVIII permet aussi de définir la forme de la maladie : sévère, modérée ou mineure. Le FvW se lie dans le plasma au FVIII et le protège de sa dégradation plasmatique. En cas de déficit en FvW ou d'anomalie de liaison du FvW pour le facteur VIII, il y aura un déficit en FVIII. Le diagnostic différentiel entre une hémophilie A et une maladie de Willebrand est donc essentiel. L'analyse

moléculaire du gène du FVIII est alors réalisée à la recherche d'une anomalie génétique.

Diagnostic prénatal

En cas d'antécédent familiaux, il est possible de vérifier *in utero* si le fœtus est porteur de la mutation. Il existe trois méthodes :

- Biopsie des villosités choriale : cet examen consiste à prélever un échantillon de placenta par voie vaginale ou abdominale. On peut l'effectuer à partir de la 11^{ème} semaine de grossesse,
- Amniocentèse qui consiste à prélever du liquide amniotique. Elle peut se faire entre la 15^{ème} et 20^{ème} semaine de grossesse.
- Prélèvement de sang fœtal : à partir de la 18^{ème} semaine de grossesse. Il consiste à prélever un peu de sang du fœtus dans le cordon ombilical sous échographie.

On préférera les deux premières méthodes car les risques de fausse couche sont autour de 1% contre 5% pour le prélèvement de sang fœtal.

L'ADN du fœtus est ensuite analysé.

En fonction du diagnostic, une interruption thérapeutique de grossesse pourra être proposée aux parents. S'ils désirent que la grossesse arrive à son terme, ce diagnostic permettra de préparer l'accouchement et d'anticiper la prise en charge médicale du nouveau-né.

D. Stratégies thérapeutiques

De nos jours, il existe plusieurs types de traitements de l'hémophilie. Ils peuvent être administrés de différentes manières :

- **Traitements à la demande** : ils sont utilisés en cas d'accident hémorragique. Il est nécessaire de les commencer le plus rapidement possible après les premiers symptômes observés. Le but est d'arrêter le saignement et de prévenir les séquelles. L'efficacité de cette méthode reste limitée vis-à-vis des conséquences, notamment articulaires, à long terme et de la qualité de vie des patients hémophiles adultes.

- **Traitements préventifs** : il consiste à injecter de manière régulière le facteur de coagulation manquant, afin de maintenir une concentration sanguine en facteur VIII effective. On parle aussi de prophylaxie.

1. Prophylaxie

Pour les patients hémophilies sévères, la prise en charge recommandée, de manière générale, est le traitement prophylactique. Il peut être utilisé en prévention ponctuelle ou systématique d'un risque hémorragique.

- Prophylaxie primaire : administration régulière et systématique de facteur de coagulation. Il est conseillé de la débiter dès le plus jeune âge, afin de limiter le risque articulaire (articulation cible, hémarthrose spontanée, arthropathie) et d'améliorer la qualité de vie.
- Prophylaxie ponctuelle : administration du traitement durant une courte période, en prévention d'un risque hémorragique temporaire (opération chirurgicale, dentaire).

2. Prise en charge

Les objectifs de la prise de la charge du patient, ont pour but d'améliorer sa qualité de vie à long terme et aussi au quotidien ⁽¹⁰⁾ :

- Identifier les situations à risques hémorragiques et traiter précocement les saignements, en particulier les hémarthroses
- Discuter des modalités thérapeutiques adaptées au type et à la sévérité de l'hémophilie
- Prévenir, dépister et traiter précocement l'arthropathie hémophilique
- Prévenir, dépister et traiter la douleur
- Prévenir, dépister et traiter les complications du traitement
- Organiser la prise en charge des gestes invasifs
- Proposer un accompagnement éducatif au patient et/ou aux parents
- Proposer un accompagnement psychologique

Pour cela, au sein du territoire national, on trouve des structures spécialisées dans la prise en charge des patients hémophiles : un Centre de Référence pour l'Hémophilie (CRH) situé à Lyon (site coordonnateur), deux sites constitutifs (Bicêtre et Nantes) et 27 Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC). Ils sont organisés en réseau afin d'harmoniser la prise

en charge des patients au niveau national au sein de la filière de santé maladies hémorragiques rares Mhemo (Figure 8).

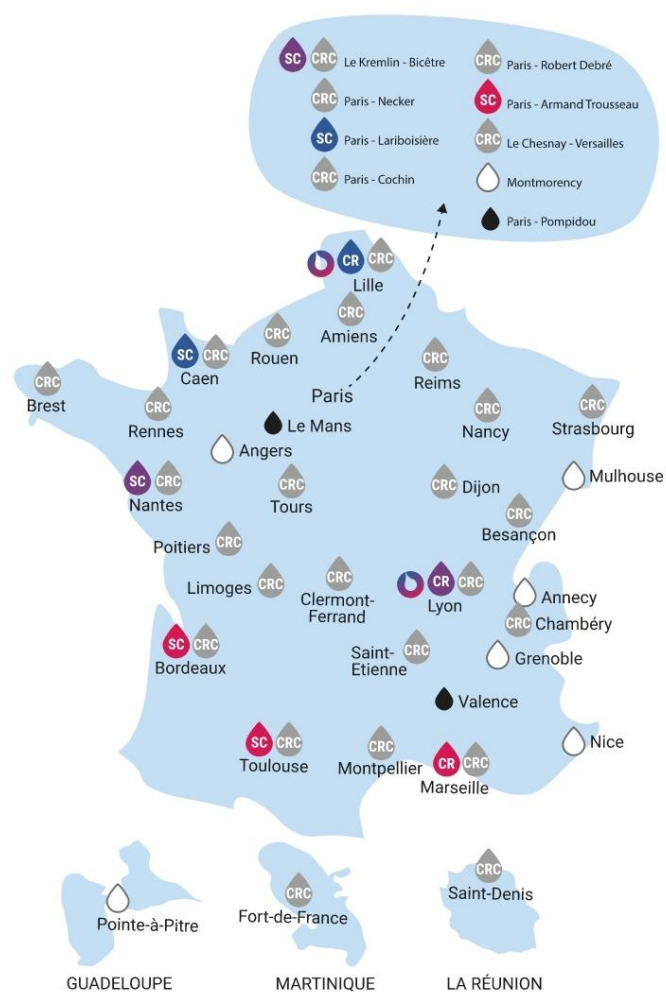


Figure 8, Carte des différentes structures de prise en charge des hémophiles en France (11)

Légende :

- ◆ CRH : Centre de Référence Hémophilique et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation
- ◆ CRPP : Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles
- CT-MHC : Centre de Traitements Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
- ◆ CRMW : Centre de Référence de la Maladie de Willebrand
- ▲ CRC-MHC : Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
- Sites hébergeurs de la filière MHEMO
- Autre structure

Ces établissements regroupent différentes spécialités (pédiatres, hématologues) et métiers (infirmiers, pharmaciens, kinésithérapeutes...) permettant une prise en charge

pluridisciplinaire du patient. Cette organisation en réseau facilite aussi la communication entre les différents intervenants dans le parcours de soin du patient. Ils ont pour rôle le diagnostic, la surveillance biologique, le suivi thérapeutique et l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage.

E. Traitements disponibles

1. Concentrés de facteurs VIII

Il s'agit de traitements de substitution en FVIII qui ont pour but d'apporter le facteur manquant et ainsi de favoriser la coagulation du patient. Ce sont des produits de référence pour le patient hémophile A.

La demi-vie de ces produits est assez courte, environ 8-12 heures, il est donc nécessaire de les injecter régulièrement (2 à 3 fois par semaine) pour assurer une efficacité optimale. C'est donc un traitement efficace mais lourd pour le patient.

Sur le marché, deux types de produits sont disponibles, répertoriés selon leur origine :

- FVIII plasmatiques : ils sont obtenus à partir de plasmas humains, issus de dons de sang.
- FVIII recombinants : ils sont produits par génie génétique. Pour cela, on introduit le gène du facteur VIII dans des cellules (de hamster ou de foie humain par exemple) que l'on cultive ensuite dans des milieux de fermentation.

Durant les années 1980-1990, la crise du sang contaminé a remis en question le mode de production et l'utilisation des dérivés plasmatiques. Les critères de sélection des donneurs et l'amélioration des techniques de préparation des médicaments dérivés du sang, ont permis de diminuer très fortement le risque infectieux associé à la prise de ces traitements. Néanmoins, on observe actuellement une utilisation plus importante des produits recombinants.

Récemment des FVIII à demi-vie prolongées ont été développés et mis sur le marché. Ils ont pour objectif de diminuer la fréquence d'administration donc de favoriser l'adhésion et l'observance du patient à son traitement en réduisant l'impact sur son quotidien.

Différentes techniques ont été utilisés pour augmenter la durée de vie des FVIII ⁽¹²⁾ :

- La fusion du FVIII avec un fragment Fc d'une immunoglobuline, ce qui permet de diminuer la dégradation lysosomale du FVIII,
- L'ajout d'une chaîne de polyéthylène glycol (PEG) au FVIII (FVIII pégylé) permettant de diminuer la clairance du FVIII,
- La synthèse d'un FVIII à chaîne unique : protéine à chaîne unique dont le domaine B a été tronqué permettant une liaison covalente entre les chaînes lourdes et les chaînes légères du FVIII. Cette protéine recombinante présente une meilleure affinité pour le FvW par rapport au FVIII et de ce fait une demi-vie augmentée.
- Le BIVV001 qui allie quatre protéines différentes (le FVIII, une protéine de fusion FC, le polypeptide XTENMD et une région du facteur de von Willebrand) pour accroître la demi-vie du FVIII. Les résultats des études cliniques montrent une demi-vie multipliée par trois, soit près de 40 heures.

a) *Complication liée au traitement*

La complication la plus fréquemment retrouvée liée au traitement chez le sujet hémophile A est le développement d'anticorps anti-facteur VIII. Ces inhibiteurs neutralisent l'activité pro-coagulante du FVIII administré rendant le traitement inefficace.

Environ 15 à 30% des patients hémophiles A sévères sont confrontés à l'apparition de ces alloanticorps. Plusieurs facteurs de risque interviennent dans le risque de développement d'inhibiteurs, dont des facteurs génétiques (le type de mutation), la sévérité de la pathologie, l'origine ethnique, etc. Dans une grande partie des cas, cette complication émerge dans les 50 premiers jours d'administration du traitement, aussi appelés Journées Cumulées de Présence de l'Antigène (JCPA).

Pour détecter la présence d'anticorps et les quantifier, on utilise la méthode Bethesda. Ainsi, on mesure l'activité coagulante du FVIII d'un plasma contrôle après incubation avec le plasma d'un hémophile que l'on compare à l'incubation avec le plasma d'un patient sain. On utilise l'unité Bethesda (UB) comme unité de mesure afin de titrer les inhibiteurs. Elle correspond à la quantité d'anticorps dans 1 ml de plasma capable de neutraliser 50% de l'activité du FVIII d'un plasma d'un sujet sain après 2 heures d'incubation. Si le taux d'anticorps est supérieur à 0,6 UB/ml, on considère la présence d'inhibiteurs significative ⁽¹³⁾.

On observe alors deux types d'inhibiteurs :

- Les faibles répondeurs : le titre en anticorps est inférieur à 5 UB/mL. Le taux est faiblement impacté par l'exposition à l'antigène : une diminution spontanée d'une partie des inhibiteurs est possible. Lorsque le taux d'anticorps anti FVIII est bas voire indétectable, une nouvelle administration du produit n'aboutira pas systématiquement à une augmentation du titre.
- Les forts répondeurs : le taux d'anticorps est supérieur ou égal à 5 UB/ml. Le titre varie en fonction de l'exposition à l'antigène : il diminue en l'absence d'administration de facteur et augmente en cas de nouveau contact, même si le titre était indétectable auparavant.

Pour les personnes présentant des inhibiteurs, on peut effectuer un protocole d'induction de la tolérance immune (ITI). L'objectif de ce protocole est de restaurer la tolérance au facteur VIII, ainsi de limiter le risque hémorragique et articulaire pour le patient.

Il consiste à injecter de manière répétée et régulière des doses de FVIII par voie intraveineuse : les doses sont adaptées au type de répondeur (Tableau I). En cas d'échec ou d'insuffisance d'efficacité d'un protocole à forte dose, il est possible d'ajouter du Rituximab® comme adjuvant. Il est préférable de débiter le protocole d'ITI le plus rapidement possible et ce protocole peut durer plusieurs mois voire années.

Titre de l'inhibiteur (UB)	Doses préconisées à adapter selon le contrôle biologique de l'inhibiteur	Modalités d'administration
Initiation taux 0,6 à 5 UB	50 UI/kg/j 3 fois/semaine à 100 UI/kg/j tous les jours	L'ITI doit être initiée dès que possible
Taux > 5 UB	50-100 UI/kg/j 3 fois/semaine à 300 UI/kg/j tous les jours	
Après disparition de l'inhibiteur, taux de récupération et demi-vie normalisés	100 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j puis 50 UI/kg/j tous les 2 jours puis traitement prophylactique	En paliers mensuels 3 fois/semaine pendant au moins 1 an

Tableau I : doses conseillées à administrer selon le titrage de l'inhibiteur lors d'un protocole de tolérance immune (13)

Les critères de succès d'ITI sont (8) :

- Un titrage d'inhibiteur inférieur à 0.6 UB/ml à deux reprises de manière consécutive,
- Un taux de récupération normal du FVIII injecté (supérieur à 1.3%/U/kg),

- Une demi-vie de plus 6 à 7 heures pour le FVIII. Il n'y a pas de recommandation sur la demi-vie considérée comme satisfaisant en cas d'usage de FVIII à demi-vie allongée.

Ce protocole est actuellement le seul moyen de supprimer les inhibiteurs mais il n'est pas efficace à 100% et il existe un risque de rechute dans les années qui suivent. De plus, cette technique est lourde, longue et contraignante pour le patient : elle nécessite parfois plusieurs injections par jour, obligeant la pose d'une chambre implantable chez les jeunes enfants. C'est pourquoi les recommandations évoluent ces dernières années avec les nouvelles thérapeutiques développées.

2. Agents de contournement

Ces agents de contournement, ou by-passant, présentent une activité coagulante court-circuitant l'action des anticorps anti facteur VIII : ils induisent la cascade de coagulation sans que les facteurs VIII et IX ne soient nécessaires. Ils sont indiqués, pour les patients avec des inhibiteurs, dans le traitement ou la prophylaxie d'épisode hémorragique.

Actuellement deux produits sont disponibles sur le marché français :

- FEIBA® : il s'agit d'un mélange de facteurs de coagulation du complexe prothrombique activé d'origine plasmatique. Il contient ainsi les facteurs II, VII, IX, et X sous forme activée et non activée,
- NOVOSEVEN® : la molécule est l'eptacog α , facteur VII activé recombinant. Le facteur VII activé (rFVIIa) vient activer le FVII à la surface des plaquettes afin de former un clou plaquettaire stable. Cependant la demi-vie de ce produit est très courte (environ 2 heures) nécessitant des injections rapprochées. Il a, de plus, une forte activité pro-coagulante donc il augmente le risque de thrombose.

Cependant ces traitements présentent une grande variabilité de réponse interindividuelle, un risque thrombotique accru et il n'y a pas de test biologique permettant un suivi fiable et standardisé pour en évaluer l'efficacité.

3. Autres traitements

a) *Desmopressine*

La desmopressine est un analogue synthétique de la vasopressine, hormone hypophysaire antidiurétique. Elle vient stimuler la libération du FvW et du FVIII

contenus dans les cellules endothéliales vasculaires : on observe alors une augmentation de la concentration en FVIII circulant. Elle est utilisée pour les formes mineures ou modérées de l'hémophilie A, par voie nasale ou intraveineuse, pour les saignements mineurs ou encore en prévention d'un acte chirurgical.

Du fait de la variabilité de réponse à ce traitement, il est recommandé d'effectuer un test de réponse à la desmopressine avant toute utilisation. Le test au Minirin® consiste à injecter une dose du produit et de mesurer à intervalles réguliers le taux de FVIII et de FvW. Une réponse positive au traitement correspond à une augmentation de 2 à 3 fois les taux de base des facteurs.

b) Acide tranexamique

L'acide tranexamique possède une activité antihémorragique par inhibition de l'activité fibrinolytique de la plasmine.

Il est utilisé, seul ou en association, dans le cadre des accidents hémorragiques par hyperfibrinolyse. Pour les patients hémophiles, il est indiqué dans la prise en charge des hémorragies gingivales, des extractions dentaires ou encore pour diminuer les saignements menstruels.

4. Adhésion et éducation thérapeutique

L'adhésion thérapeutique comprend la capacité du patient à suivre les recommandations données, vis-à-vis de sa thérapeutique, par les professionnels de santé intervenant dans sa prise en charge. Cela inclut la prise correcte des médicaments, le respect des horaires et durées de traitement, les réalisations des actes médicaux (comme les injections, les bilans biologiques), la présence aux rendez-vous médicaux mais aussi le changement de certaines habitudes comme l'alimentation ou encore les activités sportives.

L'adhésion thérapeutique permet au patient d'être acteur dans sa prise en charge ce qui est essentiel pour optimiser les résultats des traitements.

Plusieurs paramètres peuvent intervenir comme les interactions médecins / patient notamment la communication, les facteurs psychosociaux, l'environnement, le soutien. On retrouve aussi le schéma thérapeutique, les modalités d'administration et l'impact du traitement sur le quotidien du patient comme les effets indésirables.

Dans l'hémophilie, la prophylaxie est contraignante pour le patient. Le rythme d'injection est de 2 à 3 fois par semaine : ceci présente un impact important sur le quotidien du patient que ce soit dans ses loisirs, le travail ou sa vie personnelle. Quelques études ont été menées pour évaluer l'observance des patients hémophiles au cours de leur vie (14-15). Il en résulte une forte augmentation de l'inobservance chez les adolescents et les jeunes adultes notamment dû au déni de la maladie et la prise d'autonomie. (Figure 9)

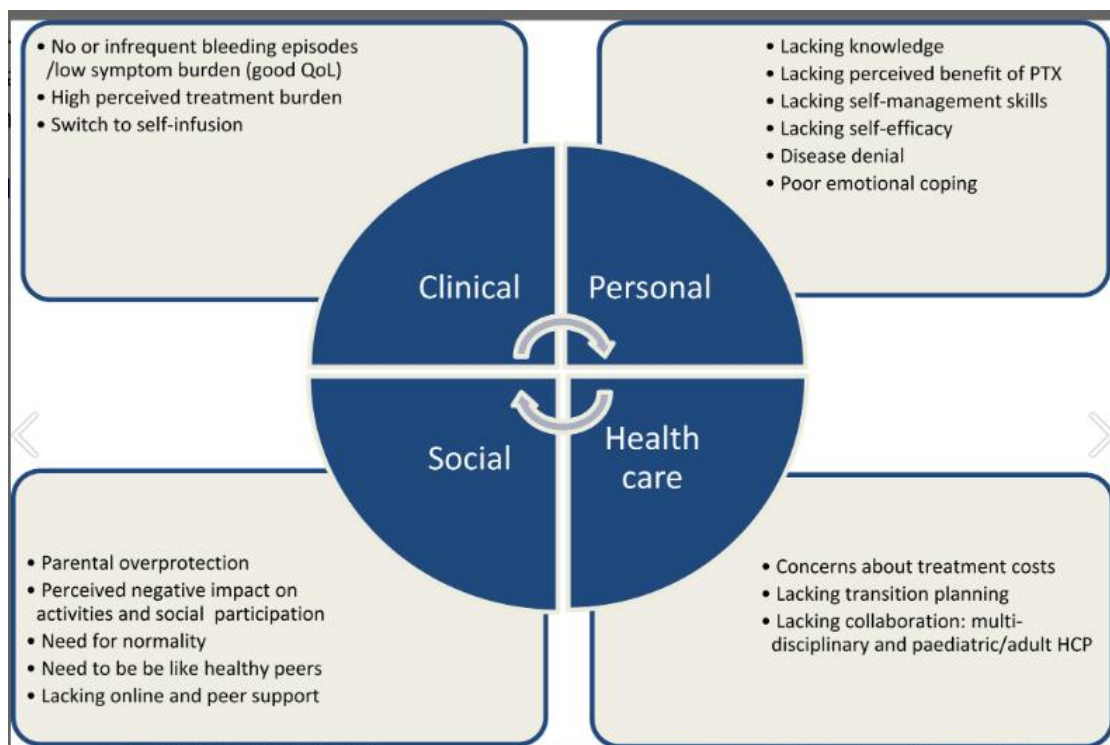


Figure 9 : Principaux facteurs intervenant dans l'adhésion des jeunes adultes hémophiles à leur traitement (14)

De plus, les traitements de l'hémophile, entre autres les concentrés en FVIII, doivent être administrés par voie intraveineuse, il est donc essentiel que le patient maîtrise parfaitement ce type d'injection. L'autoinjection fait appel à une formation adaptée au patient et un accompagnement régulier. Pour cela, l'éducation thérapeutique a été mise en place : la nécessité d'autonomie du patient vis-à-vis de sa pathologie répond parfaitement aux critères définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) puis par la Haute Autorité de Santé (HAS). (16)

L'éducation thérapeutique « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. [...] Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur

maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie » (16).

L'éducation thérapeutique a pour but de permettre au patient de participer activement à ses soins afin de diminuer les conséquences de la pathologie sur sa santé et aussi de gérer au mieux le quotidien avec la maladie. Pour mettre en place un programme personnalisé, il est nécessaire de comprendre les attentes, les questionnements et les difficultés rencontrées par le patient par le biais de bilan éducatif. Ensuite, plusieurs séances, individuelles ou en groupe, peuvent être proposées à la personne autour de différentes thématiques : la maladie, le traitement, l'autoperfusion, la vie scolaire / professionnelle, les droits sociaux, etc. On retrouve des intervenants variés ; des soignants (médecins, pharmaciens, infirmier-ière-s, kinésithérapeutes, diététiciens, assistantes sociales, éducateurs sportifs), des patients ou des parents ressources (17).

II. Hemlibra® : Emicizumab.

L'objectif principal de la prise en charge d'un patient hémophile A sévère est de limiter la survenue récurrente d'hémarthroses pouvant aboutir à l'arthropathie hémophilique, source de handicap pour la personne. Le développement des concentrés en FVIII et de la prophylaxie a fortement contribué à l'amélioration de la qualité de vie et à l'augmentation de la durée de vie de ces patients. Cependant, ces traitements restent contraignants, en raison, d'une part, du rythme des injections et d'autre part du risque d'inefficacité par la production d'anticorps anti facteur VIII. De plus, les protocoles d'ITI ne sont pas toujours une réussite, nécessitant alors l'utilisation d'agents by-passants. Ces derniers restent moins efficaces que les traitements par concentrés en FVIII et ne sont pas dénués de contraintes et de risque pour le patient.

C'est pourquoi le développement et la mise sur le marché de l'emicizumab (Hemlibra®) ces dernières années, est une avancée importante dans la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A. Ce médicament a obtenu en 2019 son autorisation de mise sur le marché pour les hémophiles A sévères avec des inhibiteurs, comme alternative à l'ITI. Puis son indication a été étendue aux patients hémophiles sévères ou modérés sans inhibiteur. (18)

A. Généralités

1. Mécanisme d'action

L'emicizumab est un anticorps monoclonal humanisé : il s'agit d'une immunoglobuline d'isotype IGG4 avec une structure bispécifique. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules CHO (ovaire de hamster de Chine)

Physiologiquement, on observe, une fois activée par la thrombine, la formation d'un complexe facteur IX activé (FIXa)/facteur VIII activé (FVIIIa) à la surface des plaquettes activées. Ensuite le FVIIIa dirige ses domaines A2 face aux protéases du FIXa : ces domaines A2 permettent la stabilisation et l'orientation optimale du site actif du FIXa. Cette modification permet la liaison du FIXa au facteur X (FX). Le FVIIIa joue ainsi un rôle de cofacteur en rapprochant l'enzyme (FIXa) et son substrat (FX), la formation de FXa étant requise pour la poursuite de la cascade de coagulation (Figure 10).

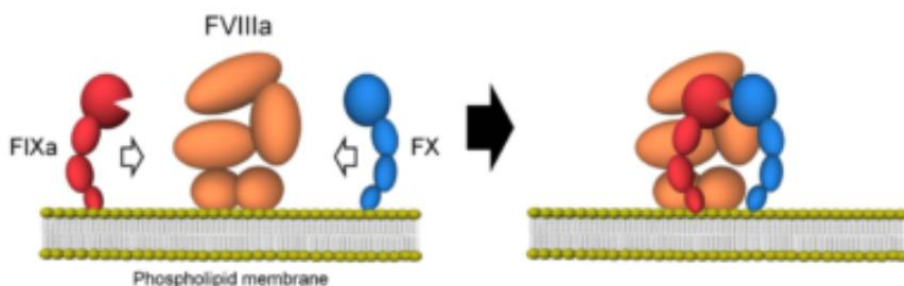


Figure 10, Représentation schématique du mécanisme d'action du FVIII (19)

L'emicizumab est capable de se lier au FIXa et au FX afin de favoriser l'activation du FX. Il « reproduit » l'activité du FVIIIa nécessaire dans la cascade de coagulation, sans nécessité d'activation préalable. (Figure 10).

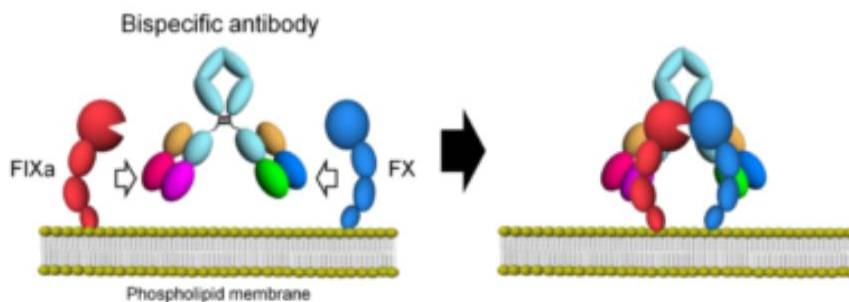


Figure 11, Représentation schématique du mécanisme d'action de l'emicizumab, anticorps bispécifique, dans le processus de coagulation (19 - 20)

Malgré cette activité procoagulante qui mime celle du FVIIIa, l'emicizumab ne possède pas de relation structurale ou d'homologie de séquence avec le FVIII, donc il ne favorise pas la production d'anticorps anti-facteur VIII et n'est pas reconnu par ces derniers. La figure 12 résume les différences entre l'emicizumab (ou molécule ACE910) et le FVIII activé.

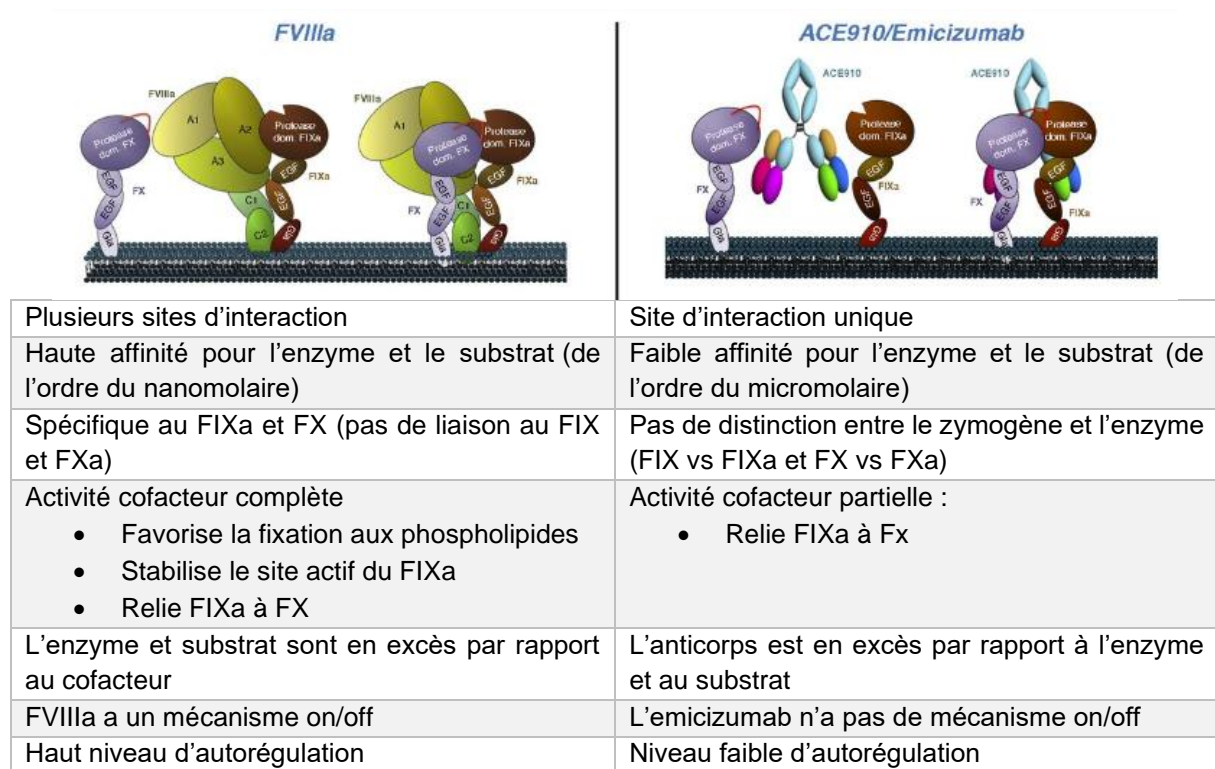


Figure 12 : Comparaison du FVIII et de l'emicizumab (adapté de 21)

2. Suivi biologique

De par son mode d'action, l'emicizumab interfère avec certains résultats d'examen biologique notamment ceux qui analysent la voie intrinsèque de la coagulation (Tableau II). Il affecte principalement les mesures basées sur le TCA, comme la mesure de l'activité coagulante du FVIII par méthode chromométrique ou encore le dosage des autres facteurs de la coagulation de la voie endogène (Facteurs IX, XI et XII). (22)

Par conséquent, la surveillance de l'activité de ce médicament ne peut pas utiliser des mesures basées sur le TCA ou sur le dosage chromométrique du FVIII. On préférera utiliser le dosage de facteurs de coagulation de la voie endogène par

méthodes chromogénique ou immunologiques non affectées par l'emicizumab. Pour les tests chromogéniques, l'emicizumab interfère avec ceux utilisant des réactifs d'origine humaine : l'activité du FVIII est surestimée donc il y a un risque de surévaluer le potentiel hémostatique clinique du médicament. Il est alors recommandé d'utiliser des tests utilisant des facteurs de coagulation d'origine bovine.

Tableau II : Synthèse des interférences de l'emicizumab avec les tests de la coagulation (23)

Tests dont les résultats sont MODIFIÉS par HEMLIBRA®	Tests dont les résultats NE SONT PAS MODIFIÉS par HEMLIBRA®
<ul style="list-style-type: none"> - Temps de céphaline avec activateur (TCA) - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Bethesda (basée sur la mesure du FVIII:C en 1 temps) - Dosages chromométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le TCA - Résistance à la protéine C activée (RPCa) basée sur le TCA - Temps de coagulation activé (ACT) 	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode de Bethesda chromogénique utilisant un réactif d'origine bovine - Temps de thrombine (TT) - Dosages chromométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le taux de prothrombine - Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII - Dosages immunologiques (ex : ELISA, méthodes immunoturbidimétriques) - Analyse moléculaire des facteurs de coagulation (exemple : Facteur V Leiden, Prothrombin G20210A)

La demi-vie d'élimination de l'emicizumab étant longue (30 jours), les recommandations (biologiques et thérapeutiques) doivent être poursuivies au moins 6 mois après l'arrêt de la prophylaxie.

3. Effets indésirables

Des effets indésirables de l'emicizumab ont été rapportés. Les plus fréquents sont la réaction au point d'injection (érythème, prurit, douleurs) et des céphalées. On observe ensuite, en termes de fréquence, des diarrhées, des myalgies, des arthralgies et de la fièvre. De manière plus exceptionnelle, des cas de thromboses du sinus caverneux, de thrombophlébites superficielles et de nécroses cutanées ont été déclarés. (22)

D'autres évènements ont été signalés en cas de traitement concomitant par Feiba® (dont la dose cumulée moyenne est supérieure à 100 U/kg/24h) comme des microangiopathies thrombotiques (MAT). Les patients ont présenté une

thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique et une insuffisance rénale aiguë : une amélioration des symptômes a été observée dans la semaine suivant l'arrêt de Feiba® et Hemlibra®. Après résolution de la MAT, Les patients ont pu reprendre le traitement par emicizumab et sans récurrence. (22 - 24)

Suite aux études cliniques, des recommandations ont été données en cas d'utilisation d'agents by-passants chez un patient traité par Hemlibra®. En premier lieu, il est préférable d'arrêter l'agent by-passant la veille de l'instauration du traitement par Hemlibra®. Si le recours à un agent by-passant est nécessaire, on utilisera, de préférence, le Novoseven®. En effet aucun événement thrombotique ou MAT n'a été rapporté dans ce cas durant les études. L'administration de Feiba® doit être arrêtée sauf en l'absence d'autres alternatives thérapeutiques. Néanmoins, un suivi de la fonction rénale et de la numération plaquettaire étroit est nécessaire.

