



FMH

50

ANS CONSACRÉS À AMÉLIORER
LE TRAITEMENT POUR TOUS

FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE

World Federation of Hemophilia

Federación Mundial de Hemofilia

LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE

2^{ème} édition

Ces lignes directrices ont été publiées par Blackwell Publishing dans la revue scientifique *Haemophilia* ; Epub 6 JUL 2012. DOI : 10,1111/j.1365-2516,2012.02909.x. Elles ont été traduites et reproduites avec la permission des éditeurs.

© Blackwell Publishing Ltd., 2012

La Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) encourage la redistribution de ses publications à des fins éducatives, par des organisations spécialisées dans l'hémophilie sans but lucratif. Pour obtenir l'autorisation de reproduire ou de traduire le présent document, veuillez contacter le Service des communications à l'adresse ci-dessous.

Cette publication est accessible sur le site Web de la Fédération mondiale de l'hémophilie à l'adresse www.wfh.org. Vous pouvez également commander des exemplaires supplémentaires auprès de la FMH :

Fédération mondiale de l'hémophilie
1425, boul. René-Lévesque Ouest, bureau 1010
Montréal, Québec
Montréal (Québec) H3G 1T7
Tél. : 514-875-7944
Fax : 514-875-8916
Email : wfh@wfh.org
Site Internet : www.wfh.org

LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE

2^{ème} édition

Préparées par le Groupe de travail sur les directives thérapeutiques, au nom de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH)

Dr Alok Srivastava (Président du groupe de travail)

Department of Hematology, Christian Medical College, Vellore, Tamil Nadu, Inde

Dr. Andrew K. Brewer

Department of Oral Surgery, The Royal Infirmary Glasgow, Écosse

Dr Eveline P. Mauser-Bunschoten

Van Creveldklinik and Department of Hematology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays-bas

Dr Nigel S. Key

Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, EU

Dr Steve Kitchen

Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital Sheffield, RU

Dr Adolfo Llinas

Department of Orthopaedics and Traumatology, Fundación Santa Fe University Hospital Fundación Cosme y Damián and Universidad de los Andes and Universidad del Rosario Bogotá, Colombie

Dr Christopher A. Ludlam

Comprehensive Care Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Infirmary Edinburgh, RU

Dr. Johnny N. Mahlangu

Haemophilia Comprehensive Care Centre, Johannesburg Hospital and Department of Molecular Medicine and Haematology, Faculty of Health Sciences, National Health Laboratory Services and University of the Witwatersrand Johannesburg, Afrique du Sud

Kathy Mulder

Bleeding Disorders Clinic, Health Sciences Center Winnipeg, Manitoba, Canada

Dr Man-Chiu Poon

Departments of Medicine, Pediatrics and Oncology, and Southern Alberta Rare Blood and Bleeding Disorders Comprehensive Care Program, University of Calgary, Foothills Hospital and Calgary Health Region Calgary, Alberta, Canada

Dr Alison Street

Department of Hematology, Alfred Hospital Melbourne, Victoria, Australie

Remerciements

Nous avons engagé un organisme professionnel pour nous aider à mener les recherches documentaires et à évaluer les données probantes. En outre, compte tenu du fait que de nombreuses recommandations s'appuient sur l'avis de spécialistes, une version provisoire a été distribuée à bien d'autres acteurs œuvrant dans les soins hémophiliques extérieurs au groupe de travail. Les auteurs sont reconnaissants envers ceux qui ont fourni des commentaires spécifiques. Enfin, nous tenons à remercier le personnel de la FMH, Jennifer Laliberté, ainsi qu'Elizabeth Myles, pour les efforts extraordinaires qu'elles ont déployés dans le cadre de l'élaboration de ce document. La FMH tient à remercier le Dr Jean-François Schved du Laboratoire d'Hématologie, CHU Montpellier, France, pour la révision de cette traduction.

Avis de non-responsabilité

La FMH ne recommande pas de produits thérapeutiques ni de fabricants en particulier. La mention du nom d'un produit ne constitue pas une recommandation par la FMH. La FMH ne pratique pas la médecine et ne recommande en aucun cas un traitement quelconque à des personnes en particulier. La posologie et les autres schémas thérapeutiques font sans cesse l'objet de révisions, et des effets secondaires nouveaux se manifestent en permanence. Les présentes lignes directrices visent à contribuer à mettre en œuvre des normes thérapeutiques de base pour la prise en charge de l'hémophilie, et non à remplacer les conseils d'un médecin ou l'information fournie avec les produits. Tout traitement doit tenir compte des besoins de l'individu et des ressources disponibles.

TABLES DES MATIÈRES

Résumé et Introduction	6	2. Enjeux particuliers relatifs à la prise en charge	21
1. Soins généraux et prise en charge de l'hémophilie	7	2.1 Femmes conductrices	21
1.1 Qu'est-ce que l'hémophilie ?	7	2.2 Tests/conseils génétiques et diagnostic prénatal	22
<i>Signes hémorragiques</i>	7	2.3 Naissance de nourrissons atteints d'hémophilie connue ou suspectée.....	22
1.2 Principes des soins.....	8	2.4 Vaccinations.....	23
1.3 Prise en charge globale	9	2.5 Enjeux psychosociaux.....	23
<i>Équipe pluridisciplinaire</i>	10	2.6 Sexualité	23
<i>Objectifs d'un programme intégré</i>	11	2.7 Patients hémophiles âgés	24
1.4 Santé et activité physique.....	11	<i>Ostéoporose</i>	24
1.5 Prise en charge complémentaire.....	12	<i>Obésité</i>	24
1.6 Traitement de substitution prophylactique	12	<i>Hypertension</i>	24
<i>Administration et posologie</i>	13	<i>Diabète sucré</i>	24
1.7 Traitement à domicile	14	<i>Hypercholestérolémie</i>	25
1.8 Surveillance de l'état de santé et résultat	14	<i>Maladie cardiovasculaire</i>	25
1.9 Prise en charge de la douleur	15	<i>Impact psychosocial</i>	25
<i>Douleur causée par l'accès veineux</i>	15	2.8 Maladie de von Willebrand et troubles de coagulation rares	25
<i>Douleur provoquée par le saignement articulaire ou musculaire</i>	15	Bibliographie.....	26
<i>Douleur ressentie après une intervention chirurgicale</i>	16	3. Diagnostic en laboratoire	29
<i>Douleur due à l'arthropathie hémophilique chronique</i>	16	3.1 Connaissance et expertise en matière de tests de coagulation	29
1.10 Interventions chirurgicales et procédures invasives	16	<i>Principes diagnostiques</i>	29
1.11 Soins et prise en charge dentaires	17	<i>Aspects techniques</i>	29
Bibliographie.....	18	<i>Personnel compétent</i>	32
		3.2 Utilisation du matériel et des réactifs appropriés.....	33
		<i>Matériel</i>	33
		<i>Réactifs</i>	34

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1-1	Corrélation entre la gravité du syndrome hémorragique et le taux de facteurs de coagulation.....	8
Tableau 1-2	Sites de saignements chez les hémophiles	8
Tableau 1-3	Fréquence approximative des différents sites du saignement	8
Tableau 1-4	Définitions des protocoles des thérapies de remplacement des facteurs	13
Tableau 1-5	Stratégies de gestion de la douleur des patients atteints d'hémophilie	15
Tableau 1-6	Définition de la pertinence de l'hémostase pour les procédures chirurgicales	17
Tableau 3-1	Interprétation des tests de dépistage.....	31
Tableau 5-1	Définition des réponses au traitement de l'hémarthrose aiguë.....	48
Tableau 7-1	Taux maximal du facteur plasmatique suggéré et durée d'administration (sans restriction de ressources) [6].....	71
Tableau 7-2	Taux maximal du facteur plasmatique suggéré et durée d'administration (avec de considérables restrictions de ressources)	72
Figure 7-1 :	Stratégies de remplacement des facteurs de coagulation à différents âges et incidences sur les résultats.....	69

Résumé

L'hémophilie est une maladie rare, complexe à diagnostiquer et à prendre en charge. S'appuyant sur des données probantes, ces lignes directrices fournissent des recommandations pratiques en matière de diagnostic et de prise en charge générale de l'hémophilie, et ses complications, notamment les problèmes relatifs à l'appareil locomoteur, les inhibiteurs, et les infections transmises par transfusion. En compilant ces lignes directrices, la Fédération mondiale

de l'hémophilie souhaite aider les prestataires de soins de santé désireux de mettre en place ou de poursuivre des programmes de soins à l'intention des hémophiles, encourager l'harmonisation des pratiques dans le monde et, promouvoir la réalisation d'études appropriées dans les pays où les recommandations ne sont pas suffisamment étayées par des données probantes.

Introduction

La première édition de ces lignes directrices, publiée en 2005 par la Fédération mondiale de l'hémophilie a atteint son objectif d'être utile pour quiconque à la recherche de renseignements fondamentaux sur la prise en charge globale de l'hémophilie. Diverses raisons expliquent le besoin de révision. Parmi les plus importantes, il fallait intégrer les meilleures données probantes existantes sur lesquelles reposaient les recommandations. Les récentes données de qualité tirées des essais cliniques randomisés établissent l'efficacité et la supériorité du remplacement prophylactique du facteur antihémophilique par rapport au traitement épisodique, même si la posologie et le schéma prophylactiques continuent de faire l'objet d'autres recherches. Par ailleurs, la nécessité de mieux évaluer les résultats en matière de soins hémophiliques à l'aide d'instruments clinimétriques propres à la maladie, validés et récemment mis au point est davantage reconnue. Cette nouvelle version traite de ces questions, en plus de mettre à jour toutes les parties.

