

Hémophilie sévère :  
11 questions-réponses  
sur la prophylaxie



Association française  
des hémophiles

Ce document a pour objectif de répondre à un certain nombre de questions que vous vous posez au sujet de la prévention des saignements lors d'une hémophilie sévère : comment faire ? à partir de quel âge ? pendant combien de temps ? pour quels bénéfices ?...

Il vous apportera ainsi un certain nombre d'informations, votre médecin étant bien sûr toujours votre interlocuteur privilégié pour d'une part approfondir avec vous les notions présentées ici et, d'autre part, répondre à toutes les éventuelles autres questions que vous vous posez.

Le laboratoire Baxter et l'Association Française des Hémophiles remercient chaleureusement le Dr Christine Biron-Andréani pour l'écriture de cette brochure.

Comité de relecture AFH : Norbert Ferré (Président),  
Marion Elber (Responsable de la communication)

## Sommaire

1. **Qu'est-ce que l'hémophilie ?**
2. **Quels sont les principaux symptômes de l'hémophilie ?**
3. **Quel traitement pour les saignements chez le patient hémophile ?**
4. **Comment prévenir les saignements et plus particulièrement les hémarthroses ?**
5. **Quels sont les bénéfices de la prophylaxie primaire initiée chez le jeune enfant ?**
6. **La poursuite de la prophylaxie est-elle recommandée au-delà de l'enfance ?**
7. **L'arrêt de la prophylaxie chez le jeune adulte est-il possible ?**
8. **Quels sont les enjeux d'une bonne observance ?**
9. **Comment obtenir une meilleure observance ?**
10. **La poursuite de la prophylaxie est-elle recommandée chez l'adulte ?**
11. **Y a-t-il un intérêt à instaurer ou reprendre une prophylaxie secondaire chez l'adulte ?**

## 1. Qu'est-ce que l'hémophilie ?

L'hémophilie est une maladie du sang, héréditaire, due à l'absence ou à un déficit d'un facteur de la coagulation. Dans le cas de l'hémophilie A, le facteur manquant est le facteur VIII ou FVIII, dans le cas de l'hémophilie B, le facteur déficitaire est le facteur IX ou FIX.

## 2. Quels sont les principaux symptômes de l'hémophilie ?

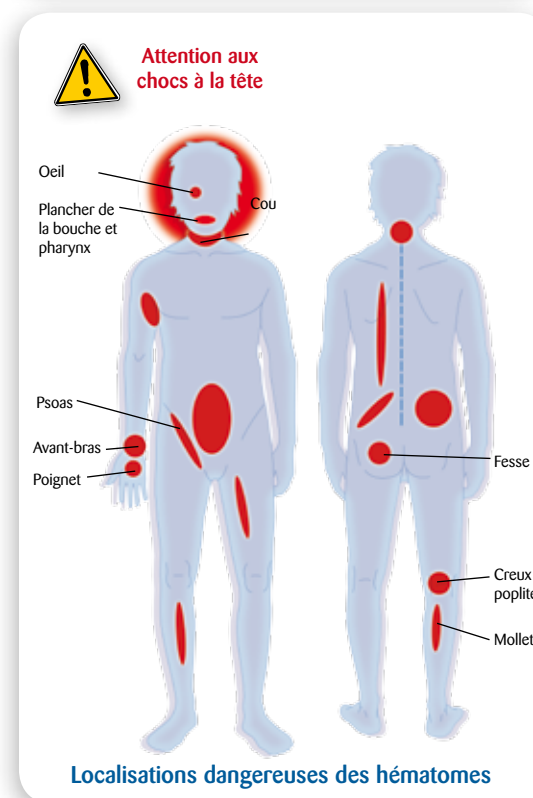
Des saignements, spontanés ou consécutifs à des traumatismes, peuvent se produire à différents niveaux : saignements intra-articulaire, intra-musculaire, interne, externe... Lors de saignements au niveau des muscles, les hématomes peuvent entraîner des compressions de nerfs ou de vaisseaux à l'intérieur des muscles. Chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère, les saignements articulaires, ou hémarthroses, qui surviennent principalement au niveau des articulations porteuses (genoux, chevilles et hanches), sont responsables de douleurs et peuvent aboutir à une destruction de l'articulation et, par conséquent, à un handicap sévère.