L'absence de séquence homologue entre l'emicizumab et le FVIII, permet son utilisation en cas de présence d'inhibiteurs anti-FVIII. Cependant, durant les études quelques patients ont développé des anticorps anti-emicizumab. Pour un seul de ces patients ces anticorps étaient neutralisants, entraînant une diminution de la concentration sanguine et donc de l'efficacité du médicament : cette personne a présenté des signes cliniques de type hémorragique. (24)

4. Indications

L'utilisation de l'emicizumab ne peut être faite que dans le cadre d'une prise en charge prophylactique : ce n'est ni un traitement d'urgence, ni un traitement à « la demande ». En effet, son activité reste plus faible par rapport à celle du FVIII. L'administration d'Hemlibra® permet une protection du risque hémorragique, chez une hémophilie sévère, équivalente à celle d'un hémophile mineur (taux de FVIII entre 10 et 20%), alors que le taux FVIII cible doit se situer entre 30 et 100 % dans les épisodes d'hémorragies aiguës. (25)

Il est indiqué dans les situations suivantes (26,27) :

- Patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII
- Patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs anti-facteur VIII, avec une forme sévère (taux FVIII < 1 %)
- Patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs anti-facteur VIII, avec une forme modérée (taux FVIII > 1 % et FVIII < 5 %) mais avec un phénotype hémorragiques sévère

5. Contre-indication

L'Hemlibra® est contre indiqué seulement en cas d'hypersensibilité à un des composants du produit. (28)

Néanmoins, il n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante de par l'absence d'étude sur cette population et il est fortement conseillé d'avoir une contraception chez les femmes traitées par Hemlibra®.

B. Posologie et administration

1. Posologie

La dose à administrer est déterminée en fonction du poids du patient. En premier lieu, on effectue une dose de charge de 3 mg/kg par semaine, durant 4 semaines afin d'obtenir le taux efficace. Il est possible de maintenir les administrations de FVIII durant cette période jusqu'à obtenir l'effet recherché de manière à limiter le risque hémorragique. L'initiation du traitement se déroule au CRC-MHC où le patient est suivi. Il sera ensuite formé à l'administration de l'Hemlibra®.

A partir de la 5^{ème} semaine de traitement, le traitement d'entretien est débuté. Il existe trois schémas d'administration possible :

- Toutes les semaines : 1.5 mg/kg
- Toutes les deux semaines : 3 mg/kg
- Toutes les quatre semaines : 6 mg/kg

La dose et la fréquence d'injection est à déterminer avec le médecin en fonction des besoins du patient.

L'avantage de ce traitement est son utilisation par voie sous-cutanée contrairement aux concentrés de FVIII qui s'utilisent par voie intra-veineuse.

Le volume total de solution à administrer est calculé avec la formule suivante (29) :

$$\begin{aligned} & \text{Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer} \\ & \quad \div \\ & \quad \text{Concentration du flacon (mg/mL)} \\ & = \text{Volume total d'HEMLIBRA® (mL) à injecter.} \end{aligned}$$

Des tableaux de correspondance poids/dose/conditionnement, édités par le laboratoire Roche, peuvent aider au choix des flacons à fournir aux patients et la quantité à prélever dans chacun d'entre eux. (29)

Des cartes (figure 13) avec les doses à administrer sont remises au patient par le médecin, lui permettant de connaître la dose utile à chaque injection.

DOSE DE CHARGE
3,0 mg/kg une fois par semaine pendant les 4 premières semaines

Date : ___/___/___ Mon poids : _____ kg
Ma dose (en mg) : _____

QUANTITÉ À UTILISER (en mL)

30 mg/mL | 150 mg/mL

Bleu ciel 30 mg/1 mL | Violet 60 mg/0,4 mL | Turquoise 105 mg/0,7 mL | Marron 150 mg/1 mL

Ne pas combiner dans la même seringue les flacons de concentrations différentes d'HEMLIBRA® (30mg/mL et 150mg/mL)

DOSE D'ENTRETIEN
A partir de la semaine 5

Date : ___/___/___ Mon poids : _____ kg
Ma dose (en mg) : _____
Fréquence d'injection : _____

QUANTITÉ À UTILISER (en mL)

30 mg/mL | 150 mg/mL

Bleu ciel 30 mg/1 mL | Violet 60 mg/0,4 mL | Turquoise 105 mg/0,7 mL | Marron 150 mg/1 mL

Ne pas combiner dans la même seringue les flacons de concentrations différentes d'HEMLIBRA® (30mg/mL et 150mg/mL)

Figure 13 : Exemple de cartes indiquant les posologies à administrer pour les patients sous emicizumab. (30)

En cas de changement de thérapeutique pour l'Hemlibra®, le protocole d'arrêt diffère en fonction du traitement déjà en place et de la présence ou non d'inhibiteurs :

- Prophylaxie par FVIII : il peut être poursuivi durant les 7 premiers jours de traitement par l'Hemlibra®, en l'absence d'anticorps anti facteur VIII
- Traitement par des concentrés du complexe prothombique activé (CCPa) : Feiba®) ou par le facteur VII recombinant activé (rFVIIa : Novoseven®) : ils doivent être arrêtés la veille de l'instauration de l'Hemlibra®.

2. Administration

a) Matériel nécessaire

Actuellement sur le marché, l'Hemlibra® se présente en flacon à usage unique avec deux concentrations possibles (30 mg/ml et 150 mg/ml). (Figure 14)

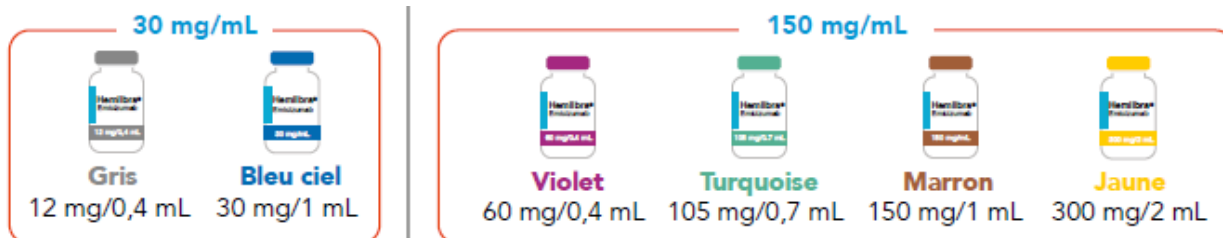


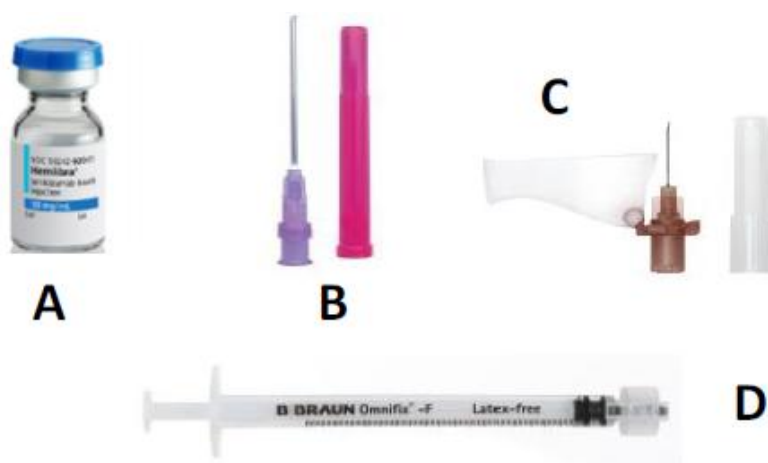
Figure 14 : Les différents flacon d'Hemlibra® disponibles (29)

Les flacons doivent être conservés, dans leur emballage d'origine, à l'abri de la lumière et au réfrigérateur, sans être congelés.

Seringues et aiguilles :

Pour chaque injection, il faut ajouter des :

- Seringues : la contenance doit être égale ou légèrement supérieure au volume maximal à injecter
- Aiguilles de transfert de 18 G avec un filtre de 5 micromètres. Si plusieurs flacons sont nécessaires l'injection, il faut utiliser une aiguille de transfert pour chaque flacon. Cette dernière ne doit pas être utilisée pour injecter le produit.
- Aiguilles d'injection de 26 G avec un dispositif de sécurité



Autres matériels :

- Compresses alcoolisées ou antiseptique (Chlorhexidine)
- Gaze
- Coton
- Pansements
- Collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants ou DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux)

b) Injection

Sélection du site d'injection

L'Hemlibra® s'administre uniquement par voie sous cutanée (Figure 15). L'injection peut être faite au niveau de l'abdomen (à la hauteur de la taille) à au moins 5 cm de distance de l'ombilic, de la partie supérieure et externe des bras (si administration par un aidant) ou des cuisses (partie avant et milieu). Il est recommandé de varier les sites à chaque injection, d'au moins 2,5 cm de distance, afin de limiter les réactions au site d'injection.

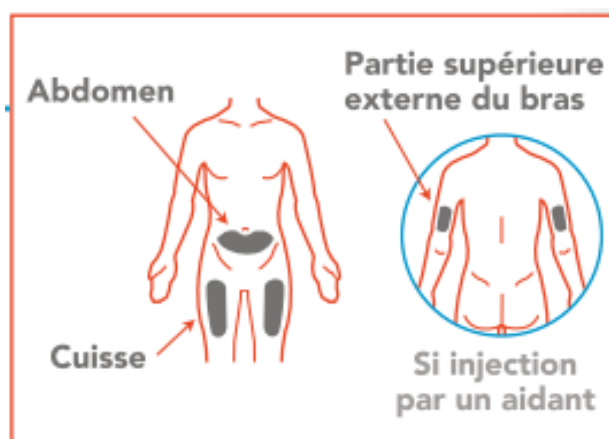


Figure 15 : Sites d'administration possible de l'Hemlibra® (30)

Le site choisi ne doit pas présenter de rougeur, d'ecchymose, de sensibilité, d'induration, de grain de beauté ou de cicatrice. De plus, aucun autre médicament ne doit être administré en sous-cutané au même endroit.

Après injection, une irritation ou une rougeur peut apparaître de manière localisée.

Nettoyage des mains

Il est recommandé de retirer tous les bijoux puis de se laver les mains avec de l'eau et du savon avant la préparation des seringues et de l'injection. Un nettoyage rigoureux est nécessaire (Figure 16).

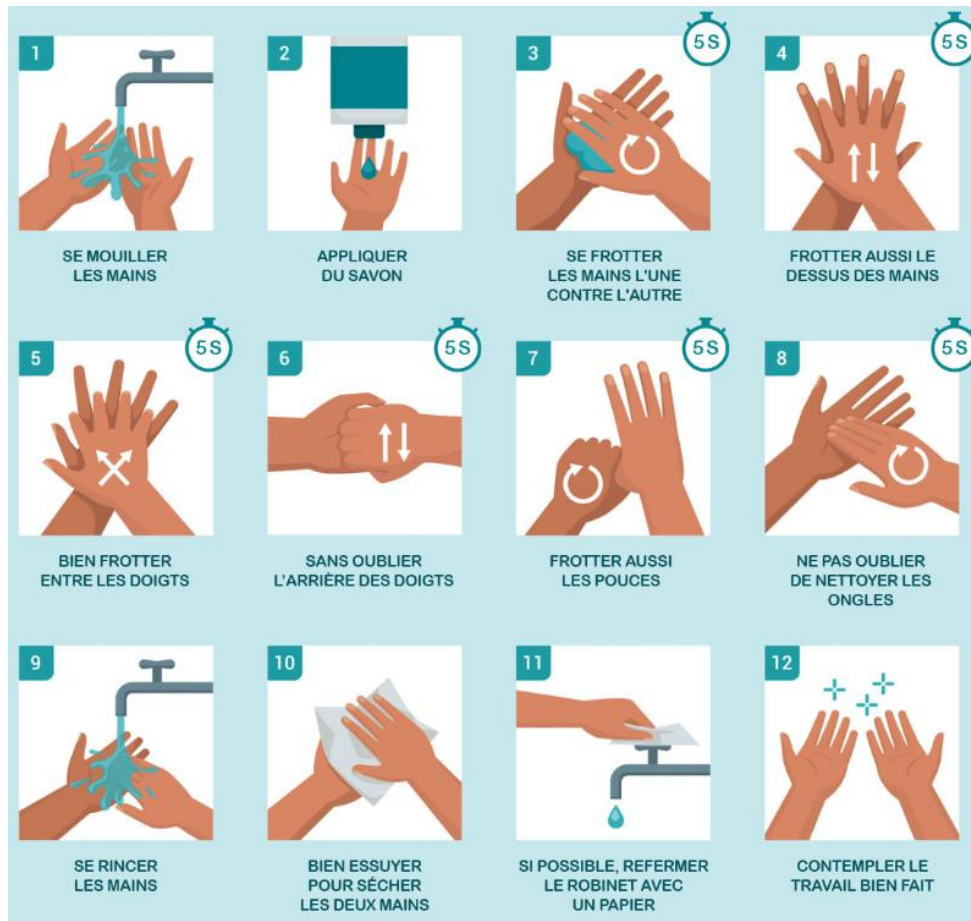


Figure 16 : Schéma récapitulant les étapes d'un lavage de mains efficace (31)

Préparation du flacon

Avant toute injection, il est nécessaire de vérifier le nom sur la boîte et sur l'étiquette du flacon ainsi que la date de péremption. La solution doit être incolore ou légèrement jaune. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou colorée, contient des particules ou encore si la capsule recouvrant le bouchon est absente.

Le contenant doit être mis à température ambiante environ 15 minutes avant son utilisation (si elle est inférieure à 30°C), à l'abri de la lumière directe du soleil. Tout le reste du matériel nécessaire à l'injection (aiguille de transfert, aiguille sous cutanée, compresses, etc.) est préparé sur une surface propre. Il est préférable de laisser tous les dispositifs médicaux dans leur emballage.

Un flacon non ouvert peut être replacé au réfrigérateur après conservation à plus de 4°C. La durée cumulée de conservation à température ambiante ne peut excéder 7 jours. Les flacons doivent être jetés, s'ils ont été exposés à des températures supérieures à 30°, s'ils sont restés plus de 7 jours à température ambiante ou encore si la date de péremption est dépassée.

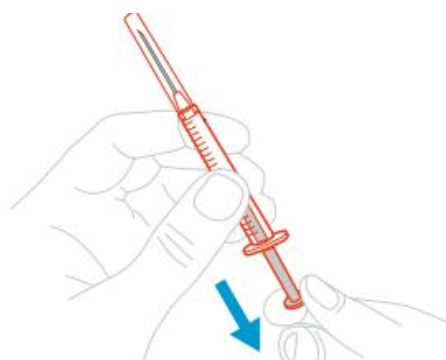
Tout le reste du matériel nécessaire aux injections (seringues, aiguilles de transfert et d'injection) doit être conservé au sec.

Préparation de la seringue à injecter



Retirer la capsule du ou des flacons puis les jeter dans le collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants

Nettoyer la partie supérieure du bouchon avec une compresse alcoolisée

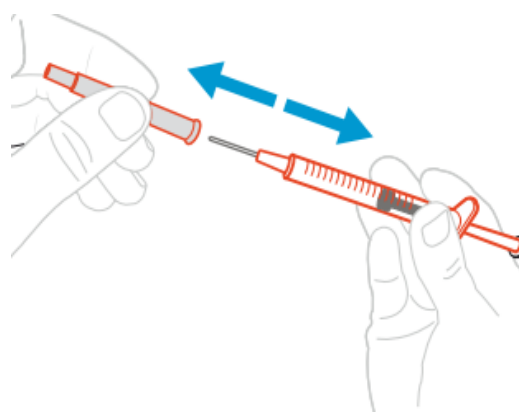


Fixer l'aiguille de transfert à la seringue : poussez et tourner l'aiguille de transfert dans le sens des aiguilles d'une montre.

Puis tirer lentement le piston et aspirez dans la seringue un volume d'air égal à la dose prescrite.

Retirer le capuchon de l'aiguille puis le placer sur une surface plane et propre. Ne pas jeter le capuchon.

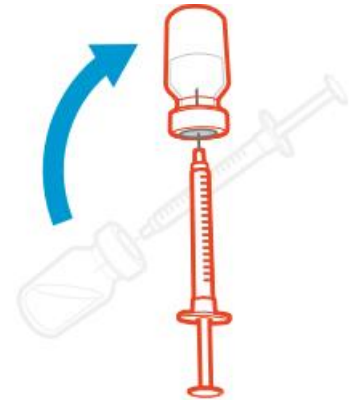
Ne pas toucher la pointe de l'aiguille et ne pas la poser sur une surface après avoir retiré le capuchon de l'aiguille.





Laisser le flacon sur la surface de travail et insérer l'aiguille de transfert et la seringue de manière verticale, au centre du bouchon du flacon.

Garder l'aiguille dans le bouchon puis retourner le flacon à l'envers.

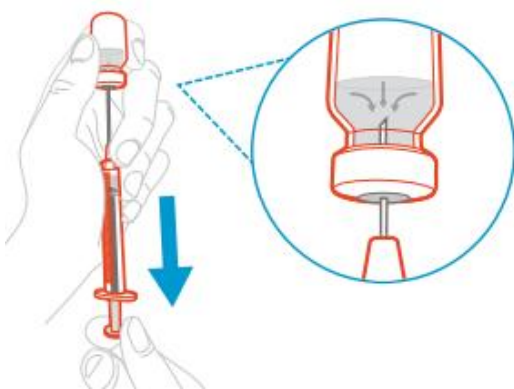


Une fois le flacon retourné, pousser sur le piston pour injecter l'air de la seringue au-dessus du niveau de la solution contenue dans le flacon.

Garder le doigt appuyé sur le piston de la seringue



Ne pas injecter d'air dans la solution médicamenteuse, cela pourrait entraîner la formation de bulle d'air ou de mousse dans le médicament.



Pour transférer le médicament dans la seringue, glisser légèrement la pointe de l'aiguille vers le bas afin qu'elle se retrouve dans le médicament.

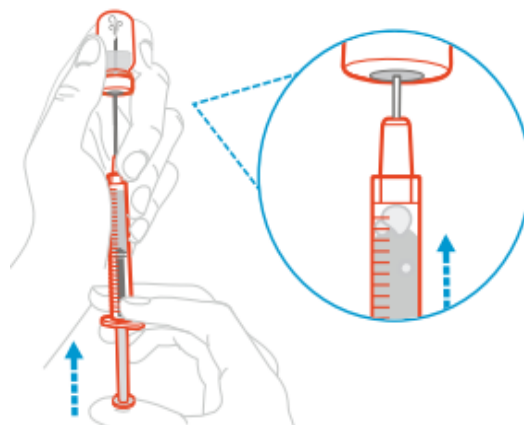
Tirer lentement le piston, pour éviter la formation de bulles d'air ou de mousse. Remplir la seringue avec la quantité de solution supérieure à celle nécessaire pour la dose prescrite.

La solution à injecter est visqueuse, il est peut-être difficile d'effectuer le transfert au tout début.

Vérifier l'absence de bulle d'air dans la seringue avant de retirer l'aiguille du flacon : une bulle d'air importante peut réduire la dose injectée.

Éliminer les bulles d'air contenu dans la seringue en tapotant doucement sur le corps de la seringue avec le doigt jusqu'à ce qu'elles remontent.

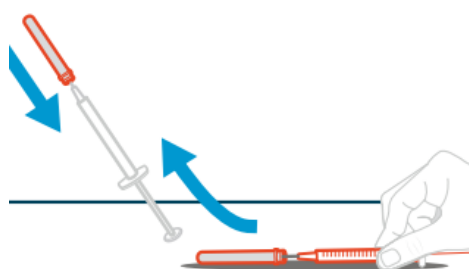
Puis déplacer la pointe de l'aiguille au-dessus de la surface de la solution médicamenteuse et pousser doucement le piston afin de faire sortir la bulle d'air de la seringue.



Si la quantité contenue dans la seringue est inférieure ou égale à la dose prescrite : déplacer la pointe d'aiguille dans la solution médicamenteuse et tirer lentement le piston jusqu'à aspirer la quantité de solution supérieure à celle prescrite.



Répéter ces deux étapes jusqu'à obtenir une dose de médicament supérieure à la dose prescrite et sans présence de bulles d'air dans la seringue.



Retirer la seringue et l'aiguille du flacon

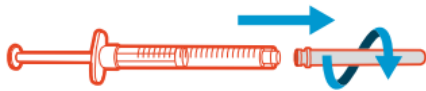
Remettre et fixer correctement le capuchon de protection de l'aiguille avec une seule main, pour éviter de se blesser avec.

Plusieurs flacons peuvent être requis pour obtenir la dose suffisante pour une injection, il faut alors combiner les flacons dans une seule seringue

Cas particulier : Combinaison des flacons

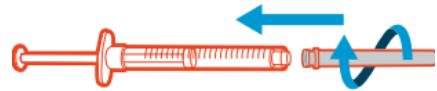
Pour chaque flacon nécessaire à l'injection, effectuer les 4 premières étapes comme vu précédemment.

Changement d'aiguille de transfert



Tourner l'aiguille de transfert dans le sens inverse des aiguilles d'une montre afin de la retirer. Puis jeter l'aiguille usagée dans le collecteur prévu à cet effet.

Fixer une nouvelle aiguille de transfert en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit fixée correctement.



Ensuite tirer doucement le piston pour aspirer de l'air dans la seringue

Il est nécessaire d'utiliser une nouvelle aiguille de transfert avec filtre à chaque fois que l'on prélève dans un nouveau de flacon de traitement.

Recommencer ces étapes jusqu'à obtenir la dose prescrite présente dans la seringue.

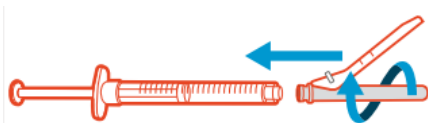
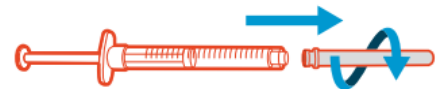
Nettoyer le site d'injection

Utiliser une solution de gel hydroalcoolique pour se désinfecter les mains.

A l'aide d'une compresse imbibée d'alcool, désinfecter la zone choisie pour l'injection.

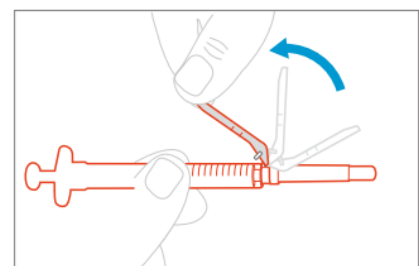
Retirer l'aiguille de transfert et fixer l'aiguille d'injection

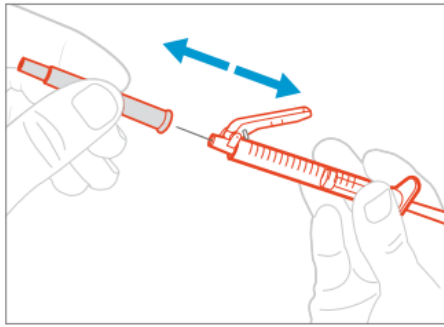
Tourner l'aiguille de transfert dans le sens inverse des aiguilles d'une montre afin de la retirer. Puis jeter l'aiguille usagée dans le collecteur prévu à cet effet.



Pour fixer l'aiguille d'injection, pousser et tourner l'aiguille dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue.

Ensuite, retirer le dispositif de sécurité de l'aiguille en le faisant basculer vers le corps de la seringue.

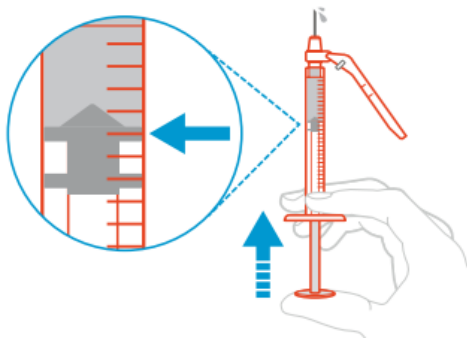




Retirer doucement le capuchon de l'aiguille et le jeter dans le collecteur DASRI

Veiller à ce que la pointe de l'aiguille d'injection ne touche rien.

Une fois le capuchon enlevé, le médicament doit être injecté dans les 5 minutes qui suivent.



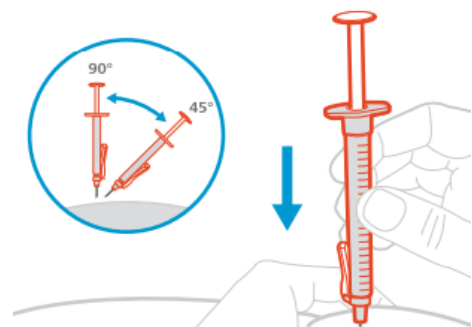
Régler la dose à administrer en éliminant l'excédent contenu dans la seringue. Pour cela, tenir la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut et pousser lentement le piston jusqu'à la dose prescrite.

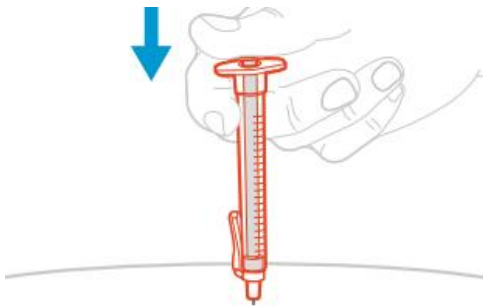
Vérifier la dose contenue dans la seringue en s'assurant que le bord supérieur du piston soit bien aligné avec la graduation de la dose nécessaire à l'injection.

Par site d'injection, la dose à administrer doit être inférieure ou égale à 2 mL. Dans le cas contraire, si la dose est supérieure, il faut alors préparer deux seringues distinctes et deux zones d'injection.

Pour injecter, pincer la peau du site d'injection choisi et insérer entièrement l'aiguille selon un angle de 45° à 90°, en tenant le corps de la seringue, avec un geste ferme et rapide. Ne pas tenir, ni pousser le piston au moment de l'insertion.

Maintenir la seringue verticalement et relâcher la peau.



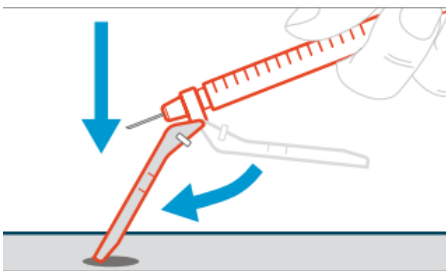


Ensuite, injecter doucement la totalité de la solution en poussant lentement sur le piston.

Retirer l'aiguille et la seringue du site d'injection selon le même angle utilisé précédemment.

Ne pas frotter ou masser le site d'injection par la suite. Quelques gouttes de sang peuvent apparaître après l'administration de la solution, dans ce cas effectuer un point de compression avec un tampon de coton ou une gaze stérile jusqu'à l'arrêt du saignement.

Si on observe un petit hématome au niveau de la zone d'injection, un pain de glace peut aussi être appliqué.



Pour éliminer les déchets, replacer le dispositif de sécurité sur l'aiguille utilisée, en le déplaçant de 90° vers l'avant et en l'éloignant du corps de la seringue. Appuyer sur le dispositif de sécurité vers le bas contre une surface plane jusqu'à entendre un déclic

Ne pas replacer le capuchon sur l'aiguille d'injection

Ne pas détacher l'aiguille d'injection de la seringue : placer les aiguilles, les seringues et les flacons usagés dans un collecteur DASRI après leur utilisation, le reste du matériel (cotons, lingettes antiseptiques) peut être jeté avec les ordures ménagères.

Après chaque d'injection, il faut inscrire le dosage et le numéro de lot du ou des flacon(s) utilisé(s) dans le carnet de suivi de l'hémophile en récupérant les étiquettes présentes sur les flacons. On peut aussi indiquer le jour, l'heure, la personne ayant fait l'injection et la zone choisie.

Ce protocole est tiré du Guide pratique d'utilisation destiné aux patients, mis à disposition par le laboratoire Roche ⁽³²⁾

On retrouve aussi des vidéos tournés par le CRH et mis en libre accès sur youtube Tutofaccoag ⁽³³⁾ ou sur le site du CRH ⁽³⁴⁾

c) Oubli d'injection

En cas d'oubli d'administration, il est recommandé d'injecter la dose oubliée le plus rapidement possible, au plus tard la veille de la dose suivante programmée initialement. Puis, on continue à injecter le traitement comme prévu sur le programme établi. Par contre, il ne faut pas injecter deux doses le même jour pour compenser la dose oubliée. (35)

C. Dispensation à l'officine

Depuis leur mise sur le marché, les médicaments spécifiques dans la prise en charge de l'hémophilie ont toujours été dispensés en pharmacie à usage intérieur (PUI) : ce que l'on appelle la rétrocession hospitalière (36). Cela consiste à délivrer, à des patients non hospitalisés, certains médicaments directement à la PUI. La liste des médicaments dit « rétrocédables » est fixée et publiée régulièrement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (37). Cependant toutes les pharmacies hospitalières ne peuvent effectuer une activité de rétrocession : une autorisation doit être délivrée à l'établissement par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Alors, pour récupérer ces traitements, une contrainte de distance peut être ajoutée au patient, en fonction de la localisation de la PUI la plus proche. (38)

Afin de faciliter l'accès aux traitements, un double circuit de dispensation a été mis en place pour certains médicaments : c'est-à-dire qu'ils sont dispensés en PUI mais aussi en pharmacie de ville. Parmi ces traitements, on va retrouver les médicaments des infections au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Afin de connaître le niveau de satisfaction des patients vis-à-vis de la dispensation des traitements de l'hémophilie à l'hôpital et d'évaluer l'accessibilité à la PUI, l'étude PHAREO avait été menée en 2022 auprès des patients hémophiles de la région Auvergne Rhône-Alpes. Les résultats de cette étude, ont mis en avant quelques motifs de mécontentement des patients. Parmi ces raisons, on retrouve pour la majorité des personnes, le temps de trajet et les horaires d'ouverture des PUI. (39)

Une deuxième étude menée en 2019 en Auvergne Rhône-Alpes démontre que pour environ 72% de la zone étudiée, une PUI est accessible en moins de 30 minutes. (40)

Au contraire, le grand nombre d'officine et leur répartition sur le territoire permet d'y avoir accès en moins de 10 minutes de voiture. (41)

Ainsi depuis le 15 juin 2021, l'Hemlibra® a été ajouté aux traitements disponibles en pharmacie d'officine et en pharmacie hospitalière pour faciliter l'accessibilité des patients à leur traitement et alléger leur quotidien. Le choix du mode de dispensation revient au patient : toutefois s'il choisit la délivrance par la pharmacie d'officine, un certain nombre d'étapes à mettre en place est nécessaire avec la première délivrance.

1. Mise en place à l'officine

Pour commencer, le patient doit décider s'il préfère récupérer son traitement à l'officine ou à la PUI, un délai de réflexion lui est laissé pour faire son choix. Néanmoins, le patient peut changer à tout moment de modalité de dispensation de son traitement : s'il décide de le récupérer à la PUI, il peut ensuite changer pour l'officine, en laissant un délai suffisant pour la mise en place de la dispensation. (Figure 17)

Dans le cas où le patient choisit la pharmacie de ville, il fournit au CRC – MHC les coordonnées du pharmacien qui sera, par la suite, contacté par un membre de l'équipe du CRC-MHC de la mise en place de la dispensation en ville. Ce premier contact doit être fait au moins 4 semaines avant la première dispensation.

Le centre de traitement transmet différents documents au pharmacien (42) :

- Une fiche de coordonnées mentionnant l'identité du patient, du CRC-MHC impliqué dans son suivi, de la pharmacie à usage intérieure et de la pharmacie d'officine choisie.
- Une check-list pour la dispensation
- Une fiche de liaison ville-hôpital expliquant quels flacons et kits sont à délivrer au patient.
- Les ordonnances : la délivrance de l'emicizumab est soumise à la prescription hospitalière.

