

LES MALADIES HÉMORRAGIQUES RARES

**GUIDE
POUR MIEUX
COMPRENDRE
LES TRAITEMENTS
ACTUELS ET
FAIRE LE POINT
SUR LES VOIES
DE RECHERCHE
EN COURS**



**Association française
des hémophiles**

Réalisé par
le groupe de travail « Recherche » de l'AFH :
Alcindor JM, Berthon M, Christophe O,
Ferré A, Klein J, Pérez F, Piétu G, Sannié T

MARS
2014



Association française
des hémophiles

SOMMAIRE

LES MALADIES HÉMORRAGIQUES RARES _____	5
L'hémostase _____	5
Les troubles de l'hémostase ou maladies hémorragiques _____	6
LES TRAITEMENTS ACTUELS _____	7
Les produits de substitution _____	7
Les produits recombinants _____	7
Les limites des traitements _____	8
LES VOIES DE RECHERCHE SUR LES MALADIES HÉMORRAGIQUES	9
Recherches sur l'amélioration des propriétés des produits existants	9
Autres voies de recherche _____	10
Recherches visant à aller vers la guérison _____	11
La recherche clinique _____	11
L'ENGAGEMENT DE L'AFH _____	12
GLOSSAIRE _____	13

L'organisme répare un vaisseau sanguin endommagé en formant un caillot pour arrêter un saignement, on parle d'hémostase. Les maladies hémorragiques rares d'origine génétique sont définies par une anomalie de ce processus de réparation.

Les malades affectés par un trouble de l'hémostase, s'ils ne sont pas efficacement traités, suivis et accompagnés tout au long de leur vie, peuvent présenter des hémorragies importantes, entraînant dans certains cas des handicaps irréversibles.

Aujourd'hui, de nouvelles thérapeutiques sont encore à l'étude dans les laboratoires de recherche. Elles apportent aux patients et à leurs proches l'espoir d'une amélioration de leur quotidien, voire même à terme, d'une guérison.



LES MALADIES HÉMORRAGIQUES RARES

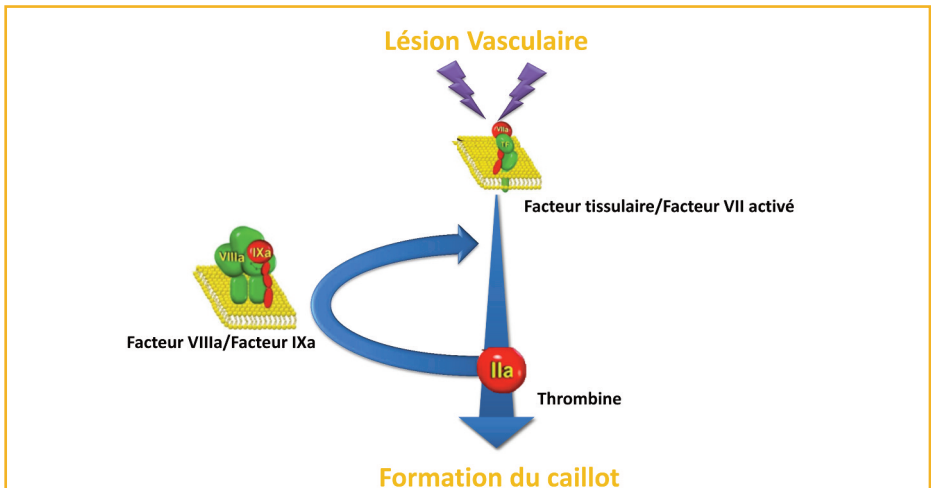
L'HEMOSTASE

Le processus d'hémostase, qui permet d'arrêter un saignement, comprend deux étapes :

L'hémostase primaire qui consiste en une constriction des vaisseaux et une adhésion des plaquettes contenues dans le sang. Celles-ci vont « coller » à la paroi du vaisseau qui est mis à nu par la blessure, pour former un « clou » obstruant la brèche. Mais ce clou plaquettaire est

fragile et n'est pas suffisant pour arrêter durablement le saignement.

La coagulation ou hémostase secondaire qui permet de consolider le clou plaquettaire. Elle implique des facteurs de coagulation* qui agissent en cascade, en s'activant l'un après l'autre, pour aboutir à la formation d'un « bouchon » solide au niveau du vaisseau sanguin lésé, le caillot de fibrine*.



