



**HAL**  
open science

## **Prise en charge néphrologique des patients hémophiles A : difficultés diagnostiques et thérapeutiques illustrées par le cas de 2 patients**

Mathilde Fedi, Céline Falaise, Antoine Lanot, Clarissa von Kotze, Thomas Robert, Léa Piétri, Patrick Henri, Nicolas Delmotte, Danielle Botta, David Verhelst, et al.

### ► To cite this version:

Mathilde Fedi, Céline Falaise, Antoine Lanot, Clarissa von Kotze, Thomas Robert, et al.. Prise en charge néphrologique des patients hémophiles A : difficultés diagnostiques et thérapeutiques illustrées par le cas de 2 patients. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2019, 15 (2), pp.77-81. 10.1016/j.nephro.2018.10.002 . hal-02623209

**HAL Id: hal-02623209**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02623209v1>**

Submitted on 22 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Prise en charge néphrologique des patients hémophiles A : difficultés diagnostiques et thérapeutiques illustrées par le cas de 2 patients**  
**Clinical management of patients with hemophilia A in nephrology: Diagnostic and therapeutic challenges illustrated by the cases of 2 patients**

Mathilde Fedi<sup>a</sup>, Céline Falaise<sup>b</sup>, Antoine Lanot<sup>c</sup>, Clarissa Von Kotze<sup>a</sup>, Thomas Robert<sup>a</sup>, Léa Piétri<sup>d</sup>, Patrick Henri<sup>c</sup>, Nicolas Delmotte<sup>e</sup>, Danielle Botta<sup>f</sup>, David Verhelst<sup>g</sup>, Hervé Chambost<sup>b,h</sup>, Philippe Brunet<sup>a,h</sup>, Noémie Jourde-Chiche<sup>a,h,\*</sup>

<sup>a</sup> Centre de néphrologie et transplantation rénale, Hôpital de la Conception, 147 Bd Baille, 13005 Marseille, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>b</sup> Centre des maladies hémorragiques constitutionnelles, Hôpital de la Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>c</sup> Service de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU de Caen, Caen, France

<sup>d</sup> Service d'endocrinologie, Hôpital de la Conception, 147 Bd Baille, 13005 Marseille, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>e</sup> Pharmacie, Hôpital de la Conception, 147 Bd Baille, 13005 Marseille, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>f</sup> Service d'hépatogastro-entérologie, Hôpital de la Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

<sup>g</sup> Service de néphrologie, Centre hospitalier d'Avignon, Avignon, France

<sup>h</sup> Center for cardiovascular and nutrition research (C2VN), Inra 1260, Inserm 1263, Aix-Marseille Univ, Campus Timone, Marseille, France

**Auteur correspondant :**

Email : [noemie.jourde@ap-hm.fr](mailto:noemie.jourde@ap-hm.fr)

## **Résumé**

L'hémophilie A est une maladie hémorragique génétique liée à l'X, caractérisée par un déficit en facteur VIII de la coagulation. La disponibilité de médicaments de substitution sécurisés a considérablement amélioré l'espérance de vie des patients hémophiles dans les pays riches. Les patients hémophiles adultes présentent désormais des comorbidités liées à l'âge (hypertension, obésité, diabète) et les complications rénales qui en résultent. De plus, la fréquence des infections virales (hépatites B et C et VIH) dans cette population les expose à un risque accru de maladie rénale chronique. Le risque hémorragique des patients hémophiles complique leur prise en charge néphrologique, tant sur le plan diagnostique (pour la biopsie rénale en particulier) que sur le plan thérapeutique lorsqu'ils nécessitent un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale. Ce travail est une mise au point sur les données de la littérature concernant la prise en charge néphrologique des patients hémophiles, illustrée par les cas de deux patients ayant développé une insuffisance rénale chronique terminale.