Une ordonnance doit contenir certains nombres d'informations pour être recevable. L'article R161-45 du code de la sécurité sociale indique qu'il s'agit des éléments suivants. (43)

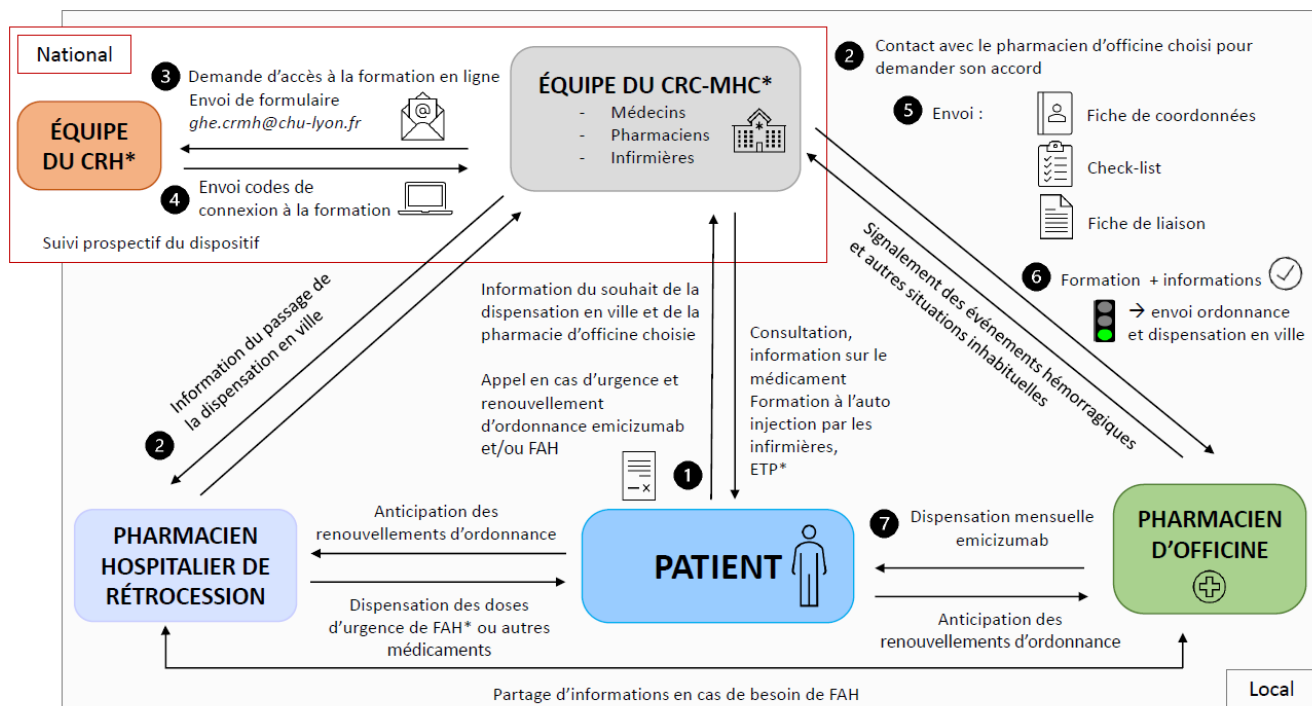
- Éléments concernant le patient, on doit retrouver son nom, prénom, âge et le poids pour les enfants

- Éléments sur le prescripteur : identité, spécialité, coordonnées, jours et heures de consultations, numéro RPPS, ainsi que le numéro FINESS du cabinet ou de la structure d'exercice du praticien.
- Pour les médicaments prescrits, ils doivent être mentionnés par la dénomination commune internationale. Il est également possible d'ajouter le nom commercial en absence de générique. La forme galénique, la voie d'administration, la posologie, c'est-à-dire la dose, le moment des prises journalières, la durée du traitement ou le nombre de renouvellement doivent également être notifiés.
- Pour finir, l'ordonnance doit être datée et signée par le prescripteur.

Ces éléments sont valables pour toutes les ordonnances, des règles peuvent s'ajouter pour certains médicaments. Dans les cadres des pathologies de longue durée, des ordonnances bizones devront être utilisées : une partie haute pour les médicaments en rapport avec l'affection longue durée et une partie basse pour tous les autres médicaments.

De plus, le centre de traitement et le pharmacien décident des modalités pratiques du circuit de communications des données relatives au suivi du patient (messagerie sécurisée / téléphone / fax / dossier médical partagé/ carnet numérique de suivi).

Ensuite, le pharmacien peut effectuer la formation en e-learning Hemopharplus mis en place par le Centre de Référence de l'Hémophilie (CRH) de Lyon : des codes nominatifs pour y accéder lui sont transmis. Il prend aussi connaissance des différents documents relatifs au médicament mis à disposition par le laboratoire Roche.



* CRH : Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation
CRC-MHC : Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
ETP : Education Thérapeutique du Patient
FAH : Facteurs Anti-Hémophiliques

Figure 17 : Schéma récapitulatif des différentes étapes pour la dispensation à l'officine de l'Hemlibra®(42)

a) Formation Hemopharplus

La formation continue des professionnels de santé est un devoir légal, notamment pour les pharmaciens d'officine, d'après le code de santé public. (44) Toutes les formations ne sont pas éligibles au développement professionnel continu (DPC) mais elles sont essentielles pour assurer la sécurité de la dispensation des médicaments et optimiser la prise en charge du patient en actualisant régulièrement ses connaissances. C'est pour cela que la formation Hemopharplus a été proposée, afin d'accompagner le pharmacien d'officine dans la mise en place de la dispensation de l'Hemlibra®. Elle est basée autour de la maladie et de ses enjeux.

La formation HEMOPHARPLUS a été développée par une équipe pluridisciplinaire de professionnels de la santé composée de pharmaciens hospitaliers, d'officines, de médecins et soutenue par les membres du CRH et le groupe PERMEDES de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Cette formation est destinée à des

pharmaciens d'officine. ⁽⁴⁵⁾ Elle consiste à une formation en ligne sous forme d'« e-learning » composée de 5 modules : la durée totale est estimée à environ 2 heures. Chaque module est composé de plusieurs sous-parties, chacune abordant un sujet différent sous de forme de vidéo, support visuel, source audio et de fiches outils téléchargeables par le pharmacien.

- Module 1 : Présentation de l'hémophilie (16 minutes)
 - Quiz a priori
 - Définitions, caractéristiques
 - Manifestations cliniques
 - Biologie essentielle
 - Impact sur la vie
 - Pour aller plus loin
 - Quiz a posteriori

- Module 2 : Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie (32 minutes)
 - Quiz a priori
 - Stratégies thérapeutiques (affection longue durée / Prophylaxie / ITI)
 - Traitements substitutifs (FVIII / FIX)
 - Traitements non substitutifs (emicizumab / anti TFPI / anti RNA)
 - Autres traitements hémostatiques annexes (desmopressine / acide tranexamique)
 - Pour aller plus loin
 - Quiz a posteriori

- Module 3 : emicizumab (Hemlibra®) (16 minutes)
 - Quiz a priori
 - Emicizumab (Hemlibra®)
 - Pour aller plus loin
 - Quiz a posteriori

- Module 4 : Organisation des soins (16 minutes)
 - Quiz a priori
 - Généralités
 - Territoires et missions
 - Parcours patient type
 - Pour aller plus loin

- Quiz a posteriori
- Module 5 : Mise en pratiques d'une dispensation d'emicizumab en officine (42 minutes)
 - Quiz a priori
 - Savoir informer le patient et ses aidants
 - Savoir conseiller le patient et ses aidants
 - Savoir orienter le patient et transmettre des informations du CRC-MHR
 - Cas clinique
 - Pour aller plus loin
 - Quiz a posteriori

Une attestation de formation est délivrée au pharmacien à l'issue du programme : elle n'est pas obligatoire mais elle souligne l'implication de l'officinal. Il est recommandé d'intégrer la totalité de l'équipe officinale à la formation afin d'assurer la continuité des soins en cas d'absence.

2. Première délivrance au patient

Au préalable, le pharmacien doit commander le traitement ainsi que le kit d'administration, prescrits par le médecin, auprès de son grossiste-répartiteur. Pour les kits d'administration, deux sont disponibles : ils doivent être adaptés au volume à injecter par le patient.

- Kit 4 : 12 aiguilles de transfert de 18 gauge avec un filtre de 5 µm, 12 seringues de 1 ml et 12 aiguilles d'injection sous-cutanée (SC) de 26 gauge
- Kit 5 : 24 aiguilles de transfert de 18 gauge avec un filtre de 5 µm, 12 seringues de 2 ml et 12 aiguilles d'injection SC de 26 gauge.

Ces kits doivent être fournis au patient à chaque fois qu'il récupère son traitement.

De plus lors de la première délivrance, le patient et le pharmacien doivent mettre en place les renouvellements à venir. En effet, le délai de réception des commandes l'Hemlibra® peut être plus long que le temps moyen avec le grossiste-répartiteur : il faut donc mettre au courant le patient qu'il puisse anticiper ses renouvellements.

A la réception, le pharmacien doit s'assurer qu'il stocke le traitement dans des conditions optimales.

Alors de la première délivrance, il est nécessaire d'expliquer au patient le rôle du pharmacien dans le suivi de son traitement et le déroulement de la première dispensation. Le pharmacien revoit aussi avec le patient les modalités d'administration, de conservation, l'observance du traitement ainsi que les effets indésirables et les mesures à prendre en cas d'urgence.

Ensuite, le pharmacien d'officine lui rappelle les différents interlocuteurs possibles pour son suivi et les modalités pratiques pour les délivrances prochaines, permettant d'anticiper le délai de commande. Il s'assure aussi que le patient ait la carte d'alerte patient ⁽⁴⁶⁾ (Figure 18) et le Guide patient / aidant de Roche. ⁽³⁰⁾

The image shows a patient alert card for HEMLIBRA® (emicizumab). The card has a red header with the text 'CARTE D'ALERTE PATIENT HEMLIBRA® (emicizumab)' and the Roche logo. Below the header, there is a paragraph of text: 'Merci de conserver cette carte en permanence sur vous pendant toute la durée du traitement par HEMLIBRA®. Montrez cette carte à tout médecin, biologiste, infirmier(ère) ou pharmacien consulté en ville ou à l'hôpital, y compris aux Urgences.' Below this text are four lines for patient information: 'Nom du patient :', 'Prénom du patient :', 'Date de début du traitement :', and 'Date de fin du traitement :'. At the bottom, there is a note: 'Cette carte est diffusée sous l'autorité de l'ANSM. Approbation ANSM : Mai 2018 - Version 1.0 du 4 mai 2018'.

Figure 18 : Carte d'alerte du patient sous emicizumab ⁽⁴⁶⁾

3. Respect de la chaîne du froid

L'Hemlibra® doit être conservé au réfrigérateur à une température entre 2°C et 8°C : il appartient à la classe des produits de santé thermosensible. Cela implique un grand nombre de règles et d'étapes à suivre pour le pharmacien telles que :

- Réception des commandes dans un sas adapté et sécurisé, vérification de l'intégrité des emballages et enceintes thermostatiques,
- Priorisation de la réception et rangement des produits au réfrigérateur.
- Présence de procédures écrites pour la réception et les modalités de prise en charge de ces produits

- Enceinte thermostatique adaptée avec une sonde effectuant une mesure de la température en continue associée à une alarme en cas de variation importante des valeurs.
- Lors de la dispensation, mise à disposition pour les patients de pochettes isothermes tout en rappelant leurs règles et précautions d'utilisation.

A l'officine, plusieurs documents ou procédures qualités sont mis à la disposition du pharmacien par l'Ordre national des pharmaciens (47) et l'Omédit (48) afin de prévenir et de limiter tout dysfonctionnement.

La chaîne du froid doit être respectée aussi par le patient afin d'assurer l'intégrité du médicament. Il est essentiel que le pharmacien lui rappelle les règles : placer le produit au milieu du réfrigérateur, pas trop proche des parois et en évitant la porte et le bac à légumes. Quelques dispositions propres à l'Hemlibra® peuvent être précisées : avant son ouverture, le flacon peut être maintenu à une température inférieure à 30°C durant maximum 7 jours cumulés (soit 168 heures). Une fois le flacon ouvert, il ne peut être replacé au réfrigérateur même s'il reste du produit à l'intérieur.

4. Suivi du patient

A chaque dispensation, le professionnel de santé se doit poser des questions clés qu'il formalise par la suite dans le dossier médical partagé du patient. On retrouve comme questions clés :

- Avez-vous eu des effets secondaires du traitement ?
- Avez-vous rencontré des problèmes pour la réalisation des injections ?
- Avez-vous déclaré les effets secondaires ou problèmes à votre CRC-MHC ?

Le pharmacien a aussi pour rôle de déclarer tout effet indésirable observé et de remonter les informations à l'équipe du CRC-MHC selon les modalités fixées préalablement.

Plusieurs documents sont mis à disposition du patient, par Roche notamment : <https://professionnels.roche.fr/>

5. Intérêts et retour de la dispensation à l'officine : Etude PASO DOBLE DEMI (49)

La mise en place du double circuit de distribution de l'Hemlibra® a entraîné des contraintes organisationnelles importantes pour les pharmaciens de ville. Suite à cela,

une étude portant sur l'évaluation de l'évolution du PARcours de SOins du patient hémophile dans le contexte de la mise en place du DOuBLE circuit de Dispensation de l'EMlcizumab (PASO DOBLE DEMI), a été mise en place en 2022. Dans un premier temps, son objectif a été de recueillir l'avis des pharmaciens sur différents paramètres de la formation comme le niveau de difficultés, le volume d'informations, la qualité des visuels et des audios, le site, etc., afin de répondre au mieux aux attentes de chacun. Dans un second temps, elle a permis aussi de mettre en évidence l'implication des pharmaciens d'officine sur le territoire dans la prise en charge des patients.

a) Méthode d'évaluation d'une formation : le modèle Kirkpatrick

L'étude est basée sur le modèle d'évaluation Kirkpatrick 4 niveaux (figure 19) : il propose d'évaluer une formation selon 4 niveaux de complexité et de précision croissantes. Ces 4 niveaux sont :

- Réaction : Il permet de recueillir les réactions immédiates des apprenants après la formation vis-à-vis du fond (difficultés, densité d'informations, exhaustivité du contenu,) et de la forme (durée, méthodes pédagogiques, accessibilité, ergonomie). Ce premier niveau permet d'effectuer les améliorations nécessaires sur le contenu et sur la présentation. Pour compléter le retour d'informations des patients, le taux de participation, le taux d'achèvement ou encore le temps consacré à la formation sont collectés.
- Apprentissage : il consiste à mesurer le plus précisément possible les connaissances, les compétences ou les attitudes acquises par le participant au cours de la formation. De manière générale, cette étape suggère une évaluation avant et après la formation afin de mesurer les progrès des apprenants.
- Comportement : Ce niveau a pour objectif d'évaluer l'impact de la formation sur la personne, c'est-à-dire si elle a pu mettre en application, dans sa pratique quotidienne, les connaissances, les compétences ou les attitudes apprises durant la formation. Cette évaluation peut être fait par le biais d'audits, de questionnaires ou par observation mais à une distance suffisante de la formation pour laisser le temps à la personne de mettre en application le contenu.
- Résultats : le dernier niveau a pour but d'évaluer voire de prouver une évolution de la pratique au quotidien suite à la formation et l'impact sur l'organisation et le fonctionnement de l'entreprise. Parmi les indicateurs que l'on peut suivre, on

retrouve l'augmentation de la productivité, une diminution des erreurs ou des réclamations ou encore une amélioration des résultats cliniques. L'objectif est de quantifier l'impact à long terme de la formation sur une entreprise et ainsi de mesurer la rentabilité de l'investissement.

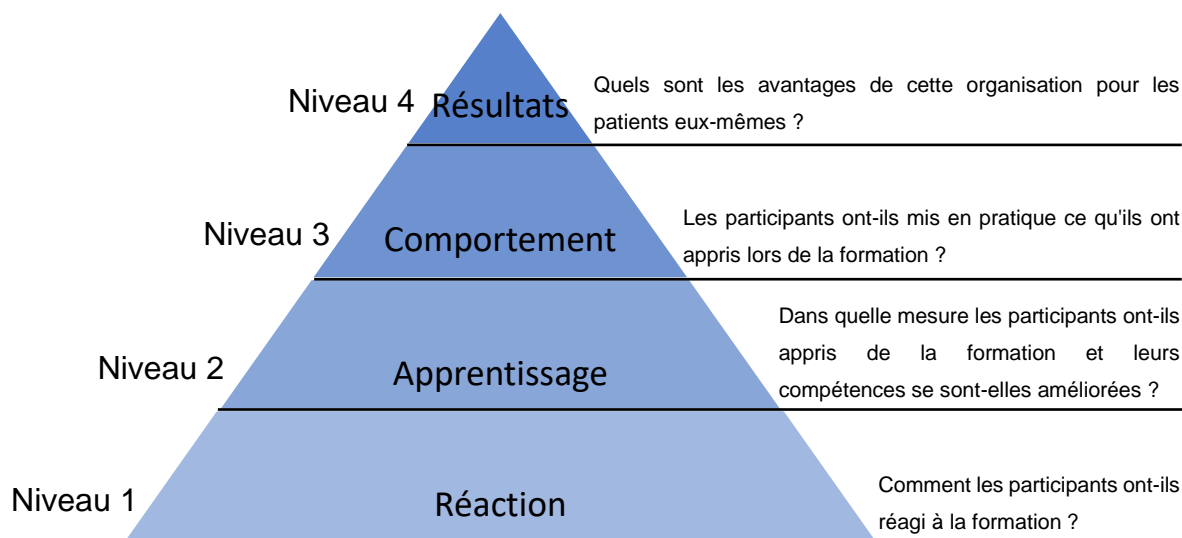


Figure 19 : Schéma représentant les 4 niveaux du modèle Kirkpatrick

Ce modèle est régulièrement utilisé pour évaluer des programmes de formations dans différents domaines, il est d'ailleurs donné comme méthodologie de référence par la HAS pour évaluer des formations de type « e-learning » (50)

b) Conception de l'étude

L'étude PASO DOBLE DEMI a été conçue en deux sous-études (Figure 20) : l'EVALuation des FORMations suivies par les officinaux (EVAFOR) et l'EVALuation de la satisfaction des PATients ayant recours à la dispensation d'emicizumab à l'hôpital ou à l'officine (EVAPAT). Cette étude a porté sur la formation Hemophar qui a été modifiée et complétée depuis en Hemopharplus.

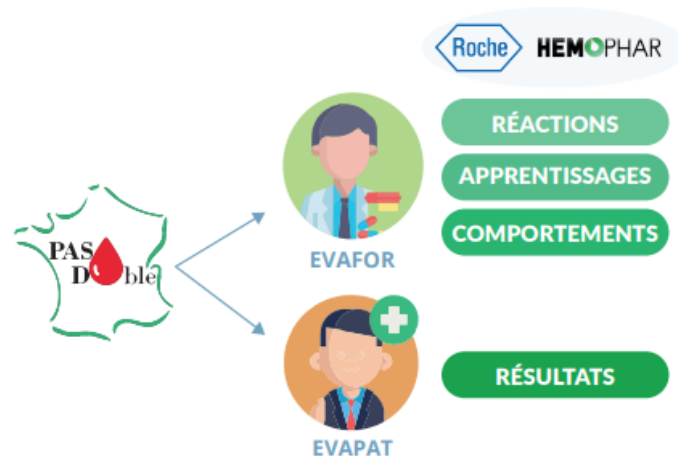


Figure 20 : Représentation simplifiée de l'organisation de l'étude PASODOBLE DEMI (51)

(1) EVAFOR (52)

EVAFOR avait pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du nouveau parcours de soins en évaluant le programme d'apprentissage en ligne HEMOPHAR. Cette partie de l'étude englobe les niveaux 1, 2 et 3 du modèle Kirkpatrick c'est-à-dire l'étude des retours des pharmaciens sur le e-learning, l'évolution des connaissances et des compétences apprises durant cette dernière ainsi que la mise en pratique dans la dispensation du traitement au quotidien. (Tableau III)

Le niveau 1 relatif à la « Réaction » regroupe les réactions des pharmaciens immédiatement après avoir suivi le programme en ligne. Des invitations ont été envoyées à tous les officinaux ayant suivi la formation et obtenu le certificat de réussite dans les 48 heures afin de remplir un questionnaire en ligne. Il se composait de 8 questions dont 5 étaient basées sur une échelle de Likert à 4 éléments (« pas du tout satisfait », « pas très satisfait », « assez satisfait » et « très satisfait ») et 3 questions étaient fermées (oui/non) (annexe 1). Le questionnaire était volontairement court et la durée estimée pour répondre aux questions était de 1 minute environ. Ce niveau permet d'identifier les éléments efficaces ou appréciés du programme de formation et ceux à améliorer.

Le niveau 2 sur l'apprentissage a pour objectif de mesurer précisément les connaissances acquises au cours des modules de formation. Pour cela, les données étudiées ont été recueillies depuis la plateforme : on retrouve les objectifs d'utilisation tels que le taux de participation, le taux d'achèvement ou encore le temps consacré à la formation. (Annexe 2)

Le niveau 3 concerne le comportement des pharmaciens d'officine et vise à évaluer la pratique professionnelle de ces derniers au moins 3 mois après la première délivrance de l'Hemlibra®. En effet, ce niveau a pour but de déterminer l'impact de la formation en ligne sur la dispensation d'emicizumab par les pharmaciens. Pour cela des questionnaires ont été élaborés au moyen du système de notation basé sur la méthode de Likert et destiné à tous les pharmaciens délivrant l'Hemlibra®, qu'ils aient suivi la formation ou non. Le questionnaire comportait 13 questions à choix multiples (annexe 3) : le temps estimé pour répondre à l'enquête était d'environ 8 minutes.

Dans un premier temps, les questionnaires ont été élaborés par une équipe multidisciplinaire constituée de pharmaciens hospitaliers et officinaux, de chercheurs spécialisés en méthodologie et accessibilité aux soins. Ensuite afin de réévaluer les objectifs, la méthodologie, les questionnaires et les résultats attendus, un comité scientifique a été constitué spécifiquement pour l'étude. Ce comité regroupait des pharmaciens hospitaliers, d'officine, des médecins et l'Association Française des Hémophiles, et était coordonné par le centre national de référence de l'hémophilie. Le contenu des questionnaires électroniques a été testé sur un échantillon de population cible puis val

idé dans un second temps par ce comité scientifique.

Entre juillet et décembre 2022, 363 pharmaciens d'officine ont été inclus dans l'étude (Figure 21).

Sur cette période, 26 pharmaciens d'officine ont répondu au questionnaire tout de suite après avoir effectué le programme en ligne ou dans le mois suivant l'obtention du certificat de formation. Pour le niveau 3 « Comportement », 180 officinaux, ayant suivi au moins un module sur les 4 de la formation Hemophar, ont répondu à l'enquête concernant leur pratique professionnelle.

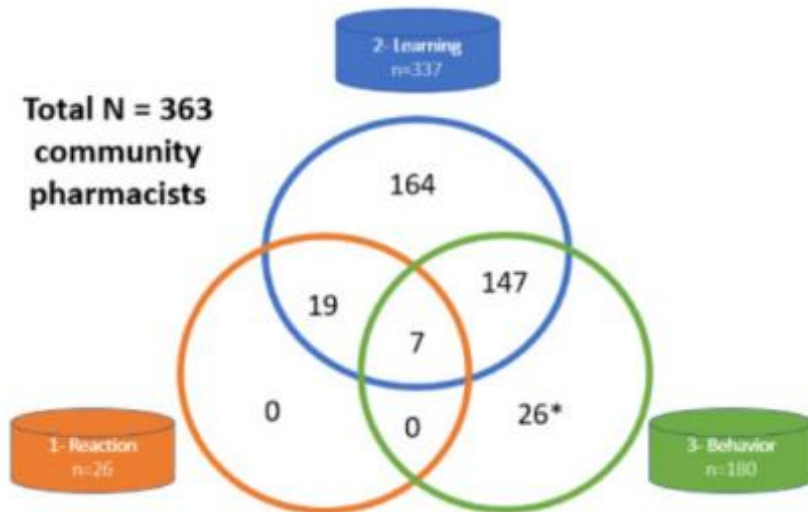


Figure 21 : Représentation schématique du nombre de pharmaciens inclus dans chaque niveau de l'étude PASODOBLE DEMI (52)

(2) EVAPAT

La deuxième sous étude EVAPAT s'adresse aux patients afin d'évaluer leur satisfaction à l'égard de la dispensation à l'hôpital ou à l'officine. Elle correspond au niveau 4 du modèle Kirkpatrick : la « satisfaction ». Tous les patients atteints d'hémophilie A sévère traités par emicizumab étaient concernés, quel que soit leur âge : un représentant légal pouvait répondre pour les patients de moins de 18 ans et un soignant ou un aidant pour les personnes majeurs ayant des difficultés. Deux questionnaires différents étaient proposés en fonction du lieu de dispensation (Annexe 4). Cette partie de l'étude a aussi pour but d'améliorer la dispensation du traitement que ce soit à l'officine ou en pharmacie hospitalière et de mettre en avant les axes d'amélioration au niveau de la formation des pharmaciens.

La collecte des données s'est déroulée à partir du 1^{er} juillet 2022 pour les 3 premiers niveaux et les questionnaires ont été disponibles à partir du 12 septembre 2022 pour le 4^{ème} niveau. L'étude a pris fin le 31 décembre 2022.

Tableau III : Organisation de l'étude PASODOBLE DEMI d'après le modèle Kirkpatrick

(49)

Objectives, the eligible population, time frames, and measurement tool per levels of evaluation.

Levels	Objectives	Eligible population	Time frame	Measurement tool
Level 1: Reaction	To evaluate immediate reactions after the HEMOPHAR training program	Community pharmacists who followed the HEMOPHAR training program	Immediately after the HEMOPHAR training program	Short e-questionnaire and invitations sent by email
Level 2: Learning	To evaluate the level of knowledge acquired after the HEMOPHAR training program	Community pharmacists who followed the HEMOPHAR training program	During the HEMOPHAR training program	Responses to quizzes
Level 3: Behavior	To evaluate the impact of training on professional practice	All community pharmacists	At least 3 months after the implementation of the organization	e-Questionnaire and invitations sent by email
Level 4: Results	To evaluate the patients' satisfaction regarding access to emicizumab	All patients treated with emicizumab	At least 3 months after the implementation of the organization	e-Questionnaire available with a QR code or specific URL

Le protocole détaillé a été publié dans un article en Mars 2023 dans la revue JMIR Research Protocols intitulé « Evaluation of the Care Pathway in the Context of the Dispensing of Emicizumab (Hemlibra) in Community Pharmacies in France: Protocol for a Cross-sectional Study Based on the Kirkpatrick Model ». (49)

Le programme de formation HEMOPHAR a touché un large public de pharmaciens d'officine (67%) éligibles entraînant ainsi des échantillons de taille suffisante pour juger de la représentativité des résultats. Ils rapportent une représentativité de 36%, avec plus de 30 % pour chaque département français dont 65 % dans les Hauts-de-France et 63 % en Auvergne Rhône-Alpes.

c) Retour et évaluation du e-learning Hemophar destiné aux pharmaciens d'officine (52)

- Niveau 1

Pour la réaction immédiate des participants suite à la formation en ligne, la satisfaction était élevée avec 69.2% se disant très satisfait et 30.8% assez satisfait. Environ 3 pharmaciens sur 4 étaient très satisfaits de la pertinence de la formation sur leur pratique professionnelle. Les retours sont plus mitigés en ce qui concerne le format de communication et de la durée de la formation : 53.8% et 50% étaient moins satisfaits.

Mais dans l'ensemble, 96.2% d'entre eux conseilleraient la formation à des confrères et 30.8% prévoyaient de suivre d'autres programmes de formation.

- Niveau 2

81.9% des pharmaciens ont commencé l'ensemble des modules de la formation et 40.9% d'entre eux les ont terminés : les parties concernant la présentation de la maladie et la prise en charge thérapeutique ont été faites par la plupart des officinaux. Ils ont constaté un délai médian d'environ 9 jours entre la réception des codes d'accès à la plateforme par le CRH et la première connexion.

Les participants ont eu, en général, besoin de plusieurs tentatives pour valider le quiz à la fin de chaque module. Le nombre de tentatives et le temps passer par quiz varie d'un module à l'autre : le module le mieux réussi avec le moins de tentative, concerne celui sur l'organisation des soins (Tableau IV).

Tableau IV : Statistiques relatives aux modules de suivi de la formation HEMOPHAR (52)

Training modules	Cumulated duration of the videos	Started (n=337), n (%)	Completed ^a (relative to those who started ^b), n (%)	Successful quiz completers (relative to those who started ^b), n (%)
1. Presentation of the disease	16 minutes 52 seconds	280 (83.1)	214 (63.5)	214 (76.4)
2. Therapeutic management	22 minutes 51 seconds	283 (84.0)	247 (73.3)	174 (61.5)
3. Organization of care	22 minutes 25 seconds	255 (75.7)	244 (72.4)	244 (95.7)
4. Practice in the community	15 minutes 46 seconds	230 (68.2)	223 (66.2)	183 (79.6)

^aCommunity pharmacists who completed the training modules, with or without attempting the related quizzes.
^bDenominators are the number of community pharmacists who started the training module (n=337).

- Niveau 3

Environ la moitié des pharmaciens d'officine ayant répondu au questionnaire sur le comportement ont suivi le e-learning depuis plus de 3 mois et pour un tiers, environ 12 mois auparavant.

Le programme de formation essaye de couvrir un grand nombre de contraintes organisationnelles potentiellement rencontrées par le pharmacien durant son exercice,

comme l'organisation et la gestion de la documentation. Les participants au programme ont rapporté qu'ils ne s'appuyaient pas toujours sur les documents mis à disposition : une majorité utilise le document comprenant les coordonnées des parties concernées ou le document de liaison pour l'Hemlibra®. Quasiment 90% des pharmaciens n'ont pas constaté de discontinuité dans le parcours de soins du patient ; quelques cas particuliers ont été rapportés comme, par exemple, durant la période des fêtes, des difficultés d'approvisionnement en emicizumab ou encore un retard de prescription.

Le questionnaire portait aussi sur les différents conseils que le pharmacien peut apporter au patient lors de la délivrance. Le conseil le plus souvent donné est l'importance de l'observance, ensuite on retrouve l'administration et les interactions médicamenteuses en cas d'automédication. Dans l'ensemble, la plupart des officinaux considéraient avoir assez d'éléments pour délivrer l'Hemlibra et pour accompagner le patient (Figure 22).

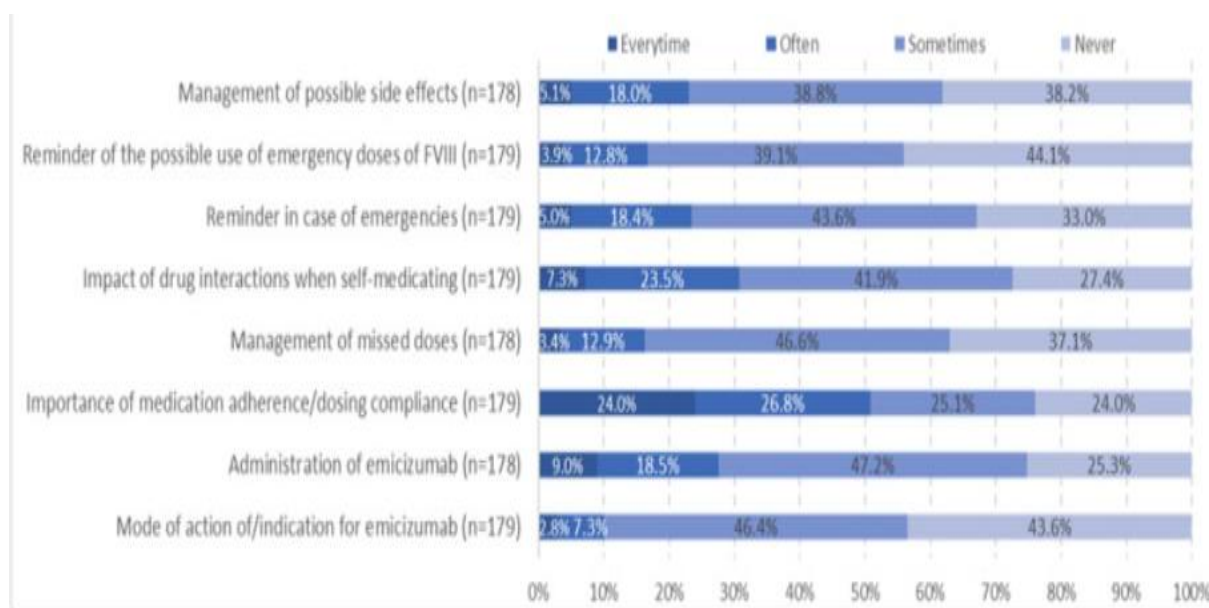


Figure 22 : Répartition de la fréquence des conseils donnés par les pharmaciens d'officine lors de la délivrance d'emicizumab (52)

Dans l'ensemble, les taux d'engagement et les taux de réussite du programme sont élevés, les réactions immédiates étaient satisfaisantes malgré quelques commentaires plus nuancés à propos du format et de la durée.

La formation en ligne est estimée comme le meilleur moyen de former les pharmaciens d'officines à la délivrance de l'Hemlibra® car il favorise l'accessibilité, la flexibilité, la rentabilité, l'apprentissage multimodal, le suivi, l'évaluation et la possibilité de mise à

jour. Ce format permet aux participants de reconsulter les modules de formation à tout moment afin de revoir les vidéos ou de télécharger les différents documents proposés. Cependant, la limite principale de l'étude est l'absence de groupe témoin, c'est-à-dire des pharmaciens de ville délivrant l'emicizumab sans formation au préalable.

d) Retour des patients

L'accès aux services de santé est un élément essentiel pour la prise en charge des patients et améliorer leur qualité de vie. Penchansky et Thomas ont défini l'accès comme « un ensemble de dimensions plus spécifiques décrivant l'adéquation entre le patient et le système de soins de santé. Les dimensions spécifiques sont la disponibilité, l'accessibilité, l'accommodation, l'abordabilité et l'acceptabilité ». (55)

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'accès aux services de santé, d'étudier la satisfaction des patients vis-à-vis du double circuit de dispensation de l'Hemlibra, de mesurer l'impact des changements d'organisation pour le patient et de comprendre les motivations du lieu de délivrance (Tableau V). Cette partie correspond au niveau 4 du modèle d'évaluation de Kirkpatrick. Elle concerne ainsi les patients hémophiles avec ou sans inhibiteur, de tout âge, traités par emicizumab qu'ils aient choisi la dispensation en pharmacie d'officine ou qu'ils aient conservé la délivrance à l'hôpital en PUI. Pour cela, deux questionnaires spécifiques ont été rédigés avec des questions communes et des questions adaptées au mode de délivrance.