Ces lignes directrices comportent plusieurs recommandations relatives à la prise en charge clinique des hémophiles (énoncés de pratiques, **en caractère gras**). Tous ces énoncés s'appuient sur les meilleures données probantes qui existent dans la littérature médicale, lesquelles ont été classées selon le *Centre for Evidence-Based Medicine* à Oxford en 2011 (consulter l'annexe 1). Dans la mesure du possible, nous avons également inclus les références de recommandations qui ne relèvent pas de la sélection des énoncés de pratiques. Ces références n'ont pas été classées.

Lors de l'élaboration de ce document, nous nous sommes souvent posé la question de son applicabilité universelle, étant donné la diversité des services de santé et des systèmes économiques du monde. Nous sommes

fortement convaincus que les principes de prise en charge de l'hémophile sont identiques dans les quatre coins du monde. Les différences concernent principalement la posologie des concentrés de facteurs de coagulation (CFC) servant à traiter ou à prévenir les hémorragies, car les coûts des produits de remplacement constituent les dépenses les plus importantes des programmes de soins hémophiliques. Conscientes de cette réalité, ces lignes directrices continuent d'inclure deux ensembles de doses recommandées pour la thérapie de remplacement des CFC. Ces recommandations s'appuient sur les publications et les pratiques des grands centres de soins hémophiliques du monde. Toutefois, il convient de reconnaître que les doses inférieures recommandées ne permettent pas d'obtenir les meilleurs résultats possibles. Ils doivent plutôt servir de point de départ dans le cadre de la prise en charge dans les pays où les ressources sont insuffisantes, et ce, afin de changer progressivement vers des doses plus optimales, en fonction des données et de la meilleure disponibilité des CFC.

La première édition de ces lignes directrices a été grandement acceptée en partie, grâce à la facilité de son format de lecture. Tout en améliorant le contenu et la portée du document, nous nous sommes assuré que le format reste identique. Nous espérons que ce document sera aussi utile pour les personnes désireuses de mettre en place ou de poursuivre les programmes de soins hémophiliques. Par ailleurs, l'examen approfondi de la documentation ainsi que le large consensus sur lequel les énoncés de pratiques ont été formulés peuvent encourager l'harmonisation des pratiques dans le monde. Qui plus est, nous espérons que ce document incitera les études appropriées là où les données probantes adéquates font défaut.

1 SOINS GÉNÉRAUX ET PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE

1.1 Qu'est-ce que l'hémophilie ?

1. L'hémophilie est un trouble congénital de la coagulation causé par un déficit en facteur de coagulation VIII (FVIII) (dans le cas de l'hémophilie A) ou en facteur IX (FIX) (dans le cas de l'hémophilie B). Le déficit provient des mutations génétiques sur le chromosome X qui porte les gènes des facteurs de coagulation.
2. La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances.
3. 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 [1].
4. L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale.
5. L'hémophilie congénitale touche généralement les garçons du fait d'une mutation présente chez la mère (femme conductrice). Toutefois, les gènes *F8* et *F9* sont sujets à de nouvelles mutations, et au total, un tiers de tous les cas sont imputables à une mutation spontanée, et ce, en l'absence d'antécédent familial.
6. Il est essentiel de poser un diagnostic précis de l'hémophilie pour conseiller le bon traitement. L'hémophilie doit être suspectée chez des patients présentant les antécédents suivants :
 - apparition fréquente d'écchymoses dans la petite enfance ;
 - saignement « spontané » (saignement sans raison apparente/connue), en particulier dans les articulations, les muscles et les tissus mous ;
 - hémorragie après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
7. Dans environ deux tiers des cas, les patients ont des antécédents familiaux de maladie hémorragique.
8. Le diagnostic définitif repose sur le dépistage des déficits en facteurs FVIII ou FIX.

Signes hémorragiques

1. Le phénotype caractéristique de l'hémophilie est la tendance au saignement.
2. Alors que les hémorragies se produisent toute la vie, certains enfants atteints d'hémophilie grave n'ont de symptômes hémorragiques que lorsqu'ils commencent à marcher ou à courir.
3. Dans les cas d'hémophilie légère, les hémorragies n'apparaissent que lorsque le patient subit un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
4. La gravité des hémorragies chez les hémophiles est généralement corrélée au taux des facteurs de coagulation, comme le démontre le tableau 1-1.
5. Dans la plupart des cas, les hémorragies se produisent en interne, dans les articulations ou les muscles (voir les tableaux 1-2 et 1-3).
6. Certaines hémorragies peuvent engager le pronostic vital et nécessitent un traitement immédiat (voir partie 5).

TABLEAU 1-1 : CORRÉLATION ENTRE LA GRAVITÉ DU SAIGNEMENT ET LE TAUX DES FACTEURS DE COAGULATION [62]

GRAVITÉ	TAUX DES FACTEURS DE COAGULATION	ÉPISODES HÉMORRAGIQUES
Sévère	< 1 IU/dl (< 0,01 IU/ml) ou < 1 % du taux normal	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles, principalement en l'absence de cause hémorragique identifiable
Modérée	1-5 IU/dl (0,01 à 0,05 IU/ml) ou 1 à 5 % du taux normal	Saignement spontané occasionnel ; saignement prolongé lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale
Légère	5-40 IU/dl (0,05 à 0,40 IU/ml) ou 5-<40 % du taux normal	Hémorragie lors d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale. Le saignement spontané est rare.

TABLEAU 1-2 : SITES DE SAIGNEMENT CHEZ LES HÉMOPHILES [63]

Grave	articulations (hémarthrose)
	muscles, notamment les loges profondes (muscle psoas-iliaque, mollet et avant-bras)
	membranes muqueuses dans la bouche, la gencive, le nez et les voies génito-urinaires
Risque vital	intracrânien
	cou/gorge
	gastro-intestinal

TABLEAU 1-3 : FRÉQUENCE APPROXIMATIVE DES DIFFÉRENTS SITES DU SAIGNEMENT

SITE DU SAIGNEMENT	FRÉQUENCE APPROXIMATIVE
Hémarthrose <ul style="list-style-type: none"> ▪ plus fréquente dans les articulations mobiles : chevilles, genoux et coudes ▪ moins fréquente dans les autres articulations : épaules, poignets et hanches 	70 % à 80 %
Muscle	10 % à 20 %
Autres saignements majeurs	5 % à 10 %
Système nerveux central (SNC)	<5 %

1.2 Principes des soins

- Les soins visent principalement à prévenir et à soigner l'hémorragie en apportant le facteur de coagulation déficient.
- Dans la mesure du possible, il convient de traiter le déficit en facteur avec un concentré de facteur spécifique.
- La prise en charge des hémophiles est meilleure dans des centres de soins intégrés (voir « Prise en charge globale », à la page 9).
- Les hémorragies doivent être soignées le plus rapidement possible, de préférence dans les deux heures. En cas de doute, il faut substituer rapidement. (Niveau 4) [2]**
- Les patients reconnaissent généralement les symptômes précoces de l'hémorragie avant même l'apparition des signes cliniques. Ils évoquent souvent une sensation ou une impression de picotement.
- Au cours d'un épisode hémorragique aigu, le saignement doit être localisé (si ce n'est pas cliniquement évident) et le facteur de coagulation approprié doit être administré.
- En cas d'épisodes hémorragiques graves pouvant être mortels, notamment à la tête, au cou, à la poitrine et aux voies gastro-intestinales, il faut immédiatement débiter le traitement avec le facteur antihémophilique, même si l'évaluation diagnostique n'est pas terminée.
- Afin de faciliter une bonne prise en charge dans les cas urgents, tous les patients doivent avoir à leur disposition un document facilement accessible sur lequel figurent le diagnostic, la gravité du trouble de coagulation, la présence ou non d'un inhibiteur, le type de médicament prescrit, la posologie initiale de produits antihémophiliques en cas de saignement aigu, modéré et léger et les coordonnées du médecin/centre de soins traitant. (Niveau 5) [3].**
- L'administration de desmopressine (DDAVP) peut faire augmenter convenablement le taux de FVIII (trois à six fois les taux de base) et stopper le saignement des patients atteints d'hémophilie A légère, voire modérée. Les tests de réponse à la DDAVP réalisés pour chaque patient sont indiqués (Niveau 3) [4-6].**