## **Abstract**

Hemophilia A is an X-linked genetic hemorrhagic disorder characterized by a factor VIII deficiency. The availability of secured substitution products has led to a dramatic improvement of life expectancy in hemophiliac patients. Nowadays, adult hemophiliac patients may develop chronic kidney disease (CKD) resulting from age-related comorbidities (hypertension, obesity, diabetes). In addition, the high prevalence of viral infections in this population exposes patients to an increased risk of CKD. The risk of hemorrhage in hemophiliac patients is a challenge for their clinical management, both for diagnostic procedures (kidney biopsy in particular) and for renal replacement therapy (dialysis or renal transplantation) when it is needed. This work provides an update of the literature data concerning the management of hemophiliac patients in nephrology, illustrated by the cases of two patients.

## **Mots clés**

biopsie rénale ; dialyse péritonéale ; hémodialyse ; hémophilie A ; maladie rénale chronique ; transplantation ; risque hémorragique

## **Keywords**

chronic kidney disease; hemodialysis; hemophilia A; hemorrhagic risk; peritoneal dialysis; renal biopsy; transplantation

## **Introduction**

L'hémophilie A est une maladie hémorragique génétique liée à l'X qui se traduit par un déficit en facteur VIII (FVIII) de la coagulation. Son incidence chez les hommes est de 1 cas sur 5000 à la naissance [1]. D'après les sondages mondiaux annuels réalisés par la Fédération mondiale de l'hémophilie, on estime que 400 000 personnes dans le monde seraient atteintes d'hémophilie. L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale [2]. Il existe plusieurs degrés de sévérité de l'hémophilie A en fonction du déficit en FVIII :

- sévère si < 1 % ;
- modéré si entre 1 et 5 % ;
- atténué si entre 6 et 40 %.

Grâce à la disponibilité de médicaments de substitution sécurisés, l'espérance de vie des patients hémophiles, dans les pays riches, a rattrapé celle de la population générale [3]. Malgré cela, les patients hémophiles adultes présentent fréquemment une arthropathie hémophilique, consécutive aux épisodes répétés d'hémarthroses et associée à un impact

fonctionnel majeur [4], et ils sont désormais affectés par les comorbidités liées à l'âge (hypertension [5], obésité [6], diabète), qui les prédisposent aux maladies cardiovasculaires et à la maladie rénale chronique (MRC). En effet, la prévalence des comorbidité CV chez les patients hémophiles est comparable à celle de la population générale [2], et même si les causes cardiovasculaires de décès semblent moins importante que dans la population générale [7], elles tendent à augmenter dans cette population [8]. Par ailleurs, la fréquence élevée des infections virales chroniques VIH et VHC dans cette population, pour les patients hémophiles sévères adultes exposés à des concentrés de facteurs de substitution contaminés (avant 1986 où le chauffage des fractions a permis l'élimination du VIH, ou avant 1988 où le traitement solvant détergent a permis l'élimination du VHC) [9,10] est associée à un risque accru de MRC en plus des risques d'hépatopathie, de cancer et de décès [10].

La prise en charge par le néphrologue d'un patient hémophile pose plusieurs problèmes [1] :

- un problème diagnostique, la biopsie rénale étant un geste à très haut risque hémorragique, même par voie transjugulaire, et ce, malgré l'apport de FVIII, surtout chez les patients ayant développé des anticorps inhibiteurs anti-FVIII ;
- un problème de prise en charge en dialyse, concernant la création de la voie d'abord et le déroulement des séances ;
- un problème d'accessibilité à la greffe, d'un point de vue immunologique chez des patients multi-transfusés immunisés, et d'un point de vue chirurgical avec la gestion du risque hémorragique opératoire.

Dans ce travail, nous avons repris les données de la littérature sur les particularités de la prise en charge néphrologique des patients hémophiles, en les illustrant par le cas de deux patients. Le premier, âgé de 50 ans, a présenté une dégradation rapide de sa fonction rénale dans un contexte de diabète ancien et d'hépatite C répliquante, l'ayant conduit en hémodialyse sur un cathéter tunnelisé malgré l'initiation d'un traitement anti-viral. Le second patient, également diabétique et infecté par le VHC, grabataire en raison d'une arthropathie hémophilique, qui présentait une néphropathie diabétique documentée par biopsie rénale à l'âge de 57 ans, a débuté l'hémodialyse sur une fistule artérioveineuse (FAV) à l'âge de 68 ans, sans complication hémorragique des ponctions et des reprises chirurgicales de FAV.