Cent soixante-quinze personnes ont répondu aux questionnaires entre le 13 septembre 2022 et le 9 janvier 2023 dont 123 avec une délivrance de l'emicizumab en officine et 52 en pharmacie hospitalière, répartis sur l'ensemble du territoire français. (Figure 23)

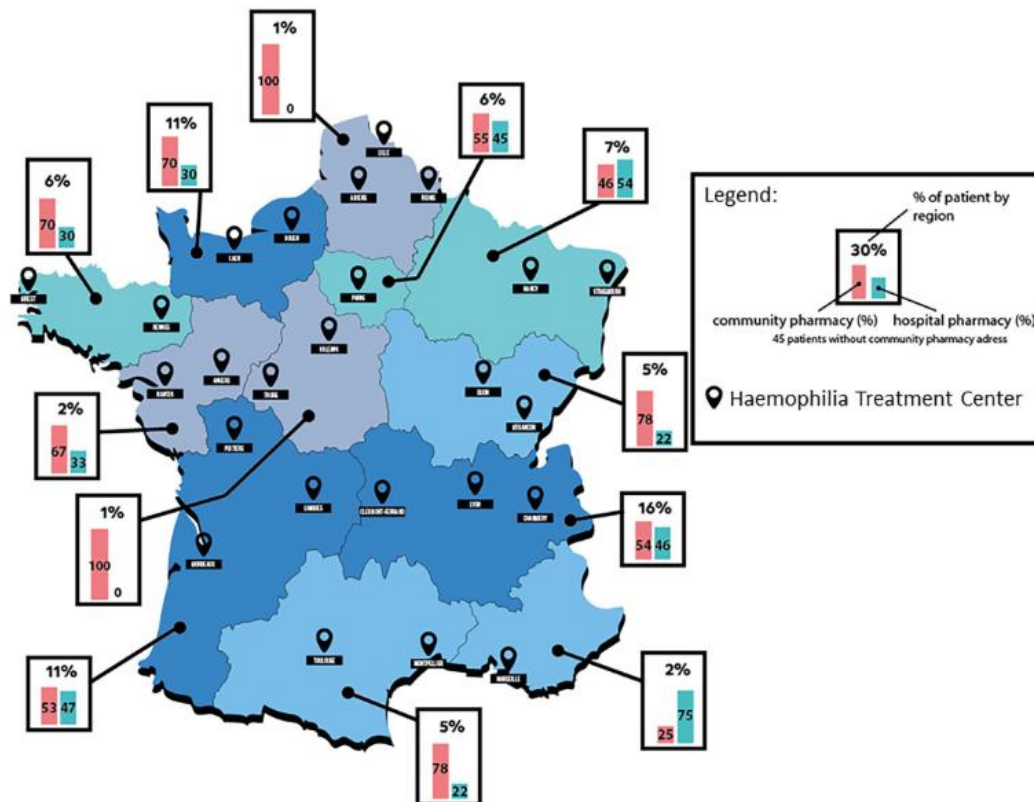


Figure 23 : Carte représentant la répartition régionale des répondants selon que la dispensation ait lieu en pharmacie de ville ou en pharmacie hospitalière. (54)

On compte environ 450 officines délivrant l’Hemlibra® en France et en estimant un patient par pharmacie, le taux de réponse à l’enquête est élevé avec environ 27.3% des répondants parmi les patients bénéficiant de ce produit. La répartition des tranches d’âges était équilibrée : on retrouve une majorité d’adultes dans les 2 groupes de patients mais il n’y a pas de différence statistique d’âge par tranche de 10 ans. Le rythme d’injection montre de légères différences dans les 2 groupes : plus de patient s’administre le traitement toutes les 2 semaines en pharmacie de ville soient environ 67.5% contre 50% pour les patients de la PUI.

Toutefois plus d’incohérences dans les posologies ont été relevées parmi les patients récupérant leur traitement en pharmacie de ville par rapport aux patients des pharmacies hospitalières.

L’étude fait aussi la distinction entre les adultes et les représentants légaux des enfants patients : les données sont regroupées dans l’article « Evaluation of the care pathway in the context of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community and hospital pharmacies in France : A patient satisfaction survey » (Annexe 5)

Tableau V : Tableau reprenant les différents points abordés dans le questionnaire de satisfaction à destination des patients et le taux de satisfaction ⁽⁵⁴⁾

	Officine	Pharmacie hospitalière
<i>Oubli de dose</i>	79.7 %	73.1 %
<i>Ne jamais oublier de renouveler leur ordonnance</i>	91.1 %	86.5 %
<i>Que faire en cas d'oubli de dose ?</i>	86.2 %	90.4 %
<i>Difficultés pratiques lors de l'administration</i>	10.6 %	7.7 %
• <i>Transfert aiguille / seringue</i>	7/13	¼
• <i>Administration du produit</i>	6/13	¼
<i>Ne connaissant pas la dose à administrer</i>	Moins de 5 %	Aucun

○ Accessibilité

La question des temps de trajets a été aussi abordée auprès des patients. L'étude a montré une différence significative selon le lieu de délivrance choisi : 84.6% de patients peuvent se rendre en moins de 10 minutes à la pharmacie de ville et seulement 26.9% à la PUI. Dans la plupart des cas, les patients effectuent les trajets en voiture mais on retrouve les transports en commun pour se rendre à la pharmacie de l'hôpital ou à pied pour l'accès à la pharmacie de ville.

○ Disponibilité

Le nombre de pharmacie d'officine réparti sur le territoire français est beaucoup plus important que le nombre de PUI : 31.1 officines et 1.2 PUI pour 100 000 habitants. Des variations de répartitions peuvent être observés mais dans l'ensemble la densité des pharmacies reste homogène d'une région à l'autre. (Figure 24)

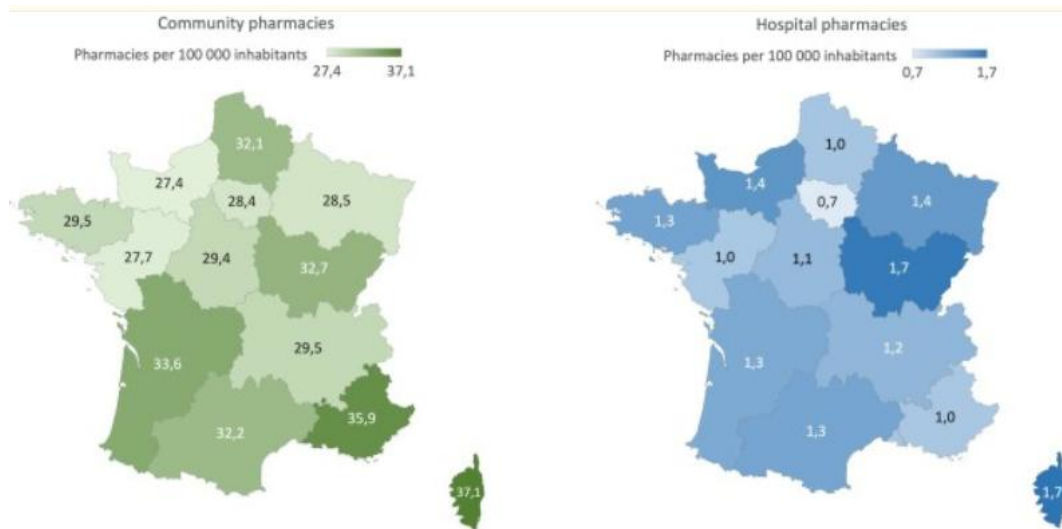


Figure 24 : Carte de France représentant le nombre de pharmacies de ville pour 100 000 habitants par région (à gauche) et le nombre de pharmacies hospitalières pour 100 000 habitants par région (à droite) (53)

- Acceptabilité

Ce point abordait la relation pharmacie / patient et la satisfaction des patients vis-à-vis de la délivrance de leur traitement en ville. Pour un peu près 95% des patients ayant choisi la pharmacie d'officine, c'est la proximité qui a orienté ce changement ou pour 43.1% ce sont les horaires d'ouverture étendus et le temps d'attente plus faible. Mais on retrouve aussi la disponibilité du pharmacien et pour 26 % des patients ce sont les relations préexistantes qui ont motivées leur choix. En ce qui concerne la satisfaction des patients, une majorité sont satisfaits, notamment les parents de patient hémophile, de ce circuit de délivrance et des informations communiquées par le centre de référence de l'hémophilie pour intégrer le circuit. (Figure 25)

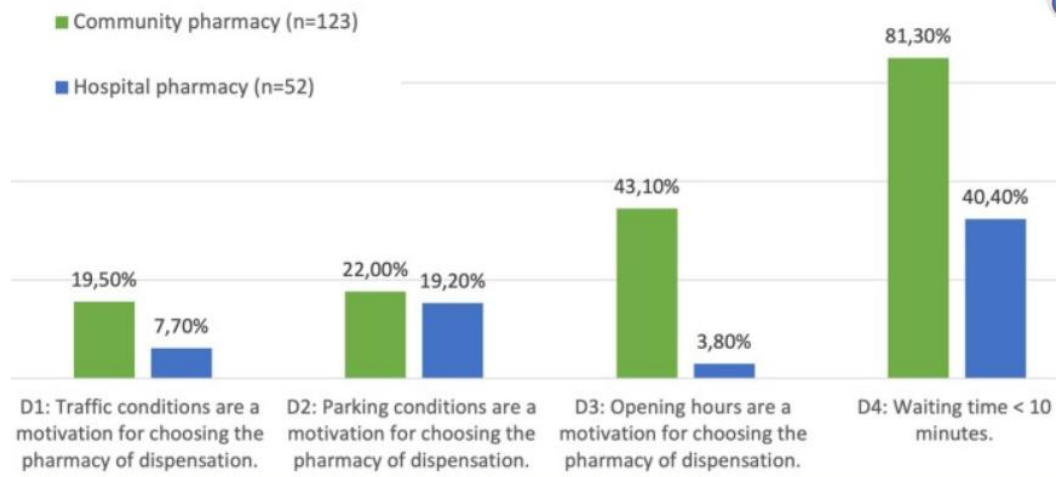


Figure 25 : Comparaison des critères de choix entre les pharmacies de ville et les pharmacies hospitalières. (53)

Plusieurs limites à cette étude ont été mises en évidence.

La première est la représentativité de l'échantillon des personnes consultées : il y a une évolution régulière des patients récupérant leur traitement en pharmacie d'officine ou hospitalière. Toutefois la taille de l'échantillon de cette étude est cohérente avec celles des études européennes incluant des personnes de tout âge, sans différence marquée entre les régions et le mode de distribution du médicament.

La deuxième limite est l'absence d'étude de satisfaction avant le développement du double circuit de délivrance de l'Hemlibra®.

Néanmoins, l'étude PASO DOBLE DEMI a permis de mettre en lumière les améliorations du double circuit de délivrance de l'emicizumab pour la prise en charge et pour la qualité de vie des patients hémophiles, tout en assurant sa sécurité par le biais d'une organisation rigoureuse des soins.

Le succès du double circuit de distribution de l'Hemlibra®, se reflète par la satisfaction des patients et des soignants et par le développement de compétences des pharmaciens d'officine par le biais de la formation HEMOPHAR. Ce processus laisse penser que ce nouveau mode de dispensation pourrait être étendu à d'autres thérapies.

III. Conseils

A. Documents importants

1. Carte d'hémophile

La carte d'urgence est un document officiel, permettant d'alerter sur la pathologie d'un patient en cas d'accident. Le patient doit toujours avoir sa carte d'hémophile avec lui afin d'améliorer sa prise en charge en cas d'urgence. Elle reprend différents éléments comme par exemple la pathologie, sa sévérité, le nom et les coordonnées du centre de suivi (figure 26) Il est donc essentiel de mettre à jour la carte en cas de changement (traitement, centre de prise en charge).

<p>Personnes à prévenir en priorité</p> <p>Mme/M. _____ Tél : _____ Mme/M. _____ Tél : _____</p> <p>Contacts médicaux</p> <p>Suivi(e) par le centre : _____ Tél : _____ Spécialiste référent : _____</p> <p>Téléphone médical en cas d'urgence:</p> <p>Jour : _____ Nuit : _____</p> <p> Plus d'informations sur le site www.mhemo.fr (situation d'urgence) et www.orpha.net (rubrique hémophilie/urgence)</p> <p>   </p>	<p> maladies rares CARTE D'URGENCE Emergency card HEMOPHILIE</p> <p>Photo</p> <p>Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____</p> <p> Risque hémorragique, prise en charge prioritaire : administrer un traitement spécifique en cas d'hémorragie ou d'intervention chirurgicale</p>
<p>Informations individuelles sur la maladie</p> <p>Type d'hémophilie : <input type="checkbox"/> A (FVIII) <input type="checkbox"/> B (FIX)</p> <p>Taux de facteur : VIII : _____ % IX : _____ %</p> <p>Inhibiteur : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>Si oui <input type="checkbox"/> Inhibiteur persistant <input type="checkbox"/> Inhibiteur disparu</p> <p>Titre actuel : _____ UB/ml Titre maximum atteint : _____ UB/ml</p> <p>Hémophilie A mineure : résultat de l'épreuve DDAVP</p> <p>Taux de facteur VIII 1h après : _____ % 4h après : _____ %</p> <p>Médicament habituel de la maladie (traitement substitutif du déficit en facteur de la coagulation et dose préconisée en UI/kg de poids corporel)</p> <p>Autres informations médicales utiles</p>	<p>RECOMMANDATIONS EN CAS D'URGENCE</p> <ol style="list-style-type: none">1. Corriger la coagulation avant toute exploration complémentaire, toute intervention chirurgicale ou geste invasif (ponctions, suture...). Contre-indiquer les injections intramusculaires2. Corriger la coagulation en urgence en cas d'hémorragie ou de traumatisme important par injection de 50 UI/kg de concentré de facteur VIII (ou DDAVP si bon répondeur) en cas d'hémophilie A ou par injection de 70 à 100 UI/kg de concentré de FIX en cas d'hémophilie B.3. Utiliser, si possible, le médicament habituellement prescrit ou apporté par le patient sinon, un produit analogue disponible à la pharmacie hospitalière.4. En cas d'inhibiteur actuel ou d'antécédent, ou pour toute question relative à la prise en charge, contacter impérativement le centre de suivi habituel du porteur de cette carte (voir la page des coordonnées).5. La prise en charge de la douleur est indispensable. La prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) est contre-indiquée.6. Ecouter le patient, il connaît sa maladie, son traitement et son centre de suivi.

Figure 26 : Exemple de carte d'hémophile (56)

Pour les personnes traitées par l'Hemlibra[®], elles doivent de plus toujours avoir avec elle la Carte d'Alerte Patient (Figure 18). Cette carte est émise par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et fait partie des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) liées à ce médicament.

2. Carnet de suivi

Le carnet de suivi des patients hémophiles est également un élément essentiel pour la prise en charge du patient : il permet de répertorier les différents éléments relatifs à la prophylaxie (dates d'injections, nom du traitement, étiquette de traçabilité) et aussi les informations concernant les accidents hémorragiques (nombre de doses d'urgence injectées, site de la douleur, date de l'injection). Il comprend aussi le nom du centre de suivi des patients et les numéros d'urgences pour joindre le centre. Ce carnet doit être mis à jour régulièrement par le patient et être présenté en cas de consultation chez le médecin référent. Ainsi, le traitement peut être ajusté ou modifié s'il est inadapté. (Annexe 6) Un guide d'utilisation du carnet de suivi est disponible sur le site de l'association française des hémophiles (AFH) afin de remplir au mieux le carnet. (Annexe 7)

Récemment la fédération mondiale de l'hémophilie a lancé le registre mondial des troubles de la coagulation : pour collecter les données l'application myWBDR a été développé. Elle permet aux CTH du monde entier de collecter des données cliniques standardisées sur les patients hémophiles et ainsi d'orienter la pratique clinique. L'application est destinée aux patients atteints d'hémophilie ou de maladie de Willebrand. Elle a pour but d'autonomiser les personnes, de leur permettre de suivre au mieux les épisodes hémorragiques, et de contrôler le degré de douleur, les traitements et l'état de santé général par le biais de 2 questionnaires EQ-5D-5L (Figure 27) et PROBE.

Le questionnaire EQ-5D-5L est composé de 2 parties :

- Un système descriptif : il évalue la mobilité, les soins personnels, les activités habituelles, les douleurs, les inconforts et les états d'anxiété, voire de dépression. Le patient détermine pour chaque élément un niveau de problème allant de 1 à 5 soit d'aucun à extrême

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY

MOBILITY	
I have no problems in walking about	<input type="checkbox"/>
I have slight problems in walking about	<input type="checkbox"/>
I have moderate problems in walking about	<input type="checkbox"/>
I have severe problems in walking about	<input type="checkbox"/>
I am unable to walk about	<input type="checkbox"/>
SELF-CARE	
I have no problems washing or dressing myself	<input type="checkbox"/>
I have slight problems washing or dressing myself	<input type="checkbox"/>
I have moderate problems washing or dressing myself	<input type="checkbox"/>
I have severe problems washing or dressing myself	<input type="checkbox"/>
I am unable to wash or dress myself	<input type="checkbox"/>
USUAL ACTIVITIES (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)	
I have no problems doing my usual activities	<input type="checkbox"/>
I have slight problems doing my usual activities	<input type="checkbox"/>
I have moderate problems doing my usual activities	<input type="checkbox"/>
I have severe problems doing my usual activities	<input type="checkbox"/>
I am unable to do my usual activities	<input type="checkbox"/>
PAIN / DISCOMFORT	
I have no pain or discomfort	<input type="checkbox"/>
I have slight pain or discomfort	<input type="checkbox"/>
I have moderate pain or discomfort	<input type="checkbox"/>
I have severe pain or discomfort	<input type="checkbox"/>
I have extreme pain or discomfort	<input type="checkbox"/>
ANXIETY / DEPRESSION	
I am not anxious or depressed	<input type="checkbox"/>
I am slightly anxious or depressed	<input type="checkbox"/>
I am moderately anxious or depressed	<input type="checkbox"/>
I am severely anxious or depressed	<input type="checkbox"/>
I am extremely anxious or depressed	<input type="checkbox"/>

Figure 27 : Exemple de questionnaire EQ-5D

- Un système d'échelle visuelle analogique qui permet l'autoévaluation de la santé du patient par une échelle visuelle dont les extrémités sont intitulées « La meilleure santé que vous puissiez imaginer » et « La pire santé que vous puissiez imaginer ». Cette échelle reflète le jugement du patient sur son état de santé.

Le questionnaire PROBE (Patient reported Outcomes Burdens and Experience) a comme objectif à long terme, l'amélioration des soins et des traitements des patients hémophiles. Pour cela, il étudie les facteurs liés à la qualité de vie des patients et leur santé comme par exemple les données démographiques, le mode de vie et les préoccupations en matière de santé.

Pour avoir accès à l'application, le patient doit être inscrite au registre mondial des troubles de la coagulation ou alors il est possible de s'adresser au CRC-MHC pour effectuer les démarches nécessaires.

B. Trousse à pharmacie

Il est recommandé aux patients d'avoir chez eux une trousse de secours afin de gérer les accidents du quotidien et de limiter l'extension des lésions. Dans cette trousse, on peut retrouver du désinfectant sans alcool, des compresses, du sparadrap, du coton, des pansements hémostatiques, une pommade / gel pour les coups (Cryogel[®], Arnican[®], Hemoclar[®], etc.) des granules d'Arnica[®], un anti-fibrinolytique (Acide tranexamique), du paracétamol et du sérum physiologique.

1. Pansements hémostatiques

Parmi les pansements hémostatiques disponible à l'officine, on peut conseiller par exemple le Coalgan[®] ou Bloxang[®]

Le Coalgan[®] peut être utilisé en cas de saignement de nez, cutané, buccal ou lors d'extraction dentaire. Il s'agit d'une éponge hémostatique constituée de fibres d'alginate de calcium. En cas d'utilisation de solutions alcalines comme par exemple le Dakin[®], à base de chlorhexidine, de chlorure de benzalkonium ou encore des sels de cuivre, il est nécessaire de rincer abondamment la zone avant d'appliquer le pansement dans son intégralité, sans le couper, ni l'effiloche.

Le Bloxang[®] est aussi une éponge hémostatique, à base de gélatine. Il est utilisé pour les saignements de nez ou les plaies superficielles. Son application doit être adaptée au type de plaie : si la plaie est humide, il faut l'utiliser sec mais si la plaie est sèche, il est nécessaire de l'humidifier avec sa mise en place. Néanmoins, il ne peut être appliqué sur des sutures, sur une plaie infectée ou avec des exsudats inflammatoires.

Stop Hemo[®] existe sous différentes forme (compresse, pansement adhésif ou poudre) à base de fibres d'alginate de calcium. Ce dispositif ne peut rester en place plus de 24 heures. Il est indiqué en cas de saignements de nez, buccaux ou pour les plaies superficielles. Toutefois, il doit être appliqué tel quel, sans découpe.

2. Gels et pommades

Le Bloxang Topic[®] est une pommade indiquée dans les saignements de nez, buccaux et les plaies superficielles. On peut l'utiliser aussi en complément de Bloxang éponge[®].

L'HEC[®] est une pommade à base de phénazone, hamamélis et d'acide tannique. On l'utilise dans le traitement local des brûlures superficielles de petite étendue ou en cas de saignement de nez, après imprégnation d'une mèche nasale.

Le Stop Saignement® est un gel à base de cellulose oxyde micro dispersé et d'éthanol, pour les plaies superficielles. Il est nécessaire d'utiliser une quantité de gel suffisante, afin de recouvrir la totalité de la plaie : le gel vient former un film en surface, que l'on peut ensuite venir recouvrir d'un pansement.

3. Médicaments antalgiques

En cas de douleur, le paracétamol est l'antalgique à utiliser en première intention. Les médicaments pouvant interférer avec l'hémostase ne sont pas recommandés voire contre indiqués chez les patients hémophiles. Ainsi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène ou encore l'acide acétylsalicylique à dose antalgique doivent être évités. Les corticoïdes appartenant à la famille des AIS peuvent être utilisés sur une courte période mais seulement sur avis médical. Dans tous les cas, il est nécessaire de proscrire l'automédication et de rechercher l'avis d'un professionnel en cas de doute ou de prise de médicament.

4. Poches et bombe de froid

En cas de coup, il est recommandé d'appliquer du froid. Pour cela, on peut utiliser des packs de froid :

- Réutilisables, il faut alors les placer au moins 2 heures au réfrigérateur ou au congélateur avant toute utilisation,
- A usage unique (ou poche de froid instantanée) : il faut presser la poche d'eau et la secouer durant 20 secondes pour que le liquide se répartisse dans l'ensemble de la poche et que la réaction chimique s'effectue.

Il existe aussi des bombes de froid ou encore des roll-on contenant des gels réfrigérants, pouvant dépanner en cas de déplacements.

5. Autres éléments

Il est recommandé d'avoir un mètre de couturière afin de suivre l'évolution d'un hématome ou d'une hémarthrose en mesurant régulièrement la taille de l'articulation par exemple.

La trousse de secours doit aussi contenir le nécessaire pour les injections (kit d'injection, garrot, boîte DASRI, gel hydroalcoolique, etc.), les numéros utiles (le centre de suivi de l'enfant, les urgences, le SAMU, les numéros des personnes à contacter en cas d'urgences), ainsi que la carte d'hémophile.

C. Prise en charge de saignement

1. Saignement de nez

En cas de saignement de nez, on recommande au patient de pencher la tête en avant, de se moucher doucement jusqu'à élimination de tous les caillots puis de rincer au sérum physiologique. Dans un second temps, on effectue une compression de la ou des narines durant 10 minutes. Ensuite, on peut introduire une mèche formée avec une compresse ou une éponge hémostatique. Après mise en place, le patient doit effectuer un point de compression en pinçant ses narines durant 10 minutes. La mèche doit être laissée au minimum 30 minutes et au maximum 24 heures. On peut conseiller à la personne d'humidifier la compresse ou l'éponge pour faciliter le retrait et éviter le risque de nouveau saignement.

Si les saignements sont trop fréquents, le médecin peut décider d'effectuer une cautérisation. Cela consiste à faire coaguler les petits vaisseaux de la muqueuse nasale par application de produit chimique (le nitrate d'argent, l'acide trichloracétique ou l'acide chromique) ou par contact avec un instrument dégageant de la chaleur (thermocautère, coagulation électrique mono- ou bi-polaire). La cautérisation chimique ne peut être réalisée que si le saignement est contrôlé au moins temporairement : en cas de saignement, le produit est éliminé immédiatement. La cautérisation thermique ou électrique est possible en cas de saignement mais elle doit être de faible intensité.

2. Saignement buccal

Tout d'abord, il est nécessaire de rassurer la personne, les saignements buccaux peuvent être impressionnants mais ne sont pas obligatoirement dangereux.

Pour les plus petits, une compresse ou une éponge imbibée d'acide tranexamique est à appliquer directement sur la lésion et à laisser jusqu'à l'arrêt du saignement. Il est possible de donner la moitié d'une ampoule d'acide tranexamique en complément.

Pour les plus grands, on préférera les bains de bouche à l'acide tranexamique. Il faut alors conseiller de prendre une gorgée de produit et de la garder en bouche au moins 5 minutes avant de l'avaler ou de la recracher. Cette étape peut être répétée plusieurs fois dans la journée.

Durant environ 48 heures, il est conseillé d'éviter les aliments trop chauds, de privilégier une alimentation semi-liquide, tiède ou froide afin de diminuer le risque de reprise du saignement. Si possible, on limite l'utilisation de tétine, sucette ou puce.

En cas de persistance du saignement, il est nécessaire de contacter le centre de suivi pour avoir un avis médical.

En cas de perte de dents de lait, un léger saignement peut apparaître. En première intention, on appliquera du froid (des glaçons ou de l'eau très fraîche), puis on effectuera un bain de bouche ou une compression avec de l'acide tranexamique comme vu précédemment.

3. Plaies superficielles

La plaie doit être nettoyée avec de l'eau et du savon ou encore rincée avec du sérum physiologique dans un premier temps. Puis, on vient désinfecter avec un antiseptique. Enfin, il est conseillé d'effectuer un point de compression pendant 10 minutes. En complément, le patient peut appliquer un gel, une pommade, une compresse ou une éponge hémostatique sur la blessure. Afin de faciliter le retrait et de limiter le risque de nouveau saignement, on recommande au patient de l'humidifier avant de le retirer.

Si le saignement persiste ou si des points de suture sont nécessaires, le CRC-MHC doit être contacté.

4. Ecchymoses et hématomes

Après un coup ou un choc, il peut apparaître au niveau de la peau un changement de couleur accompagné parfois d'une douleur localisée, dû à un épanchement de sang. En général, il n'y a pas de gravité : l'ecchymose régresse progressivement au bout de quelques jours. Elle présentera différents stades en lien avec la dégradation de l'hémoglobine : J1 rouge, J2 violet bleu, J6-7 verdâtre et J10-12 jaune puis disparaîtra. Une coloration plus ou moins brune peut persister un moment après, dû à un dépôt de fer au niveau des tissus sous cutanées.

Pour limiter le saignement, on peut conseiller d'effectuer une compression durant 10 minutes immédiatement après le choc, sur la zone concernée. Ensuite, le patient peut appliquer pendant 20 minutes une poche de froid placée dans un linge pour éviter le contact direct avec la peau : cela peut être renouvelé plusieurs fois dans la journée. Il peut aussi utiliser un produit à base d'Arnica comme des granules ou des gels ou encore un antalgique comme le paracétamol si la douleur persiste.

En cas d'hématome profond, on préconisera du repos et de limiter le plus possible l'utilisation du muscle concerné.

Toutefois, si le patient constate une augmentation rapide de la douleur ou de la taille de l'hématome, malgré les traitements de première intention, il est préférable de contacter le CRC-MHC pour avoir un avis médical et envisager d'injecter des facteurs.

5. Saignement articulaire

Si un saignement apparaît au niveau d'une articulation (coude, genou...), tout d'abord il est nécessaire de mettre le membre au repos : on vient le reposer sur des oreillers afin de limiter le mouvement et mettre l'articulation au repos. Ceci permet aussi de surélever le membre de manière à limiter l'épanchement sanguin.

Ensuite, une poche de glace, enveloppée au préalable dans une serviette ou un linge doit être apposée sur l'articulation concernée durant 5-10 minutes. Cela peut être répété dans les heures qui suivent.

Pour finir, il est impératif de prendre un avis médical auprès du CRC-MHC puis d'injecter le traitement le plus rapidement possible après leur aval.

D. Au quotidien

Durant la scolarité de l'enfant, il est important de l'écouter et de le laisser libre de choisir s'il veut en parler à ses camarades ou non.

1. Scolarité

« Le droit à l'éducation est garanti à chacun afin de lui permettre de développer sa personnalité, d'élever son niveau de formation initiale et continue, de s'insérer dans la vie sociale et professionnelle, d'exercer sa citoyenneté » article L111-1 du code de l'éducation. ⁽⁵⁷⁾

Pour garantir ce droit et s'assurer de l'égalité des chances de chacun, l'accompagnement de certains enfants, durant leur parcours scolaire et périscolaire, est essentiel pour leur donner les chances de s'épanouir, d'apprendre et de grandir. Pour cela une étape de préparation est nécessaire par la mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI). Le PAI concerne tous les enfants avec des troubles physiques (allergie, asthme, diabète, épilepsie) ou psychiques (troubles scolaires anxieux, troubles du comportements alimentaires) évoluant sur une longue période et dont une adaptation est nécessaire en collectivité (crèche, école, collège, lycée, centre

de loisirs). Le but est de proposer une scolarisation inclusive de tous les enfants sans distinction.

Les principes généraux sont ⁽⁵⁸⁾ :

- La priorité est donnée à la sécurité, au bien-être et à l'intérêt de l'enfant et de l'adolescent : quelle que soit sa pathologie, physique ou psychique, et ses conséquences, l'élève reste dans son établissement d'affectation.
- L'établissement d'affectation assure le suivi scolaire de l'élève quel que soit son état de santé et le mode de scolarisation, en coordination avec l'ensemble des acteurs dont les titulaires de l'autorité parentale. Tout doit être mis en œuvre pour que l'enfant ou l'adolescent fréquente autant que possible l'établissement. En cas d'absence, son retour peut être envisagé d'emblée et facilité notamment par une reprise progressive de sa scolarisation, avec un accompagnement pédagogique personnalisé.
- Tous les aspects de la vie de l'enfant ou de l'adolescent dans la structure collective doivent être pris en compte, y compris ce qui n'est pas toujours visible comme la fatigabilité, un état dépressif ou bien l'impossibilité à exprimer ses besoins.
- Dans un contexte de crise, les recommandations des autorités sanitaires s'appliquent aux élèves bénéficiant d'un PAI.

La demande de mise en place d'un PAI peut être fait par la famille et / ou le chef d'établissement avec l'accord de la famille. Le PAI est un document rédigé en concertation avec les différents intervenant :

- Les responsables légaux sont en charge de la communication des informations relatives au PAI et de la transmission du matériel et des médicaments pour toutes les structures pouvant accueillir l'enfant
- Le médecin qui suit la pathologie de l'enfant doit mettre à jour si besoin la fiche de conduite à tenir en cas d'urgences. Il fournit une ordonnance de moins de 3 mois et un courrier ou une fiche de liaison médicale spécifique comportant toutes les informations utiles dont les activités contre-indiquées ou les besoins lors de sorties scolaire
- Le médecin scolaire, le médecin de la protection maternelle et infantile ou de la collectivité d'accueil examine la demande et détermine les besoins de l'enfant suivant les informations dont il dispose et en fonction des documents fournis par la famille. S'il valide la demande, il rédige et signe le PAI en accord avec

l'enfant ou l'adolescent et son responsable légal ainsi que le chef d'établissement.

De même l'infirmier(ère) scolaire participe à l'analyse des besoins de l'enfant et aux conditions d'application. Le médecin et l'infirmier(ère) peuvent aussi participer à la mise en œuvre de la conduite à tenir en cas d'urgence en accompagnant les équipes éducatives.

- Le chef d'établissement peut informer la famille de la possibilité de mise en place d'un PAI et lui remet les éléments relatifs au dossier et les contacts utiles. En cas d'élaboration d'un PAI, il s'assure de la transmission du document à tous les membres concernés, il informe l'équipe scolaire des PAI existants et peut choisir une personne pour la mise en place et le suivi du PAI.

Le document comprend au moins 3 parties (annexe 8) :

- Une partie administrative,
- Une partie concernant les aménagements et les adaptations
- Une partie spécifique, selon les besoins de chaque pathologie, comportant une fiche de conduite à tenir en cas d'urgence, précisant les administrations de médicaments d'urgence et les conditions de prise. Il peut expliquer aussi « le régime alimentaire à appliquer, les conditions des prises de repas, les aménagements d'horaires, les dispenses de certaines activités incompatibles avec la santé de l'enfant ou de l'adolescent, les activités de substitutions proposées ». ⁽⁵⁹⁾ Pour finir, il doit être signé par tous les membres présents avant d'être transmis à l'équipe éducative. Le PAI est établi pour l'année scolaire : il peut être reconduit d'une année à l'autre avec nouvelle ordonnance valable au maximum un an et la vérification des dates de péremption des médicaments fournis. En cas d'évolution de la pathologie, de l'environnement (voyage ou de sortie scolaire), il peut être revu en cours d'année afin de répondre aux besoins de l'élève.

En plus du PAI, il est important de maintenir un dialogue régulier entre les représentants légaux et l'équipe enseignante de l'élève.

2. Vie professionnelle

L'évolution des traitements au cours du temps a permis de limiter l'impact de la pathologie sur le quotidien du patient.