10. Les veines doivent être traitées avec précaution. Elles constituent le lien vital d'un hémophile.
 - Il est recommandé d'utiliser des aiguilles à ailettes de calibre 23 ou 25.
 - Il ne faut jamais pratiquer de phlébotomie, sauf en cas d'urgence.
 - Il faut exercer une pression au point de ponction pendant trois à cinq minutes après la ponction veineuse.
 - Dans la mesure du possible, il vaut mieux éviter d'utiliser les dispositifs fixes d'accès veineux, même s'ils peuvent être utiles pour certains enfants.
11. Les traitements complémentaires peuvent servir à maîtriser le saignement, notamment en l'absence de concentrés de facteurs de coagulation, et peuvent diminuer leur nécessité (voir « Prise en charge complémentaire » à la page 12).
12. Si le saignement ne s'arrête pas malgré le traitement adéquat, il convient de mesurer les taux des facteurs de coagulation après injection. Le dépistage des inhibiteurs peut être réalisé si le taux est anormalement bas (voir « Dépistage des inhibiteurs » à la page 32 et « Inhibiteurs » à la page 59).
13. Il est possible de prévenir les hémorragies grâce au remplacement prophylactique du facteur anti-hémophilique (voir « Traitement de substitution prophylactique », à la page 12).
14. Le traitement à domicile peut être utilisé pour prendre en charge les épisodes hémorragiques légers/modérés (voir « Traitement à domicile », à la page 14).
15. Il convient d'encourager l'exercice régulier et les autres activités physiques visant à stimuler le développement psychomoteur normal afin de favoriser le développement musculaire, d'améliorer l'équilibre et la coordination et d'améliorer la santé physique (voir « Santé et activité physique » à la page 11).
16. Les patients doivent éviter de pratiquer des activités susceptibles de causer des traumatismes (voir « Santé et activité physique » à la page 11).
17. La surveillance régulière de l'état de santé et l'évaluation des résultats sont des éléments clés (voir « Surveillance de l'état de santé et résultat » à la page 14).
18. Les médicaments qui affectent la fonction plaquettaire, notamment l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à l'exception de certains inhibiteurs COX-2, sont déconseillés. Le paracétamol/ l'acétaminophène constitue une solution sans danger pour l'analgésie (voir « Prise en charge de la douleur » à la page 15).
19. Il convient d'augmenter les taux des facteurs à des taux appropriés avant d'effectuer des procédures invasives (voir « Interventions chirurgicales et procédures invasives » à la page 16).
20. Une bonne hygiène buccodentaire est essentielle pour prévenir les maladies parodontales et les caries, qui prédisposent au saignement des gencives (voir « Soins et prise en charge dentaires » à la page 17).

1.3 Prise en charge globale

1. **Les soins intégrés favorisent la santé physique et psychosociale ainsi que la qualité de vie tout en réduisant la morbidité et la mortalité. (Niveau 3) [7-9]**
2. L'hémophilie est une maladie rare qui est complexe à diagnostiquer et à prendre à charge. Les soins optimaux de ces patients, notamment ceux atteints des formes graves de la maladie, ne se limitent pas uniquement au traitement de l'hémorragie.
3. Pour améliorer la santé et la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie, il convient notamment d'accorder la priorité à :
 - la prévention des hémorragies et des lésions articulaires
 - la prise en charge rapide des hémorragies
 - la prise en charge des complications, dont :
 - les lésions articulaires et musculaires et les autres séquelles de l'hémorragie
 - le développement de l'inhibiteur
 - la (ou les) infection(s) virale(s) transmise(s) par des produits sanguins
 - la prise en compte de la santé psychosociale

Équipe pluridisciplinaire

1. **Pour mieux répondre aux vastes besoins des personnes atteintes d'hémophilie et de leurs familles, une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé doit prodiguer des soins de manière coordonnée, conformément à des protocoles de pratique médicale reconnus et à des recommandations nationales de traitement, le cas échéant. (Niveau 5) [10-12]**
2. L'équipe de soins intégrés doit être multidisciplinaire par nature, et savoir accorder une attention particulière à la santé physique et psychosociale des patients et de leurs familles.
3. L'équipe de base doit être composée des membres suivants :
 - un responsable médical (de préférence un pédiatre ou un hématologue pour les adultes, ou un médecin ayant un intérêt et de l'expérience en hémostase)
 - un coordonnateur des soins infirmiers qui
 - coordonne la dispense des soins
 - informe les patients et les familles
 - est le premier intermédiaire pour les patients atteints d'un problème grave ou qui nécessitent un suivi
 - est à même d'évaluer les patients et de prodiguer les premiers soins, le cas échéant
 - un spécialiste de l'appareil locomoteur (physiothérapeute, ergothérapeute, spécialiste en médecine physique, orthopédiste, rhumatologue) qui peut encourager aussi bien la prévention que le traitement
 - un technicien de laboratoire
 - un spécialiste en psychosociologie (de préférence un travailleur social, ou un psychologue) qui connaît les ressources communautaires existantes.
4. Les membres de l'équipe de base peuvent assumer des rôles différents, en fonction de la disponibilité et du savoir-faire du personnel formé et de l'organisation des services au sein du centre.
5. Tous les membres de l'équipe de base doivent posséder des compétences et de l'expérience dans le traitement des troubles de coagulation et doivent être à la disposition des patients au moment opportun. Des soins d'urgence adéquats doivent être disponibles à tout moment.
6. Les ressources de soutien suivantes sont nécessaires :
 - Un accès à un laboratoire de coagulation capable de réaliser avec exactitude et précision les analyses des facteurs de coagulation et le dépistage des inhibiteurs.
 - La possibilité d'administrer des concentrés de facteurs de coagulation appropriés, dérivés du plasma ou recombinants, ainsi que d'autres agents hémostatiques complémentaires, tels que la desmopressine (DDAVP) et l'acide tranexamique, dans la mesure du possible.
 - Si les concentrés de facteurs de coagulation ne sont pas disponibles, il est possible d'utiliser sans danger les composants sanguins, tels que le plasma frais congelé (PFC) et le cryoprécipité.
 - La possibilité de réaliser un plâtre ou de poser une attelle pour l'immobilisation et les aides à la mobilité/soutien, le cas échéant.
7. L'équipe de soins intégrés doit également être associée aux spécialistes suivants, ou pouvoir les consulter rapidement :
 - spécialiste de la douleur
 - dentiste
 - généticien
 - hépatologue
 - spécialiste des maladies infectieuses
 - immunologiste
 - gynécologue/obstétricien
 - conseiller professionnel
8. Les protocoles de prise en charge écrits sont indispensables pour assurer la continuité des soins même si le personnel clinique change.
9. L'équipe de soins doit disposer de ressources pour encadrer les membres de la famille. Il s'agit, entre autres, de cerner les ressources et les stratégies pour les aider à faire face aux :
 - risques et problèmes du quotidien, notamment à la prise en charge des hémorragies
 - changements associés aux différents stades de la croissance et du développement des patients (en particulier les adolescents et les personnes âgées)
 - problèmes concernant la scolarité et l'emploi
 - probabilité d'avoir un autre enfant atteint et les options qui s'offrent aux familles
10. Afin d'encourager la conformité aux soins, les membres de l'équipe de soins doivent établir une relation à long terme avec les patients et leurs familles.

Objectifs d'un programme intégré

1. Fournir ou coordonner les soins et les services des patients et de leurs familles que ce soit en interne (c'est-à-dire au cours des séjours à l'hôpital) et en externe (lors de consultations dans des centres ou autres).
 - **Les patients doivent rencontrer tous les membres de l'équipe de base au moins une fois par an (les enfants tous les six mois) pour une évaluation hématologique, musculo-squelettique et psychosociale complète et pour élaborer, contrôler et peaufiner le plan de prise en charge complet. Les patients peuvent être adressés vers d'autres services au cours de ces consultations. (Niveau 5) [13, 14]**
 - Le plan de prise en charge doit être élaboré avec le patient et communiqué à l'ensemble du personnel soignant et aux établissements de soins. Il est important que les soignants communiquent entre eux.
 - Les plus petits centres et les médecins de famille peuvent fournir les premiers soins et prendre en charge certaines complications, en consultant fréquemment le centre de soins spécialisés (notamment dans le cas où les patients vivent loin du centre de traitement des hémophiles le plus proche).
2. Entamer, assurer une formation et superviser le traitement à domicile avec les concentrés de facteurs de coagulation, s'ils sont disponibles.
3. Sensibiliser les patients, les membres de la famille et les autres prestataires de soins afin de répondre aux besoins des patients.
4. Collecter les données sur les sites de saignement, les types et la posologie du traitement prescrit, l'évaluation des effets à long terme (notamment par rapport à la fonction musculosquelettique), les complications dues au traitement et les interventions chirurgicales. Il est conseillé de consigner les renseignements dans un registre informatisé qui doit être régulièrement mis à jour par une personne désignée et conservé conformément aux lois sur la vie privée et aux autres réglementations du pays. La collecte systématique des données :
 - facilitera le contrôle des services dispensés par le centre de traitement des hémophiles et permettra d'améliorer la prestation des soins.
 - aidera à communiquer l'allocation des ressources.
 - encouragera la collaboration entre les centres en partageant et en publiant les données.
5. Mener, si possible, des recherches fondamentales et cliniques. Étant donné que chaque centre ne peut accueillir qu'un nombre limité de patients, il vaut mieux mener des recherches cliniques en collaboration avec d'autres centres d'hémophilie.