L'initiation de la coagulation est déclenchée par la mise en contact avec le sang du facteur tissulaire qui est à la surface des cellules entourant le vaisseau sanguin lésé. Le facteur VII activé qui circule dans le sang va alors s'associer au facteur tissulaire et déclencher une cascade de réactions aboutissant à la formation de thrombine*. Cette thrombine va générer la formation du caillot. Deux facteurs de la coagulation, présents dans le sang, le facteur VIII et le facteur IX (absents chez les patients atteints d'hémophilie) sont activés (facteur VIIIa/facteur IXa) au cours de la coagulation, ce qui va permettre d'auto-amplifier ce processus.*

*Lire le glossaire, page 13.

LES TROUBLES DE L'HEMOSTASE OU MALADIES HEMORRAGIQUES

En France, on estime que 15 000 personnes seraient atteintes de troubles de l'hémostase, ce qui revient à 1 naissance sur 4 000.

Ces personnes n'ont pas un risque de saignement plus important que le reste de la population. En revanche, toute hémorragie sera prolongée, du fait de l'interruption de la chaîne de coagulation. Les conséquences peuvent être très graves en fonction de la localisation de l'hémorragie (articulations, muscles, muqueuses ou toute autre partie du corps).

Les maladies hémorragiques regroupent les pathologies de l'hémostase primaire et celles touchant la coagulation.

Parmi les troubles de l'hémostase primaire, l'anomalie la plus fréquente est la **maladie de Willebrand**. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes. Cette maladie est liée à l'anomalie quantitative et/ou qualitative du facteur Willebrand qui est la protéine* porteuse d'un des facteurs de la coagulation, le facteur VIII. Les symptômes sont essentiellement des saignements prolongés au niveau de la peau et des muqueuses : bleus, saignements de nez, règles trop abondantes, saignements prolongés lors de plaies... Il existe plusieurs types de maladie de Willebrand avec des degrés de sévérité différents.

Parmi les maladies touchant l'hémostase primaire, il existe aussi des anomalies, très rares, des plaquettes sanguines (syndrome de Bernard-Soulier et maladie de Glanzmann).

Parmi les troubles rares de la coagulation, les maladies les plus fréquentes sont les **hémophilies A et B**. L'hémophilie A, se caractérise par un déficit en facteur VIII de la coagulation et représente 85 % des cas. Les personnes atteintes d'hémophilie B ont pour leur part un déficit en facteur IX. Les gènes* des facteurs VIII et IX sont situés sur le chromosome sexuel X et de ce fait la grande majorité des patients sont des hommes, mais il existe aussi de rares cas d'hémophilie féminine. Dans 30 % des cas, l'hémophilie apparaît spontanément alors qu'il n'y avait pas d'antécédents familiaux.

On distingue 3 niveaux dans la pathologie :

1 L'hémophilie sévère dont le taux de facteur de coagulation est inférieur à 1 %. Ces personnes font des hémorragies non seulement après un traumatisme, même léger, mais présentent aussi des saignements sans cause apparente, notamment au niveau des articulations. S'ils sont répétés dans le temps, ces saignements conduisent à une destruction des articulations pouvant entraîner un handicap important.

L'hémophilie modérée avec un taux de facteur de coagulation compris entre 1 et 5 %.

3 L'hémophilie mineure dont le taux de facteur de coagulation varie entre 5 et 30 %. De ce fait, certaines femmes porteuses d'hémophilie doivent être considérées comme atteintes d'hémophilie mineure.

Il existe également des déficits, plus rares, d'autres facteurs de la coagulation : les facteurs I, II, V, V et VIII combinés, VII, X, XI, et XIII.

6

LES TRAITEMENTS ACTUELS

Les médecins et les chercheurs ont très tôt compris que les saignements chez les hémophiles étaient liés au manque d'une protéine (facteur de coagulation) dans le sang des patients. Ils ont développé des stratégies de substitution permettant d'apporter le facteur manquant (facteur antihémophilique ou produit de substitution) par injection intraveineuse.

Les hémophiles doivent se traiter à chaque saignement. Chez les hémophiles sévères, nombreux sont ceux qui ont un **traitement prophylactique** qui consiste à prévenir les saignements par des injections intraveineuses répétées (tous les 2 à 3 jours) de façon à maintenir un taux de coagulation supérieur à 1 %.