### **Premier cas clinique**

Il s'agit d'un patient âgé de 50 ans, hémophile A sévère (FVIII < 1 %), en traitement substitutif à la demande par facteur VII activé recombinant (eptacog alpha/Novoseven<sup>®</sup>) du fait de la présence d'un inhibiteur anti-FVIII (pic historique de 200 UB). Il est hospitalisé à Marseille en novembre 2017 pour une insuffisance rénale aiguë (IRA) à 700 µmol/L de créatininémie, avec un syndrome néphrotique (protéinurie 9 g/24 h, albuminémie 28 g/L).

Ses autres antécédents sont une hypertension artérielle traitée par lercanidipine, un diabète de type 2 traité par metformine et répaglinide, et une hépatite C de génotype 1A, répliquante, non traitée (patient perdu de vue après un échec de traitement par IFN et ribavirine). Sa fonction rénale était normale en 2015 (créatininémie 98 µmol/L, DFG estimé par CKD-Epi à 72 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Le bilan immunologique est normal, sans cryoglobulinémie ni consommation du complément, et le fond d'œil ne montre pas de rétinopathie diabétique. La PCR hépatite C est fortement positive (5,7 Log). Le fibroscanner retrouve une cirrhose débutante. Les hypothèses principales retenues pour l'atteinte rénale sont : une néphropathie diabétique, ou une glomérulonéphrite liée au VHC.

Après concertation pluridisciplinaire, face au risque hémorragique majeur, la ponction biopsie rénale n'est pas réalisée. Un traitement par zepatier (elbasvir/grazoprévir) est débuté mi-novembre 2017. En parallèle, une corticothérapie est initiée (3 bolus de 500 mg

suivis d'une corticothérapie per os à 1 mg/kg/jour pendant 1 mois). Après 1 mois, l'hépatite C est guérie (charge virale négative, confirmée à M3, traitement antiviral arrêté à M3). La fonction rénale ne s'est cependant pas améliorée, le patient est en anasarque, et présente des hématomes abdominaux aux points d'injection de l'insuline sous-cutanée prescrite du fait du déséquilibre du diabète sous corticoïdes (*Figure 1*). La corticothérapie est stoppée, et le patient mis en hémodialyse sur un cathéter jugulaire tunnelisé.

Le protocole personnalisé de préparation à la pose du cathéter tunnelisé, proposé pour ce patient par le Centre des maladies hémorragiques constitutionnelles, est indiqué dans le *tableau 1*.

Le patient ne présente pas de saignement local lors de la pose de ce cathéter, mais une hémarthrose du coude controlatéral avec un volumineux hématome, lié à la position de son bras durant l'intervention, responsable d'une déglobulisation nécessitant une transfusion. Le cathéter est utilisé par la suite sans difficulté, à Marseille puis à Avignon. Chez ce patient présentant un inhibiteur qui empêche la prévention classique du risque hémorragique par concentrés de FVIII, les verrous du cathéter sont réalisés au citrate pour éviter toute injection d'héparine. Les séances d'hémodialyse sont réalisées avec un protocole d'anticoagulation régionale du circuit, avec un bain de dialyse sans calcium permettant de se passer d'anticoagulation systémique. L'échographie cardiaque réalisée dans le cadre d'un bilan pré-greffe révèle une cardiomyopathie dilatée, sans sténose coronarienne significative à la coronarographie, dont l'exploration est en cours avant d'envisager de poursuivre le bilan pré-greffe.

### **Second cas clinique**

Il s'agit d'un patient hémophile A sévère, sans inhibiteur, traité par un concentré de FVIII recombinant (moroctocog alfa/Refacto®). Il présente un diabète de type 2 depuis 1977, avec une néphropathie diabétique prouvée par ponction biopsie rénale (non compliquée) en 2002. Il a présenté une hépatite B guérie, et est porteur d'une hépatite C chronique post-transfusionnelle (génotype 1A) compliquée d'une cirrhose Child A prouvée par biopsie hépatique en 2002, traitée en 2009 par interféron et ribavirine. Ce patient est totalement grabataire en raison d'une arthropathie hémophilique associée à une neuropathie diabétique sévère. Il présente par ailleurs une cardiopathie ischémique stentée et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) pré-capillaire sévère (au décours d'une inhalation accidentelle de chlore avec détresse respiratoire aiguë), avec hyperdébit cardiaque, traitée par Tracleer®, puis Revatio®.