## 3. Quel traitement pour les saignements chez le patient hémophile ?

Afin de palier le déficit en facteur, on utilise un traitement substitutif qui a pour but d'apporter le facteur manquant dans l'organisme, on parle de facteur anti-hémophilique (FAH). L'arrivée des concentrés en facteurs anti-hémophiliques, d'abord plasmatiques puis recombinants (c'est-à-dire fabriqués par génie génétique, technique de biologie moléculaire), a bouleversé la prise en charge des personnes hémophiles. Ainsi, le facteur de coagulation déficitaire est injecté aux patients. **Lorsque l'objectif est de traiter et d'arrêter un saignement apparu spontanément ou de manière traumatique, le traitement est dit à la demande.** Ce type de traitement n'a pas prouvé sa capacité à éviter l'apparition de lésions articulaires, même lorsque des doses relativement élevées sont utilisées<sup>(1,2)</sup>.



Schéma de formation d'un hématome



Localisations dangereuses des hématomes

## 4. Comment prévenir les saignements et plus particulièrement les hémarthroses ?

La prévention des hémarthroses chez les hémophilies sévères peut se faire grâce à une approche thérapeutique appelée, la prophylaxie. Elle consiste en l'administration régulière du facteur de coagulation manquant pour prévenir l'apparition de saignements. Ces injections répétées nécessitent un capital veineux d'accès facile et de bonne qualité. Si tel n'est pas le cas, une chambre à cathéter implantable (dispositif d'accès veineux de longue durée, placé directement sous la peau) peut être utilisée.

### Ethymologie de « prophylaxie »

prophulaten (grec) : être en garde, veiller à la défense de et

prophulax : sentinelle d'avant poste

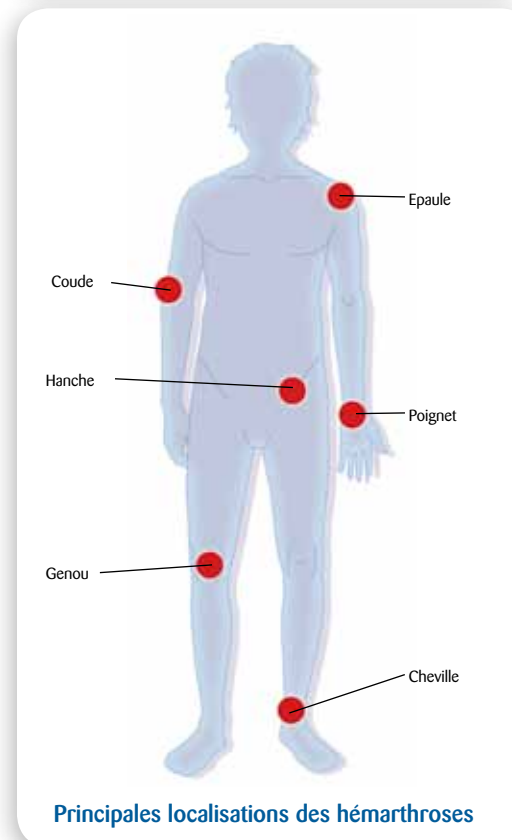
Cette approche thérapeutique est déjà ancienne : au début des années 1970, les médecins suédois avaient montré qu'il était possible de prévenir les lésions articulaires en injectant systématiquement et régulièrement des facteurs anti-hémophiliques dès la petite enfance<sup>(3-6)</sup>. En maintenant des taux résiduels de facteur VIII ou IX dans le sang par des injections régulières, l'hémophile sévère devient en quelque sorte hémophile modéré, situation où les hémarthroses spontanées sont rares<sup>(7, 8)</sup>. Le traitement prophylactique s'est, depuis, largement répandu hors de Suède et tend à devenir le traitement de référence chez le jeune hémophile<sup>(9,10)</sup>.

Il existe deux types de prophylaxie :

- **La prophylaxie « primaire »**, débutée chez le jeune enfant avant l'âge de 2 ans, et avant toute hémarthrose ou après la première hémarthrose<sup>(11)</sup>.
- **La prophylaxie « secondaire »**, qui peut être mise en place plus tardivement que la prophylaxie primaire, le plus souvent après l'âge de 2 ans et après l'apparition d'hémarthroses répétées. Prescrite après un saignement important, elle a pour but de stopper l'évolution des lésions articulaires.