LES PRODUITS DE SUBSTITUTION

L'évolution des techniques de fractionnement du sang, depuis les années 1950 jusqu'à nos jours, a permis de sélectionner spécifiquement le facteur de coagulation à injecter. Dès les années 1970, les fractions issues de dons du sang, ont apporté une amélioration dans la prise en charge des patients mais la sécurité n'était pas encore satisfaisante avec notamment des risques de contamination par des virus au

début des années 1980. De nouveaux produits plasmatiques purifiés (chauffés, filtrés) sont actuellement utilisés réduisant considérablement le risque virologique dans les pays industrialisés. Par contre, dans la plupart des pays en voie de développement, l'enjeu pour les malades est essentiellement d'avoir accès au diagnostic et aux médicaments.

LES PRODUITS RECOMBINANTS

A partir du début des années 90, **des médicaments issus du génie génétique*** ont fait leur apparition. Les gènes des facteurs VIII et IX ont alors été clonés* puis introduits dans des cellules qui seront spécialisées dans la production de ces facteurs de coagulation. Ces

médicaments, appelés « **recombinants** », sont largement utilisés actuellement du fait de leur grande concentration en facteur de coagulation, leur sécurité ainsi que leur production en grande quantité.



LES LIMITES DU TRAITEMENT

L'évolution des traitement au cours des dernières décennies a permis d'augmenter l'espérance et la qualité de vie des patients. Ils présentent, toutefois, des limites :

1 Elimination rapide des produits de substitution par l'organisme

La première est qu'après injection ces produits de substitution sont très rapidement éliminés de l'organisme. Leur demi-vie, c'est-à-dire le temps nécessaire à l'élimination de 50 % de la molécule varie selon le type de déficit de coagulation : par exemple, il est d'environ 2 à 4 h pour le FVIII dépourvu de facteur Willebrand, de 14 à 20 h pour le facteur IX, et de 8 à 12 h pour le facteur Willebrand ou le facteur VIII associé au facteur Willebrand. Afin d'obtenir un taux de coagulation assurant l'arrêt des saignements, les personnes hémophiles sévères doivent fréquemment (entre 2 et 3 fois par semaine) procéder à des injections de facteurs de coagulation par voie intraveineuse.

2 Complication principale

L'apparition d'inhibiteurs* (anticorps*) annule l'effet bénéfique des produits injectés chez 15 à 30 % des hémophiles A et 1 à 5 % des hémophiles B.

3 Un coût élevé

Ces traitements ont un coût qui limite leur utilisation aux pays « riches » et, actuellement, 75 % des hémophiles dans le monde ne sont pas traités.

Pas de guérison

4 La principale limite de ces traitements est qu'ils ne guérissent pas de la maladie, même s'ils permettent de pallier un temps la présence de l'anomalie.

Des recherches sont nécessaires au développement de nouveaux médicaments pour compenser les limites des traitements actuels et un jour guérir les troubles rares de l'hémostase.



LES VOIES DE RECHERCHE SUR LES MALADIES HÉMORRAGIQUES

De la recherche fondamentale, où les chercheurs posent des hypothèses pour aboutir à des concepts, à la recherche translationnelle où ces concepts sont appliqués à la maladie, jusqu'à la recherche clinique où de nouveaux médicaments sont testés chez l'homme (essais cliniques), après une phase de recherche préclinique qui vise à les étudier chez l'animal (souris et/ou gros animal), les étapes sont multiples.

Les principaux axes de recherche actuellement à l'étude visent à agir sur les limites des traitements présentés ci-dessus.

RECHERCHES SUR L'AMÉLIORATION DES PROPRIÉTÉS DES PRODUITS EXISTANTS

Amélioration de l'activité coagulante des facteurs de coagulation : dans ce but, les chercheurs modifient légèrement la structure des facteurs de coagulation en introduisant par exemple des mutations*, tout en veillant à ne pas entraîner d'altérations de leurs propriétés thérapeutiques.