Plusieurs voies d'abord vasculaires ont été créées pour les perfusions de FVIII : un port-à-cath (PAC), retiré au décours d'une septicémie, puis une 1<sup>re</sup> FAV, fermée du fait de la découverte de l'HTAP avec hyperdébit cardiaque, puis un nouveau PAC.

Il a été mis en hémodialyse chronique à Caen en 2013 (à l'âge de 68 ans), devant un syndrome urémique avancé. Le patient a choisi l'hémodialyse comme technique de suppléance rénale, qui a été débutée sur un cathéter tunnelisé jugulaire. Une FAV huméro-céphalique gauche, réalisée en parallèle, a dû être ligaturée malgré plusieurs reprises chirurgicales, face à un défaut de maturation lié à une sténose de la crosse céphalique. Les séances de dialyse ont été réalisées en hémodiafiltration par prédilution, sans anticoagulant, et les perfusions régulières de Refacto® poursuivies en prévention des accidents hémorragiques. Le cathéter jugulaire a dû être changé en 2016 en raison d'une dysfonction chronique pré-thrombotique. En 2018, après 5 ans de dialyse, le patient n'a pas présenté de complication hémorragique. Il n'a pas été éligible à la greffe rénale du fait de ses comorbidités importantes.

### **Discussion**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) n'est pas une complication de l'hémophilie en soi. Les hématuries macroscopiques ou microscopiques d'origine urologique sont fréquentes

chez les patients hémophiles [11], mais ne se compliquent habituellement pas d'IRC [12]. Seuls de rares cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) consécutive à une hémorragie rénale ont été rapportés, soit par obstruction par des caillots [13], soit par thrombose ou nécrose corticale consécutive à l'injection d'agents anti-fibrinolytiques [14]. Dans une étude prospective de 1982 menée pendant 11 ans chez 57 patients, des anomalies rénales étaient retrouvées chez la moitié des patients (hématurie, kystes rénaux, atrophie rénale, calculs, hydronéphrose), le plus souvent sans dégradation de leur fonction rénale et sans IRC terminale (IRCT) [15]. L'hématurie n'est pas non plus prédictive du développement d'une hypertension artérielle (HTA) chez les patients hémophiles [16]. L'HTA est cependant fréquente chez les patients hémophiles adultes. Ainsi, dans une étude européenne de 2016 menée chez 532 patients hémophiles âgés de plus de 40 ans, 45 % des patients présentaient une HTA, rarement associée à une IRC (5,3 % des patients avaient une MRC stade 3 ou plus dans cette cohorte) [17].

La prévalence de la MRC a augmenté chez les patients hémophiles au cours des dernières décennies [1], en parallèle de l'augmentation de leur espérance de vie, et en lien avec les comorbidités liées à l'âge (HTA et diabète en particulier) et les infections virales (VHC en particulier) [6,7]. Ainsi, dans une étude américaine portant sur plus de 3000 hommes hémophiles suivis entre 1993 et 1998, l'incidence de l'IRA était de 3,4 pour 1000 patients par an, et la prévalence de l'IRC était de 4,7 pour 1000, soit un taux plus élevé que celui de la population générale masculine américaine (2,9/1000) [18]. Cette étude mettait en évidence l'existence de facteurs de risque d'IRA et d'IRC chez les patients hémophiles : l'infection par le VIH et l'HTA était associée à l'IRA et à l'IRC, la présence d'un inhibiteur de facteur de coagulation était associée au risque d'IRA, et l'âge ainsi que l'ethnie non caucasienne étaient des facteurs de risque d'IRC. Par ailleurs, une hospitalisation récente pour saignement rénal était plus fréquemment retrouvée chez les patients présentant une IRC [18]. L'infection par le VHC n'était pas significativement associée au risque rénal dans cette population (1,3 % d'IRC chez les patients infectés versus 0,7 % chez les non infectés).