L'étude INTHEMO a cherché à évaluer l'intégration professionnelle des patients atteints d'hémophilie sévère en comparaison avec les données de la population française. Le niveau d'étude est plus élevé chez les patients hémophiles et ces derniers pratiquent des métiers plus intellectuels, plus adaptés à leur condition physique et aux risques de blessures. L'âge de départ à la retraite est le même que dans la population générale. Néanmoins le taux d'emploi reste plus faible 61.6% pour les personnes atteintes d'hémophilie sévère contre 68.8% pour la population générale.⁽⁶⁰⁾

Il n'existe aucune obligation légale de prévenir son employeur de la pathologie. Néanmoins, il peut être préférable d'informer ses collègues de la conduite à tenir en cas d'accident. Certains aménagements de poste peuvent être discutés avec l'employeur ou un conseiller en prévention afin de limiter les risques de blessures, de chocs mais aussi les douleurs articulaires.

3. Activité physique et sportive

L'activité physique est fortement recommandée pour les personnes atteintes de maladies hémorragiques, comme pour la population de manière générale. On considère une activité physique comme toutes les activités entraînant une dépense énergétique : on retrouve des activités de la vie quotidienne (ménage, jardinage), le vélo, la marche et aussi le sport.

L'activité physique est essentielle pour le renforcement musculaire soutenant et protégeant les articulations et ainsi ralentir l'apparition de douleurs chroniques. Il permet de prévenir le risque d'hémarthrose en limitant le risque de saignement intra-articulaire ainsi que les raideurs articulaires et les mauvaises postures. Le sport contribue aussi à la solidité des os afin de réduire le risque de fracture, de limiter la prise de poids et de réduire l'incidence de maladies cardio-vasculaires. Il est aussi important pour la gestion du stress, de l'anxiété et le développement social de la personne : l'exercice favorise l'estime de soi et permet de nouvelles rencontres⁽⁶¹⁾

L'hémophilie n'empêche pas l'activité physique au contraire, elle est fortement encouragée. Aucun sport n'est interdit cependant le risque de blessures aiguës (fracture, luxation, traumatisme crânien, rupture ligamentaire, entorse...) ou de lésions chroniques (tendinite / tendinopathie) peut être accrue. Il est donc nécessaire d'adapter l'activité aux capacités du patient et à sa condition physique, de privilégier des efforts modérés et réguliers pour une progression régulière. Il est préférable d'être accompagné par un médecin et / ou un entraîneur informé pour que chaque activité

puisse être adaptée en fonction des besoins et des risques (exemple pour les sports de combats) afin de s'assurer de la sécurité du sportif (Tableau VI).

Plusieurs critères peuvent intervenir dans le choix du sport : le choix d'un sport d'équipe ou individuel, la volonté de faire de la compétition ou encore les objectifs de performance. Le but est de déterminer l'exercice physique pouvant apporter les avantages attendus par le patient tout en limitant le risque de blessure, de saignement ou d'inflammation.

Tableau VI : Exemple des risques de saignements en fonction des pratiques sportives ainsi que les protections recommandés (62)

SPORT	LOISIR	CLUB	COMPÉTITION	PROTECTIONS RECOMMANDÉES
ARTS MARTIAUX SANS NOTION DE CONTACT (KATAS, CAPOEIRA, TAI-CHI,...)				PROTECTIONS OBLIGATOIRES DÉPENDANT DU SPORT PRATIQUÉ
ARTS MARTIAUX ET SPORTS AVEC NOTION DE CONTACT (KARATÉ, BOXE, LUTTE,...)				PROTECTIONS OBLIGATOIRES DÉPENDANT DU SPORT PRATIQUÉ
ATHLÉTISME : COURSE À PIED D'ENDURANCE, JOGGING				CHAUSSURES DE JOGGING RÉGULIÈREMENT RENOUVELÉES, PAS DE SEMELLES PLATES
RUGBY, FOOTBALL AMÉRICAIN				
SKI ALPIN				CASQUE, SKI ET BATONS DE BONNE LONGUEUR
COURSE D'ORIENTATION				CHAUSSURES DE JOGGING RÉGULIÈREMENT RENOUVELÉES
ÉQUITATION				CASQUE
MARCHE, RANDONNÉE				BONNES CHAUSSURES DE RANDONNÉE
MOTOCROSS				CASQUE, BOTTES, PROTECTIONS
NATATION				

- Activités ne présentant, en général, que très peu de risques de saignement.** Activité conseillée à tout hémophile, même en l'absence de traitement.
- Risque de saignement faible pour un hémophile mineur ou modéré ou pour un hémophile sévère sous traitement prophylactique.**
- Activité présentant un risque de saignement modéré à important en l'absence de traitement ou en cas de faiblesse articulaire déjà présente.** En discussion avec l'équipe soignante, cette activité peut cependant être pratiquée par un hémophile mineur ou modéré ou un hémophile sévère sous prophylaxie pour autant que l'état des articulations soit contrôlé.
- Activités physiques présentant un risque élevé de saignement.** Fortement déconseillées pour tout hémophile, et ce, malgré un traitement par facteur.

Une consultation auprès du CRC-MHC est possible pour le choix, la pertinence de l'activité mais aussi la tenue de protection nécessaire et les éventuelles mesures de prophylaxie. Les personnes encadrant les activités doivent être informées de la pathologie et doivent connaître les mesures de prise en charge en cas de problème.

Un bilan orthopédique afin d'évaluer les aptitudes physiques de la personne peut aider au choix d'un sport approprié. De plus la kinésithérapie peut être débutée auparavant pour préparer le patient à une activité physique spécifique afin de limiter le risque de blessures.

Conseils à apporter :

- Avant une activité physique, surtout intense, il est important de s'échauffer, d'étirer les muscles pendant quelques minutes.
- S'hydrater durant toute l'activité et une fois terminée
- Utiliser un équipement adapté au sport choisi : des dispositifs d'orthopédies (genouillère, coudière...) peuvent être conseillés pour protéger les articulations cibles.
- Ecouter son corps : Adapter l'intensité de l'activité en fonction de la fatigue
- L'observance du traitement prophylaxie est essentielle pour limiter le risque de saignement.
- En cas saignement, il est nécessaire de le traiter le plus rapidement possible : mise au repos du membre, application de glace et injection de facteur de coagulation déficient en cas de traitement par facteur.
- Après une hémorragie, il faut laisser l'articulation au repos afin de lui laisser le temps de guérir. Néanmoins, une fois le saignement arrêté, on peut effectuer des exercices pour maintenir la mobilité de l'articulation
- Pour les enfants, il est recommandé d'échanger avec les entraîneurs sportifs en début d'année, sur les risques et la conduite à tenir en cas d'urgence

4. Soins dentaires

Le suivi dentaire est recommandé pour tous mais il est d'autant plus encouragé pour les patients hémophiles. Les dépôts de tartre peuvent causer une inflammation de la gencive et favoriser ainsi des saignements : c'est la première cause de gingivorragies.

Il est conseillé d'effectuer deux brossages des dents par jour dès l'apparition des premières dents, avec une brosse à dent souple et un dentifrice adapté à l'âge. Cela peut être complété par l'utilisation de fil dentaire et / ou de brossettes interdentaire.

Les détartrages et autres soins de surveillance peuvent être effectués sans précaution particulière même pour les formes les plus sévères : environ tous les 6 mois voire tous les ans. Dans tous les cas, des bains de bouche d'eau glacée et d'acide tranexamique peuvent être conseillés pendant au moins 24 heures. Pour tout autre geste comme les

extractions dentaires, il faudra demander un avis du médecin du CRC-MHC afin de mettre un traitement adapté si nécessaire (Tableau VI).

TYPE DE SOIN PARADONTAL	RISQUE HÉMORRAGIQUE	TRAITEMENT AVANT /APRÈS
Détartrage	Mineur	<ul style="list-style-type: none"> • Sauf antécédent pas de traitement substitutif systématique • Bains de bouche eau glacée et Acide Tranexamique en post soins
Surfaçage radiculaire	Modéré	<ul style="list-style-type: none"> • Contact avec le médecin spécialiste • Traitement substitutif préalable dans les formes les plus sévères • Pour les autres, à discuter au cas par cas
Chirurgie parodontale	Modéré à important	<ul style="list-style-type: none"> • Contact avec le médecin spécialiste pour évaluer le risque et le traitement à mettre en place

Tableau VI : Exemple de traitement à mettre en place en cas de soins parodontaux en fonction du risque hémorragique. (63)

De même pour toutes les chirurgies programmées, mêmes les plus bénignes, un avis du médecin sera obligatoire avant l'acte afin d'établir un protocole adapté. En cas d'urgence, le médecin du CRC-MHC doit aussi être contacté.

Recommandation pour les enfants

Pour les enfants et adolescents de 6 à 18 ans, la HAS recommande un contrôle annuel mais la fréquence doit être adaptée au risque de développer des caries.

Plusieurs conseils peuvent être donnés pour limiter le risque de carie :

- Ne pas laisser à disposition de l'enfant des boissons autres que de l'eau pure après le lavage des dents (notamment la nuit)
- Ne pas partager de couvert avec l'enfant ; ne pas goûter les plats avec les couverts de l'enfant afin de limiter le risque de contamination par des bactéries cariogènes chez le bébé. De même, ne pas mettre à la bouche la tétine d'un enfant
- Nettoyer les dents d'un enfant dès l'apparition des premières dents avec une compresse humide ou à l'aide d'une brosse à dent avec une trace de dentifrice fluoré inférieur ou égal à 1000 ppm (Figure 28). Après 3 ans, la Société Française d'Odontologie Pédiatrique (SFOP) recommande l'utilisation d'un petit

pois de dentifrice fluoré à 1000 ppm ou 1450 ppm pour les enfants avec un risque carieux élevé (64)

- Jusque 6 ans, le brossage doit être effectué ou supervisé par un adulte.

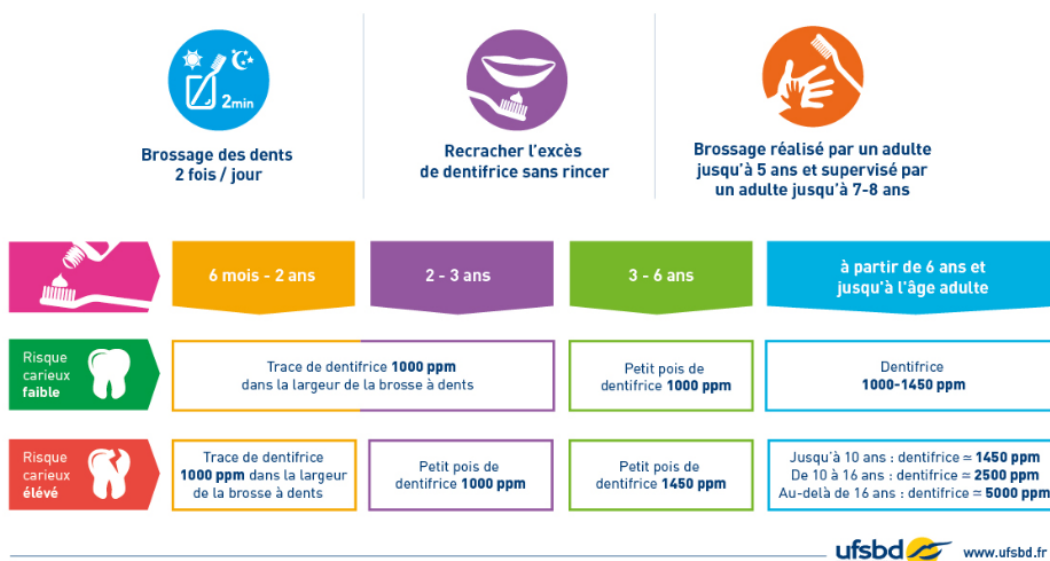


Figure 28 : Recommandation de l'Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire concernant le taux de fluor dans les dentifrices. (65)

5. Voyage

Avant départ

Pour que le voyage se déroule sans encombre, certaines étapes doivent être faites en amont du voyage.

Avant de partir, un rendez-vous avec un médecin du CRC-MHC est recommandé pour un bilan clinique et biologique afin de s'assurer que tout va bien avant le départ. Cela permet aussi de vérifier ou d'actualiser les différents documents médicaux à emporter :

- Carte d'hémophile,
- Carnet de santé,
- Carte de groupe sanguin,
- Carte vitale ou carte européenne (si le voyage se déroule dans l'union européenne)
- Ordonnances

Une procédure détaillée des injections et des protocoles à suivre en cas d'urgences peut aussi être ajoutée.

Si le voyage se déroule à l'étranger, il faudra amener en plus :

- Une ordonnance rédigée en anglais et idéalement dans la langue de destination, avec le nom des médicaments et leur dénomination commune internationale
- Un certificat médical à destination des douanes afin de justifier le transport de volume supérieur à 100 ml et de matériel d'injection. Ce document doit détailler aussi la pathologie de la personne et le type de matériel nécessaire.




Des modèles, en français et en anglais, de lettres destinées aux autorités sont disponibles sur le site de l'AFH.

Une trousse de soin complète doit être emportée. Elle doit contenir des pansements, des compresses, une poche de glace, des antalgiques, du désinfectant, des flacons ainsi que le matériel d'injection nécessaire (seringue, aiguilles, DASRI). Il est préférable d'emporter la quantité de traitement pour la totalité du voyage, certains pays ont un accès limité au traitement. De plus, en cas d'imprévu, retard de vol, prolongement du voyage, la délivrance peut être difficile. Si le voyage dure plus d'un mois, une procédure dérogatoire permet d'obtenir le traitement pour une plus longue durée. Pour cela, le patient doit faire une demande de prise en charge auprès du service médical de sa caisse d'assurance maladie. Il doit lui adresser la prescription du médecin avec son accord ainsi qu'une attestation sur l'honneur précisant nom, prénom, adresse, téléphone, n° immatriculation, nationalité, lieu de séjour à l'étranger, date de départ, durée et motif. ⁽⁶⁶⁾ L'accord peut être partiel et ne concerner qu'une partie des traitements, de plus la durée maximale délivrable en une seule fois est de 6 mois. En cas de séjour plus long ou d'expatriation, il est possible de contacter la caisse des français de l'étranger (CFE) et de souscrire à une assurance maladie. ⁽⁶⁷⁾ Idéalement, elle doit comprendre la prise en charge des maladies préexistantes, une clause de rapatriement en cas d'urgence et la couverture des frais médicaux supplémentaires à l'étranger. La CFE met aussi à disposition sur son site des fiches pratiques sur le pays, le climat, la nécessité de visa mais aussi les risques sanitaires comme le paludisme ou les vaccins nécessaires.

Afin que le voyage se déroule le mieux possible, il est conseillé de planifier le séjour et de se renseigner sur les services de soins (centres hospitaliers, cabinets médicaux, pharmacies) disponibles au plus près de la zone de résidence. Pour cela, si le voyage se déroule en Europe, on retrouve des informations sur le site <http://www.euhanet.org/centrelocator/>.

Par exemple : si le lieu de séjour est à Vienne en Autriche, on inscrit le nom de la ville dans la barre de recherche et le site indiquera la liste des centres de traitements les plus proches ainsi que leurs coordonnées. (Figure 29)

On retrouvera aussi des informations sur le type de structure et les possibilités de prise en charge :

-  Prise en charge des enfants
-  Centre européen de traitement complet de l'hémophilie (EHCCC) : prise en charge multidisciplinaire du patient
-  Centre Européen de traitement de l'hémophilie (EHTC)

Haemophilia Centre Locator
An EAHAD and EHC project

Enter your location: Search

Search Results
Click on a centre for more information

All information is accurate at the time of publication, but may become out of date over time.
Please email any changes to livia.boagiu@eahad.org

1 AKH Wien, Univ.-Klinik für Innerer Medizin I, Haemophilia Center Medical University Vienna

Address: Waehringer Guertel 18-20
City: Vienna
Country: Austria
Postal/Zip Code: A-1090

Telephone No.: Haemophilia Adult Department: 1. +43 1 40400 44970 (Haemophilia out-patient department, Leitstelle 6i, Mo-Fr 8h - 13h) and 2. +43 1 40400 44740 (24/7 emergency number)
Fax No.: +43 1 40400 4030

Email Address: office_haema@meduniwien.ac.at
Website: <https://innere-med-1.meduniwien.ac.at/haematology/>
Centre Director: Univ. Prof. Dr. Ingrid Pabinger

During Normal Working Hours: Haemophilia Adult Department (Director Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger-Fasching): +43 1 40400 44970 (Haemophilia out-patient department, Leitstelle 6i Mo-Fr 8h - 13h) and +43 1 40400 44740 (24/7 emergency number)
Outside Normal Working Hours: Tel.: +43 1 40400 44740 specialist on call for 24 hours

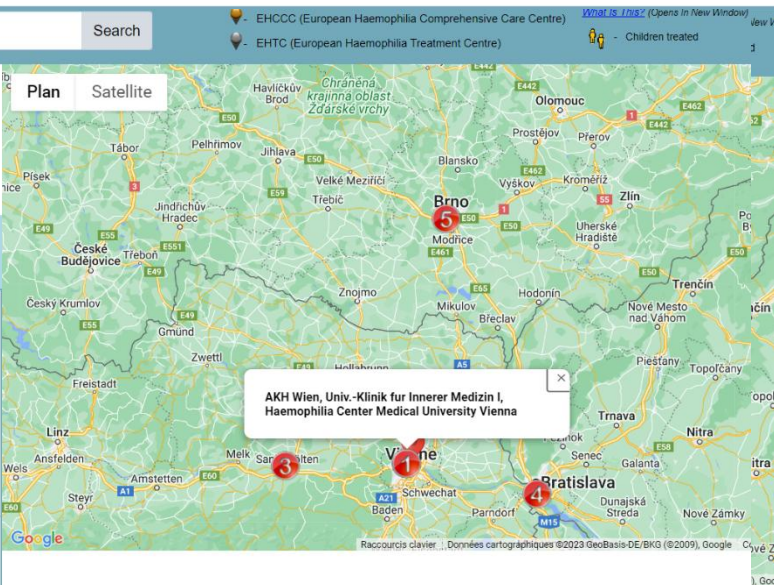


Figure 29 : Exemple de résultat obtenu pour Vienne en Autriche sur le site Hemophilia Centre Locator

Si le séjour se passe hors Union Européenne, le patient peut consulter le site de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie qui met à disposition un document référençant l'ensemble des centres de traitement de l'hémophilie ainsi que leurs coordonnées (<https://wfh.org/wp-content/uploads/2023/10/HTC-directory-%E2%80%93-lookup-via-Search-23-Oct-2023.pdf>).

Pendant le voyage

Durant le voyage, les flacons d'emicizumab doivent être conservés dans leur boîte d'origine, à l'abri de la lumière, au réfrigérateur le maximum de temps possible ou à température ambiante (inférieure à 25°C) durant 7 jours maximum soit 168 heures cumulés. Pour limiter les risques, il est préférable de partir avec une glacière ou des poches réfrigérantes pour le voyage.

En cas de départ en avion, les flacons doivent être placés dans un sac isotherme en cabine et non pas dans les bagages en soute : le certificat du médecin peut être utile auprès du personnel de bord pour justifier le transport.

Une trousse d'urgence contenant des antalgiques, antiseptiques, compresses stériles, pansements, pack de froid, bandes compressives, arnica en gel, Hémoclar® doit accompagner le patient tout le long du séjour.

6. Recommandations pour les enfants

Il est essentiel ne pas les surprotéger l'enfant. Il doit acquérir et suivre son développement comme toutes les autres personnes : il faut le laisser jouer avec les autres enfants, bouger, courir...Il va ainsi se muscler et ainsi prévenir les risques de saignements. Les activités de groupe sont essentielles pour favoriser son intégration et développer des liens sociaux. A partir d'un certain âge, l'enfant doit pouvoir choisir à qui il veut parler de la pathologie notamment à ses camarades de classe.

Pour les enfants avec des formes sévères d'hémophilie, il est possible de rembourrer les vêtements au niveau des coudes, des genoux pour limiter le risque d'hématome et d'hémarthrose. En cas d'activité à risque, il est recommandé d'utiliser des protections comme un casque, des coudières, des genouillères, etc.

Il faut être vigilant à tout changement de comportement de l'enfant, surtout tant qu'il ne parle pas, afin de dépister de potentiel douleur et saignement.

Afin de faciliter le quotidien du patient et de son entourage, il est possible de les orienter vers les associations de patients comme l'AFH. Ils peuvent également se procurer différents livrets d'information sur leur site internet de l'AFH www.afh.asso.fr.

7. Accompagnements des patients et des familles

Le réseau de soin est un atout majeur pour l'accompagnement des patients hémophiles et de leurs familles avec comme point central le médecin traitant faisant le

lien entre les différents intervenants. Le suivi en centre de traitement est essentiel d'un point de vue médical mais aussi sur le plan social et administratif.

a) *L'assistance sociale*

Chaque centre de soin collabore avec une assistante sociale, elle peut être consultée pour toutes démarches administratives relatives à la pathologie. Elle peut aider, par exemple, aux demandes de :

- Affection longue durée (ALD) 30, ⁽⁶⁸⁾ le formulaire de protocole de soins est remis par le médecin ou le pédiatre au patient (ou son aidant) qui doit l'envoyer à sa caisse d'assurance maladie. L'hémophilie et les autres pathologies hémorragiques constitutionnelles de forme sévère sont inscrites sur la liste des ALD. Cela permet l'exonération du ticket modérateur c'est-à-dire que les frais de santé en relation avec la maladie sont pris en charge en totalité par la sécurité sociale, sans intervention de la complémentaire santé.
- Bon de transport permettant la prise en charge des frais liés aux déplacements à l'hôpital pour des soins, des examens ou après une hospitalisation. Il peut être aussi fourni par le médecin qu'il l'établit en fonction de l'état de santé du patient ou du nombre de trajets à faire. ⁽⁶⁹⁾
- L'allocation journalière de présence parentale (AJPP) peut être versée à la personne en charge d'un enfant gravement malade, accidenté ou handicapé de moins de 20 ans, nécessitant une présence régulière entraînant une diminution voire un arrêt de toute activité professionnelle. ⁽⁷⁰⁾ Cette allocation peut être versée simultanément ou alternativement aux deux membres du couple de parents dans la limite maximale de 22 jours par mois et 310 jours par an maximum par enfant et par pathologie. Une personne peut bénéficier de l'AJPP pour une période de 6 mois à 1 an renouvelable et dans une limite de 3 ans. Après la période de 3 ans, en cas de rechute, de récurrence ou en cas de soins contraignants nécessitant toujours la présence du membre de la famille, il est possible de renouveler une fois le droit pour 310 jours. Cette allocation est attribuée en fonction des ressources de la personne ou du couple en charge, sans pouvoir dépasser le plafond défini par l'assurance. (Tableau VII).

Nombre d'enfants	Couple avec un seul revenu	Parent isolé ou couple avec 2 revenus
1	30 518 €	40 330 €
2	36 621 €	46 434 €
3	43 946 €	53 758 €
4	51 270 €	61 083 €
Par enfant en plus	7 324 €	

Tableau VII : Exemple de plafond de ressources 2023 par foyer pour toucher l'allocation journalière de présence parentale (70)

Un certificat médical doit être demandé au médecin en charge de l'enfant pour sa pathologie. Le document doit ensuite être transmis à la caisse nationale des allocations familiales.

- Orientation vers des dispositifs d'aide aux aidants. L'assistante sociale peut orienter vers des associations pour les aidants comme l'association française des aidants (71) la maison des aidants. (72) Elles ont pour but d'accompagner les proches aidants, de les orienter vers des réponses adaptées à leurs besoins, de les soutenir. On retrouve aussi le Cafés des Aidants ou l'Atelier Santé des Aidants par exemple, pour permettre à personnes dans des situations similaires de se rencontrer. Ils proposent des formations pour les aidants et aussi pour le personnel médico-social notamment. L'assistance sociale peut proposer également des structures de repos pour les aidants comme par exemple les Villages Répit Familles. (73) Ces séjours laissent la possibilité aux aidants de se reposer en toute quiétude sans culpabilité de laisser l'aidé. Pour cela, la personne malade est prise en charge par une équipe médico-sociale (kinésithérapeutes, infirmiers). Pour pouvoir y séjourner, il est nécessaire de constituer un dossier d'admission et d'avoir une orientation de la maison départementale des personnes handicapées (MDPH).

- Dossier auprès de la MDPH afin de pouvoir bénéficier d'aides ou de prestation en rapport avec le handicap lié à la maladie hémorragique. Le formulaire de demande de la MDPH est à remplir, dans un premier temps, par le médecin traitant ou le médecin spécialiste dans le but de constituer un dossier précisant la situation. Dans un second temps, le dossier sera examiné par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées pour l'attribution de certains droits comme par exemple l'allocation adulte handicapé, la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé, l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé, l'orientation vers un établissement ou service médico-social, la carte d'invalidité / de priorité / de stationnement, etc. (74) Les droits sont obtenus pour une durée déterminée : en cas de poursuite des droits, il est nécessaire de faire une demande de renouvellement auprès de la MDPH.

b) Patients ressources

« Un patient ressource est un patient hémophile sévère ou modéré confronté régulièrement à l'autotraitement. Il est coopté par l'AFH et le centre de traitement de l'hémophilie sur la base du volontariat selon des prédispositions et des compétences requises et à acquérir. Il est en principe de la même région que le centre de traitement de l'hémophilie. Il se distingue de par le fait qu'il reçoit une formation spécifique. Il assure un rôle de facilitateur d'écoute de parole et de soutien. Il contribue à l'amélioration des programmes d'éducation. Il suscite et rend plus facile l'expression des patients auprès des soignants. De même par l'utilisation de nombreuses techniques pédagogiques comme la reformulation, il favorise la compréhension du discours des soignants. Il s'assure auprès des autres patients de leur possibilité d'appliquer dans leur vie quotidienne les contenus d'éducation des soignants. Il s'appuie sur son propre vécu ou un vécu partagé avec d'autres patients pour traduire son expérience de la maladie et du traitement » (75)

On parle de patient ressource ou de parent ressource.

- Les patients ressources doivent être âgés de plus de 18 ans, atteints d'une hémophilie modérée ou sévère, confrontés régulièrement et fréquemment à l'autotraitement.
- Les parents ressources ont un enfant atteint d'hémophilie, ayant au minimum une expérience de 3 ans dans l'autotraitement.

La formation des patients ressources permet de renforcer les compétences sur la maladie et la prise en charge, d'être à l'aise au sein de l'équipe et face à ses pairs. Il sait expliquer ce qu'est l'hémophilie et sa prise en charge (principalement autoformation). Il sait reconnaître et décrire des situations à risque ou d'urgence rencontrées dans l'hémophilie, et collaborer pour mettre en place une réaction adaptée.

De plus, des techniques d'animation sont proposées pour pouvoir co-intervenir dans les séances d'éducation thérapeutique du patient (ETP), de délimiter le rôle et la place du patient ressource, dans le but final de faciliter l'apprentissage de ses pairs.

Enfin il a un rôle essentiel auprès des nouveaux patients qui découvre l'hémophilie, dans l'acceptation de la maladie, dans le partage de l'anxiété de cette maladie chronique voir même du stress lié aux traitements.

c) Education thérapeutique

L'ETP a pour but d'accompagner les patients et leurs aidants à acquérir ou conforter les compétences nécessaires à la gestion du quotidien avec une maladie chronique. Elle leur permet de comprendre la maladie, les soins et leurs organisations, les traitements, les objectifs de la prise en charge, les comportements liées à la santé et à la maladie avec pour objectif le maintien ou l'amélioration de leur qualité de vie.

L'ETP concerne tout le monde, le patient et aussi à son entourage. Tout le programme est personnalisé mais doit prendre en compte deux grandes notions : l'auto-soin et l'adaptation c'est-à-dire l'analyse des besoins spécifiques, de la motivation et de la réceptivité du patient à l'ETP. Elle doit aussi prendre en compte les compétences à acquérir, les méthodes pédagogiques utilisées et permettre l'évaluation des effets. C'est pour cela qu'un « diagnostic éducatif » est fait dès le début afin d'établir les objectifs et la méthode pour les atteindre.

L'ETP est adaptative mais aussi modulable : les ateliers peuvent être individuels ou en groupe, à l'hôpital ou sur un autre site pour correspondre au mieux au besoin du patient. Les ateliers peuvent être animés par des personnes avec des spécialités variées, soignant ou non comme des patients ressources, infirmier(e)s, médecins, pharmaciens, kinésithérapeutes, animateur(trice)s en activité physique adaptée, psychomotriciens, psychologues, etc.

Parmi les thèmes proposés, on retrouve fréquemment :

- Mieux comprendre la maladie et son traitement
- Mieux comprendre la transmission de la maladie
- Mieux connaître les accidents hémorragiques
- Gérer les situations du quotidien
- Gérer son stress
- Gérer la douleur
- S'exprimer sur le vécu de la maladie
- Préparer ses voyages
- Auto – traitement

Il est possible de trouver les centres proposant l'ETP ainsi que les thèmes abordés par centre sur le site internet Mhemo. (76)

À l'issue du parcours éducatif, un entretien de synthèse avec le patient est fait afin de faire le point sur ce qu'il a acquis et permettre d'identifier les compétences à renforcer ou à acquérir.

Programme TRANSFORM

Un programme d'éducation thérapeutique a été mis en place pour les patients traités par Hemlibra® : c'est le programme TRANSFORM. (76)

L'instauration de l'emicizumab chez un patient entraîne une modification de la prise en charge des accidents hémorragiques en particulier pour les personnes autonomes dans l'administration de leur traitement et complexifie la prise en charge aux urgences par la normalisation des bilans biologiques. Aussi, le programme aborde deux aspects importants de la sécurité du patient : l'interaction potentielle avec des facteurs de coagulation complémentaires et l'adaptation des protocoles d'urgences.

Cette formation a été élaborée par une équipe composée de professionnels de santé et de patients ressources. Il proposait initialement sept ateliers en présentiel couvrant l'ensemble des aspects du changement thérapeutique : protection offerte, gestion des accidents hémorragiques, impact sur la vie quotidienne, évolution des symptômes, modalités d'injection, prise en charge aux urgences et suivi médical. À ce jour, quatre modules peuvent être faits en distanciel.

IV. Conclusion

L'hémophilie appartient à la famille des pathologies hémorragiques rares. On compte environ 7500 hémophiles en France. L'hémophilie A est caractérisée par un déficit en facteur VIII de la coagulation. Les traitements mis à disposition ont tout d'abord été les transfusions de sang total ou de plasma frais ensuite les concentrés en facteur VIII à la demande puis en prophylaxie. Ces derniers sont des traitements efficaces mais ne pouvant s'administrer que par voie intraveineuse entraînent de lourdes contraintes pour le patient. De plus, le circuit de distribution exclusivement hospitalier ajoute un poids supplémentaire dans le quotidien pour le patient ou les aidants. L'arrivée sur le marché, depuis quelques années, de l'emicizumab (Hemlibra®) est une avancée majeure pour les patients. Il s'agit d'un anticorps monoclonal mimant l'action du facteur VIII dans la cascade de la coagulation, s'administrant par voie sous cutanée en prophylaxie. Pour favoriser son accès, un double de circuit de distribution en officine a été mis en place : le patient peut choisir le lieu de dispensation de son traitement.

De par son mécanisme d'action, l'Hemlibra® est une avancée importante dans le confort de vie des patients, il présente de nombreux avantages :

- La protection vis-à-vis des saignements reste plus stable dans le temps. Les études cliniques montrent une protection constante étant donné sa demi-vie plus longue et une diminution des épisodes de saignements dans le temps.
- Le risque de développer des anticorps inhibant l'activité de l'Hemlibra® est beaucoup plus faible par rapport aux concentrés de facteur VIII
- La demi-vie est beaucoup plus longue que celle du FVIII donc le nombre d'injection à faire est moindre. En fonction du schéma prophylactique choisi, le patient peut s'administrer le traitement toutes les semaines, les 2 semaines, voire tous les mois.

L'administration par voie sous cutanée est plus facile que les injections intraveineuses : ceci permet une autonomie plus rapide du patient et de préserver son capital veineux.

Cependant, il présente aussi quelques inconvénients :

- En cas de saignement, l'emicizumab ne peut être utilisé. Dans ces cas, l'administration de concentrés de facteur VIII reste nécessaire.

- L'Hemlibra® interfère avec certains examens sanguins de l'hémostase, les résultats d'analyses sanguines de routine peuvent être faussés
- Le traitement persiste 6 mois dans le sang après son arrêt.
- C'est un médicament récent donc on a encore peu de recul sur ses bienfaits et ses risques.

Le double circuit de distribution de l'Hemlibra® nécessite l'implication des pharmaciens d'officine dans le processus : il devient alors un interlocuteur essentiel pour le patient. Afin d'optimiser la prise en charge et le suivi des patients, une formation est proposée aux officinaux. Cet e-learning a été mise en place par le Centre de référence de l'hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation, et le groupe PERMEDES de la Société française de Pharmacie clinique. Le programme d'apprentissage touche un large public éligible et dans l'ensemble les réactions vis-à-vis de la formation sont globalement satisfaisantes. De manière générale, la formation en ligne est un très bon moyen de former les pharmaciens avec des résultats tout aussi satisfaisants par rapport aux formations en présentiel ou aux conférences. Cela permet une certaine autonomie, de la flexibilité, une accessibilité et la possibilité de mise à jour régulière des données. L'étude PASO DOBLE DEMI a mis en évidence que la dispensation de l'Hemlibra® en pharmacie d'officine était possible et sans danger pour le patient. Pour finir, la mise en place d'un double circuit de distribution de l'Hemlibra® a permis de soulager les patients hémophiles dans leur quotidien, en permettant un accès simplifié, de diminuer des inégalités en fonction de la zone géographiques et sans pour autant perdre la sécurité et la qualité du suivi des patients.