1.4 Santé et activité physique

1. **Il convient d'encourager l'activité physique pour améliorer la condition physique et le développement neuromusculaire normal en se concentrant sur le renforcement musculaire, la coordination, la condition physique générale, le fonctionnement physique, le poids corporel et l'estime de soi. (Niveau 2) [15]**
2. La densité osseuse peut être réduite chez les hémophiles. [16, 17]
3. **Pour les patients atteints de dysfonctionnement significatif de l'appareil locomoteur, il est conseillé de pratiquer des activités de port de poids qui favorisent le développement et le maintien d'une bonne densité osseuse dans la mesure où leur santé articulaire le leur permet. (Niveau 3) [16]**
4. Le choix des activités doit refléter la préférence, les intérêts, la capacité, la condition physique, les coutumes locales et les ressources du sujet.
5. Il est conseillé de pratiquer des sports sans contact comme la natation, la marche, le golf, le badminton, le tir à l'arc, le vélo, l'aviron, la voile et le tennis de table.
6. Il est déconseillé de pratiquer des sports de contact et de combat, tels que le football, le hockey, le rugby, la boxe et la lutte, ainsi que les activités à grande vitesse, telles que les courses de moto-cross et le ski sur fortes pentes, à cause du risque de blessures mortelles qu'elles présentent, à moins que le sujet reçoive un traitement prophylactique adapté, permettant de couvrir ces activités.
7. Il convient d'encourager les activités organisées plutôt que les activités non structurées où les équipements de protection et la surveillance peuvent être absents.
8. Le patient doit consulter un spécialiste de l'appareil locomoteur avant de pratiquer des activités physiques

pour aborder les questions liées à la pertinence de l'activité, à la tenue de protection, à la prophylaxie (facteur et autres mesures) et aux compétences physiques requises. Ceci est particulièrement important si le patient souffre au niveau des articulations cibles [18]

9. **Les articulations cibles peuvent être protégées par des appareils orthopédiques et des attelles lors de l'activité, notamment en l'absence de couverture par des facteurs de coagulation. (Niveau 4) [19, 20]**
10. Il faut recommencer progressivement les activités après une hémorragie pour minimiser les probabilités de récurrence.

1.5 Prise en charge complémentaire

1. Les traitements complémentaires sont importants, notamment lorsque les concentrés de facteurs de coagulation sont insuffisants ou absents, et peuvent réduire la quantité de médicaments requis.
2. Les premiers secours : en plus d'accroître le taux des facteurs avec les concentrés de facteurs de coagulation (ou la desmopressine en cas d'hémophilie A légère), une protection (attelle), le repos, la glace, la compression et l'élévation (PRGCE) peuvent servir de prise en charge complémentaire en cas de saignement des muscles et des articulations.
3. La physiothérapie/rééducation est particulièrement importante pour l'amélioration et le rétablissement fonctionnels après des saignements musculo-squelettiques et pour les sujets qui souffrent d'arthropathie hémophilique établie (voir « Principes de physiothérapie/médecine physique en hémophilie » à la page 57).
4. Les médicaments antifibrinolytiques (par exemple, l'acide tranexamique, l'acide epsilon-amino-caproïque) sont efficaces comme traitement complémentaire pour les saignements des muqueuses et les extractions dentaires (voir « Acide tranexamique », à la page 42 et « Acide epsilon aminocaproïque » à la page 43).
5. Certains agents inhibiteurs COX-2 peuvent être judicieusement utilisés en cas d'inflammation articulaire après une hémorragie et dans une arthropathie chronique (voir « Prise en charge de la douleur », à la page 15).

1.6 Traitement de substitution prophylactique

1. La prophylaxie est le traitement par injection intraveineuse du concentré de facteur permettant de prévenir le risque de saignement.
2. La prophylaxie est née de l'observation que les patients atteints d'hémophilie modérée avec un taux de facteur de coagulation >1 IU/dl ne subissaient que rarement des hémorragies et préservaient mieux leur fonction articulaire [21 à 24].
3. **La prophylaxie prévient les hémorragies et la destruction articulaire et doit être le but de la thérapie visant à préserver une fonction musculo-squelettique normale. (Niveau 2) [24 à 29]**
4. Le remplacement prophylactique du facteur de coagulation s'avère utile même lorsque les taux des facteurs ne sont pas systématiquement maintenus au-dessus de 1 IU/dl. [26, 29, 30]
5. Il reste à déterminer si tous les patients doivent suivre indéfiniment un traitement prophylactique à mesure qu'ils passent à l'âge adulte. Bien que certaines données suggèrent qu'une proportion de jeunes adultes peut bien se développer sans prophylaxie [31], il faut effectuer des études supplémentaires pour pouvoir formuler une recommandation claire [32].
6. **Pour les patients aux prises avec des hémorragies répétées, notamment dans les articulations cibles, la prophylaxie à court terme pendant quatre à huit semaines peut être utilisée pour interrompre le cycle de saignement. Elle peut être combinée à une physiothérapie intensive ou une synoviorthèse. (Niveau 3) [33, 34]**
7. La prophylaxie ne reverse pas les lésions établies des articulations ; toutefois, ce traitement préventif permet de décroître la fréquence des saignements, de ralentir la progression de la maladie articulaire et d'améliorer la qualité de vie.

TABLEAU 1-4 : DÉFINITIONS DES PROTOCOLES DES THÉRAPIES DE REMPLACEMENT DES FACTEURS [64]

PROTOCOLE	DÉFINITION
Traitement épisodique («à la demande »)	Le traitement est administré au moment du saignement cliniquement manifeste
Prophylaxie continue Prophylaxie primaire	Le traitement continu* régulier est entamé en l'absence de maladie articulaire ostéocartilagineuse reconnue, déterminée par un examen physique ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième manifestation clinique de saignement des grosses articulations et l'âge de trois ans**.
Prophylaxie secondaire	Le traitement continu* régulier est entamé après deux saignements, voire plus, des grosses articulations** et avant l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des techniques d'imagerie.
Prophylaxie tertiaire	Le traitement continu* régulier est entamé après l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des radiographies rectilignes des articulations concernées.
Prophylaxie intermittente (« périodique »)	Le traitement est administré pour prévenir le saignement durant une période de 45 semaines, au maximum, par an.

* continu se définit comme l'intention de traiter pendant 52 semaines par an et de recevoir au minimum une fréquence apparemment définie d'injections pendant au moins 45 semaines (85 %) de l'année, et ce, sous surveillance.

**grosses articulations = chevilles, genoux, hanches, coudes, et épaules

8. La prophylaxie telle qu'elle est couramment pratiquée dans les pays qui disposent de suffisamment de ressources est un traitement onéreux et n'est possible que si des ressources importantes sont allouées aux soins des hémophiles. Toutefois, elle est rentable à long terme, car elle élimine le coût très élevé associé à la prise en charge ultérieure des articulations endommagées et améliore la qualité de vie.
 9. Dans les pays ne disposant pas de suffisamment de ressources, l'administration plus fréquente de doses moins importantes de prophylaxie peut s'avérer une solution efficace.
 10. Il est nécessaire de réaliser des études sur le rapport coût - efficacité pour définir le dosage minimum afin de permettre un accès à la prophylaxie dans plus de pays du monde.
2. Toutefois, plusieurs autres protocoles sont suivis pour la prophylaxie, dans un même pays, et le régime optimal reste à définir.
 3. Le protocole doit être autant que possible personnalisé, en fonction de l'âge, de l'accès veineux, du phénotype du saignement, de l'activité, et de la disponibilité des concentrés de facteurs de coagulation.
 4. Pour les très jeunes enfants, il est conseillé de commencer la prophylaxie une fois par semaine et d'évoluer en fonction du saignement et de l'accès veineux.
 5. Il vaut mieux administrer la prophylaxie le matin pour couvrir les périodes d'activités.
 6. **L'administration prophylactique des concentrés de facteurs de coagulation peut être conseillée avant d'exercer des activités présentant un risque plus élevé de blessures. (Niveau 4) [18, 34, 35]**

Administration et posologie

1. Il existe deux protocoles de prophylaxie fréquemment utilisés pour lesquels nous disposons de données à long terme :
 - Le protocole Malmö : 25-40 IU/kg par dose administrée trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A, et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B.