Les patients hémophiles âgés, transfusés au cours des années 1970/1980, ont été contaminés par le VHC (près de 100 % de contamination). La contamination par le VIH, survenue dans les années 1980 a conduit à de nombreux décès dans cette population avant l'arrivée des antirétroviraux. La prévalence actuelle des infections virales de transmission hématogène (en particulier VHC et VIH) chez les patients hémophiles sévères adultes est élevée [19], et expose ces patients aux complications rénales de ces infections (glomérulonéphrites en particulier) et de leurs traitements (toxicité tubulaire avec IRA et IRC).

Le diagnostic des maladies rénales chez les patients hémophiles peut être limité par la faisabilité de la biopsie rénale. Le risque hémorragique de ce geste est particulièrement élevé chez les patients porteurs d'un inhibiteur de facteurs de la coagulation, empêchant la supplémentation prophylactique en facteur déficitaire, et rendant plus incertaine l'efficacité de la substitution par des traitements alternatifs dits « by-passants » (facteur VII activé recombinant et concentré de complexe de prothrombine activés), utilisés en curatif ou en préventif lors des procédures à risque hémorragique. L'incidence cumulative (c'est-à-dire le risque à vie) de développer un inhibiteur est de 20 à 30 % chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, et d'environ 5 à 10 % chez les patients présentant une hémophilie A modérée ou légère ; elle est plus faible au cours de l'hémophilie B, où moins de 5 % des patients sont concernés [2].

La réalisation d'une biopsie rénale chez un patient hémophile, comme chez le second patient présenté ici, a rarement été rapportée [16,17]. Ainsi, une glomérulonéphrite membrano-proliférative liée au VHC a pu être diagnostiquée et traitée chez un patient hémophile âgé de 47 ans présentant un syndrome néphrotique [20]. Ce patient, qui n'était pas porteur d'inhibiteur anti-FVIII, a reçu une prophylaxie par FVIII recombinant (50-

60 µg/kg) 30 minutes avant le geste, avec une vérification de la normalisation de l'activité FVIII, puis une nouvelle injection le soir-même, le lendemain matin et le lendemain soir. Le même protocole a été suivi avec succès pour un patient diabétique hémophile infecté par le VHC, biopsié devant la dégradation rapide de sa fonction rénale, avec un diagnostic de glomérulosclérose diabétique avancée [21].

La réalisation d'une biopsie rénale percutanée semble ainsi possible après évaluation du rapport bénéfice/risque chez les patients hémophiles non porteurs d'un inhibiteur de la coagulation, dont le déficit peut être supplémenté et monitoré avant et après le geste. Chez les patients porteurs d'un inhibiteur, le risque hémorragique est tel que la biopsie rénale (même par voie transjugulaire) doit probablement être contre-indiquée, comme cela a été le cas du premier patient rapporté ici.

Un patient hémophile évoluant vers l'IRCT est confronté au choix du traitement de suppléance [19]. Concernant la dialyse, il n'existe pas de contre-indication d'une technique. La dialyse péritonéale (DP), parce qu'elle ne nécessite pas de ponctions répétées d'un abord vasculaire, pourrait être la technique de choix chez un patient hémophile. En dehors de la pose du cathéter de DP, la technique ne nécessite pas de supplémentation en facteur de coagulation. Ainsi, certains patients hémophiles ont été transférés de l'hémodialyse (HD) vers la DP du fait de complications hémorragiques sévères lors de la pose d'un cathéter d'HD ou d'un hématome de FAV [22]. D'autres patients ont pu être traités par DP avec succès [23], y compris un patient porteur d'un inhibiteur anti-FVIII pour lequel la pose du cathéter a été encadrée par la perfusion de médicaments by-passants [24]. Des cas d'hémopéritoine spontané ont cependant été rapportés chez des patients hémophiles en DP [18,20].