Le développement de ce type de formation permet d'impliquer d'avantage les pharmaciens d'officine dans la prise en charge de ces patients ayant des pathologies à longue durée. Le pharmacien offre la possibilité d'échanges réguliers pour que le patient ait une meilleure connaissance globale de sa pathologie, de sa prise en charge, des risques associés. Il apporte aussi des conseils au quotidien sur la gestion des accidents domestiques, le sport ou encore les voyages. Cela participe aussi à la prise en charge multidisciplinaire du patient et favorise la communication interprofessionnelle.

Les résultats des études portant sur cette organisation, la satisfaction générale des parties concernées et la participation importante des pharmaciens, peut laisser envisager le développement de ce genre de modèle dans d'autres maladies chroniques rares pour les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 MHEMO. Physiologie de l'hémostase [Internet]. MHEMO ; c2025 [cité 2025 Jul 26]. Disponible sur : <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
- 2 Inserm. Hémophilie [Internet]. Paris : Inserm ; publié le 16 avril 2013 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/hemophilie/>
- 3 Orpha.net. Hémophilie A [Internet]. Paris: Orphanet; 2025 [cité 2025 juil 26]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/448>.
4. Gunasekera, Vir, Karim, Ragni, Pratt. *Hemophilia A subjects with an intron-22 gene inversion mutation...* [Internet]. *PLoS ONE* (PMC-open access). 2023 [cité 2025 Jul 26]. Disponible sur : PMC10015889
5. NIBSC. *Factor VIII intron 22 inversion (Haemophilia A; WHO)* [Internet]. *NIBSC Genomic Reference Materials*. [cité 2025 Jul 26]. Disponible sur : site NIBSC – intron 22 inversion standard
6. Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH). *Centres d'apprentissage – Hémophilie* [Internet]. *Plateforme e-learning WFH*. [cité 2025 Jul 26]. Disponible sur : section « Hémophilie » de la plateforme de formation interactiv
7. Hemophilink. Hémophilie [Internet]. Hemophilink ; [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.hemophilink.fr/hemophilie/>
8. Orphanet. *Hémophilie A et B* [Internet]. [PDF] Hemophilie-FRfrPub646v01. Orphanet : Encyclopédie Orphanet Grand Public ; [date de publication non précisée]. [cité 2025 Jul 26]. Disponible sur : (Orphanet)
9. MHEMO – Filière de santé maladies hémorragiques constitutionnelles. *Hémophilie* [Internet]. MHEMO ; [date de publication non précisée]. [cité 2025 Jul 26]. Disponible sur : page « Hémophilie » (mhemmo.fr)
10. Haute Autorité de Santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : hémophilie – argumentaire. Paris : HAS ; octobre 2019 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf Haute Autorité de Santé Haute Autorité de Santé

11. MHEMO – Filière de santé maladies hémorragiques constitutionnelles. *Trouver un centre* [Internet]. MHEMO ; [date de publication non précisée]. [cité 2025 Jul 26]. Disponible sur : page « Parcours patients – Trouver un centre » (mhemmo.fr)
12. SFPC. *Permedès – brochure 2025* [PDF sur Internet]. Société Française de Pharmacie Clinique ; 2025. [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : brochure-Permedès 2025 (sfpc.eu)
13. Charles-Édouard Peter. Les inhibiteurs du facteur VIII de coagulation : approche immunologique de l'hémophilie A avec inhibiteurs et de l'hémophilie A acquise. Sciences pharmaceutiques. 2020. (dumas-03274387) (dumas.ccsd.cnrs.fr)
14. Mortensen GL, Strand AM, Almén L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018 Nov;24(6):862–872. doi: 10.1111/hae.13621. Accès via Wiley Online Library [Internet] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13621> PubMedWiley Online LibraryResearchGate
15. PubMed. Gitte Lee Mortensen, Anne Mette Strand, Lisa Almén. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review [Internet]. *Haemophilia*. 2018 Nov;24(6):862–872 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33780111/> PubMedWiley Online Library
16. Haute Autorité de Santé (HAS). Éducation thérapeutique du patient (ETP) et organisation [Internet]. Paris : HAS ; [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
17. Association française des hémophiles (AFH). Définition de l'éducation thérapeutique du patient [Internet]. [s.l.] : AFH ; [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://press.afh.asso.fr/je-me-forme/education-therapeutique-des-patients/explications-et-enjeux/definition-education-therapeutique-patient/>
18. HAS – Haute Autorité de Santé. *Avis de la Commission de la Transparence – Emicizumab (HEMLIBRA), extension d'indication* [Internet]. Saint-Denis : HAS ; 2 octobre 2019 [cité 26 juillet 2025]. 38 p. Disponible sur : CT-17765_HEMLIBRA_PIC_EI_Avis2_CT17765_EPI653 (HAS)

19. Laboratory Haemostasis. Hemlibra (emicizumab) [Internet]. Laboratory Haemostasis; publié le 1er mai 2018 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://laboratoryhaemostasis.com/2018/05/01/hemlibra-emicizumab/>
20. Cell Press. Molecular Therapy Family [Internet]. [s.l.] : Cell ; [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/pdf/S1525-0016%2819%2930502-7.pdf>
21. Blood (ASH Publications). Emicizumab – a bispecific antibody recognizing... [Internet]. Blood. 2017 Nov;130(23):2463-72 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://ashpublications.org/blood/article/130/23/2463/36769/Emicizumab-a-bispecific-antibody-recognizing>
22. European Medicines Agency (EMA). Hemlibra (emicizumab) : informations produit EPAR [Internet]. Amsterdam : EMA ; publié 2018 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_fr.pdf
23. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Tableau de correspondance Hemlibra – PDS v1.0 (2018) [Internet]. ANSM ; publié 19 avril 2021 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/19/20210419-hemlibra-tableau-correspondance-pds-v1-0-2018.pdf>
24. Genentech / HCP Hemlibra. Important safety information – side effects and contraindications [Internet]. Genentech ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.hemlibra-hcp.com/side-effects/important-safety-information.html>
25. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Prise en charge de la personne hémophile A traitée par emicizumab dans un contexte chirurgical ou hémorragique [Internet]. SFAR ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://sfar.org/prise-en-charge-personne-hemophile-a-avec-inhibiteur-traitee-par-emicizumab-dans-contexte-chirurgie-ou-hemorragie/>
26. European Medicines Agency (EMA). Hemlibra (emicizumab) : informations produit EPAR [Internet]. Amsterdam : EMA ; publié 2018 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_fr.pdf
27. Haute Autorité de Santé (HAS). Décision et avis CT-CT n° AP-198 : Hemlibra (emicizumab) (201,0200/DC/SEM du collège du 25 mai 2023) [Internet]. HAS ; publié

25 mai 2023 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/hemlibra_decision_et_avisct_ct-ap198.pdf

28. ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *HEMLIBRA 30 mg/mL et 150 mg/mL, solution injectable – Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) – Cadre de prescription compassionnelle (CPC)* [Internet]. Saint-Denis : ANSM ; publié le 2 juillet 2025 [cité 26 juillet 2025]. 47 p. Disponible sur : CPC-HEMLIBRA PUT-SP (ANSM)

29. ANSM. *HEMLIBRA® (emicizumab) – Tableau de correspondance poids-dose* [PDF sur Internet]. Saint-Denis : ANSM ; publié le 25 octobre 2024 (màj du 28 juin 2024) [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : tableau correspondance poids-dose HEMLIBRA (ANSM) (ansm.sante.fr).

30. ANSM. *HEMLIBRA® (emicizumab) – Guide pratique d'utilisation destiné aux patients et aux aidants* [PDF sur Internet]. Saint-Denis : ANSM ; publié le 9 septembre 2024 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : guide pratique HEMLIBRA – patients et aidants (ANSM) (ansm.sante.fr).

31. Index Santé. *Pour un lavage des mains efficace* [Internet]. Québec : Index Santé ; [date de publication non précisée] [cité le 26 juillet 2025]. Infographie présentant les étapes clés pour un lavage des mains correct. Disponible sur : infographie « Pour un lavage des mains efficace » (Index Santé)

32. Roche. *Guide pratique d'utilisation destiné aux patients et aux aidants – HEMLIBRA® (emicizumab), Version 4.0 : juillet 2024* [Internet]. Neuilly-sur-Seine : Roche ; juillet 2024 [cité le 26 juillet 2025]. 32 p. Disponible sur : guide pratique d'utilisation HEMLIBRA (Roche)

<https://assets.roche.com/f/173873/x/390ed8de06/hemlibra-guide-pratique-patients-aidants-20240830.pdf>

33. Vidéo HCP: Hemlibra (emicizumab) – chaîne YouTube [Internet]. YouTube ; publié [date non précisée] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=th1EemBUH0Y&list=PLMgKsenAhziA-5O7iaqJ4DZv-t8wLOsSa&index=7>

34. CRH Hemophilie. Tutofaccoag [Internet]. CRH Hemophilie ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/>

35. OMÉDIT Centre-Val de Loire. *Bonnes pratiques de rétrocession : Emicizumab (Hemlibra®) 150 mg/mL – 30 mg/mL* [Internet]. OMÉDIT Centre-Val de Loire ; publié il y a environ 6 ans [cité le 26 juillet 2025]. 2 p. Disponible sur : fiche BPR « Emicizumab (Hemlibra®) » – OMÉDIT Centre-Val de Loire (omedit-centre.fr) https://www.omedit-centre.fr/medias/Emicizumab-Hemlibra_Retrocession.pdf
36. Ministère des Solidarités et de la Santé. Pharmacie à usage intérieur (PUI) – professionnels de santé [Internet]. Paris : Ministère de la Santé ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/pharmacie-a-usage-interieur-pui/article/pharmacie-a-usage-interieur-pui>
37. ANSM. Médicaments en rétrocession [Internet]. Saint-Denis : ANSM ; publié 10 décembre 2021, mis à jour 10 juillet 2025 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/medicaments-en-retrocession>
38. ANSM. Autorisation PUI – tableau PHP 2016 [Internet]. ANSM ; publié 27 octobre 2020 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-pui-autorise-php-2016.pdf>
39. Zeng Y, et al. Title unspecified [Internet]. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):892–7. DOI:10.1111/jcpt.13718 [cité 26 juillet 2025]. Disponible via Wiley Online Library : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.13718>
40. Journal of the American Pharmacists Association. “S1544-3191(19)30342-5” [Internet]. *J Am Pharm Assoc.* [publication 2019; issue summary only] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : [https://www.japha.org/article/S1544-3191\(19\)30342-5/abstract](https://www.japha.org/article/S1544-3191(19)30342-5/abstract)
41. IGAS–IGF. Régulation du réseau des pharmacies d'officine [Internet]. Paris : Inspection générale des affaires sociales ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://igas.gouv.fr/sites/igas/files/files-spip/pdf/Rapport_IGAS-IGF-Regulation_du_reseau_des_pharmacies_d_officine.pdf
42. MHEMO. Accompagnement de l'instauration d'un double circuit de dispensation d'emicizumab en pharmacie de ville et à l'hôpital [Internet]. MHEMO ; publié [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://mhemmo.fr/actualites/accompagnement-de-linstauration-dun-double-circuit-de-dispensation-demicizumab-en-pharmacie-de-ville-et-a-lhopital/>

43. France. Article R 161-45 – Code de la sécurité sociale [Internet]. *Légifrance* ; en vigueur depuis le 1er novembre 2024, modifié par décret n° 2024-968 du 30 octobre 2024 [cité le 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047383980
44. Legifrance. Code de la santé publique : article en vigueur au 1er janvier 2023 [Internet]. Paris : Légifrance ; [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000043830352/2023-01-01>
45. Hemophar + CRH Hemophilie. Formation pour la dispensation d'emicizumab à l'officine [Internet]. CRH Hemophilie ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.hemopharplus-crh.fr/formation/formation-pour-la-dispensation-demicizumab-a-lofficine/>
46. ANSM. Carte d'alerte patient Hemlibra – version 2.0, juillet 2019 [Internet]. ANSM ; publié 19 avril 2021 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/19/20210419-hemlibra-carte-dalerte-patient-v2-0-jul2019.pdf>
47. Ordre national des pharmaciens. Recommandations de bonne pratique pour la gestion des produits de santé soumis à la chaîne du froid entre +2 °C et +8 °C à l'officine [Internet]. Paris : Ordre national des pharmaciens ; publié décembre 2009 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-actualites/fichier-public/recommandations-gestion-produits-de-sante-soumis-chaine-du-froid-officine-2009.pdf>
48. OMÉDIT Normandie. Produits de santé thermosensibles – boîtes à outils [Internet]. Caen : OMÉDIT Normandie ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/produits-de-sante-thermosensibles/produits-de-sante-thermosensibles,3718,4579.html>
49. Fraticelli L, Freyssenge J, Promé-Combelle E, Agnellet E, Dargaud Y, Chamouard V. Evaluation of the care pathway in the context of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community and hospital pharmacies in France: protocol based on the Kirkpatrick model. *JMIR Res Protoc*. 2023 Mar 8;12:e43091. doi: 10.2196/43091. [Internet] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : PMC10034610

50. Haute Autorité de Santé (HAS). Formation en ligne ou e-learning pour professionnels de santé [Internet]. Paris : HAS ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807825/fr/formation-en-ligne-ou-e-learning
51. MHEMO. Infographie : mise en place et étude PASO-DOUBLE-DEMI [Internet]. MHEMO ; publié octobre 2023 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://mhemmo.fr/wp-content/uploads/2023/10/Infographie-mise-en-place-etude-PASO-DOUBLE-DEMI.pdf>
52. Chamouard V, Freyssenge J, Clairaz-Mahiou B, Ferrera Bibas F, Fraticelli L. Evaluation of an e-Learning Program for Community Pharmacists for Dispensing Emicizumab in France: Nationwide Cross-Sectional Study. *JMIR Form Res.* 2024 Apr 4;8:e54656. doi: 10.2196/54656. [Internet] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : PMC11027057
53. Chamouard V, Freyssenge J, Duport G, Volot F, Varin R, Giraud N, Dargaud Y, Fraticelli L. *Evaluation of the care pathway in the context of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community and hospital pharmacies in France: A patient satisfaction survey.* *Haemophilia.* 2023 Nov;29(6):1490–1498. [cité le 26 juillet 2025]. DOI: 10.1111/hae.14857 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.14857>)
54. Cabon M, Chamouard V, Freyssenge J, Fraticelli L. Comparative evaluation of access to emicizumab (Hemlibra®) for people with haemophilia A in community and hospital pharmacies in France. *Eur J Public Health.* 2024 Oct 1;34(5):866-871. doi: 10.1093/eurpub/ckae131. PMID: 39209530; PMCID: PMC11430965. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39209530/>)
55. Penchansky R, Thomas JW. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. *Med Care.* 1981 Feb;19(2):127-40. doi: 10.1097/00005650-198102000-00001. PMID: 7206846. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7206846/>
56. MHEMO. Sans titre (schéma Hemlibra) [Internet]. MHEMO ; publié octobre 2018 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://mhemmo.fr/wp-content/uploads/2018/10/Sans-titre.png>
57. France. Article L 111-1 – Code de l'éducation [Internet]. *Légifrance* ; version en vigueur depuis le 26 août 2021, modifié par loi n° 2021-1109 du 24 août 2021 [cité le 26 juillet 2025]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043982767

58. Éducation nationale. Bulletin officiel n° 9 du 2021 – circulaire MENE2104832C [Internet]. Paris : Ministère de l'Éducation nationale ; publié 2021 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.education.gouv.fr/bo/21/Hebdo9/MENE2104832C.htm>
59. Service-public. *Droits et démarches concernant l'hémophilie (F21392)* [Internet]. Service-public.fr ; [mis à jour non précisé] [cité le 26 juillet 2025]. Disponible sur : page « F21392 » (Service-public.fr). <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21392>
60. Nguyen NAT, Auquier P, Beltran Anzola A, d'Oiron R, Biron-Andréani C, Lienhart A, Rauch A, Baumstarck K, Boucekine M, Milien V, Rosso-Delsemme N, Tabele C, Giraud N, Sannié T, Chambost H, Resseguier N; INTHEMO Study Group. Occupational integration of adults with severe haemophilia (INTHEMO): A study based on the FranceCoag registry. *Haemophilia*. 2022 Nov;28(6):962-976. doi: 10.1111/hae.14620. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35858674.
61. (note : domaine institutionnel universitaires, accès via votre université) Zanin A, Duport G, et al. Emicizumab patient access in France: legal framework [Internet]. *Haemophilia*. ; DOI 10.1111/hae.12118 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.12118>
62. Lobet S. *Sport et hémophilie* [Internet]. Brochure — SebastienLobet.com ; 2020 [cité le 26 juillet 2025]. Disponible sur : brochure « Sport et hémophilie » <https://sebastienlobet.com/wp-content/uploads/2020/05/Brochure-SportHemophilie-FRENCH.pdf>
63. CRH Hemophilie. Ressource pour dentiste – Maladie hémorragique (émicizumab) [Internet]. CRH Hemophilie ; publié juillet 2022 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.hemophilie-crh.fr/wp-content/uploads/2022/07/ressource-1-Dentiste-Maladie-Hemmorragique.pdf>
64. SFOP (Société Française d'Odontologie Pédiatrique). Le fluor en prévention primaire : recommandations du Collège des Enseignants en Odontologie Pédiatrique (Droz et al., CEOP 2021) [Internet]. SFOP ; publié novembre 2021 [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://sfop.asso.fr/wp-content/uploads/2021/11/Le-fluor-en-pre%CC%81vention-primaire-Droz-et-al-CEOP-2021.pdf>
65. UFSBD (Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire). Focus fluor – votre santé bucco-dentaire [Internet]. UFSBD ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.ufsbd.fr/espace-grand-public/votre-sante-bucco-dentaire/focus-fluor/>

66. Assurance Maladie (Ameli). Délivrance exceptionnelle d'un traitement d'un mois par le pharmacien [Internet]. Ameli ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/delivrances-exceptionnelles/dispensation-traitement-1-mois>
67. CFE (Conseil France Expatriés). Conseils pour les expatriés [Internet]. CFE ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.cfe.fr/conseils-expat>
68. Service-public. Vos droits – Aides et démarches / aide financière : F34068 [Internet]. Service Public France ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F34068>
69. Assurance Maladie – Ameli. *Frais de transport : prise en charge et remboursements* [Internet]. Ameli.fr ; [mise à jour non précisée] [cité le 26 juillet 2025]. <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/frais-transport>
70. CAF (Caisse d'Allocations Familiales). Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) [Internet]. CAF ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.caf.fr/allocataires/aides-et-demarches/droits-et-prestations/handicap/l-allocation-journaliere-de-presence-parentale-ajpp>
71. Aidants.fr. Plateforme nationale des aidants [Internet]. Aidants.fr ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.aidants.fr/>
72. La Maison des Aidants. Soutien pour les aidants proches [Internet]. La Maison des Aidants ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.lamaisondesaidants.com/>
73. VRF. Vie et Réhabilitation des Familles (VRF) [Internet]. VRF ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://www.vrf.fr/home.html>
74. CNSA – MDPH en ligne. Accès au service en Hauts-de-France [Internet]. CNSA ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://mdphenligne.cnsa.fr/mdph/59>
75. Association française des hémophiles. *Le rôle des patients dans les programmes d'éducation autorisés* [Internet]. Présentation, 29 juin 2011; 14 p. [cité le 26 juillet 2025]. Disponible sur : diapositives « DGSSFSP Présentation AFH » (Association française des hémophiles) ([sfsp.fr](https://www.sfsp.fr)). https://www.sfsp.fr/images/docs/lire_et_ecrire/les_actes_des_evenements_de_la_sfs_p/diap_sannie0611.pdf

76. MHEMO. Éducation thérapeutique du patient : les programmes ETP de la filière [Internet]. MHEMO ; [s.d.] [cité 26 juillet 2025]. Disponible sur : <https://mhemmo.fr/education-therapeutique-du-patient/les-programmes-etp-de-la-filiere/>

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire d'évaluation REACTION

Multimedia Appendix 1: Questionnaire for the evaluation of Reaction

The objective of this short questionnaire is to collect your satisfaction with the training.

Estimated time: 1 minute

Date: ____ / ____ / ____

1. What is your overall level of satisfaction?

Not at all satisfied Not very satisfied Somewhat satisfied Very satisfied

2. Does the content of the training session correspond to your expectations?

Not at all satisfied Not very satisfied Somewhat satisfied Very satisfied

3. What is your level of satisfaction with the communication format?

Not at all satisfied Not very satisfied Somewhat satisfied Very satisfied

4. Do you consider the training relevant to your professional practice?

Not at all relevant Not very relevant Somewhat relevant Very relevant

5. What is your level of satisfaction with the duration of training?

Not at all satisfied Not very satisfied Somewhat satisfied Very satisfied

6. Would you recommend the training session to your colleagues?

Yes No

7. Have you ever taken any other training session?

Yes, which one: _____ No

8. Do you plan to take any other training session in the future?

Yes, which one: _____ No

ANNEXE 2 : Questionnaire relatif à l'apprentissage

Multimedia Appendix 2: Questionnaire for the evaluation of Behavior

The objective of this questionnaire is to collect the frequency of situations encountered, the presence of possible difficulties during your professional practice in order to reinforce the support system for the dispensing of emicizumab in pharmacies.

Estimated time: 8 minutes

Date: ____ / ____ / ____

About the dispensation of emicizumab (Hemlibra®) in your community pharmacy

1. Number of hemophilia A patients who have chosen your community pharmacy: __ _ patients
2. Have you personally dispensed emicizumab (Hemlibra®)? yes no
If yes,
 - Do you have the following documents?
 - Liaison sheet yes no
 - Contact information of the interveners yes no
 - Check-list yes no
 - Do you feel that you had enough information? yes no
3. Have you ever been trained to dispense emicizumab?
 yes : HEMOPHAR Roche
 - How many months have passed since the last training? __ _ months No, I have not taken any training session

About your usual relationship with the patient

4. Do you discuss the following concepts with the patient during the dispensing process?

	Never	Sometimes	Often	Every time
Mode of action/ indication for emicizumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
How to administer the drug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
How to use the administration kit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Importance of medication adherence/compliance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Management in the event of a missed dose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impact of drug interactions, in case of self-medication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reminder of what to do in case of a bleeding emergency according to medical recommendations/prescriptions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reminder of the possible use of emergency doses of FVIII or agents by-passant according to the prescription	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Management of possible side effects and their reporting to pharmacovigilance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Have you been asked to provide pharmaceutical advice for the management of a minor bleeding episode? yes no
- If yes, did you recommend the use of:
- Arnica Ice Hemostatic ointment Other

6. Do you need a therapeutic education support, such as a brochure or other material, to facilitate your contact with the patient? yes no

About the emergency management

7. Have you ever been confronted with the management of an emergency situation (epistaxis, other bleeding episodes, fall...)? yes no
- If so, what actions have you taken?
- Referral to the Hemophilia Treatment Center
- Referral of the patient to the nearest hospital pharmacy
- Sharing information with another health professional:
- Physician / Nurse of the Hemophilia Treatment Center
- Hospital pharmacist
- Other, specify:

About possible difficulties encountered during dispensing

8. Did you use a third party to manage the situation?
- yes, specify: physician of the Hemophilia Treatment Center Hospital pharmacist
- colleague pharmacist of the community pharmacy other: _____

no

9. Have you encountered any difficulties in the continuity of the patient's care?

yes, specify: When a pharmacist on your team is on vacation

If the patient changes pharmacies

Other, specify:

no

About the organization of your community pharmacy

10. Does the patient anticipate the refill of his or her prescription before coming to the hospital?

at each dispensation often sometimes never

11. Does the prescription explicitly mention the dosage of the vials to be ordered?

each time often sometimes never

12. What is the average time it takes for your wholesaler to supply Hemlibra®? __ days

13. Have you encountered any supply problems from the wholesale distributor?

each time often sometimes never

14. Is your refrigerated storage cabinet equipped with an alarm? yes no

15. Have you encountered any problems with storage outside the refrigerated enclosure?

each time often sometimes never

16. Is the pharmacy team - other than the pharmacist - involved in dispensing? yes no

no

- If yes,

- Which member of the pharmaceutical team is involved?

Pharmacy assistant Pharmacy student

- How were these staff trained in dispensing?

By a trained pharmacist By online training No training Other:

- How do you control this dispensation and the advice of good use?

By a trained pharmacist By an online training Other:

17. If necessary, do you have a confidentiality area in the pharmacy where you practice?

yes no

- If yes, do you use it for emicizumab dispensing?

at the 1st dispensation at every dispensation often sometimes never

other:.....

ANNEXE 3 : Questionnaire relatif à la pratique professionnel des pharmaciens

Multimedia Appendix 3 : Questionnaire for the evaluation of Results (To patients or legal representatives or caregivers who have chosen community pharmacy dispensing)

The purpose of this study is to evaluate the level of satisfaction of people with hemophilia, or their legal representative in the case of minors, or their caregiver/relative in the case of people with hemophilia, who have chosen to continue dispensing emicizumab (Hemlibra®) treatment in a **community pharmacy**.

Estimated time: 6 minutes

Date : _ _ _ _ / _ _ / _ _

About you

I am:

- The person with hemophilia
- The legal representative of a minor with hemophilia
- The caregiver / relative of the person with hemophilia

About your household

How many people live in your household? _ _ including _ _ minors (< 18 years old)

How many people have hemophilia? _ _ including _ _ minors (< 18 years old)

How many people are affected by emicizumab (Hemlibra®) treatment?

_ _ including _ _ minors (< 18 years old)

About the patient and his pathology

Sex of the patient: Female Male

Age of the patient: 0-4 years 5-10 years 11-14 years 15-17 years 18-30 years
 31-40 years 41-50 years 51-60 years 61-70 years 71-80 years + 81 years

Weight: _ _ _ Kgs

Haemophilia A:

With inhibitor Without inhibitor Factor VIII level: _ _ % do not know

Severity: minor (5 à <40%) moderate (1 à <5%) major (<1%)

At what age was your hemophilia diagnosed:

at birth during childhood (1 to 12 years) in adolescence (13 to 17 years old) in adulthood (>18 years)

Handicap recognized by the *Maison Départementale des Personnes Handicapées*:

yes: __ % invalidity no do not know

About the choice of emicizumab (Hemlibra®) treatment

Emicizumab dispensed for (month/year): __ / ____

Emicizumab dispensed in community pharmacy for (month/year): __ / ____

Your dose per injection is equal to: ___ mg or ___ ml or do not know

Your injection rhythm is as follows:

1 time per week 1 time every 14 days 1 time per month

You use the following vials (several choices possible depending on the dosage and color of the vials): ● 30mg/1mL ● 60mg/0.4mL ● 105 mg/0.7mL ● 150 mg/1mL do not know

Community pharmacy: Department/County: __ _____ [free text]

If your pharmacy is not listed, please check the box

Home Hemophilia Treatment Centre: _____ [drop-down menu]

What are the main motivations for community pharmacy dispensing?

Proximity to my place of residence Proximity to my place of work / study or activity

Availability of my community pharmacist

Pre-existing relationship with the hospital pharmacist

Traffic conditions to the hospital Hospital parking conditions

Opening hours of my community pharmacy Opening hours of my hospital pharmacy

Other:

Have you ever gone to the community pharmacy to pick up your medication when it is not yet available? Each time Often Sometimes Never

How do you interact with your community pharmacist?

Face to face Email Phone SMS Other:

About the emicizumab (Hemlibra®) injection

About the injection:

- I inject myself with the treatment You inject the patient with the treatment
 A relative injects me with the treatment A nurse injects the treatment

Inject the entire volume of the vial(s)? yes no do not know

Do you encounter any practical difficulties in injecting? yes no

- If yes, which: Placement of the transfer needle Transfer of the drug into the syringe

- During the administration Waste management

Do you consider the administration kit to be suitable?

- yes no If no, why? : _____

Keeping your hemophilia health record is:

- systematic approximately not held do not know

Do you use an health record/electronic hemophilia app?:

- yes no If yes, which: _____

About specific situations

Do you know what to do if you miss a dose? yes no

- How common is this situation? Each time Often Sometimes Never
- What do you have in place to prevent missed doses?

- Calendar Alarm Third party (doctor, pharmacist, nurse) Other

Do you ever forget to refill your prescription? Each time Often Sometimes Never

Have you ever reported an adverse reaction to emicizumab (Hemlibra®)? yes no

Have you informed the hospital pharmacist in the event of a bleeding situation?

- yes: What did he/she advise you to do: Call the Hemophilia Treatment Centre Call emergency services Call the attending physician Other:

- no : What did you do? Use of FVIII according to medical prescription

- Use of a bypass agent (NovoSeven® or FEIBA®) according to medical prescription

- Other:

About your relationship with the Hemophilia Treatment Centre

What is your overall level of satisfaction with the information provided by your Hemophilia Treatment Centre team about your emicizumab (Hemlibra®) medication?

- Very satisfied Somewhat satisfied Somewhat not satisfied Not at all satisfied

What is your overall level of satisfaction with the organization of the transition to the community pharmacy?

- Very satisfied Somewhat satisfied Somewhat not satisfied Not at all satisfied

About your relationship with the community pharmacist

In your community pharmacy, the staff who dispense emicizumab (Hemlibra®) are usually:

- Pharmacist Preparator Student pharmacist do not know

If necessary, is there a confidentiality area where you can talk with your pharmacist?

- yes no Other, specify:

What is your overall level of satisfaction with:

- Advice from the community pharmacist regarding your treatment?

- Completely satisfied Somewhat satisfied Rather not satisfied Not at all satisfied Not applicable

Any advice from the community pharmacist regarding your prescription refill arrangements?

- Completely satisfied Somewhat satisfied Rather not satisfied Not at all satisfied Not applicable

Advice from the community pharmacist on the use of the injection kit?

- Completely satisfied Somewhat satisfied Rather not satisfied Not at all satisfied Not applicable

- Your relationship with the community pharmacist?

- Completely satisfied Somewhat satisfied Rather not satisfied Not at all satisfied

About your daily life

What transportation do you use to get to your community pharmacy?

- By foot By car By public transport Ambulance Other transportation: _____

In general, you go to the community pharmacy from:

- Where you live Your place of work, study or activity Other: _____

ANNEXE 4 : Questionnaire sur la satisfaction des patients

Multimedia Appendix 4 : Questionnaire for the evaluation of Results (To patients or legal representatives or caregivers who have retained hospital pharmacy dispensing)

The purpose of this study is to evaluate the level of satisfaction of people with hemophilia, or their legal representative in the case of minors, or their caregiver/relative in the case of people with hemophilia, who have chosen to continue dispensing emicizumab (Hemlibra®) treatment in a **hospital pharmacy**.

Estimated time: 6 minutes

Date : _ _ _ _ / _ _ / _ _

About you

I am:

- The person with hemophilia
- The legal representative of a minor with hemophilia
- The caregiver / relative of the person with hemophilia

About your household

How many people live in your household? _ _ including _ _ minors (< 18 years old)

How many people have hemophilia? _ _ including _ _ minors (< 18 years old)

How many people are affected by emicizumab (Hemlibra®) treatment?

_ _ including _ _ minors (< 18 years old)

About the patient and his pathology

Sex of the patient: Female Male

Age of the patient: 0-4 years 5-10 years 11-14 years 15-17 years 18-30 years
 31-40 years 41-50 years 51-60 years 61-70 years 71-80 years + 81 years

Weight: _ _ _ Kgs

Haemophilia A:

With inhibitor Without inhibitor Factor VIII level: _ _ % do not know

Have you ever gone to the hospital pharmacy to pick up your medication when it is not yet available?

Each time Often Sometimes Never

How do you interact with your hospital pharmacist?

Face to face Email Phone SMS Other:

.....

About the emicizumab (Hemlibra®) injection

About the injection:

I inject myself with the treatment You inject the patient with the treatment

A relative injects me with the treatment A nurse injects the treatment

Inject the entire volume of the vial(s)? yes no do not know

Do you encounter any practical difficulties in injecting? yes no

- If yes, which: Placement of the transfer needle Transfer of the drug into the syringe During the administration Waste management

Do you consider the administration kit to be suitable?

yes no If no, why? : _____

Keeping your hemophilia health record is: systematic approximately not held do not know

Do you use an health record/electronic hemophilia app?:

yes no If yes, which: _____

About specific situations

Do you know what to do if you miss a dose? yes no

- How common is this situation? Each time Often Sometimes Never
- What do you have in place to prevent missed doses?
 - Calendar Alarm Third party (doctor, pharmacist, nurse) Other

Do you ever forget to refill your prescription? Each time Often Sometimes Never

Have you ever reported an adverse reaction to emicizumab (Hemlibra®)? yes no

Have you informed the hospital pharmacist in the event of a bleeding situation?

yes: What did he/she advise you to do: Call the Hemophilia Treatment Centre Call emergency services Call the attending physician Other:

- no : What did you do? Use of FVIII according to medical prescription Use of a bypass agent (NovoSeven® or FEIBA®) according to medical prescription
- Other:

About your relationship with the hospital pharmacist

In your hospital pharmacy, the staff who dispense emicizumab (Hemlibra®) are usually:

- Pharmacist Preparator Student pharmacist do not know

If necessary, is there a confidentiality area where you can talk with your pharmacist?