1.7 Traitement à domicile

1. S'il y a lieu et dans la mesure du possible, les personnes atteintes d'hémophilie doivent être prises en charge à leur domicile.
2. **Le traitement à domicile permet de disposer immédiatement des facteurs de coagulation et d'assurer par conséquent un traitement précoce optimal, ce qui réduit la douleur, les dysfonctionnements et l'incapacité à long terme et diminue considérablement le nombre des admissions hospitalières dues aux complications.** (Niveau 3) [36, 37]
3. On constate d'autres améliorations de la qualité de vie, notamment une plus grande liberté de voyager et de participer aux activités physiques, moins d'absentéisme et une meilleure stabilité de l'emploi [38].
4. Le traitement à domicile est réalisé de façon idéale à l'aide des concentrés de facteurs de coagulation ou d'autres produits lyophilisés qui sont sans danger et peuvent être stockés dans un réfrigérateur et se reconstituent facilement.
5. **Le traitement à domicile doit faire l'objet d'une étroite surveillance par l'équipe de soins intégrés et ne doit débiter qu'après une sensibilisation et une formation adéquates.** (Niveau 3) [36, 37]
6. L'enseignement doit se concentrer sur la connaissance générale de l'hémophilie ; la reconnaissance des saignements et les complications fréquentes ; les premiers secours ; le calcul de la posologie ; la préparation ; le stockage et l'administration des concentrés de facteurs de coagulation ; les techniques aseptiques ; la ponction veineuse (ou l'accès au cathéter des veines centrales) ; la tenue de registres ; l'entreposage correct et l'élimination des aiguilles et la gestion des risques pour soi ou autrui d'exposition aux produits sanguins. Un programme de certification est utile.
7. Les patients ou les parents doivent tenir des registres des hémorragies (en version papier ou électronique) qui incluent la date et le site du saignement, le dosage, le numéro de lot du produit utilisé et les effets secondaires indésirables.
8. La technique d'injection et les registres des hémorragies doivent faire l'objet d'un examen et d'un suivi lors des visites de contrôle.
9. Les soins à domicile peuvent être entrepris avec de jeunes enfants ayant un accès veineux adéquat et des membres de famille motivés qui ont suivi une bonne formation. Les enfants plus âgés et les adolescents doivent apprendre à se perfuser avec le soutien de leur famille.
10. **Un dispositif d'accès veineux implanté (Port-A-Cath®) permet d'effectuer les injections plus facilement et peut être nécessaire pour la prophylaxie des plus jeunes enfants.** (Niveau 2) [39, 40]
11. **Toutefois, il convient de peser les risques associés à ces dispositifs (intervention chirurgicale, infection locale et thrombose) par rapport aux avantages liés à la mise en œuvre d'une prophylaxie intensive précoce.** (Niveau 2) [41, 42]
12. Le dispositif d'accès veineux doit rester scrupuleusement propre et être adéquatement nettoyé après chaque injection pour empêcher la formation de caillots [41].

1.8 Surveillance de l'état de santé et résultat

1. **L'évaluation systématique régulière au moins tous les douze mois assure une surveillance longitudinale de chaque patient et permet de déceler des problèmes nouveaux ou possibles dès les premières manifestations de la maladie afin de modifier ou d'adapter les schémas thérapeutiques.** (Niveau 3) [14, 26, 43]
 - problèmes liés à l'accès veineux
 - problèmes liés à l'hémostase (registre des hémorragies)
 - injections de produits antihémophiliques et réaction inhabituelle au traitement
 - statut de l'appareil locomoteur : il s'agit de déterminer la présence d'une déficience à l'aide d'une évaluation clinique des articulations et des muscles et d'une évaluation radiologique tous les ans ou comme indiqué (voir « Complications de l'appareil locomoteur », à la page 55)
2. Les patients doivent rencontrer l'équipe multidisciplinaire après chaque épisode hémorragique grave.
3. Les problèmes suivants doivent être évalués impliquant l'adaptation et le renforcement de la formation:

- infections transmises par transfusion : il s'agit fréquemment du VIH, du VHC et du VBH et d'autres infections comme indiqué (voir « Complications relatives aux infections transmises par transfusion ou autres infections », à la page 61.)
 - développement des inhibiteurs (voir « Inhibiteurs », à la page 59)
 - état psychosocial général
 - santé dentaire/orale
4. Plusieurs résultats propres à l'hémophilie sont disponibles pour mesurer les déficiences articulaires, y compris les activités et la participation. Ils incluent :
- Déficience :
 - Clinique : WFH Physical Examination Score (également connu sous le nom de score de Gilbert), Hemophilia Joint Health Score (HJHS)
 - Radiologique : score de Pettersson, score des IRM et des radiologies
 - Activité : Haemophilia Activities List (HAL), Paediatric Haemophilia Activities List (PedHAL), Functional Independence Score in Hemophilia (FISH)
 - Qualité de vie liée à la santé : (HaemoQol, Canadian Hemophilia Outcomes: Kids' Life Assessment Tool [CHO-KLAT])
5. Pour obtenir davantage de résultats des examens fonctionnels et physiques, consulter le Compendium des outils d'évaluation : www.wfh.org/assessment_tools. (Disponible en anglais uniquement)

1.9 Prise en charge de la douleur

1. Les douleurs aiguës et chroniques sont fréquentes chez les patients atteints d'hémophilie. L'évaluation adéquate de l'origine de la douleur est essentielle pour conseiller une bonne prise en charge.

Douleur causée par l'accès veineux

1. En général, aucun antalgique n'est prescrit.
2. Chez certains enfants, l'application de vaporisateur ou de crème anesthésique sur le site de l'accès veineux peut être utile.

Douleur provoquée par le saignement articulaire ou musculaire

1. Alors que les concentrés de facteurs de coagulation doivent être administrés aussi vite que possible pour stopper le saignement, d'autres médicaments sont souvent nécessaires pour contrôler la douleur (voir le tableau 1-5).
2. Il convient d'utiliser, entre autres, des compresses froides, l'immobilisation, les attelles et les béquilles. [41]

TABLEAU 1-5 : STRATÉGIES DE GESTION DE LA DOULEUR DES PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE

1	Paracétamol/acétaminophène <i>Si ce n'est pas efficace</i> ↓
2	Inhibiteur COX-2 (par ex. : célécoxib, méloxicam, nimésulide et autres ; ou Paracétamol/acétaminophène plus codéine (3-4 fois/jour) ou Paracétamol/acétaminophène plus tramadol (3-4 fois/jour)
3	Morphine : utiliser un produit de libération lente doté d'un écoulement pour une libération rapide. Augmenter le produit de libération lente si le produit de libération rapide est utilisé plus de quatre fois par jour.

Remarques :

- Si, pour une quelconque raison, les médicaments ont été arrêtés pendant un certain temps, les patients qui ont pris et toléré des médicaments narcotiques à haute dose doivent recommencer le médicament à une dose plus faible ou prendre un analgésique puissant sous la surveillance d'un médecin.
- Les patients souffrant d'hypertension et de dysfonctionnement rénal doivent faire preuve de prudence en utilisant des inhibiteurs COX-2.

Douleur ressentie après une intervention chirurgicale

1. Il faut éviter l'injection intramusculaire d'analgésique.
2. La douleur résultant d'une intervention chirurgicale doit être prise en charge en coordination avec l'anesthésiste.
3. Au début, il est possible d'administrer de la morphine par intraveineuse ou un autre analgésique narcotique, suivi par un opioïde oral tel que le tramadol, la codéine, l'hydrocone, et d'autres médicaments.
4. Dès que la douleur diminue, il est possible de prendre du paracétamol/de l'acétaminophène.

Douleur due à l'arthropathie hémophilique chronique

1. L'arthropathie hémophilique chronique se développe chez des patients qui n'ont pas été correctement soignés à l'aide des concentrés de facteurs de coagulation pour enrayer le saignement des articulations.
2. **Le traitement comprend la formation fonctionnelle, les adaptations et l'analgésie adéquate comme suggéré dans le tableau 1-5. (Niveau 2) [15, 45]**
3. **Les inhibiteurs COX-2 jouent un rôle plus important dans ce cas. (Niveau 2) [46, 47]**
4. **Il faut éviter les autres AINS. (Niveau 2) [48]**
5. **Lorsque la douleur est handicapante, la chirurgie orthopédique peut être indiquée. (Niveau 5) [49]**
6. Les patients souffrant de douleurs persistantes doivent être envoyés vers l'équipe spécialisée dans la gestion de la douleur.

1.10 Interventions chirurgicales et procédures invasives

1. Une intervention chirurgicale peut être requise en cas de complications liées à l'hémophilie ou d'autres maladies non connexes. Les problèmes suivants sont d'une importance capitale lors de l'intervention chirurgicale des personnes atteintes d'hémophilie
2. L'intervention chirurgicale des hémophiles nécessitera davantage d'organisation et d'interaction avec l'équipe soignante que les autres patients.
3. **Un hémophile nécessitant une intervention chirurgicale est mieux pris en charge au sein d'un centre de traitement intégré de l'hémophilie, ou en concertation avec celui-ci. (Niveau 3) [50, 51]**
4. L'anesthésiste doit avoir une expérience dans le traitement des patients atteints de troubles de coagulation.
5. Un support approprié du laboratoire est requis afin d'assurer la surveillance fiable des taux des facteurs de coagulation et le dépistage des inhibiteurs.
6. **L'évaluation préopératoire doit inclure le dépistage et l'analyse d'inhibiteurs, notamment si l'effet de l'administration de facteurs de coagulation est moins important que prévu. (Niveau 4) [52, 53]**
7. L'intervention chirurgicale doit être prévue tôt dans la journée et pendant la semaine pour garantir le support optimal du laboratoire et de la banque de sang au besoin.
8. Il faut veiller à disposer de quantités suffisantes de concentrés de facteurs de coagulation pour le bon déroulement de l'intervention chirurgicale et pour garantir une bonne couverture après l'intervention pour la durée nécessaire au rétablissement ou à la rééducation.
9. Si les concentrés de facteurs de coagulation ne sont pas disponibles, il est nécessaire d'avoir le soutien adéquat de la banque de sang pour les composants du plasma.
10. Le dosage et la durée de couverture des concentrés de facteurs de coagulation dépendent du type d'intervention effectuée (voir les tableaux 7-1 et 7-2).
11. L'efficacité de l'hémostase pour les procédures chirurgicales peut être appréciée conformément aux critères définis par le *Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis* (voir le tableau 1-6).
12. **Les patients atteints d'hémophilie A légère, ainsi que les patients bénéficiant pour la première fois d'un remplacement intensif des facteurs, présentent un risque particulier de développement des inhibiteurs et doivent faire l'objet d'un examen approfondi pendant quatre à douze semaines après l'intervention chirurgicale. (Niveau 4) [54]**