L'HD présente l'avantage de fournir un abord veineux pour la supplémentation en facteurs de coagulation chez les patients hémophiles dont le capital veineux est souvent pauvre [25]. La création d'une FAV peut d'ailleurs être proposée aux patients hémophiles même sans IRCT, comme cela a été le cas pour le deuxième patient présenté ici, afin de permettre les perfusions régulières de facteur de coagulation. Les séances d'HD peuvent également être réalisées sur cathéter tunnelisé [26], comme chez le premier patient décrit ici, soit dans le cadre de l'urgence, soit du fait de complications des ponctions de FAV. Il existe en effet un risque hémorragique à chaque ponction de FAV, qui nécessite la perfusion à chaque séance de facteur de coagulation [27,28]. Le risque d'infection de cathéter existe bien entendu chez les patients hémophiles, mais le risque de thrombose existe également, notamment en lien avec les injections de facteur de coagulation, comme cela a été le cas du second patient.

L'anticoagulation du circuit d'HD chez le patient hémophile ne fait pas l'objet de recommandations claires. Certains auteurs ont proposé l'administration de faibles doses d'héparine en cours de séance, suivie de la perfusion de facteur de coagulation en fin de séance, sans complication hémorragique majeure [19]. D'autres auteurs ont suggéré de ne pas anticoaguler le circuit et de compter sur les troubles de l'hémostase du patient pour éviter les thromboses [27]. Ceci n'est possible que chez les patients présentant une hémophilie sévère, et pose le problème du risque hémorragique de la ponction de FAV en l'absence de supplémentation en facteur de coagulation. L'anticoagulation régionale du circuit par un dialysat sans calcium, comme proposé au premier patient, permet de se passer d'une anticoagulation systémique [25] et est probablement une bonne solution, en particulier chez les patients porteurs d'un inhibiteur et dont la supplémentation prophylactique n'est pas toujours possible. L'hémodialfiltration en pré-dilution, comme pour le deuxième patient, est également une option pour limiter le risque de thrombose du circuit sans majoration du risque hémorragique du patient hémophile.

La transplantation rénale est également envisageable en cas d'hémophilie et a été rapportée chez des patients pédiatriques ou de jeunes adultes [26-28], avec un cas d'hémorragie intravésicale massive [27]. Les patients bénéficiaient d'un encadrement péri-

opérateur par substitution en FVIII. L'absence de correction du taux de FVIII chez un patient hémophile A transplanté rénal en 1977 a ainsi permis de démontrer que le rein ne participait pas à la synthèse du FVIII [26]. Les recommandations actuelles sur le niveau de substitution lors d'interventions chirurgicales lourdes préconisent l'obtention de taux préopératoires de FVIII à 80-100 %, et des taux maintenus > 50 % dans la période post-opératoire précoce (1<sup>re</sup> semaine), et > 30 % dans la période post-opératoire plus tardive [29]. Ces précautions, appliquées chez les patients bénéficiant d'une chirurgie abdominale, semblent ramener le risque hémorragique et de complications post-opératoires à celui observé chez les patients non hémophiles [30]. Cela ne s'applique cependant pas aux patients porteurs d'un inhibiteur de facteur de coagulation, dont le risque hémorragique est là aussi largement majoré.

L'hémophilie n'est donc pas une contre-indication à la greffe rénale, en tout cas chez les patients sans inhibiteur, à condition de l'encadrer d'une supplémentation adéquate.

La disponibilité récente en ATU de l'émicizumab, un anticorps recombinant monoclonal se liant à la fois au facteur IX et au facteur X et mimant l'activité du FVIII en activant le facteur X, va probablement modifier la prise en charge des patients hémophiles, en particulier ceux porteurs d'inhibiteurs [32]. En effet, cet anticorps a prouvé son efficacité pour prévenir les saignements chez les patients hémophiles avec [33] ou sans [34] inhibiteurs, mais sa place dans l'arsenal thérapeutique n'est pas encore définie [35]. L'émicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>) a obtenu en France une Autorisation de mise sur le marché (AMM) post-Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en 2018 pour les patients atteints d'hémophilie A porteurs d'un inhibiteur anti-FVIII et requérant une prophylaxie par agent by-passant.