- yes no other, specify:

What is your overall level of satisfaction with:

- Advice from the hospital pharmacist regarding your treatment?

- Completely satisfied Somewhat satisfied Rather not satisfied Not at all satisfied Not applicable

Any advice from the hospital pharmacist regarding your prescription refill arrangements?

- Completely satisfied Somewhat satisfied Rather not satisfied Not at all satisfied Not applicable

Advice from the hospital pharmacist on the use of the injection kit?

- Completely satisfied Somewhat satisfied Rather not satisfied Not at all satisfied Not applicable

- Your relationship with the hospital pharmacist?

- Completely satisfied Somewhat satisfied Rather not satisfied Not at all satisfied

About your daily life

What transportation do you use to get to your hospital pharmacy?

- By foot By car By public transport Ambulance Other transportation: _____

In general, you go to the hospital pharmacy from:

- Where you live Your place of work, study or activity Other: _____

What is the estimated door-to-door travel time to your hospital pharmacy:

- from your place of residence: _____ minutes
- from your place of work, study or activity: _____ minutes

ANNEXE 5 : Article « Evaluation of the care pathway in the context of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community and hospital pharmacies in France : A patient satisfaction survey »

Received: 13 July 2023 | Revised: 28 August 2023 | Accepted: 28 August 2023

DOI: 10.1111/hae.14857



ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the care pathway in the context of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community and hospital pharmacies in France: A patient satisfaction survey

Valérie Chamouard^{1,2,3} | Julie Freyssenge⁴ | Gaetan Duport⁵ | Fabienne Volot⁶ | Rémi Varin^{3,7} | Nicolas Giraud⁵ | Yesim Dargaud^{1,8} | Laurie Fraticelli⁹

¹Haemophilia Treatment Centre and French Reference Centre on Haemophilia, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

²Pharmaceutical Unit, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

³PERMEDES group, French Society of Clinical Pharmacy, France

⁴Research on Health care Performance RESHAPE, INSERM U1290, Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France

⁵Association Française des Hémophiles, Paris, France

⁶Haemophilia Treatment Centre, Dijon Bourgogne University Hospital, Dijon, France

⁷Pharmaceutical Unit, UNIROUEN, Inserm U1234, CHU Rouen, Normandie University, Rouen, France

⁸University Claude Bernard Lyon 1, UR4609 Hémostase et thrombose, Lyon, France

⁹Laboratory P2S (Health Systemic Process), UR 4129, Faculty of Medicine Laennec, University Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, Lyon, France

Correspondence

Valérie Chamouard, Haemophilia Treatment Centre and French Reference Centre on Haemophilia, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France.

Email: valerie.chamouard@chu-lyon.fr

Trial registration:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05449197>.

Abstract

Introduction: Since June 2021 in France, patients with haemophilia A with anti-factor VIII inhibitors and patients with severe haemophilia A without anti-factor VIII inhibitors, and treated with emicizumab (Hemlibra), have to choose the dispensing circuit community or hospital pharmacy.

Aim: To evaluate satisfaction of patients whether they choose dispensation from a community pharmacy or retained dispensation from the hospital pharmacy, to understand the main motivation for choosing the community or the hospital pharmacy.

Methods: All patients living in France, regardless of age, were eligible to participate. Between September 13, 2022, and January 9, 2023, 175 respondents answered the satisfaction survey, including 123 in community pharmacy and 52 in hospital pharmacy.

Results: Eighteen months after availability in community pharmacies, treatment accessibility is improved for the benefit of the patient. The door-to-door travel times are significantly reduced to the community pharmacy with an average gain of 16.5 min saved from the place of residence. Patients are mostly satisfied with the new dispensing circuit especially concerning the overall satisfaction ($p < .0001$), the travel time ($p < .0001$) and the strong relationship with the pharmacist ($p = .0022$) compared to hospital pharmacy.

Conclusion: Innovation in care pathways is showing its full potential in improving access to medication, made possible by the implementation of a rigorous organization accompanied by training to enable healthcare professionals involved in primary care to provide appropriate management.

KEY WORDS

community pharmacy services, emicizumab, health services accessibility, haemophilia A, patient satisfaction

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Author(s). Haemophilia published by John Wiley & Sons Ltd.

1 | INTRODUCTION

Treatment accessibility represents a problem for chronic rare diseases treated on a long-term due to exclusive accessibility in hospital pharmacy, with no possibility of home delivery in France, except for rare situations.¹ Significant changes in treatment accessibility are expected by patients community and carers² to reduce territorial constraints.^{3,4} As observed in a previous French study, both patients and hospital pharmacists pled for an evolution of the current dispensing circuit to improve access to treatment and reduce the burden of the disease, especially for active workers, parents and for patients living in rural areas.⁵

Emicizumab (Hemlibra) is the first prophylactic treatment that can be administered subcutaneously in haemophilia A with or without anti-factor VIII inhibitors.^{6,7} These new administration modalities are easier to implement than previous Factor VIII treatments, which required sometimes frequent intravenous injections.^{8,9}

In France, the cost of prophylaxis with emicizumab is fully covered by the national health insurance, subject to compliance with monthly dispensing requirements.^{10,11} In a move to improve accessibility to treatment, France and Australia have proposed a new dispensing circuit to offer patients with haemophilia A treated with emicizumab the option of accessing the product in a community pharmacy.^{12,13}

Since June 2021, the dispensing of emicizumab benefits of a dual dispensing circuit in France. Patients can choose the dispensing location; the community or the hospital pharmacy. This organizational advance constitutes a first experience of availability in community pharmacies of an antihaemophilic treatment. This new dual dispensing circuit has been accompanied by a rigorous organization of care to meet several challenges.¹⁴ The main challenge is to enable efficient communication channels between stakeholders to guarantee continuity and safety of care for patients; the professionals of the regional centre for haemophilia and the community pharmacists. The French Reference Centre for Haemophilia organized a specific training program 'HEMOPHAR' to improve knowledge of the community pharmacists on haemophilia and its treatments, the organization of care and the practice in the community pharmacy.¹⁵

The national PASO DOBLE DEMI study aimed to evaluate this new organization of drug circuit and its impact on haemophilia care in France. The present study is the last step of the evaluation model which aimed to evaluate satisfaction of patients with haemophilia A with or without inhibitor whether they chose dispensation from a community pharmacy or retained dispensation from the hospital pharmacy, to measure the impact of changes on the travel time and to understand the main motivation for choosing the community or the hospital pharmacy.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design

We designed a national cross-sectional survey to evaluate the satisfaction of patients treated with emicizumab whether they chose

community pharmacy or hospital pharmacy. This study is part of the fourth level of the Kirkpatrick evaluation model¹⁴ that we specifically designed to evaluate the overall impact of the new dual dispensing circuit including the impact on both community pharmacists (training and professional practices) and on patients or carers.

2.2 | Population and data collection

All patients with severe haemophilia A with or without inhibitor, regardless of age and treated with emicizumab, were eligible. For those younger than 18 years old, a legal representative filled out the questionnaire, and for those aged 18 years old or older who needed assistance in completing the questionnaire, this was completed with the help of carers or relatives.

Two specific e-questionnaires were developed with common and adapted questions depending on the two ways of dispensation (Supplemental Appendix). Respondents could complete the survey from any devices (smartphone, tablet or pc) by flashing the QR-code or using the short url address. Public communication was performed through social medias (Facebook, Instagram, Twitter, LinkedIn) with the support of the French Patients Representatives (Association Française des Hémophiles, AFH), the national rare bleeding disorders network MHEMO (*Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles*) and with the participation of the hospital pharmacists from the regional Haemophilia Treatment centre.

2.3 | Statistical and geographical analysis

To guarantee the patients' anonymity, a specific module was implemented in the questionnaires; the ArcGIS Survey 123 (Version 3.17.54) from the Esri company. This module allows the calculation of the door-to-door travel times between the place of residence or the workplace, to the community or hospital pharmacy, without saving the exact postal address of the patients, nor the pharmacy's address. The only data saved in the database was the calculated door-to-door travel time in minutes, based on the average traffic.

Although we collected the number of patients per household, we did not calculate travel time per household since only five respondents belonged to the same household. It is therefore assumed that all respondents of this survey are statistically independent individuals.

The collected data included the preferred place from which to travel to the pharmacy; the place of residence, the workplace or other place. When respondents specified their preferred place, they also provided the estimated door-to-door travel time in minutes. In some cases, respondents also provided an estimation of the travel time from their non-preferred place. Duration difference was calculated when both estimations were completed; 57/123 in the group of patients dispensing in community pharmacy and 28/52 in hospital pharmacy.

Patient-reported dosing errors can provide an interesting perspective on health literacy and numeracy,¹⁶ as they can reveal gaps in understanding of drug dosage. From the declarative data regarding the injection rhythm and the dose of emicizumab provided by the

respondents, the posology was a priori calculated following the recommendations of the European Medicines Agency.¹⁷ We deduced the dose (mg/kg) according to the injection rhythm; 1.5 mg/kg for one injection weekly, 3 mg/kg for one injection fortnightly and 6 mg/kg for one injection monthly.

Baseline characteristics were described by counts and percentages for categorical variables, medians and interquartile range for continuous variables, mentioned in brackets in the following order in the results section; community and then hospital pharmacy. Bivariate analysis was assessed using the Pearson chi-square test for categorical variables and the nonparametric Wilcoxon rank test for continuous variables. When the numbers per group were less than five respondents, the *p*-value was not provided, indicated by an 'X' in tables. Statistical analysis was performed using the open-source R 4.1.1 software (<https://cran.r-project.org/>). The level of significance was set at a *p* value < .05.

2.4 | Ethical consideration

The study complies with the reference methodology for studies and evaluations in the health field; therefore, it did not require written consent to participate. The ethics committee of the Hospices Civils de Lyon approved the study (n° 2022-06-01 obtained on June 14, 2022). The PASO DOBLE DEMI II study was registered in ClinicalTrials.gov (NCT05450640).

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics of the patients

Between September 13, 2022, and January 9, 2023, 175 respondents answered the satisfaction survey, including *n* = 123 in community pharmacy and *n* = 52 in hospital pharmacy, distributed over the French territory (Figure 1).

With approximately 450 active community pharmacies dispensing emicizumab in France during the data collection, and one patient by community pharmacy in general, the response rate is about 27.3% (*n* = 123/450).

All patients were male with a large majority of adults, dispensing in community pharmacy (65.0%, *n* = 80) and hospital pharmacy (71.2%, *n* = 37). The proportions of adults did not differ in these two groups (*p* = .5422), like for the legal representatives of paediatric patients (*p* = .3111). The patient groups were age-balanced with no statistical difference, by age in 10-year steps (Table 1). At the time of the study, 78.9% of patients were treated with emicizumab in community pharmacy for less than 1 year, whereas 82.7% of the patients in hospital pharmacy were treated for more than 1 year.

Slight differences were observed concerning the rhythm of injection with significantly more patients in the community pharmacy injecting the product every 2 weeks (67.5% vs. 50.0%, *p* = .0444).

3.2 | Use and posology of emicizumab declared by respondents

The majority of respondents declared that they never forget their dose (79.7% vs. 73.1%, *p* = .4474). The respondents who declared a tendency to forget their injection did so for less than a quarter (17.9% vs. 25.0%, *p* = .3852). As well, 88.6% of the respondents reported that they never forget to renew their prescription (91.1% vs. 86.5%, *p* = .0530). Both respondents in community and hospital pharmacy were aware of what to do if they missed a dose (86.2% vs. 90.4%, *p* = .6048).

Less than 10% of respondents experienced practical difficulties when administering emicizumab (10.6% vs. 7.7%), mainly due to transfer of the drug into the syringe (7/13 vs. 1/4) and during the administration of the product (6/13 vs. 3/4). Among all the respondents, less than 5% (*n* = 6) indicated that they did not know the injection dose of emicizumab; four patients in community pharmacy, one representative of child patient and one carer of adult patient. For respondents who felt they knew their dose, nearly 60% of the respondents expressed the dosage in mg (61.8% vs. 54.0%, *p* = .5574), 42.6% of representative of child patients (44.0% vs. 38.5%, *p* = .5036) and three carers (*n* = 1 vs. *n* = 2).

When comparing the use of emicizumab between respondent's profiles, patients collecting treatment in hospital pharmacy tend to forget more frequently their dose than patients in community pharmacy (*p* = .2835), but the trend is reversed among parents of child patients (*p* = .4172) (Figure 2). The same pattern was observed concerning the knowledge of the course of action in case of forget the dose (*p* = .9884 for patients and *p* = .2371 for legal representatives of child patients). Respondents in hospital pharmacy forgot dose more frequently to renew the prescription (*p* = .6440 for patients and *p* = 1 for legal representatives of child patients). All respondents in hospital pharmacy estimated that they knew the dosage of emicizumab, whereas 5.0% of adult patients and 2.4% of legal representatives of child patients estimated the opposite. We observed most frequently inconsistencies in the declared dosage among the respondents in community pharmacy compared to respondents in hospital pharmacy (*p* = 1 for patients and *p* = .2250 for legal representatives of child patients).

3.3 | Travel times

Access to the community pharmacy is mainly by car (66.7% vs. 88.5%, *p* = .0053) or by foot (26.8% vs. 1.9%) while the preferred means of transportation to the hospital pharmacy is by car or public transport (1.6% vs. 5.8%). The majority of respondents come from their place of residence (91.1% vs. 86.5%, *p* = .5307). We observed that 8.1% of the respondents make the travel from their workplace to the community pharmacy compared to 13.5% to the hospital pharmacy (*p* = .4185). The respondents in the pharmacy estimated that they spent less than 10 min inside the community pharmacy, which is significantly lower than inside the hospital pharmacy (81.3% vs. 40.4%, *p* < .0001).

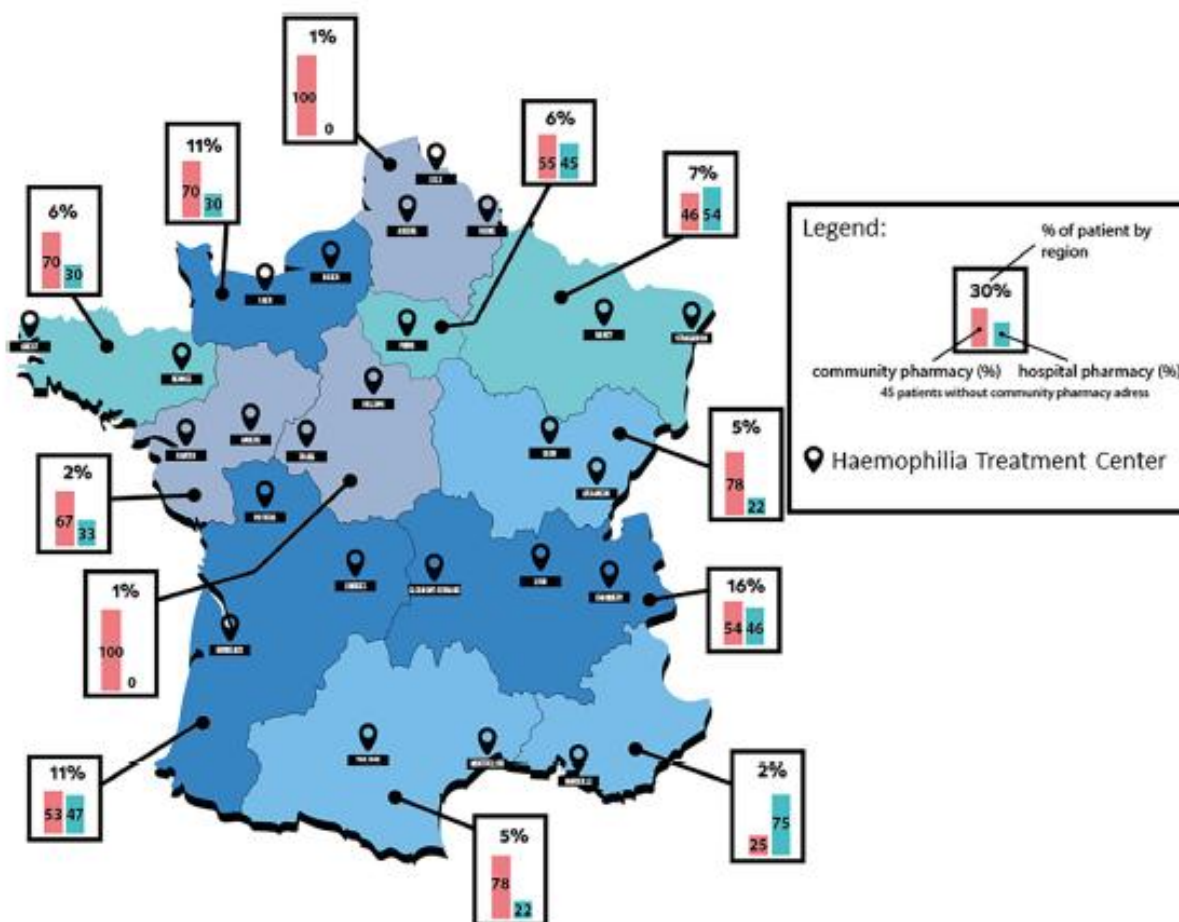


FIGURE 1 Regional repartition of the respondents, per community and hospital pharmacies, representing 74.3% of the respondents ($n = 130/175$). For 25.7% of respondents ($n = 45/175$), the community pharmacy address was missing. Reference centres for haemophilia: Lille, Amiens, Rouen, Caen, Rennes, Brest, Reims, Nancy, Strasbourg, Nantes, Tours, Dijon, Besançon, Lyon, Poitiers, Limoges, Clermont-Ferrand, Chambéry, Saint-Étienne, Bordeaux, Toulouse, Montpellier, Marseille.

The door-to-door travel time from the place of residence differed significantly whether the respondents go to the community pharmacy (5 min [5;10]) or to the hospital pharmacy (20 min [10;30]) ($p < .0001$). We also reported statistically significant lower door-to-door travel time from the place of residence to the community pharmacy compared to the hospital pharmacy (Figure 3).

Among the respondents who go to the community pharmacy, 72.3% travelled preferably from their place of residence, with an estimated travel time inferior than from their workplace (Table 2). But 6.4% still preferred the place of residence even if they estimated that travel time was superior compared to their workplace. Also we observed that 21.3% of respondents in community pharmacy were not saving time but preferred from their place of residence. For patients in hospital pharmacy, they also preferred travelling from their place of residence, even if for 19.0% of the respondents, the estimated travel time was superior compared to the workplace.

3.4 | Relationship between the patient and the pharmacist

If proximity to the place of residence was the first motivation for dispensing in a community pharmacy (95.1%), the availability of the pharmacist was also an important motivation (56.9% vs. 26.9%, $p = .0005$). One patient out of four reported having a pre-existing relationship with their pharmacist, which was also an important criterion for patients who chose the hospital pharmacy (26.0% vs. 36.5%, $p = .2233$). 42.3% of the patients in hospital pharmacy did not identify the profession of the healthcare provider who delivers the product (vs. 10.6%, $p < .0001$). In the community pharmacy, 74.8% of the patients declared that the pharmacist or a technician who delivers the product (14.6%).

The interaction mode with the pharmacist was face-to-face (85.4% vs. 40.4%, $p < .0001$) or by phone (51.2% vs. 46.2%, $p = .6548$).

TABLE 1 Baseline characteristics of the patients.

	Dispensing in community pharmacy n = 123	Dispensing in hospital pharmacy n = 52	p-value
Age of the patients			
0–10 year old	21 (17.1%)	8 (15.4%)	.9584
11–17 year old	23 (18.7%)	5 (9.6%)	.2032
18–30 year old	16 (13.0%)	8 (15.4%)	.8593
31–40 year old	19 (15.4%)	6 (11.5%)	.6607
41–50 year old	15 (12.2%)	11 (21.1%)	.1970
51–60 year old	12 (9.7%)	6 (11.5%)	.9343
61–70 year old	14 (11.4%)	5 (9.6%)	.9382
+71 year old	3 (2.4%)	3 (5.8%)	X
Presence of inhibitor			
With inhibitor	20 (16.3%)	13 (25.0%)	.2546
Without inhibitor	95 (77.2%)	32 (61.5%)	.0521
Treated with emicizumab			
Since less than 1 year	97 (78.9%)	9 (17.3%)	<.0001
Since 1 year or more	26 (21.1%)	43 (82.7%)	<.0001
Injection rhythm			
Weekly	38 (31.0%)	24 (46.2%)	.0791
Fortnightly	83 (67.5%)	26 (50.0%)	.0444
Monthly	2 (1.6%)	2 (3.8%)	X

TABLE 2 Comparison of the estimated travel times of patients travelling to the pharmacy either from the place of residence, or from the workplace.

	Travel time in minutes ^a	The respondent estimated that the travel time from the place of residence compared to the workplace was:			Estimated mean time saving, in minutes	
		Inferior	Equal	Superior		
Community pharmacy (n = 57)						
–Preferred choice: place of residence	n = 47	5 [5;7]	34 (72.3%)	10 (21.3%)	3 (6.4%)	16.5
–Preferred choice: workplace	n = 10	6.5 [5;13.75]	2 (20.0%)	0	8 (80.0%)	7.0
Hospital pharmacy (n = 28)						
–Preferred choice: place of residence	n = 21	15 [10;25]	10 (48.0%)	7 (33.3%)	4 (19.0%)	8.7
–Preferred choice: workplace	n = 7	5 [5;10]	0	1 (14.3%)	6 (86.0%)	14.7

^aMedian [quartile 1; quartile 3] in minutes.

The text messages were revealed by patients as a communication mode with their community pharmacist (13.8% vs. 1.9%).

3.5 | Satisfaction regarding pharmacy of dispensation

In community pharmacy, patients were mainly completely satisfied (87.0%) and somewhat satisfied (10.6%) regarding the information

provided by the reference centre for haemophilia to integrate this new dispensing circuit. The satisfaction regarding the new dispensing circuit in community pharmacy was also very satisfying for patients (completely satisfied 86.2%, somewhat satisfied 12.2%).

Satisfaction levels were comparable to the prescription renewal process ($p = .5660$) and to the treatment advice ($p = .7596$), but differed significantly concerning the overall satisfaction ($p < .0001$), the travel time ($p < .0001$) and the relationship with the pharmacist ($p = .0022$) ($n = 172$ respondents represented in Figure 4). If

TABLE 1 Baseline characteristics of the patients.

	Dispensing in community pharmacy n = 123	Dispensing in hospital pharmacy n = 52	p-value
Age of the patients			
0–10 year old	21 (17.1%)	8 (15.4%)	.9584
11–17 year old	23 (18.7%)	5 (9.6%)	.2032
18–30 year old	16 (13.0%)	8 (15.4%)	.8593
31–40 year old	19 (15.4%)	6 (11.5%)	.6607
41–50 year old	15 (12.2%)	11 (21.1%)	.1970
51–60 year old	12 (9.7%)	6 (11.5%)	.9343
61–70 year old	14 (11.4%)	5 (9.6%)	.9382
+71 year old	3 (2.4%)	3 (5.8%)	X
Presence of inhibitor			
With inhibitor	20 (16.3%)	13 (25.0%)	.2546
Without inhibitor	95 (77.2%)	32 (61.5%)	.0521
Treated with emicizumab			
Since less than 1 year	97 (78.9%)	9 (17.3%)	<.0001
Since 1 year or more	26 (21.1%)	43 (82.7%)	<.0001
Injection rhythm			
Weekly	38 (31.0%)	24 (46.2%)	.0791
Fortnightly	83 (67.5%)	26 (50.0%)	.0444
Monthly	2 (1.6%)	2 (3.8%)	X

TABLE 2 Comparison of the estimated travel times of patients travelling to the pharmacy either from the place of residence, or from the workplace.

	Travel time in minutes ^a	The respondent estimated that the travel time from the place of residence compared to the workplace was:			Estimated mean time saving, in minutes	
		Inferior	Equal	Superior		
Community pharmacy (n = 57)						
–Preferred choice: place of residence	n = 47	5 [5;7]	34 (72.3%)	10 (21.3%)	3 (6.4%)	16.5
–Preferred choice: work place	n = 10	6.5 [5;13.75]	2 (20.0%)	0	8 (80.0%)	7.0
Hospital pharmacy (n = 28)						
–Preferred choice: place of residence	n = 21	15 [10;25]	10 (48.0%)	7 (33.3%)	4 (19.0%)	8.7
–Preferred choice: work place	n = 7	5 [5;10]	0	1 (14.3%)	6 (86.0%)	14.7

^aMedian [quartile 1; quartile 3] in minutes.

The text messages were revealed by patients as a communication mode with their community pharmacist (13.8% vs. 1.9%).

3.5 | Satisfaction regarding pharmacy of dispensation

In community pharmacy, patients were mainly completely satisfied (87.0%) and somewhat satisfied (10.6%) regarding the information

provided by the reference centre for haemophilia to integrate this new dispensing circuit. The satisfaction regarding the new dispensing circuit in community pharmacy was also very satisfying for patients (completely satisfied 86.2%, somewhat satisfied 12.2%).

Satisfaction levels were comparable to the prescription renewal process ($p = .5660$) and to the treatment advice ($p = .7596$), but differed significantly concerning the overall satisfaction ($p < .0001$), the travel time ($p < .0001$) and the relationship with the pharmacist ($p = .0022$) ($n = 172$ respondents represented in Figure 4). If

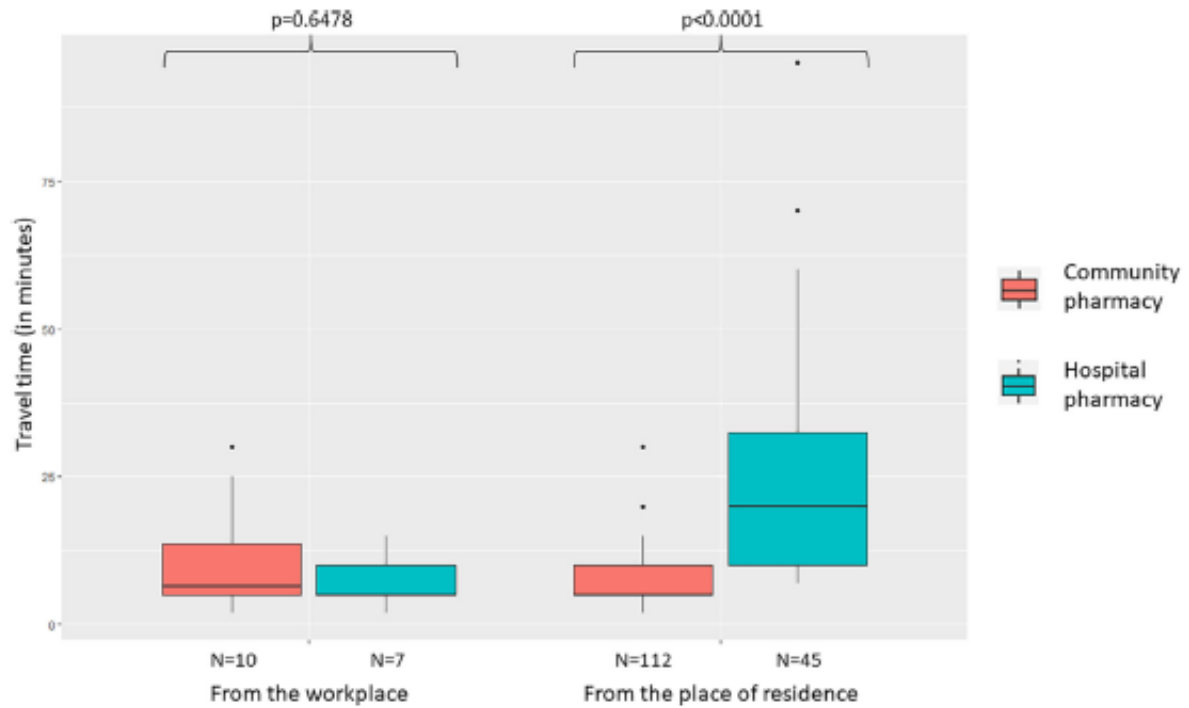


FIGURE 3 Comparison of the door-to-door travel times from the preferred place of the patient (residence or workplace) to the pharmacy for dispensing emicizumab (community or hospital pharmacy).

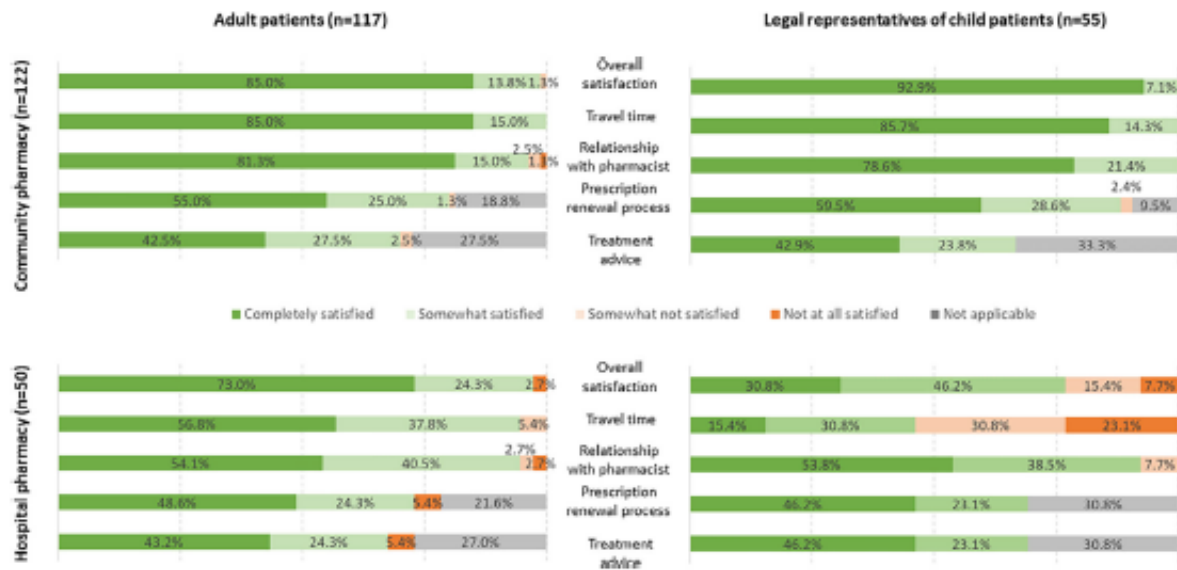


FIGURE 4 Satisfaction depending on the profiles of respondents (adult patients or legal representatives of child patients) whether choosing dispensation of emicizumab in community or hospital pharmacy (N = 172).

is consistent with other European studies,^{20,22,23} covering all ages of patients with no significant differences between community and hospital pharmacy, and all the French regions.

As another major limitation, the satisfaction levels were not assessed before the implementation of the dual dispensing circuit, so this study does not provide the evolution of the patient's satisfaction but rather the observation of the satisfaction after the introduction of the dual circuit. A recent regional observational study reported that the main determinants of dissatisfaction were parental burden (OR 2.5 [1.3; 4.8], $p = .008$) and waiting time at the hospital pharmacy (OR 1.5 [1.1; 2.0], $p = .016$, per 10 min increase).⁵

With 77.2% of patients without inhibitor in community pharmacy compared to 61.5% in hospital pharmacy, the comparison is borderline significant ($p = .0521$).²⁴ This difference is probably due to the fact that patients without inhibitor are less severe, and consequently more incentive and confident to choose the community pharmacy and away from the hospital professionals. We also observed that patients injecting every 2 weeks were more frequent in community pharmacy ($p = .0444$) which may reveal a strong self-engagement in improving quality of life and the personal habits for care.

Motivation for switching from the hospital to the community pharmacy rely partly on the pre-established relationship between the patient and the pharmacist.^{25,26} In addition, community pharmacists were more inclined to use innovative tools to maintain contact with patient or carers such as the mobile text messages.²⁷ Patients and carers were equally satisfied with the community pharmacist as with the hospital pharmacist.²⁰ Another initiative has been developed to improve the challenging treatment of haemophilia, particularly for patients who have limited access to haemophilia treatment centre or who have disabilities. This initiative involves the implementation of a mobile haemophilia outpatient care program.²⁸

One of the key findings of this study is that the dual circuit of dispensing is secure and in line with patient expectations. Consideration is being given to making other treatments available in community pharmacies, although this is more complex due to the need for emergency stocks in hospitals. Discussions are underway with the French authorities for health and patients association.

5 | CONCLUSION

Therapeutic innovation is widely documented in the scientific medical literature, but innovation in care pathways is now showing its full potential, and improving access to medication is one of them. The PASO DOBLE DEMI study showed that the dispensing in community pharmacies of a drug used in haemophilia treatment is possible and safe for patients. This dual circuit was made possible by the implementation of a rigorous organization and training program offered by the French Reference Centre for Haemophilia to enable healthcare professionals involved in primary care to provide appropriate management for patients with haemophilia.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the scientific committee of the PASO DOBLE DEMI study; Béatrice Clairaz (Community pharmacist, co-president of the French society of pharmaceutical sciences, Société Francophone des Sciences Pharmaceutiques Officinales, SFSPO), Yesim Dargaud (French reference centre for haemophilia, Lyon), Félícia Ferrera (co-chair of the Provence-Alpes-Cote-d'Azur Unions for health professionals (Société Française de Pharmacie Clinique, SFPC), Marseille), Nicolas Giraud (President of the French haemophilia association, Association Française des Hémophiles, AFH), Rémi Varin (Hospital pharmacist, Rouen), Fabienne Volot (Expert Centre Coordinator, Dijon). The authors thank the team from Roche team the follow-up of the project (Loïc Bergougoux, Auréli de LehvenfeHt).