TABLEAU 1-6 : DÉFINITION DE LA PERTINENCE DE L'HÉMOSTASE POUR LES PROCÉDURES CHIRURGICALES [64]

Excellent	<p>Perte de sang pendant et après l'opération similaire (dans 10 %) à un patient non hémophile</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents by-passants n'est requise ET ▪ Besoin de transfusions du dérivé sanguin similaire à un patient non hémophile
Bonne	<p>Perte de sang pendant et après l'opération légèrement plus élevée par rapport aux prévisions d'un patient non hémophile (entre 10 à 25 % des cas prévus), mais l'importance clinique de cette différence est laissée à l'appréciation du chirurgien ou de l'anesthésiste concerné.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents by-passants n'est requise ET ▪ Besoin de transfusions du dérivé sanguin similaire à un patient non hémophile
Satisfaisant	<p>Perte de sang pendant et après l'opération plus accrue (25 à 50 %) par rapport aux prévisions d'un patient non hémophile et un traitement supplémentaire est requis.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une dose supplémentaire (non prévue) de FVIII/FIX/d'agents by-passants est requise OU ▪ Composant sanguin accru (deux fois plus) du besoin de transfusion prévue.
Médiocre/aucun	<p>Perte de sang importante pendant et après l'opération qui s'accroît considérablement (>50 %) par rapport aux prévisions d'un patient non hémophile, requiert l'intervention et ne s'explique pas par un problème chirurgical/médical autre que l'hémophilie.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypotension non prévue ou transfert non prévu vers les soins intensifs à cause de l'hémorragie OU ▪ Composant de sang considérablement accru (deux fois plus) du besoin de transfusion prévue

Remarques :

- À l'exception des estimations de perte de sang au cours de l'opération, les données des taux d'hémoglobine avant et après l'opération et le nombre d'unités de concentrés de globules rouges transfusés peuvent également être utilisés, s'ils sont pertinents, afin d'évaluer la perte sanguine due à l'intervention chirurgicale.
- L'hémostase chirurgicale doit être évaluée par le chirurgien ou l'anesthésiste concerné et les registres doivent être remplis dans les 72 heures suivant l'intervention.
- Les procédures chirurgicales peuvent être classées comme majeures et mineures. Une procédure chirurgicale majeure se caractérise par le besoin d'un soutien hémostatique pour les périodes supérieures à cinq jours consécutifs.

13. Une surveillance étroite des inhibiteurs est également conseillée chez les sujets atteints d'hémophilie A non grave recevant une injection continue après l'intervention chirurgicale [55].
14. L'injection des concentrés de facteurs/agents hémostatiques est nécessaire avant les procédures de diagnostic invasif telles que la ponction lombaire, la détermination de la gazométrie du sang artériel ou l'endoscopie avec biopsie.

1.11 Soins et prise en charge dentaires

1. Pour les personnes atteintes d'hémophilie, une bonne hygiène bucco-dentaire est essentielle pour empêcher l'apparition d'une maladie parodontale et de caries, qui prédisposent au saignement des gencives [56].
2. Les examens dentaires doivent être réalisés régulièrement, dès l'apparition des dents du nourrisson.
3. Les dents doivent être brossées deux fois par jour à l'aide d'une brosse à dents à texture moyenne pour enlever les dépôts de plaque dentaire.
4. Le fil dentaire ou les brossettes interdentaires doivent être utilisés dès que possible.
5. Il faut utiliser du dentifrice contenant du fluor dans les pays où le fluor naturel n'est pas présent dans l'alimentation en eau. Au besoin, des compléments en fluor peuvent également être prescrits.
6. Une évaluation orthodontique doit être réalisée pour tous les patients âgés de 10 à 14 ans afin de déterminer la présence de problèmes associés à la malocclusion, susceptible de provoquer une maladie parodontale si ce n'est pas soigné.
7. Une collaboration étroite entre le chirurgien dentiste et l'équipe d'hémophilie est essentielle pour fournir des soins dentaires complets.
8. **Le traitement peut être effectué en toute sécurité sous anesthésie locale au moyen de techniques disponibles pour les chirurgiens dentistes. L'infiltration, les injections intrapapillaires et**

- intraglementaires sont souvent effectuées sous une couverture de facteurs (20-40 %), même si certains chirurgiens dentistes très expérimentés peuvent administrer ces injections sans cette couverture de facteurs. (Niveau 4) [57, 58]**
9. Le traitement au sein du service d'hémophilie peut être requis avant un blocage du nerf alvéolaire inférieur ou une infiltration linguale.
 10. **L'extraction dentaire ou les procédures chirurgicales effectuées dans la cavité buccale doivent être effectuées avec un plan de gestion d'hémostase en consultation avec l'hématologue. (Niveau 3) [51]**
 11. **L'acide tranexamique ou l'acide amino-caproïque epsilon est souvent utilisé après des soins dentaires pour éviter le besoin d'une thérapie de remplacement. (Niveau 4) [59, 60]**
 12. Les antibiotiques par voie orale ne doivent être prescrits que s'ils sont cliniquement nécessaires.
 13. Les mesures hémostatiques locales peuvent aussi être utilisées dans la mesure du possible après l'extraction dentaire. Les produits typiques comprennent la cellulose oxydée et la colle à la fibrine.
 14. Après une extraction dentaire, il faut déconseiller au patient les aliments chauds ou les boissons chaudes jusqu'à ce qu'il ressente une sensation normale. Il faut éviter de fumer, car cela peut causer des problèmes de santé. Les bains de bouche avec de l'eau salée tiède (une cuillère à café de sel dans un verre d'eau tiède) doivent commencer un jour après le traitement et se poursuivre pendant cinq à sept jours ou jusqu'à la guérison de la bouche.
 15. Un saignement prolongé ou des difficultés à parler, à avaler ou à respirer après une manipulation dentaire doivent être signalés à l'hématologue ou au chirurgien dentiste immédiatement.
 16. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine sont déconseillés.
 17. Une dose appropriée de paracétamol/d'acétaminophène toutes les six heures pendant deux à trois jours aidera à soulager la douleur après l'extraction.
 18. La présence d'infection sanguine ne doit pas affecter la disponibilité d'un traitement dentaire.
 19. La prévention du saignement au moment des procédures dentaires pour les patients présentant des inhibiteurs aux FVIII ou FIX nécessite une planification prudente [61].

Bibliographie

1. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*
2. Ingram GI, Dykes SR, Creese AL, Mellor P, Swan AV, Kaufert JK, Rizza CR, Spooner RJ, Biggs R. Home treatment in haemophilia: clinical, social and economic advantages. *Clin Lab Haematol* 1979;1(1):13-27.
3. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with haemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010;39(2):158-65.
4. Castaman G, Mancuso ME, Giacomelli SH, et al. Molecular and phenotypic determinants of the response to desmopressin in adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1824-31.
5. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
6. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia* 2000;6(Suppl 1):60-67.
7. Berntorp E, Boulyzenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull WHO* 1995;73:691-701.
8. Kasper CK, Mannucci PM, Boulyzenkov V, et al. Haemophilia in the 1990s: Principles of treatment and improved access to care. *Semin Thrombosis Haemostas* 1992;18:1-10.
9. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. *Blood* 2000;96:437-42.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
11. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):13-21.
12. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):9-13.

13. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders, First Edition, June 2007. http://www.ahcdc.ca/documents/CanadianHemophiliaStandardsFirstEdition070612_1.pdf accessed 2011 09 04.
14. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May;18(3):319-25.
15. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
16. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103(3):596-603.
17. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
18. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):47-52.
19. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: Juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health* 2010;15(4):213-25.
20. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
21. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446-52.
22. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997;241:395-400.
23. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992;232(1):25-32.
24. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
25. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999;105:1109-13.
26. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(6):1228-36.
27. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002;99:2337-41.
28. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
29. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007;357(6):535-44.
30. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001;7(1):99-102.
31. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
32. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):10-5.
33. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008;14(3):518-23.
34. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C; Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006;12(1):82-6.
35. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents-- compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15 Suppl 1:15-9.
36. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198-206.
37. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118-33.
38. Szucs TD, Offner A, Kroner B, et al; European socioeconomic study group. Resource utilization in haemophiliacs treated in Europe: results from the European study on socioeconomic aspects of haemophilia care. *Haemophilia* 1998;4(4):498-501.
39. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260-70.

40. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134-46.
41. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580-6.
42. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30-8.
43. Su Y, Wong WY, Lail A, Donfield SM, Konzal S, Gomperts E; Hemophilia Growth And Development Study. Long-term major joint outcomes in young adults with haemophilia: interim data from the HGDS. *Haemophilia* 2007;13(4):387-90.
44. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
45. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, et al. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010;16(1):155-61.
46. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
47. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
48. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* 2007;13(3):279-86.
49. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
50. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
51. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al.; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
52. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):538-43.
53. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009;15(1):227-39.
54. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2224-31.
55. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW and Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011;9:1948-1958.
56. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditary bleeding disorders undergoing dental treatment. *J Disab Oral Health* 2009;10(4):151-55.
57. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
58. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A, et al. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital. *Haemophilia* 2011;17(1):e185-8.
59. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
60. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
61. Brewer A. *Dental Management of Patients with Inhibitors to Factor VIII or Factor IX*. Treatment of Hemophilia monograph no 45. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
62. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85(3):560.
63. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979;1(6161):469-70.
64. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).

2 ENJEUX PARTICULIERS RELATIFS À LA PRISE EN CHARGE

2.1 Femmes conductrices

1. L'hémophilie est une maladie liée au chromosome X qui touche généralement les hommes, alors que les femmes sont conductrices.
2. Les personnes obligatoirement conductrices sont :
 - les filles d'un hémophile ;
 - les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant au moins un autre membre de la famille hémophile ;
 - les mères d'un fils atteint d'hémophilie ayant une parente conductrice connue du gène de l'hémophilie ;
 - les mères de deux fils, voire plus, atteints d'hémophilie.
3. Le taux de facteurs de coagulation moyen des femmes conductrices de l'hémophilie devrait se situer à 50 % par rapport aux taux constatés dans la population saine. [1, 2]
4. La plupart des femmes conductrices de la maladie sont asymptomatiques.
5. Les femmes conductrices dont les taux de facteurs de coagulation se situent entre 40 et 60 % par rapport aux taux normaux peuvent présenter des tendances accrues aux hémorragies. [3]
6. Il se peut que chez certaines femmes conductrices, les taux de facteurs de coagulation se situent dans les valeurs de l'hémophilie, principalement dans la catégorie légère, mais dans de rares cas, les femmes conductrices peuvent se situer dans les valeurs de l'hémophilie modérée à sévère à cause de l'extrême lyonisation (consulter le tableau 1-1).
7. Les femmes conductrices dont les taux de facteurs de coagulation se situent dans les valeurs de l'hémophilie peuvent manifester des symptômes hémorragiques correspondant à l'ampleur de leur déficit en facteurs de coagulation, notamment lors d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale. [3]
8. Les ménorragies et l'hémorragie après des actes médicaux sont les manifestations les plus fréquentes chez les femmes conductrices dont les taux de facteurs sont considérablement bas. [3]
9. Les femmes conductrices ayant des taux de facteurs de coagulation bas doivent être classées parmi les hémophiles de gravité correspondante et prises en charge en conséquence.
10. Les contraceptifs et les antifibrinolytiques sont utiles pour atténuer les symptômes des ménorragies.
11. Les taux du facteur VIII augmentent considérablement lors de la grossesse. En revanche, en règle générale, les taux du facteur IX ne changent pas de façon importante.
12. **Les parentes proches (mère, sœurs et filles) d'une personne atteinte d'hémophilie doivent faire vérifier leur taux de facteurs de coagulation, et ce, surtout avant de subir un acte médical invasif, un accouchement ou en cas d'apparition de symptômes. (Niveau 3) [3, 5]**

2.2 Tests/conseils génétiques et diagnostic prénatal

1. Dans la mesure du possible, les tests génétiques de dépistage des femmes conductrices de la maladie doivent être proposés aux parentes à risque d'un hémophile, et ce, pour faciliter les conseils génétiques et, si la famille le souhaite, pour poser un diagnostic prénatal. (Niveau 4) [6]
2. L'analyse de mutation basée sur l'ADN visant à détecter la mutation responsable de l'hémophilie dans une famille donnée devient techniquement plus facile et disponible à plus grande échelle. Ceci facilite l'identification des femmes conductrices et le diagnostic prénatal des fœtus mâles.
3. Les conseils génétiques constituent un aspect essentiel pour aider les hémophiles, les femmes conductrices et leur famille à prendre des décisions plus éclairées.
4. Le diagnostic prénatal est généralement proposé lorsque l'interruption de grossesse est envisagée si un fœtus est affecté. Il peut toutefois être posé pour aider la famille à se préparer et à planifier l'accouchement. Si un fœtus est atteint, il est préférable d'éviter d'utiliser des ventouses obstétricales ou des forceps pendant l'accouchement.
5. Le sexe du fœtus peut être déterminé grâce à la technique de RCP spécifique au chromosome Y dans le plasma/sérum de la mère après sept à neuf semaines de grossesse [7, 8] ou par échographie au début de la onzième semaine de grossesse. [9]
6. Le prélèvement, ou biopsie, de villosités chorales (PVC ou BVP), constitue la principale méthode de diagnostic prénatal et doit, de préférence, être pratiqué(e) entre la neuvième et la quatorzième semaine de grossesse. Une biopsie effectuée plus tôt peut engendrer des complications, y compris des malformations des membres du fœtus. (Niveau 1) [10-13]
7. L'amniocentèse peut être pratiquée entre la quinzième et la dix-septième semaine de grossesse. [11]
8. Il importe de bien connaître les lois en la matière qui réglementent ces procédures dans le pays où le service est fourni, et de les respecter.
9. Pour les femmes conductrices dont les taux de facteurs sont bas (< 50 UI/dl), un soutien hémostatique peut être nécessaire pour prévenir les hémorragies au cours des procédures de diagnostic prénatal.
10. **Toutes les méthodes invasives servant au diagnostic prénatal sont susceptibles de provoquer une hémorragie fœto-maternelle. Si la mère est de rhésus négatif, elle devrait recevoir des injections d'immunoglobuline anti-D.** (Niveau 3) [14]
11. Le diagnostic génétique préimplantatoire permet de sélectionner les embryons qui ne présentent pas de mutation spécifique à implanter dans l'utérus. [15]

2.3 Naissance de nourrissons atteints d'hémophilie connue ou suspectée

1. **Chez les femmes conductrices, les taux du facteur VIII augmentent généralement pour s'établir dans l'amplitude normale pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. À cet égard, il convient de les mesurer au cours du troisième trimestre de grossesse, et ce, afin de prendre des décisions relatives à la couverture par les facteurs lors de l'accouchement.** (Niveau 3) [4]
2. **Chez les femmes conductrices dont les taux de facteurs sont très bas (<50 UI/dl), le remplacement des facteurs de coagulation est nécessaire avant de pratiquer des interventions chirurgicales et invasives, y compris l'accouchement.** (Niveau 3) [4]
3. Il convient de programmer le remplacement du facteur de coagulation dans la période prénatale.
4. L'accouchement, par voie basse ou par césarienne, d'une femme conductrice ayant un fœtus sain doit se pratiquer selon les indications de l'obstétricien.
5. **La naissance des nourrissons atteints d'hémophilie connue ou suspectée ne doit pas être traumatisante, que ce soit par voie basse ou par césarienne, afin d'atténuer le risque d'hémorragie.** (Niveau 3) [4]
6. En cas d'accouchement par voie basse, il faut éviter d'utiliser les forceps et les ventouses obstétricales, ainsi que les actes médicaux invasifs pour le fœtus, tels que le prélèvement sanguin du cuir chevelu du fœtus et la pose d'électrodes épicroâniennes fœtales.

2.4 Vaccinations

1. **Les personnes atteintes de troubles de coagulation doivent être vaccinées, mais les vaccins doivent être administrés par voie sous-cutanée plutôt qu'intramusculaire ou intradermique, à moins d'une couverture par l'injection de concentrés de facteurs de coagulation. (Niveau 4) [17]**
2. En cas d'injection intramusculaire :
 - Il vaut mieux l'effectuer après avoir injecté des produits antihémophiliques.
 - Avant l'injection, il est possible d'appliquer de la glace sur la zone de l'injection pendant cinq minutes.
 - Il convient d'utiliser la plus petite aiguille qui existe (généralement de calibre 25 à 27).
3. Il faut exercer une pression sur le site de l'injection pendant au moins cinq minutes [18].
4. Les vaccins à virus actif (tels que le vaccin antipolio-myélitique oral, et le ROR) peuvent être déconseillés pour les personnes atteintes du VIH.
5. Les hémophiles atteints du VIH doivent recevoir le vaccin antipneumococcique et le vaccin antigrippal tous les ans.
5. **L'immunisation contre les hépatites A et B est importante pour tous les hémophiles. Ces vaccins risquent de ne pas être aussi efficaces pour les personnes atteintes du VIH. (Niveau 4) [19, 20]**

2.5 Enjeux psychosociaux

1. Les patients et leurs familles doivent recevoir un soutien psychologique et social. [21, 22]
2. L'hémophilie constitue également un fardeau financier qui restreint plusieurs aspects de la vie normale. [23]
3. Le travailleur social et d'autres membres de l'équipe pluridisciplinaire doivent :
 - fournir autant d'informations que possible sur les dimensions physique, psychologique, affective et économique de l'hémophilie, en employant des termes simples afin que le patient et sa famille puissent comprendre.
 - être ouverts et honnêtes sur tous les aspects thérapeutiques.
 - permettre aux patients et à leur famille d'exprimer leurs émotions et de poser des questions. Fournir des soins et du soutien en faisant preuve de patience.
 - s'entretenir avec les enfants atteints, et pas seulement avec leurs parents. Les enfants arrivent souvent à comprendre beaucoup de choses sur leur maladie et peuvent travailler avec le médecin s'ils sont bien informés et sensibilisés.
- rappeler aux parents de ne pas négliger les frères et sœurs en bonne santé.
- être en mesure de reconnaître les signes alarmants de surmenage et de dépression, lesquels sont fréquents chez les patients souffrant de maladies chroniques et offrir des suggestions aux patients pour y faire face.
- reconnaître que le contexte culturel peut influencer la perception qu'ont les patients de leur maladie.
- encourager les patients à s'adonner à des activités productives et ludiques aussi bien chez eux que sur leur lieu de travail.
- collaborer avec l'organisation du patient pour défendre les soins hémophiliques et sensibiliser les familles et les membres de la société.
- assurer l'aide des groupes et des organismes de la région où les travailleurs sociaux ne sont pas présents.