Allongement de la durée de vie des facteurs de coagulation : de nombreuses études de recherche fondamentale ont été entreprises pour tenter de prolonger la durée de vie des facteurs de coagulation injectés. La stratégie employée est d'associer ou de fusionner le facteur de coagulation à une autre protéine (albumine*, fragment d'une immunoglobuline*) ou à une molécule* chimique éliminée lentement par l'organisme. On obtient alors des facteurs de coagulation dont l'élimination est plus lente que celle du facteur naturel, prolongeant ainsi leur activité dans l'organisme. Aujourd'hui, ces nouveaux facteurs de coagulation à activité prolongée sont en essais cliniques. Les premiers essais sont prometteurs pour l'hémophilie B. La durée de vie

du facteur IX a été multipliée de 3 à 5 fois. Ainsi, pour ces malades, d'une injection tous les deux jours, les traitements pourraient se résumer à une injection tous les 6 à 10 jours. Par contre, actuellement, les résultats sont décevants pour l'hémophilie A où l'activité du FVIII est augmentée seulement de 1,5 à 1,7 fois. Les recherches fondamentales doivent donc être poursuivies pour améliorer la durée de vie de ce facteur.

Développement d'un facteur Willebrand recombinant : les patients atteints de maladie de Willebrand sont traités jusqu'à présent par du facteur Willebrand issu du sang. Des essais sont menés afin de valider l'efficacité d'un facteur Willebrand recombinant, c'est-à-dire issu du génie génétique.

Trouver des nouveaux modes d'administration : la possibilité d'administrer les facteurs de coagulation autrement que par injection intraveineuse est à l'étude. Mais, après les premiers essais d'administration sous-cutanée, les résultats ne sont pour l'instant pas à la hauteur des attentes.

NOUVELLES STRATEGIES DE RECHERCHE

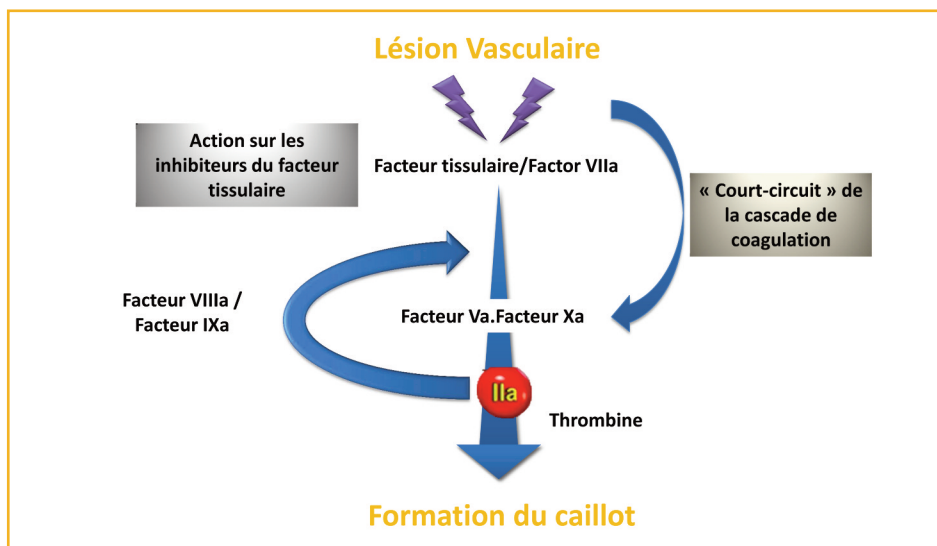
Un des grands défis des voies de recherche actuelle est de **réduire les risques d'apparition d'inhibiteurs*** chez les patients hémophiles.

Les chercheurs tentent de comprendre pourquoi ces inhibiteurs apparaissent chez certains malades et comment ils neutralisent l'action des facteurs de coagulation injectés. Une dizaine de groupes dans le monde travaillent sur ce sujet pour trouver des réponses thérapeutiques.

Un autre objectif de recherche est de développer de **nouveaux médicaments** pour

traiter les personnes atteintes d'hémophilie développant des inhibiteurs car les produits de substitution proposés actuellement ne sont pas satisfaisants, notamment parce qu'ils sont éliminés de l'organisme en quelques heures (2 à 4 h).

Les chercheurs ont donc imaginé des **stratégies nouvelles**. Elles visent toutes à « court-circuiter » l'absence du FVIII ou du FIX chez l'hémophile, dans la chaîne de la coagulation.