Schéma de formation d'une hémarthrose



Principales localisations des hémarthroses

## 5. Quels sont les bénéfices de la prophylaxie primaire initiée chez le jeune enfant ?

### • Prévention des lésions articulaires

**Chez l'enfant, l'efficacité de la prophylaxie primaire pour éviter les lésions articulaires est bien démontrée.** Ainsi, dans une étude américaine menée chez des enfants âgés de moins de 30 mois et suivis jusqu'à l'âge de 6 ans, la prophylaxie a fait diminuer d'environ 8 fois la fréquence des saignements intra-articulaires par comparaison avec le traitement à la demande. À l'âge de 6 ans, plus de 9 enfants sur 10 ayant bénéficié de la prophylaxie avaient des articulations normales à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)<sup>(12)</sup>.

Il existe donc des arguments solides en faveur d'un début précoce de la prophylaxie.

### • Au-delà de la prévention des lésions articulaires

**Quelques études préliminaires suggèrent que la prophylaxie primaire pourrait réduire le risque d'inhibiteur**<sup>(13-16)</sup>. Pour rappel, les inhibiteurs détruisent les facteurs de coagulation perfusés et le traitement substitutif (qui apporte le facteur manquant) devient inefficace ou partiellement efficace. Un inhibiteur constitue une complication grave de l'hémophilie et modifie considérablement la prise en charge de la maladie.

Enfin, **la prophylaxie améliore la qualité de vie des personnes hémophiles et favorise l'intégration et la réussite scolaire.** Elle permet la pratique de l'activité physique et un meilleur développement de la masse musculaire ce qui exerce, en soi, un effet protecteur contre les lésions articulaires<sup>(17-19)</sup>.

Le principe de la prophylaxie primaire est donc acquis et reconnu.

Certains organismes nationaux et internationaux comme la National Haemophilia Foundation (NHF), la World Federation of Hemophilia (WFH) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en ont recommandé la généralisation dès les années 1990.



## 6. La poursuite de la prophylaxie est-elle recommandée au-delà de l'enfance ?

Aujourd'hui, **l'enfant hémophile qui a bénéficié d'une prophylaxie aborde l'adolescence avec des articulations intactes ou peu atteintes.** Le capital veineux doit avoir été protégé pour continuer les injections et faciliter l'observance. La croissance n'est toutefois pas terminée à cet âge et la fréquence des accidents hémorragiques est élevée durant l'adolescence. **En conséquence, il est recommandé de poursuivre la prévention des saignements intra-articulaires au cours de cette période de l'existence.** L'United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization dit ainsi qu'il faut encourager les adolescents hémophiles sévères à continuer une prophylaxie régulière au moins jusqu'à ce que la croissance soit terminée<sup>(20)</sup>.

En pratique, selon une étude réalisée en France en 2006, environ 4 enfants sur 5 chez les plus de 11 ans et 3 sur 4 chez les 15-18 ans sont sous prophylaxie<sup>(21)</sup>. En Hollande, cette approche thérapeutique est privilégiée dans toutes les tranches d'âge et environ 9 hémophiles sur 10 sont sous prophylaxie chez les moins de 25 ans et 1 sur 2 au-delà de cet âge<sup>(22)</sup>.



## 7. L'arrêt de la prophylaxie chez le jeune adulte est-il possible ?

Il n'existe malheureusement pas de grande étude sur l'intérêt de la poursuite de la prophylaxie précoce chez l'adulte jeune.

Une étude franco-hollandaise a comparé la fréquence des lésions articulaires chez des jeunes adultes (22 ans) ayant été traités soit par une prophylaxie, soit par un traitement à la demande débuté dans l'enfance. Les résultats de l'étude ont montré que, dans le groupe qui avait bénéficié de la prophylaxie :

- les hémophiles sans hémarthrose étaient trois fois plus nombreux par rapport au groupe d'hémophiles en traitement à la demande,
- la proportion d'hémophiles sans lésions articulaires était plus importante,
- et, lorsque les lésions articulaires étaient présentes, celles-ci étaient moins sévères<sup>(23)</sup>.