CONFLICTS IN INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ETHICS STATEMENT

The study complies with the reference methodology for studies and evaluations in the health field; therefore, it did not require written consent to participate. The ethics committee of the Hospices Civils de Lyon approved the study (n°2022-06-01 obtained on June 14, 2022). The PASO DOBLE DEMI II study was registered in ClinicalTrials.gov (NCT05450640).

ORCID

Valérie Chamouard  <https://orcid.org/0000-0002-4443-1609>

REFERENCES

1. Beny K, du Sartz de Vigneulles B, Carrouel F, et al. Haemophilia in France: modelisation of the clinical pathway for patients. *UIERPH*. 2022;19(2):646.
2. Schwartz CE, Stark RB, Michael W, Rapkin BD. Understanding haemophilia caregiver burden: does appraisal buffer the impact of haemophilia on caregivers over time? *Psychol Health*. 2020;35(12):1516-1530.
3. Coppola A, Cerbone AM, Mancuso G, Mansueto MF, Mazzini C, Zanon E. Confronting the psychological burden of haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(1):21-27.
4. Brown LJ, La HA, Li J, Brunner M, Snake M, Kerr AM. The societal burden of haemophilia A. I - A snapshot of haemophilia A in Australia and beyond. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 5):3-10.
5. Chamouard V, Fraticelli L, Freysse J, et al. PHAREO study: perceived and observed accessibility to therapeutic drugs used for treating patients with inherited bleeding disorders. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(10):1667-1675.
6. Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, Franchini M, Di Minno G. Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 1):13-19.

7. Cormier M, Batty P, Tarrant J, Lillicrap D. Advances in knowledge of inhibitor formation in severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2020;189(1):39-53.
8. Blair HA. Efficizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(15):1697-1707.
9. European Medicines Agency - HEMLIBRA Efficizumab [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>
10. VIDAL : Hémophilie A: mise à disposition en ville d'HEMLIBRA [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27284-hemophilie-a-mise-a-disposition-en-ville-d-hemlibra.html>
11. Haute Autorité de Santé: HEMLIBRA (emicizumab) [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3124681/fr/hemlibra-emicizumab
12. Décision n°2023.0200/DC/SEM du 25 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité HEMLIBRA [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/hemlibra_decision_etavisct_ct-ap198.pdf
13. Hemlibra: Implementation, Distribution and Transition Arrangements [Internet]. National Blood Authority - Australia. [cité 25 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.blood.gov.au/system/files/Hemlibra%20Implementation%20and%20Distribution%20.pdf>
14. Fraticelli L, Freysse J, Promé-Combel E, Agnellet E, Dargaud Y, Chamouard V. Evaluation of the care pathway in the context of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community pharmacies in France: protocol for a cross-sectional study based on the Kirkpatrick model. *JMIR Res Protoc*. 2023;12:e43091.
15. Accompagnement de l'instauration d'un double circuit de dispensation d'emicizumab, en pharmacie de ville et à l'hôpital [Internet]. Disponible sur: <https://mhe.mo.fr/actualites/accompagnement-de-l-instauration-dun-double-circuit-de-dispensation-de-emicizumab-en-pharmacie-de-ville-et-a-l-hopital/>
16. Bhatt N, Boggio L, Simpson ML. Using an educational intervention to assess and improve disease-specific knowledge and health literacy and numeracy in adolescents and young adults with haemophilia A and B. *Haemophilia*. 2021;27(2):229-236.
17. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-e-par-product-information_fr.pdf
18. Hermans C, Noone D, Benson G, et al. Hemophilia treatment in 2021: Choosing the "optimal" treatment using an integrative, patient-oriented approach to shared decision-making between patients and clinicians. *Blood Rev*. 2022;52:100890.
19. Truglio-Londrigan M, Slyer JT, Singleton JK, Worral P. A qualitative systematic review of internal and external influences on shared decision-making in all health care settings. *JBIS Libr Syst Rev*. 2012;10(58):4633-4646.
20. Oka G, Roussel-Robert V, Levivien C, Lopez I, Pieragostini R. Assessment of the clinical perception, quality of life and satisfaction of patients with severe congenital haemophilia A without inhibitor after 1 year of emicizumab therapy. *Haemophilia*. 2023;29(3):709-715.
21. Cassis FRMY, Carneiro JDA, Villaza PR, et al. Importance of literacy for self-reported health-related quality of life: a study of boys with haemophilia in Brazil. *Haemophilia*. 2013;19(6):866-869.
22. Cortesi PA, Rocino A, Preti D, et al. Haemophilia management and treatment: an Italian survey on patients', caregivers' and clinicians' point of view. *Haemophilia*. 2022;28(2):254-263.
23. von Mackensen S, Schleicher C, Heine S, Graf N, Eichler H. Health-related quality of life, treatment satisfaction and adherence outcomes of haemophilia patients living in a German rural region. *Haemostaseologie*. 2020;40(5):631-641.
24. Eberl PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. Efficizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2020;26(1):41-46.
25. Adekunle OA, Olson AW, Schommer JC, Brown LM. Influence of patient-pharmacist relationship on willingness to accept pharmacist-provided services. *J Am Pharm Assoc*. 2023;63(3):760-768.e1.
26. Adekunle OA, Olson AW, Schommer JC, Brown LM. Investigation of predictors influencing patient-pharmacist relationship establishment. *J Am Pharm Assoc*. 2023;63(3):853-862.
27. Cheung YT, Lam PH, Lam TTN, Lam HHW, Li CK. Technology acceptance among patients with hemophilia in Hong Kong and their expectations of a mobile health app to promote self-management: survey study. *JMIR Form Res*. 2021;5(9):e27985.
28. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S. Feasibility and results of a mobile haemophilia outpatient care pilot project. *Haemostaseologie*. 2018;38(3):129-140.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Chamouard V, Freysse J, Dupont G, et al. Evaluation of the care pathway in the context of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community and hospital pharmacies in France: A patient satisfaction survey. *Haemophilia*. 2023;1-9. <https://doi.org/10.1111/hae.14857>

CARNET DE SUIVI
DES PERSONNES CONCERNÉES PAR UNE
MALADIE HÉMORRAGIQUE RARE

Attention : risque hémorragique
Warning bleeding risk

MHEMO
Association française des hémophiles
CRH CRMW CRPP

 **Table des matières**

→ Informations médicales	
▶ Cartes d'urgence	4
▶ Informations médicales vous concernant	5
▶ L'essentiel à dire aux urgences	14
▶ Localisations dangereuses des hématomes	15
→ Historique des injections	16
→ Effets indésirables	70
→ Mes consultations	72
→ Éducation thérapeutique du patient	77
→ Pour en savoir +	
▶ Où se faire soigner ?	78
▶ Où trouver de l'information et du soutien ?	80

 **TO ALL PHYSICIANS
NOT SPECIALIZED IN BLEEDING DISORDERS**

- Go to GUIDELINES IN CASE OF EMERGENCY
p 6 for Haemophilia
p 8 for Willebrand disease
p 10 for Platelet Disorder
p 12 for Inherited Bleeding Disorder

○ HÉMOPHILIE

Informations individuelles sur la maladie / Medical information on the disorder

Type d'hémophilie / Haemophilia type: A (FVIII) B (FIX)

Taux de facteur / Factor clotting activity:

VIII : _____ % IX : _____ %

Inhibiteur / Inhibitor : OUI / YES NON / NO

Si oui : **Inhibiteur persistant** **Inhibiteur disparu**
if yes : Persistent inhibitor Negative inhibitor

Titre actuel : _____ UB/ml **Titre maximum atteint** : _____ UB/ml
Present titre: _____ Maximum titre achieved:

Date de la dernière recherche : _____
Date of the last search:

Hémophilie A mineure : résultat de l'épreuve DDAPV
Mild haemophilia A: result of DDAPV test

Taux de facteur VIII 1 heure après : _____ % **4 heures après** : _____ %
Factor VIII level after 1 hour: _____ After 4 hours:

Médicament habituel de la maladie

(traitement substitutif du déficit en facteur de la coagulation et dose préconisée en UI/kg de poids corporel)

Drugs used for the disease (factor replacement therapy and recommended dose in IU/kg body weight)

Autres informations médicales utiles :

Other useful medical information

6

Carton de suivi des personnes concernées par une maladie hémorragique rare



Informations vous concernant

Remplissez ce formulaire, ou collez ci-contre la photocopie de votre carte d'urgence en page.

Nom / Name : _____

Prénom / First name : _____

Date de naissance / Date of birth : ____/____/____

! Risque HÉMORRAGIQUE, prise en charge prioritaire :
administrer un traitement spécifique en cas d'hémorragie,
d'intervention chirurgicale, ou de geste à risque de saignements.

Personnes à prévenir en priorité / Primary contact

Mme/M. / Mrs/Mr _____ Tél. / Phone: ____/____/____/____

Mme/M. / Mrs/Mr _____ Tél. / Phone: ____/____/____/____

Contacts médicaux / Medical contacts

Centre de traitement / Treatment centre : _____

Tél. / Phone : ____/____/____/____

Spécialiste référent / Usual specialist : _____

Pharmacie hospitalière / Hospital pharmacy : _____

Tél. / Phone : ____/____/____/____

Téléphone médical en cas d'urgence / Emergency Medical number

Jour : ____/____/____/____ **Nuit** : ____/____/____/____
Day Night

+ Plus d'informations sur le site www.mhemo.fr (situation d'urgence)
et www.orpha.net

Carton de suivi des personnes concernées par une maladie hémorragique rare

5



Historique des injections

Pour chaque injection :

- ▶ Indiquez la **date**, l'heure et le **nom de la personne** qui a réalisé l'injection.
- ▶ Précisez le **motif** en cochant la case correspondante
- ▶ Détaillez le motif dans **commentaires** (voir exemples ci-après)
- ▶ Cochez si l'injection a été faite en **intraveineuse (IV)**, en **sous-cutanée (SC)**, et son lieu de réalisation (gauche **G** ou droite **D** + la **partie du corps**)
- ▶ Collez l'**étiquette** du médicament ; ou inscrivez le nom du médicament, le numéro de lot, la date de péremption

Prenez l'exemple suivant : *Julien a 34 ans, il est atteint d'une hémophilie A sévère. Aujourd'hui, il doit avoir une extraction dentaire et son hématalogue lui a recommandé de réaliser une injection préventive de facteur VIII. L'injection faite, il reporte les informations dans son carnet de suivi.*

Date : 26/03/2023 Heure : 9h20 Motif : <input type="checkbox"/> prophylaxie/prévention <input type="checkbox"/> saignement <input checked="" type="checkbox"/> intervention/geste à risque de saignement	Fait par : Moi Commentaires : <small>Voir les cas concrets p.17</small> Extraction dentaire programmée	<input checked="" type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> SC <input checked="" type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input checked="" type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable <input type="checkbox"/> ventre <input type="checkbox"/> cuisse <input type="checkbox"/> bras
--	--	---

Facteur VIII
 05 - 2025
 25312 - 3B

Etiquette(s)

Autres exemples possibles de motifs d'intervention ou de geste à risque de saignement *



On me fait des points de suture

Motif : intervention/geste à risque de saignement



On me fait une infiltration

Motif : intervention/geste à risque de saignement



On me fait une fibroscopie ou une coloscopie ou une biopsie

Motif : intervention/geste à risque de saignement



On me fait une dévitalisation d'une dent

Motif : intervention/geste à risque de saignement

*En cas d'intervention chirurgicale ou de gestes à risque de saignement, un protocole vous sera proposé par votre centre de suivi spécialisé.

Date : Heure : Motif : <input type="checkbox"/> prophylaxie/prévention <input type="checkbox"/> saignement <input type="checkbox"/> intervention/geste à risque de saignement	Fait par : Commentaires : <small>Voir les cas concrets p. 17</small>	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable <input type="checkbox"/> ventre <input type="checkbox"/> cuisse <input type="checkbox"/> bras
Date : Heure : Motif : <input type="checkbox"/> prophylaxie/prévention <input type="checkbox"/> saignement <input type="checkbox"/> intervention/geste à risque de saignement	Fait par : Commentaires :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable <input type="checkbox"/> ventre <input type="checkbox"/> cuisse <input type="checkbox"/> bras
Date : Heure : Motif : <input type="checkbox"/> prophylaxie/prévention <input type="checkbox"/> saignement <input type="checkbox"/> intervention/geste à risque de saignement	Fait par : Commentaires :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable <input type="checkbox"/> ventre <input type="checkbox"/> cuisse <input type="checkbox"/> bras
Date : Heure : Motif : <input type="checkbox"/> prophylaxie/prévention <input type="checkbox"/> saignement <input type="checkbox"/> intervention/geste à risque de saignement	Fait par : Commentaires :	<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable <input type="checkbox"/> ventre <input type="checkbox"/> cuisse <input type="checkbox"/> bras

Etiquette(s)



Mes consultations

Notez ce que vous souhaiteriez aborder lors de votre prochaine consultation et les informations reçues que vous souhaiteriez conserver.

Exemples de thématiques pouvant être abordées en consultation

- ▶ Le traitement actuel (comment cela se passe : facilité, difficulté, succès).
- ▶ Les nouvelles thérapeutiques, le choix d'un nouveau traitement.
- ▶ La perception et le nombre de saignements.
- ▶ L'évolution de la concentration du facteur de coagulation dans mon organisme en fonction du temps (ma pharmacocinétique).
- ▶ Les incidents importants survenus depuis la dernière consultation.
- ▶ Des constats physiques sur mon corps.
- ▶ La douleur articulaire.
- ▶ Les moyens que je peux utiliser pour soulager mes douleurs (en dehors des traitements antalgiques).
- ▶ La situation au travail, à l'école, à la crèche, avec la nourrice.
- ▶ Mon orientation professionnelle.
- ▶ La famille et vivre avec une maladie hémorragique.
- ▶ Les questions que je me pose à l'approche de l'adolescence et de la puberté, si je suis une fille ou un garçon, ou en général.
- ▶ La transmission dans un projet de famille.
- ▶ L'activité physique que je souhaite faire.
- ▶ La pratique du sport à l'école, dans un club ou en vue d'une compétition.
- ▶ Les voyages.
- ▶ Ma participation à une séance d'éducation thérapeutique.
- ▶ Les ressources que j'ai pu développer : ce que j'ai appris ces derniers mois.
- ▶ Ce que je ne comprends pas, ce qu'il me reste à apprendre.
- ▶ Les ressources de l'AFH : remise du bulletin d'adhésion de l'AFH, brochures, site internet, événements à venir dans ma région...
- ▶ Les ressources trouvées sur internet dont je souhaiterais discuter.
- ▶ Les échanges entre pairs : comment peuvent-ils m'aider ?
- ▶ Rencontrer un Patient ou Parent Ressource de l'AFH.
- ▶ Un lien à faire avec un autre soignant.

Si survenue d'un effet indésirable lors de la prise d'un traitement, précisez les éléments suivants :

- ▶ Nom du traitement :
- ▶ Numéro de lot :
- ▶ Date et heure de la prise du traitement qui a déclenché cet effet :
date : / / et heure : h
- ▶ Date de début de l'effet indésirable : / /
- ▶ Date de fin de l'effet indésirable : / /
- ▶ Description du (ou des) effet(s) ressenti(s) :

- ▶ Conséquences (pas d'action, consultation médicale, hospitalisation, etc.) :

En cas d'effet indésirable, pensez à en informer immédiatement votre médecin.

- ▶ Vous pouvez également participer à l'amélioration de la qualité et de la sécurité du système de santé en le signalant sur le site internet : signalement-sante.gouv.fr
- ▶ Vous pouvez également télécharger une brochure qui vous guide pas à pas dans cette démarche en allant sur le site de l'AFH : www.afh.asso.fr > **déclarer un effet indésirable**



4 Mes douleurs articulaires augmentent depuis 2/3 mois :
→ Je note toutes les informations dans « douleurs articulaires chroniques » page 100

Période	Articulation concernée	Traitement pris habituellement pour soulager la douleur	Soulagement après traitement
Depuis le 20/12/19	Genoux <input type="checkbox"/> droite <input checked="" type="checkbox"/> gauche	Nom du médicament, dose et fréquence de prise <i>Paracétamol 1 g / 2 fois par jour</i>	

ATTENTION c'est un exemple

5 Mes règles sont très abondantes, plus qu'habituellement :
→ J'évalue l'abondance de mes règles en suivant les conseils en bas des pages 96-97 et je complète le tableau « Femmes » pages 90-91
→ Je note les traitements que je prends
→ Je n'hésite pas à contacter le centre qui me suit si je suis inquiète

Date de période	Évaluation	Traitement hormonal	Stilet hormonal	Aide transfusante	Fer	Traitement de votre maladie	Transfusion
Mars 2020		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Nom : _____ Nb de jours : _____ Tolérance :	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Je fais transfusion <input type="checkbox"/> je ne fais pas transfusion <input type="checkbox"/> je fais transfusion plus fréquemment <input type="checkbox"/> je fais transfusion moins fréquemment Tolérance :	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non

Cette liste de situations n'étant pas exhaustive, votre cas n'est peut-être pas décrit. Afin d'améliorer la gestion de votre maladie, pensez à noter régulièrement dans votre carnet, entre 2 consultations, tout ce qui est en rapport avec votre pathologie et à rester en lien avec votre centre.
Vous pouvez également retrouver ce guide sur le site de l'AFH : www.afh.asso.fr et sur le site MHEMO : mheмо.fr rubrique, « Parcours patient /carnet de suivi »

Si vous avez des remarques à faire sur ce carnet, adressez-les à ghe.mheмо@chu-lyon.fr

GUIDE D'UTILISATION
du CARNET DE SUIVI
des personnes concernées par une maladie hémorragique rare

POURQUOI CE NOUVEAU CARNET ?

Ce nouveau carnet est désormais plus visuel et devient universel parce qu'il s'étend au suivi de toutes les personnes concernées par une maladie hémorragique (hémophilie, Willebrand, pathologies plaquettaires, autres déficits hémorragiques rares).
Il a été réalisé grâce à la collaboration de patients et de professionnels de santé.

COMMENT DÉMARRER ?

→ Découvrez les différents chapitres et informations du carnet de suivi
→ **page 3 - Table des matières** Complétez les informations vous concernant **page 5**, ou collez la photocopie de votre carte d'urgence **page 4**

COMMENT L'UTILISER AU QUOTIDIEN ?

Quelques exemples :
1 Je dois me faire des injections préventives (prophylaxie) de facteur VIII, 2 fois par semaine :
→ Je note toutes les informations dans « Historique des injections préventives (prophylaxie) » page 45

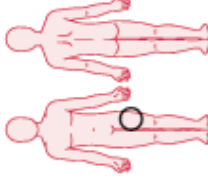

Date : 24/02/20	<input checked="" type="checkbox"/> AV <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable <input type="checkbox"/> SC <input type="checkbox"/> G <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> ventre <input type="checkbox"/> cuisse <input type="checkbox"/> bras
Heure : 8 h 00	Commentaires
Qui ? : MDC	Facteur VIII 05 = 2021 25312 = 3B Type injection à domicile réalisée par moi-même

2

J'ai un hématome :

Attention ce n'est qu'un exemple, à remplir de la même manière pour tout autre saignement

- Si je le juge nécessaire : je fais moi-même l'injection, ou j'appelle mon infirmier(ère) ; et/ou je contacte le centre qui me suit
- Je complète le tableau dans « Saignements » page 20
(Certaines informations ne pourront être remplies qu'à la fin de votre événement hémorragique, n'hésitez pas à le compléter en plusieurs fois)

Date du saignement : le 10 / 02 / 20 à 10 h 30 Nombre de jours d'absence : 2 <small>accident ou professionnel</small>	
Nature du saignement <input type="checkbox"/> Sans cause apparente <input checked="" type="checkbox"/> Traumatique (choc)	Où ? Entourez le lieu du saignement sur le bonhomme 
Passage aux urgences <input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON	Traitements antidouleurs <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, lequel (lequel(s)) : <u>Paracétamol</u> Dose : _____ Ig : _____ Fréquence : _____ Durée : <u>6 heures</u> <u>3 jours</u>
Douleur lors du saignement Entourez le visage qui correspond à votre ressenti 	Type (cochez si c'est) : <input checked="" type="checkbox"/> Musculaire (hématome) <input type="checkbox"/> Articulaire (hémarthrose) <input type="checkbox"/> ORL (nez, genoues...) <input type="checkbox"/> Autre : _____ <input type="checkbox"/> Digestif <input type="checkbox"/> Je ne suis pas sûr(e) <input type="checkbox"/> Gynécologique
Injection(s) <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui, reportez vos injections sur la page de droite Transfusion plaquettaire <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Autres traitements anti-saignements <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Entourez le nom du médicament pris : Acide tranexamique : Exacyl® Spot® Desmopressine : Octim® Milinir® Autre : <u>glace puis arglite en cataplasme</u> Dose : _____ Fréquence : _____ Durée : _____	ATTENTION ceci n'est qu'un exemple



Pour chaque injection, je complète aussi la page 21

Date : 10 / 02 / 20	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable Commentaires : <u>antidouleur douleur après injection</u>
Heure : 10 h 50	
Qui ? : MOC	

3

J'ai une extraction dentaire prévue :

- Je contacte le centre qui me suit afin d'établir un protocole de soins
- Je note toutes les informations dans « Interventions, gestes à risque de saignements » page 78 :

Date : le 10 / 10 / 20 Lieu : <u>CHU</u> <small>(hôpital, cabinet...) accident ou professionnel</small> Nbre de jours d'absence : 2	
Passage aux urgences : <input type="checkbox"/> OUI <input checked="" type="checkbox"/> NON Protocole rédigé par votre centre de suivi spécialisé : <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Type Chirurgie Précisez le type de chirurgie : <input type="checkbox"/> Orthopédique : _____ <input type="checkbox"/> Gynécologique : _____ <input type="checkbox"/> ORL : _____ <input type="checkbox"/> Urologique : _____ <input type="checkbox"/> Digestif : _____ <input type="checkbox"/> Autre : _____	Gestes invasifs <input type="checkbox"/> Endoscopie (fibroscopie, coloscopie) <input type="checkbox"/> Infiltration dans une articulation <input type="checkbox"/> Points de suture Soins dentaires <input type="checkbox"/> Soins <input type="checkbox"/> étirage <input type="checkbox"/> Extraction <input type="checkbox"/> Autre : _____ Autres, précisez : _____
Nom des traitements substitutifs Facteur VIII _____ _____ _____	Autres traitements anti-saignements : <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Entourez le nom du médicament pris : Acide tranexamique : Exacyl® Spot® Desmopressine : Octim®, Milinir® Autre : <u>PAV de bouche</u> Dose : <u>1 g</u> Fréquence : <u>3 fois par j</u> Durée : <u>5 jours</u>
Date de début des traitements : 10 / 10 / 20	ATTENTION ceci n'est qu'un exemple
Date de fin des traitements : 10 / 10 / 20	
Nbre de journées de traitement : 2	
Qté injectée en unités : 1 000 UI	
ou en mg : _____	



Pour chaque injection, je complète aussi la page 79

Date : 10 / 10 / 20	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable Commentaires : Facteur VIII 02 - 202 L 3 000 UI 29311 - 3B
Heure : 8 h 30	
Qui ? : MOC	
Date : 10 / 10 / 20	<input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> main <input type="checkbox"/> pied <input type="checkbox"/> pli coude <input type="checkbox"/> chambre implantable Commentaires : Facteur VIII 03 - 202 L 3 000 UI 34212 - 3B
Heure : 10 h 30	
Qui ? : MOC	

ANNEXE 8 : Documents relatifs au projet d'accueil personnalisé (PAI)

Projet d'accueil individualisé (PAI)

Article D. 351-9 du Code de l'éducation - Circulaire

Le PAI permet aux enfants et adolescents qui présentent des troubles de la santé (physiques ou psychiques) évoluant sur une période longue, de manière continue ou discontinue, d'être accueillis en collectivité scolaire, périscolaire et autres accueils collectifs de mineurs. Il est élaboré avec les responsables légaux, à leur demande, par les équipes de santé de la structure concernée et le directeur d'école, le chef d'établissement ou le directeur de l'établissement, de la structure ou du service d'accueil d'enfants de moins de 6 ans, garants de la mise en œuvre de la lisibilité et de la communication des procédures.

PARTIE 1 – RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

	Élève	
	Nom / Prénom :	
	Date de naissance :	
	Adresse :	Etablissement scolaire :

Responsables légaux ou élève majeur :

Lien de parenté	Nom et prénom	Domicile	@ e-mail	N° Téléphone	Signature

Je demande que ce document soit porté à la connaissance des personnels en charge de mon enfant, y compris ceux chargés de la restauration et du temps périscolaire et à ces personnels de pratiquer les gestes et d'administrer les traitements qui y sont prévus.

	PAI 1 ^{ère} demande	Modifications éventuelles				
Date						
Classe						

Vérification annuelle des éléments du PAI fournis par la famille :
fiche « Conduite à tenir » actualisée, ordonnance récente, médicaments et matériel si besoin

Date					
Classe					

Les responsables légaux s'engagent à fournir le matériel et les médicaments prévus et à informer le directeur d'école, le chef d'établissement ou le directeur de la structure, le médecin et l'infirmier de l'éducation nationale en cas de changement de prescription médicale. Le PAI est rédigé dans le cadre du partage d'informations nécessaires à sa mise en place.

Seuls l'élève majeur ou les responsables légaux peuvent révéler des informations couvertes par le secret médical.

Établissement scolaire et hors de l'établissement scolaire :

Référents	Nom	Adresse administrative	Signature et date	Exemplaire reçu le :
Chef d'établissement				
Directeur d'école				
Directeur d'établissement				
Enseignant de la classe Professeur principal Encadrant de la structure				
Médecin éducation nationale ou PMI ou collectivité d'accueil				
Infirmier éducation nationale ou PMI ou collectivité d'accueil				

Partenaires :

Référents	Nom	Adresse administrative	Signature et date	Exemplaire reçu le :
Médecins traitants, services hospitaliers				
Représentant du service de restauration				
Responsable des autres temps périscolaires				
Autres :				

Nom de l'élève : _____

PARTIE 2 – AMÉNAGEMENTS ET ADAPTATIONS

PARTIE MEDECIN DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE PMI OU DE LA STRUCTURE ou à préciser :

I. Conséquences de la maladie ou affection, essentielles et utiles pour la compréhension

II. Aménagements du temps de présence dans l'établissement

- Temps partiel : temps de présence évolutif et de prise en charge, horaires décalés (joindre l'emploi du temps adapté)
- Temps de repos
- Dispense partielle ou totale d'activité (EPS, activités manuelles, en lien avec des aliments, des animaux, etc.)

Préciser :

Joindre le certificat d'invalidité d'EPS

III. Aménagement de l'environnement (selon le contexte)

- Autorisation de sortie de classe (toilettes, boissons, infirmerie, vie scolaire, etc.)
- Place dans la classe
- Mobilier et matériel spécifique (double jeu de livres, livre numérique, siège ergonomique, informatique, casier, robot)
- Toilettes et hygiène (accès, toilettes spécifiques, aménagements matériels, changes, douche, aide humaine, etc.)
- Récréation et intercourts (précautions vis-à-vis du froid, soleil, jeux, bousculades, etc.)
- Accessibilité aux locaux
- Environnement visuel, sonore, autre

Préciser :

IV. Aménagements à l'extérieur de l'établissement.

Le PAI doit suivre l'enfant sur ses différents lieux de vie collectifs.

- Déplacements scolaires (stade, restauration scolaire, etc.)
- Déplacements pour examens
- Sorties sans nuitée
- Sortie avec nuitée (classes transplantées, voyages scolaires, séjours, etc.)

Préciser si nécessité de fournir un traitement quotidien matin-soir et/ou mesures particulières et joindre une ordonnance claire et précise avec les médicaments avant le départ :

V. Restauration

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Régime spécifique garanti par le distributeur de la restauration collective <input type="checkbox"/> Éviction des allergènes dans le régime habituel pratiquée : <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Par le service responsable de la restauration <input type="checkbox"/> Par l'élève lui-même (affichage INCO) <input type="checkbox"/> Éviction demandée par la famille après lecture préalable du menu et éventuel plat de substitution <input type="checkbox"/> Panier repas fourni par la famille (gestion selon la réglementation en vigueur) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Goûter et/ou collations fournis par la Famille <input type="checkbox"/> Boissons <input type="checkbox"/> Suppléments alimentaires <input type="checkbox"/> Priorité de passage ou horaire particulier <input type="checkbox"/> Nécessité d'aide humaine ou d'aménagement particulier pour l'installation
--	--

Préciser :

Nom de l'élève :

© Ministère de l'Éducation nationale, de la Jeunesse et des Sports – [Lien pour la circulaire](#)
© Direction générale de l'enseignement scolaire-MCT – [Lien Eduscol pour les fiches PAI](#)

Page 3 / 5 ou 6

VI. Soins

Traitement quotidien sur le temps de présence dans l'établissement (cf. ordonnance jointe) : oui non

Traitement médicamenteux :

- Nom (commercial/générique) :
- Posologie :
- Mode de prise :
- Horaire de prise :

Surveillances particulières : oui non

- Préciser qui fait la surveillance, horaires, recueil des données... :

Intervention de professionnels de santé sur le temps de présence dans l'établissement oui non

- Préciser :

Protocole joint oui non

Éléments confidentiels sous pli cacheté à transmettre aux équipes de secours ou au médecin : oui non

- Préciser :

Fiche « Conduite à tenir en cas d'urgence » jointe (cf page 5)

Autres soins :

Trousse d'urgence :

- Existence d'une trousse d'urgence : oui non

- Contenu de la trousse d'urgence :

- PAI obligatoirement Ordonnance Traitements Pli confidentiel à l'attention des secours

- Lieu de stockage de la trousse d'urgence de l'enfant dans l'établissement à préciser :

- Élève autorisé à avoir le traitement d'urgence sur lui avec la fiche « Conduite à tenir en cas d'urgence » : oui non

- Autre trousse d'urgence dans l'établissement : oui non

Préciser :

VII. Adaptations pédagogiques, des évaluations et des épreuves aux examens

Besoins particuliers	Précisions Mesures à prendre (préciser les disciplines si besoin)
<input type="checkbox"/> Aide durant la classe (attention particulière, support d'apprentissage, tutorat, écriture, etc.)	
<input type="checkbox"/> Transmission des cours et des devoirs (reproduction des cours, clés USB, espace numérique de l'établissement, classe inversée, etc.)	
<input type="checkbox"/> Transmission et/ou aménagements des évaluations et contrôles	
<input type="checkbox"/> Proposition d'aménagements des épreuves aux examens, à la demande des responsables légaux	
<input type="checkbox"/> Temps périscolaire (spécificités liées autype d'activités, etc.)	
<input type="checkbox"/> APADHE <input type="checkbox"/> Cned en scolarité partagée <input type="checkbox"/> Autres dispositions de soutien ou de continuité scolaire : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

Nom de l'élève :

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025 / 2026

Nom : JANIN

Prénom : Anne-Solène

Titre de la thèse : Emicizumab, un nouveau traitement de l'hémophilie A : modalités de délivrance et conseils à l'officine

Mots-clés :

Maladie rare, Hémophilie, Emicizumab, Hemophar, Conseil

Résumé : L'hémophilie A est une maladie hémorragique constitutionnelle due à un déficit partiel ou total du facteur VIII de la coagulation. Jusqu'à récemment, le seul moyen de traitement était l'administration intra-veineuse de concentrés de FVIII plusieurs fois par semaine. Le principal risque de ce traitement est le développement d'anticorps anti FVIII.

Depuis 2018, un nouveau traitement prophylactique a été mis sur le marché pour les patients hémophiles A sévères avec ou sans inhibiteurs : l'emicizumab (Hemlibra®). Il s'agit d'un anticorps monoclonal mimant l'action du facteur VIII dans la cascade de la coagulation. Il présente plusieurs avantages pour les patients notamment l'injection sous cutanée préservant le capital veineux, la diminution du rythme d'administration et une meilleure protection contre les saignements de part sa demi-vie plus longue.

Afin de limiter les contraintes organisationnelles et de favoriser l'accessibilité au traitement pour les patients, l'emicizumab a obtenu la mise en place d'un double circuit de distribution en pharmacie de ville et en pharmacie hospitalière. Il est le premier traitement pour l'hémophilie disponible en officine, jusqu'à présent il était à dispensation exclusive en PUI. Le rôle du pharmacien d'officine devient alors essentiel dans la prise en charge des patients hémophiles A et de leur suivi. Pour optimiser leur rôle et leur connaissance, le Centre de Référence de l'hémophilie et un sous-groupe de la société française de pharmacie clinique PERMEDES ont mis à disposition des officinaux une formation sous forme de e-learning HEMOPHARPLUS.

Le but de ce travail est de répertorier les différentes étapes recommandées voire nécessaires à la mise en place de la dispensation de l'emicizumab au niveau officinal. Il est aussi d'étudier les retours sur le dispositif auprès des patients et des pharmaciens et d'aborder les différents points de conseil que peut apporter le pharmacien comme acteur de proximité dans la prise en charge des patients hémophiles.

Membres du jury :

Président : DUPONT-PRADO Annabelle (Professeur des Universités – Praticien Hospitalier)

Assesseur : AYED Eiya (Maitre de conférences associé)

Membre extérieur : GLADIEUX Nicolas (Pharmacien d'officine)