## **Conclusion**

Les principales causes d'insuffisance rénale chez les patients hémophiles sont les infections virales (VHC, VIH) et les comorbidités liées à l'âge (diabète, hypertension artérielle). La biopsie rénale, encadrée par une supplémentation en facteur de coagulation, est envisageable chez les patients non porteurs d'un inhibiteur. En cas d'évolution vers l'IRCT, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale peuvent être proposées, avec des avantages et des inconvénients respectifs, de même que la transplantation rénale encadrée par un protocole de substitution chez les patients sans inhibiteur. La prise en charge néphrologique des patients présentant un inhibiteur de facteur de la coagulation est plus compliquée à toutes ces étapes, et nécessite dans tous les cas une étroite coordination avec les hématologues et les centres experts de l'hémophilie. De nouvelles thérapeutiques non substitutives comme l'émicizumad, actuellement en cours de développement chez les patients hémophiles avec inhibiteurs, pourraient être prometteuses pour ce type de patients [31,32].

## **Conflits d'intérêts**

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêt en lien avec cette publication.

## **Tableau 1**

### **Protocole proposé par le Centre des maladies hémorragiques constitutionnelles en prévention des complications hémorragiques pour encadrer la pose du cathéter tunnelisé du premier patient (porteur d'un inhibiteur du FVIII)**

- |   |
|---|
| <p>Novoseven<sup>®</sup>, 100 µg/kg en intraveineuse (IV) directe en 2-3 minutes, à réaliser :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 30-60 minutes avant le geste</li><li>• puis toutes les 2h pendant 6h : H2, H4, H6</li><li>• puis toutes les 4h pendant 20h : H10, H14, H18, H22, H26</li><li>• puis toutes les 6h jusqu'à J2 : H32, H38, H44</li></ul> |
|---|



- puis toutes les 24h jusqu'à J5 : J3, J4, J5
  - puis 1 jour/2 jusqu'à J11 : J7, J9, J11
- En cas de saignement : Novoseven® bolus de 120 µg/kg en IV directe

**Tableau 2**  
**Avantages et inconvénients des différentes techniques de dialyse**

Hémodialyse	Dialyse péritonéale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Surveillance hospitalière (réalisation des séances en centre lourd)</li> <li>• Voie d'abord permanente permettant l'injection de facteurs de la coagulation</li> <li>• Pas de durée limitée</li> <li>• Risque hémorragique à chaque ponction de fistule artério-veineuse (limité par l'injection de facteurs de coagulation)</li> <li>• Risque lié à l'anticoagulation du circuit (mais anticoagulation régionale avec un bain sans calcium possible)</li> <li>• Risque de thrombose de fistule ou de cathéter (malgré les troubles de l'hémostase)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Technique à domicile</li> <li>• Risque hémorragique limité en dehors de la pose du cathéter (possible hémopéritoine spontané)</li> <li>• Ne nécessite une administration de FVIII que pour la pose</li> <li>• Absence de voie d'abord permanente pour l'injection de facteur de coagulation</li> <li>• Risque infectieux majoré chez les patients VIH et diabétiques</li> </ul>

## Références

- [1] Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Fasoli G, Gamba G, Dal Canton A. Renal diseases in haemophilic patients: pathogenesis and clinical management. *Eur J Haematol* 2013;91:287-94.
- [2] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2013;19:e1-47.
- [3] Mannucci PM, Lacobelli M. Progress in the contemporary management of hemophilia: The new issue of patient aging. *Eur J Intern Med* 2017;43:16-21.
- [4] Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Clin Med* 2017;doi:10.3390/jcm6070063.
- [5] Fransen van de Putte DE, Fischer K, Makris M, Tait RC, Collins PW, Meijer K, et al. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2012;108:750-5.
- [6] Wong TE, Majumdar S, Adams E, Bergman S, Damiano ML, Deutsche J, et al. Overweight and obesity in hemophilia: a systematic review of the literature. *Am J Prev Med* 2011;41:S369-375.
- [7] Kulkarni R, Soucie JM, Evatt BL, Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am J Hematol* 2005;79:36-42.
- [8] Chambost H, Suzan F, pour le Réseau FranceCoag. [Epidemiology of hereditary bleeding disorders: input of FranceCoag Network]. *Arch Pediatr* 2010;17:618-9.
- [9] Réseau FranceCoag. Cohorte française des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire Le point en 2011 n.d.
- [10] Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol* 2016;53:35-9.