**Les conséquences de l'arrêt de la prophylaxie chez le jeune adulte restent mal connues.** On sait que chez certains, son arrêt peut entraîner des saignements et, par conséquent nécessite une reprise du traitement<sup>(26)</sup>. Ainsi, une grande enquête européenne a montré qu'un quart environ des patients qui avaient arrêté la prophylaxie a dû la reprendre et qu'un sur cinq de ceux qui avaient diminué leurs doses a dû les ré-augmenter<sup>(20)</sup>.

Les résultats des rares études sur ce sujet laissent supposer qu'il serait possible d'arrêter définitivement la prophylaxie primaire chez certains adultes jeunes à la condition d'identifier préalablement leur profil (ou risque) hémorragique. Par ailleurs, les quantités de facteurs de coagulation devant être administrées chez l'adulte et chez l'enfant ne sont certainement pas comparables. Le maintien du même taux de facteur VIII nécessite moitié moins d'UI de facteur VIII/kg/semaine entre 10 à 65 ans que chez les hémophiles de 1 à 6 ans<sup>(24)</sup>.

## 8. Quels sont les enjeux d'une bonne observance ?

**L'observance thérapeutique peut être définie comme un ensemble de comportements qui englobe le fait de suivre le traitement prescrit par le médecin et les recommandations qui accompagnent cette prescription.**

**Le non respect des prescriptions et avis médicaux réduit l'efficacité de la prophylaxie, ce qui a un impact sur la santé de la personne,** et augmente les coûts pour le système de soins de santé. Les experts britanniques jugent que la prévention des saignements devrait être poursuivie durant l'adolescence<sup>(20)</sup>. Malheureusement, cette recommandation se heurte bien souvent à une baisse de l'observance. Cette période de l'existence, avec ses transformations physiques et psychologiques, rend plus difficile la discipline individuelle exigée par la prophylaxie. Les conséquences de ce manque de rigueur sont d'autant plus importantes qu'une place grandissante est laissée à l'autogestion du traitement.

## 9. Comment obtenir une meilleure observance ?

Certains facteurs pourraient améliorer l'observance. Il a été montré, chez de jeunes hémophiles européens, que l'adhésion au traitement prophylactique était d'autant meilleure qu'ils avaient passé du temps dans une structure médicale spécialisée et que la qualité de la relation avec le médecin et l'infirmier était bonne. **Les patients interrogés souhaitaient des produits aisément reconstituables, un stockage facilité, une information correcte en termes de sécurité, des traitements améliorés avec une plus longue durée d'action ou un mode d'administration facilité.** L'utilisation d'un carnet de suivi électronique et de l'Internet a été également cité comme facteur pouvant favoriser l'adhésion<sup>(25)</sup>.

## 10. La poursuite de la prophylaxie est-elle recommandée chez l'adulte ?

Si l'intérêt de la poursuite de la prophylaxie initiée dans l'enfance, aussi longtemps que la croissance n'est pas achevée, est bien démontré, l'intérêt de son maintien ensuite chez le jeune adulte est moins bien établi car il n'existe pas, à ce jour, de larges études. Cependant, le risque de saignements traumatiques et la sévérité de l'hémophilie sont identiques chez l'enfant et l'adulte, et l'impact des saignements articulaires ne semble pas diminuer avec le temps.

**Des organismes internationaux comme le NHF\*, la WFH\* et l'OMS\* recommandent la poursuite de la prophylaxie à l'âge adulte sur la base des arguments suivants :**

- le risque de saignement traumatique persiste,
- la sévérité biologique de l'hémophilie est identique chez l'enfant et l'adulte,
- la prophylaxie est bénéfique quel que soit l'âge.



## 11. Y a-t-il un intérêt à instaurer ou reprendre une prophylaxie secondaire chez l'adulte ?

Chez l'adulte, la prophylaxie secondaire, c'est-à-dire initiée tardivement après plusieurs saignements articulaires, est habituellement réservée à des circonstances particulières ou une augmentation inexplicquée de la fréquence des saignements. Elle peut être réalisée sur une durée plus ou moins longue. Les personnes atteintes de lésions articulaires et de saignements avec un retentissement psycho-socio-professionnel devraient en bénéficier, notamment parce qu'une longue période sans saignement permet une kinésithérapie plus intensive, améliore la mobilité, la musculature et la qualité de vie<sup>(27)</sup>. La prophylaxie secondaire initiale pourrait nécessiter de fortes doses mais, passé un certain délai, des doses moindres ou moins fréquentes suffiraient à prévenir les hémarthroses.