Action sur les protéines en aval de l'anomalie (facteurs VIII et IX) dans la coagulation :

deux équipes indépendantes ont pris pour cible le facteur X. Les chercheurs ont réussi à le modifier pour le rendre capable d'être activé en FXa en quantité suffisante pour permettre la phase ultime de la coagulation et la génération d'un caillot, sans avoir besoin de facteurs VIII et IX.

Inactivation des inhibiteurs de la coagulation :

la coagulation est un équilibre entre l'action d'agents pro-coagulants (agissant comme un accélérateur) et anti-coagulants (agissant comme un frein). Il a été montré qu'en limitant l'action d'inhibiteurs naturels de la coagulation sanguine (comme l'inhibiteur du facteur tissulaire*), on pouvait restaurer une coagulation normale dans le sang de personnes atteintes d'hémophilie.

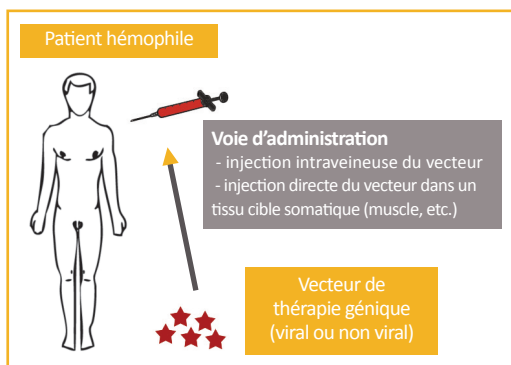
10

RECHERCHES VISANT A ALLER VERS LA GUERISON

La **thérapie génique** est peut-être la voie de recherche la plus appropriée pour guérir l'hémophilie. Il s'agit d'**introduire une copie saine du gène** dans les cellules du patient afin d'apporter au malade, de façon durable, voire définitive, le facteur manquant. Même si des difficultés techniques entravent le passage du concept vers la thérapie, d'énormes progrès ont été réalisés dans ce domaine.

Un laboratoire a publié dans une revue scientifique fin 2011, un travail très prometteur sur la thérapie génique de l'hémophilie B. En introduisant le gène du facteur IX chez les hémophilies B et en utilisant comme vecteur* un virus (AAV)*, cette équipe a obtenu, après une seule injection, une expression de facteur IX à un taux maintenu entre 5 à 10 % pendant un an sur 6 patients. Les

essais cliniques se poursuivent et des études sont actuellement en cours pour appliquer cette approche à la thérapie génique de l'hémophilie A. D'autres méthodes sont à l'étude comme la chirurgie du gène (pour le réparer) ou l'utilisation de cellules souches* modifiées génétiquement, mais ces recherches n'en sont qu'à leurs débuts.



Source Pr Claude Négrier, Lyon

LA RECHERCHE CLINIQUE

De nombreux **essais cliniques*** sont actuellement en cours. Ils sont réalisés sur l'être humain, toujours sur des personnes volontaires, malades ou non, dans le respect de la personne et de l'intégrité de chaque individu.

Les essais les plus avancés (phase III) portent essentiellement sur les nouvelles protéines recombinantes avec une meilleure activité coagulante que les produits actuels, mais surtout les facteurs de coagulation à durée de vie prolongée pour les FVIII, FIX et FVIIa.

Un essai de phase III en cours porte sur l'utilisation de facteur Willebrand recombinant en remplacement du

facteur dérivé du sang.

Enfin dans le domaine de la thérapie génique, les essais cliniques sont actuellement en phase I, essentiellement pour l'hémophilie B.

L'ensemble des essais cliniques sur les maladies hémorragiques est présenté de façon détaillée dans un document intitulé « Etat des lieux de la recherche sur les maladies hémorragiques rares », téléchargeable sur le site Internet de l'AFH :

www.afh.asso.fr



L'ENGAGEMENT DE L'AFH

L'AFH a toujours été partie prenante dans l'évolution des traitements de l'hémophilie, de la maladie de Willebrand et des troubles rares de l'hémostase, afin que ces pathologies ne soient plus une fatalité aux conséquences dramatiques : des handicaps extrêmement invalidants et une espérance de vie restreinte. L'AFH bénéficie d'une légitimité dans ce domaine notamment auprès des institutions de santé publique et des professionnels de santé.