- [11] Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemoph* 2010;16:683-5.
- [12] Benedik-Dolnicar M, Benedik M. Haematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2007;13:489-92.
- [13] Pitts TO, Spero JA, Bontempo FA, Greenberg A. Acute renal failure due to high-grade obstruction following therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Am J Kidney Dis* 1986;8:441-4.
- [14] Odabaş AR, Cetinkaya R, Selçuk Y, Kaya H, Coşkun U. Tranexamic-acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:189-90.
- [15] Small S, Rose PE, McMillan N, Belch JJ, Rolfe EB, Forbes CD, et al. Haemophilia and the kidney: assessment after 11-year follow-up. *Br Med J Clin Res Ed* 1982;285:1609-11.
- [16] Sun HL, Yang M, Sait AS, von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2016;22:549-55.
- [17] Holme PA, Combescure C, Tait RC, Berntorp E, Rauchensteiner S, de Moerloose P, et al. Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia - a cross-sectional study in Europe. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2016;22:248-55.
- [18] Kulkarni R, Soucie JM, Evatt B, Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Renal disease among males with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2003;9:703-10.
- [19] Lambing A, Kuriakose P, Lanzon J, Kachalsky E. Dialysis in the haemophilia patient: a practical approach to care. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2009;15:33-42.
- [20] Kobayashi I, Ishimura E, Hirowatari K, Tsuchida T, Nishihira A, Shima H, et al. Renal biopsy in a patient with haemophilia A and cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *NDT Plus* 2009;2:373-5.
- [21] Althaf MM, Hussein MH, Abdelsalam MS, Amer SM. Acute kidney injury in a diabetic haemophiliac: one step at a time. *BMJ Case Rep* 2014;doi:10.1136/bcr-2014-203967.
- [22] Bajo MA, del Peso G, Jiménez V, Aguilera A, Villar A, Jiménez C, et al. Peritoneal dialysis is the therapy of choice for end-stage renal disease patients with hereditary clotting disorders. *Adv Perit Dial Conf Perit Dial* 2000;16:170-3.
- [23] Rao KS, Vohra RM. Peritoneal dialysis in a patient with haemophilia and chronic renal failure. *Postgrad Med J* 1989;65:506.
- [24] Solak Y, Turkmen K, Atalay H, Turk S. Successful peritoneal dialysis in a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor. *Perit Dial Int J* 2010;30:114-6.
- [25] Valentino LA, Kawji M, Grygotis M. Venous access in the management of hemophilia. *Blood Rev* 2011;25:11-5.
- [26] Gopalakrishnan N, Usha T, Thopalan B, Dhanapriya J, Dineshkumar T, Thirumalvalavan K, et al. Hemodialysis in a patient with severe hemophilia A and factor VIII inhibitor. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial* 2016;20:E11-3.
- [27] Kusztal M, Kuzniar J, Weyde W, Klinger M. Haemodialysis in a patient with haemophilia B. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:424-5.
- [28] Roy-Chaudhury P, Manfro RC. Renal replacement therapy for hemophiliacs. *Int J Artif Organs* 1997;20:241-3.
- [29] Koene RA, Gerlag PG, Jansen JL, Moulijn AC, Skotnicki SH, Debruyne FJ, et al. Successful haemodialysis and renal transplantation in a patient with haemophilia A. *Proc Eur Dial Transpl* 1977;14:401-6.
- [30] El Bakkouri J, Mamdouh A, Faez S, Medkouri G, Ramdani B, Benchemsi N. [Kidney transplantation in a patient with haemophilia A]. *Transfus Clin Biol J* 2009;16:471-3.
- [31] Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature

review, European survey and recommendations. Haemoph Off J World Fed Hemoph 2009;15:639-58.

[32] Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J, Schaefer N, Hoeller T, Standop J, et al. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. Am J Surg 2010;199:702-7.