Les bénéfices de la prophylaxie secondaire ont été démontrés par des études scientifiques. Plusieurs de celles-ci ont ainsi montré que **la mise en place d'une prophylaxie secondaire permet une réduction significative des saignements et une amélioration globale de l'état de santé et de la qualité de vie**<sup>(28)</sup>.

Il demeure cependant que les données disponibles ne prouvent pas que la prévention secondaire initiée après l'enfance, soit en mesure de stopper l'évolution des lésions articulaires, à l'exception des adolescents<sup>(29)</sup>.

L'intérêt de la prophylaxie secondaire tardive initiée chez l'adulte paraît donc limité à la réduction des saignements et à une amélioration de la qualité de vie.

\* NHF : National Haemophilia Foundation  
WFH : World Federation of Hemophilia  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

## Conclusion

La prophylaxie initiée précocement permet à un grand nombre d'adolescents et de jeunes adultes de vivre avec peu ou pas de dommages articulaires. Il semble que plus la prophylaxie est précoce, plus le bénéfice est important en termes de prévention des saignements et de progression des lésions articulaires. Grâce à la généralisation de cette approche thérapeutique, l'enfant hémophile peut arriver à l'adolescence avec des articulations intactes ou peu atteintes. La plupart des spécialistes pensent que la prophylaxie devrait être poursuivie lors de l'adolescence de façon à préserver ce bénéfice. L'adolescence est toutefois une période difficile et on peut regretter que cette recommandation se heurte bien souvent à une baisse de l'observance thérapeutique.

Chez le jeune adulte, nous manquons d'études évaluant l'intérêt de la poursuite de la prophylaxie. On peut toutefois rappeler que les risques de saignements traumatiques et la sévérité de l'hémophilie sont identiques chez l'enfant et chez l'adulte jeune. Des études ont montré que la poursuite de la prophylaxie chez le jeune adulte réduit les saignements alors que son arrêt peut s'accompagner de leur ré-augmentation chez certains patients. Au contraire, elle pourrait être arrêtée sans dommage chez d'autres personnes hémophiles en fonction de leur profil (ou risque) hémorragique.

Enfin, la prophylaxie secondaire tardive initiée chez l'adulte présente l'intérêt de permettre une réduction des saignements et une amélioration de la qualité de vie.



## Quelques conseils

### **Vous êtes adulte, vous connaissez bien votre hémophilie et son traitement**

Selon la sévérité de votre hémophilie et la fréquence à laquelle les saignements se produisent, votre médecin peut vous proposer un traitement à la demande pour prendre en charge le saignement ou bien vous proposer un traitement prophylactique pour prévenir l'apparition des saignements<sup>(1)</sup>.

Si vous jugez que des améliorations sont possibles, il est important de revoir avec votre médecin comment adapter votre traitement à votre état actuel.

Par exemple :

- Vous êtes fatigué des contraintes liées à la prophylaxie. Est-il possible de l'interrompre ou de l'alléger ?
- Vous avez de plus en plus souvent des accidents hémorragiques ou vous ressentez de nouvelles douleurs. Faut-il passer à un traitement prophylactique, éventuellement temporaire, ou intensifier une prophylaxie en cours ?
- Vos douleurs articulaires ne cèdent plus comme auparavant après injection de facteurs.

**Il est important d'en parler au médecin qui suit votre hémophilie car une modification de traitement peut certainement vous soulager.**

La vigilance quant à vos risques de saignement et vos symptômes doit rester constante. En fonction de l'évolution clinique et de votre mode de vie (vie familiale, sports, vie professionnelle), il est important de réévaluer régulièrement votre prise en charge.

**Vous êtes hémophile sévère**, la disponibilité du traitement dont vous pouvez disposer aujourd'hui vous permet d'anticiper les situations courantes de la vie, par exemple, en traitant très rapidement des accidents hémorragiques débutants, ou en vous traitant de manière prophylactique, selon un schéma qui aura été discuté avec le médecin qui vous suit.