Les traitements actuels et la généralisation de la prophylaxie ont transformé la vie des patients et de leur famille.

Néanmoins, aujourd'hui, on ne peut guérir de ces pathologies. Le grand espoir des malades et de leurs proches est que des avancées concrètes dans le traitement puissent voir le jour dans un avenir le plus proche possible, grâce à la recherche. Les réponses recueillies en 2011 à l'occasion du Forum des patients de l'AFH vont dans ce sens.

En 2012, l'AFH a mis en place un groupe de travail¹ dédié à la recherche qui s'est fixé notamment comme objectifs de préciser les conditions d'un **engagement important de l'association dans la recherche et d'instaurer une culture de la recherche** auprès des adhérents. Le conseil d'administration (CA)

de l'AFH, réuni le 15 décembre 2013, a décidé que l'AFH devait devenir un **acteur majeur de la recherche**. Il décidera des orientations futures et des stratégies à mettre en place en matière de recherche, en liaison étroite avec la communauté scientifique.

En conséquence, l'AFH estime qu'elle se doit de relever le défi de la recherche car cet engagement est :

> **Exemplaire vis-à-vis de la société** : les personnes concernées agissent pour changer leurs vies ;

> **Une force de mobilisation** pour tous les bénévoles ;

> **Une occasion unique d'unir chercheurs, médecins et patients autour d'une même cause** : guérir une pathologie ;

> **Profondément humain**, en envisageant d'atteindre de nouvelles frontières et de dire que **l'impossible n'est pas pour nous** ;

> **Garant de l'avenir** pour construire des centres de traitement attractifs qui intègrent chercheurs, cliniciens, infirmiers, kinésithérapeutes, psychologues et Patients-Parents Ressource² afin d'offrir les meilleurs soins.

En 2014, l'objectif est donc de trouver des moyens d'assurer un financement pérenne de la recherche fondamentale, appliquée et clinique dans le domaine des pathologies rares du sang.

12

1. Le groupe de travail « Recherche » est composé de 6 personnes : chercheurs, patients et parents. Son rôle est de préparer et de proposer au conseil d'administration de l'AFH les orientations futures de l'AFH en matière de recherche.

2. Les Patients-Parents ressource ont reçu une formation spécifique en éducation thérapeutique du patient (ETP).

GLOSSAIRE

AAV Un virus AAV (*Adeno Associated Virus*) est un petit virus dont le codage génétique est stocké, comme chez l'homme, dans de l'ADN. L'infection par ce virus est présente chez 80-90 % des adultes. Pour qu'il puisse être utilisé dans la thérapie génique, la structure de ce virus a été modifiée afin qu'il ne soit plus pathogène. Ces éléments ont fait de l'AAV un vecteur très utilisé.

Albumine L'albumine est une substance fabriquée par le foie ou apportée par certains aliments (œuf, lait...). L'albumine joue plusieurs rôles qui la rendent indispensable à l'organisme. Elle est en effet nécessaire, à la bonne répartition des liquides entre les vaisseaux sanguins et les tissus ou bien pour le transport d'un certain nombre d'hormones, d'acides gras...

Anticorps Un anticorps est une macromolécule complexe utilisée par le système de défense de l'organisme pour détecter et neutraliser, de manière spécifique, des éléments "étrangers".

Cellules souches Une cellule souche se définit par deux propriétés, celle de s'auto-renouveler indéfiniment et sa capacité à engendrer des cellules spécialisées. Certaines cellules souches ont la capacité de se transformer (se différencier) en tous les types de cellules d'un organisme.

Clonage C'est une technique de biologie moléculaire qui consiste à isoler

un fragment d'ADN et à le multiplier à l'identique en l'« insérant » dans une molécule d'ADN « porteuse » appelée « vecteur ». Cette technique peut-être utilisée pour le clonage d'un gène entier permettant la production de la protéine recombinante correspondante.

Essais cliniques Les trois phases (I, II et III) de recherche clinique permettent d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité d'un candidat médicament. La phase I s'effectue sur des volontaires sains. La phase II s'effectue sur un petit nombre de patients à court et moyen terme et permet de déterminer la posologie. Enfin, la phase III vise un grand nombre de patients pour tester l'efficacité du médicament à long terme en comparant avec un traitement de référence.

Facteurs de coagulation Au nombre de 13, ils participent, en cascade, à la chaîne de coagulation qui part du saignement pour aboutir au caillot. Les numéros ont été attribués en fonction de la date de leur découverte et non en fonction de leur rang dans la chaîne de la coagulation.

Facteur tissulaire Le facteur tissulaire (FT) est un récepteur présent sur la membrane des cellules, à l'extérieur des vaisseaux sanguins, sur lequel vient se

13

fixer le facteur VIIa. Cette rencontre avec le facteur VIIa va déclencher la chaîne de coagulation.

Fibrine La fibrine est une macromolécule insoluble qui apparaît lors de la coagulation du sang. Lors de la constitution d'un caillot, elle maintient les plaquettes dans une trame.

Gène C'est une unité d'information génétique constituée d'ADN. Un gène détermine les divers caractères héréditaires d'un être vivant. Il est comme un livre, un plan architectural du vivant, qui oriente, qui dicte la construction des principaux constituants et bâtisseurs cellulaires que sont les protéines. L'ensemble des gènes forment le génome.

Génie génétique Ensemble de techniques utilisées par la biologie moléculaire pour reproduire ou modifier le génome.

Inhibiteurs Dans le cas de l'hémophilie, un inhibiteur est un anticorps qui va neutraliser l'action du facteur de coagulation injecté.

Immunoglobuline C'est une substance présente à la surface des cellules. Elle intervient dans la reconnaissance et l'interaction entre les cellules. Elle est impliquée dans l'action du système immunitaire.

Molécule Une molécule est une structure de base de la matière. C'est l'assemblage chimique électriquement neutre d'au moins

deux atomes, qui peut exister à l'état libre. Une macromolécule est une très grande molécule.

Mutation Terme utilisé pour désigner une modification irréversible de la séquence d'un génome (ADN ou ARN) (au cas particulier, celui d'un facteur de coagulation).

Protéine et glycoprotéine

Une protéine est une molécule biologique composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liées entre elles par des liaisons peptidiques. Les acides aminés sont les « briques » élémentaires de fabrication du vivant. En général, on parle de « protéine » lorsque la chaîne contient au moins 50 acides aminés et de « peptide » pour des assemblages de plus petite taille. Une « glycoprotéine » est une protéine comportant un ou plusieurs sucres. L'enchaînement des acides aminés est spécifique à chaque protéine, on parle de la « séquence d'une protéine ».

Thrombine La thrombine est une macromolécule, également nommée facteur II activé (FIIa) qui intervient dans la transformation du fibrinogène soluble en brins de fibrine insolubles qui s'agglutinent pour former un caillot.

Vecteur Un vecteur de thérapie génique correspond à tout système permettant le transfert d'un gène dans une cellule. Il est dérivé d'un virus dans le cas de l'Adeno Associated Virus (AAV).

Je soutiens la recherche

Je **donne** à l'AFH

Nom :

Prénom :

N° :

Rue :

Ville :

Code postal :

Tél. :

E-mail :

Je verse :

euros*

J'autorise l'AFH à faire figurer mon nom et mon adresse dans son fichier sécurisé pour le seul envoi de la lettre électronique mensuelle, de courriers, de revues et de documents de l'association.


Fait à :

le :

Signature :

Merci d'adresser votre chèque à l'adresse suivante :
AFH – 6, rue Alexandre Cabanel – 75739 PARIS cedex 15
Prière de libeller votre chèque à l'ordre de l'AFH.

* Si vous êtes imposable sur le revenu, vous avez droit à une réduction d'impôt de 66 % sur le montant que vous versez. L'AFH vous adressera, au début de l'année prochaine, un reçu fiscal pour que vous puissiez bénéficier de cette réduction.



La reproduction de ce document est libre de droit mais sans qu'il soit fait de retrait ou d'ajout et en indiquant la mention suivante :

« Les maladies hémorragiques rares : Guide pour mieux comprendre les traitements actuels et faire le point sur les voies de recherche en cours - Association française des hémophilies (AFH) - Mars 2014 »

Réalisation graphique : Bérengère Blaize

Relecture : Jean-Michel Alcindor, Marion Berthon, Dr Annie Borel-Derlon, Virginie Lanlo, Geneviève Piétu, Pierre Piétu et Thomas Sannié.