**Si vous pratiquez l'auto-traitement**, vous maîtrisez certainement bien le geste depuis des années. Vous devez préserver votre capital veineux. Il est néanmoins indiqué de vérifier régulièrement auprès de l'infirmière du CTH que vous ne commettez pas «d'erreur» dans la reconstitution et l'administration des produits. L'injection intraveineuse est un geste qui doit être effectué avec rigueur notamment en ce qui concerne l'asepsie.

**La réévaluation régulière de votre état de santé est nécessaire.** Cela concerne la prise en charge de l'hémophilie et de ses complications, notamment articulaires, mais aussi d'éventuelles pathologies associées.

Au fil des années, les mêmes symptômes ne correspondent pas forcément aux mêmes causes.

Il arrive par exemple qu'une douleur articulaire ne soit plus uniquement liée au saignement, mais à l'atteinte articulaire (appelée aussi arthropathie hémophilique) qui s'est constituée suite aux hémarthroses passées. Le traitement ne relèvera pas alors obligatoirement et exclusivement de l'injection de facteurs de coagulation.

## Bibliographie

1. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 2000;6:170-6.
2. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Croughs T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. *Haemophilia* 2000;6:23-32.
3. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl* 1965;Suppl 77:3-132.
4. Robinson PM, Tittley P, Smiley RK. Prophylactic therapy in classical hemophilia: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 1967;97:559-61.
5. Shanbrom E, Thelin GM. Experimental prophylaxis of severe hemophilia with a factor VIII concentrate. *JAMA* 1969;208:1853-6.
6. Van Creveld S. Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. *Acta Haematol* 1969;41:206-14.
7. Fischer K, Valentino L, Ljung R, Blanchette V. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical challenges in the absence as well as in the presence of inhibitors. *Haemophilia* 2008;14 Suppl 3:196-201.
8. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:129-35.
9. Ljung R, Aronis-Vournas S, Kurnik-Auberger K, van den Berg M, Chambost H, Claeysens S, et al. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia* 2000;6:619-24.
10. van den Berg HM, Fischer K. Prophylaxis for severe hemophilia: experience from Europe and the United States. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:49-54.
11. Donadel-Claeysens S; European Paediatric Network for Haemophilia Management. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* 2006;12:124-7.
12. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
13. Morado M, Villar A, Jiménez Yuste V, Quintana M, Hernandez Navarro F. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia* 2005;11:79-83.
14. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Mazzucconi MG, Tagliaferri A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol* 2005;130:422-7.

15. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007;109:4648-54.
16. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010;16:256-62.
17. Feldman BM, Babyn P, Doria AS, Heijnen L, Jacobson J, Kilcoyne R, et al. Proceedings of the International Haemophilia Prophylaxis Study Group Meeting, November 2003, Montreal, PQ, Canada. *Haemophilia* 2005;11:58-63.
18. Plug I, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, et al. Social participation of patients with hemophilia in the Netherlands. *Blood* 2008;111:1811-5.
19. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002;8:44-50.
20. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010;149:498-507.
21. Meunier S, Trossaert M, Berger C, Borel-Derlon A, Dirat G, Donadel-Claeysens S, et al. French guidelines. Long-term prophylaxis for severe haemophilia A and B children to prevent haemophilic arthropathy. *Arch Pediatr* 2009;16:1571-8.
22. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 2:10-5.
23. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 2002;8:745-52.
24. Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010;8:269-75.
25. De Moerloose P, Urbancik W, Van Den Berg HM, Richards M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. *Haemophilia* 2008;14:931-8.
26. Walsh CE, Valentino LA. Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. *Haemophilia* 2009;15:1014-21.
27. Loverin JA, Mensah P, Nokes TJC. Limited prophylaxis in adults with severe haemophilia: a pilot study. *Haemophilia* 2000;6:274-5.
28. Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia* 2004;10:147-57.
29. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs. *Haemophilia* 2008;14:945-51.

AVEC LE SOUTIEN DE

**Baxter**

BAXTER - BIOSCIENCE

6, Avenue Louis Pasteur - 78310 Maurepas

Tél : 01.34.61.50.50 - Fax : 01.34.61.50.54

Découvrez

[www.monespacehemophilie.com](http://www.monespacehemophilie.com)

le site qui vous est dédié...