2.6 Sexualité

1. Les hémophiles peuvent avoir des relations sexuelles normales [24].
2. L'activité sexuelle peut parfois être à l'origine de saignements musculaires (ex. : le psoas-iliaque).
3. Les complications de l'hémophilie peuvent s'accompagner de dysfonctionnement sexuel, y compris de manque de libido ou d'impuissance.
4. La douleur, ou la peur de la douleur, peut affecter le désir sexuel, et l'arthropathie hémophilique peut restreindre les relations sexuelles.

5. La sexualité est également affectée par les infections du VHC et du VIH, les pathologies liées à l'âge comme l'hypertension et le diabète sucré et certains médicaments.
6. Dans certains cas, les inhibiteurs oraux de la phosphodiesterase de type 5 (sildénafil et tadalafil) peuvent être bénéfiques. Toutefois, ces médicaments inhibent légèrement l'agrégation plaquettaire *in vitro* et peuvent causer une épistaxis du fait de la congestion nasale.

2.7 Patients hémophiles âgés

1. Les patients âgés atteints d'hémophilie souffriront inévitablement de maladies liées à l'âge. [24, 25]
2. Les comorbidités chez les patients âgés doivent être correctement prises en charge, car elles peuvent aggraver les problèmes corrélés à l'hémophilie et impacter la santé physique et psychosociale des patients et, ainsi, leur qualité de vie.
4. Il est conseillé de pratiquer régulièrement une activité physique.
5. En cas de restrictions fonctionnelles limitant les activités quotidiennes, un physiothérapeute spécialisé en hémophilie peut être en mesure de suggérer d'autres solutions adaptées aux besoins du patient.

Ostéoporose

1. La densité minérale osseuse (DMO) diminue chez les hémophiles. [26, 27]
2. Les patients dont la densité osseuse est réduite sont exposés à un plus grand nombre d'arthropathies, de perte d'amplitude articulaire, et d'atrophie musculaire conduisant à une inactivité. [27]
3. Il faut encourager ces patients à pratiquer des activités de port de poids (sport approprié) qui favorisent le renforcement et le maintien d'une bonne densité osseuse dans la mesure où leur santé articulaire le leur permet.
4. Les compléments de calcium et de vitamine D sont également importants et des médicaments à base de bisphosphonate peuvent être requis. Il est conseillé de réaliser un examen dentaire avant d'entamer un traitement à long terme à base de bisphosphonate. [28, 29]

Obésité

1. La prévalence du surpoids (IMC 25-30 kg/m²) et de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) s'accroît. [30]
2. Le manque d'activité peut contribuer à une augmentation de l'IMC et du poids corporel.
3. Un fort IMC est corrélé à :
 - des restrictions importantes dans l'amplitude des mouvements (ADM) [31] ;
 - une douleur accrue due à l'arthropathie;
 - un risque accru d'atteinte d'articulations cibles [32] ;
 - un risque accru de diabète sucré, d'athérosclérose et

de maladie cardiovasculaire, susceptibles d'aggraver davantage l'arthropathie.

6. Dans certains cas, il vaut mieux orienter le patient vers un diététicien.

Hypertension

1. Les hémophiles ont une tension artérielle moyenne plus élevée, risquent deux fois plus de souffrir d'hypertension et prennent plus d'antihypertenseurs que la population générale. [33, 34]
2. Compte tenu du risque accru de saignement, les hémophiles souffrant d'hypertension doivent être bien soignés et faire régulièrement vérifier leur tension artérielle.
3. En l'absence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, il faut maintenir la pression systolique à ≤ 140 mmHg et la pression diastolique à ≤ 90 mmHg.

Diabète sucré

1. La prévalence du diabète sucré chez les hémophiles n'est pas très bien connue, mais d'après les constatations, elle semble supérieure chez de nombreux patients atteints d'hémophilie légère. [35]
2. Chez les hémophiles âgés, notamment ceux en surpoids, les taux de glucose doivent être vérifiés chaque année.
3. **Si un traitement à base d'insuline est indiqué, les injections sous-cutanées peuvent être administrées sans risque de complications hémorragiques. (Niveau 5) [24]**

Hypercholestérolémie

1. Les taux de cholestérol moyens des hémophiles seraient inférieurs à la population générale. [36]
2. Les taux de cholestérol (cholestérol total, lipoprotéine de haute densité et une portion de lipoprotéine de faible densité) doivent être mesurés chez les patients hémophiles âgés qui risquent de développer une maladie cardiovasculaire.
3. En cas de taux de cholestérol élevés, le traitement est indiqué. En règle générale, le rapport cholestérol total/lipoprotéine de haute densité ne doit pas être supérieur à 8.

Maladie cardiovasculaire

1. Il semble que les hémophiles présentent un risque de mortalité réduit des suites d'une maladie cardiovasculaire ischémique, mais le nombre de décès liés à cette cause augmente. [34, 37, 38]
2. La possibilité d'une corrélation entre l'occurrence de l'infarctus du myocarde et l'administration précédente de concentrés de facteurs de coagulation a été décrite. [39, 40]
3. Les hémophiles souffrant d'une maladie cardiovasculaire doivent recevoir des soins courants adaptés à leur cas, et ce, en concertation avec un cardiologue [41, 42].
4. En cas de syndromes coronaires aigus nécessitant une intervention coronaire percutanée (ICP) :
 - **Une correction adéquate avec des concentrés de facteurs de coagulation avant l'ICP et 48 heures après s'impose. (Niveau 4) [40, 41, 43]**
 - Il faut éviter les taux de facteurs élevés afin de prévenir la formation de thrombus occlusifs. Au cours de la correction complète :

- Il est possible d'administrer de l'héparine conformément aux protocoles de traitement cardiologiques standards.
- Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (abciximab, tirofiban) utilisés dans l'ICP au moment de la pose de stent peuvent être administrés.
- **Le site d'accès de l'artère radiale, si techniquement possible, est privilégié sur l'artère fémorale afin de minimiser les saignements du rétropéritoine et de l'aîne. (Niveau 4) [40, 41, 43]**
- Des concentrés de facteurs doivent être prescrits pour la durée du traitement antiplaquettaire double, généralement toutes les deux semaines environ, et ce, pour atteindre des taux minimaux de 30 UI/dl. [41]
- L'administration prolongée d'aspirine n'est pas recommandée chez les hémophiles sévères. Il est possible d'en administrer aux patients sous prophylaxie régulière intense, même si les données disponibles sont inadéquates. [41]

Impact psychosocial

1. Chez les patients âgés, la présence d'arthropathie invalidante et douloureuse peut nuire à la qualité de vie et mener à une perte d'autonomie. [44]
2. Les patients peuvent être aux prises avec des problèmes affectifs qu'ils n'avaient pas prévus en raison d'expériences négatives liées à l'hémophilie (telles que l'hospitalisation) au cours de leur jeunesse.
3. Les adaptations à la maison ou au travail ainsi que de bons analgésiques sont indiqués pour améliorer la qualité de vie et préserver l'autonomie.
4. Un soutien psychosocial actif doit être apporté par un travailleur social, une infirmière spécialisée en hémophilie, un médecin et/ou un psychologue.

2.8 Maladie de von Willebrand et troubles de coagulation rares

1. La FMH s'engage à encadrer et à informer les patients, leurs familles et les cliniciens sur d'autres troubles de la coagulation héréditaires. Bon nombre de ces patients sont pris en charge dans des centres de soins hémophiliques.
2. Ces lignes directrices sont destinées au traitement de l'hémophilie. Les publications récentes qui abordent les principes de diagnostic et de traitement de la maladie de von Willebrand (MVW) et les rares

troubles de coagulation incluent :

- Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004;10(3):218.231.
- The Diagnosis, Evaluation and Management of von Willebrand Disease. US Dept of Health and Human Services, National Heart, Lung and Blood Institute NIH Publication no 08-5832, décembre 2007. www.nhlbi.nih.gov

- Von Willebrand Disease: An Introduction for the Primary Care Physician. David Lillicrap and Paula James, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph no 47, janvier 2009. www.wfh.org
- Rare Bleeding Disorders. Peyvandi F, Kaufman R, Selighson U et al. *Haemophilia* 2006 Jul; 12 Suppl: 137-42.
- The Rare Coagulation Disorders. Paula Bolton-Maggs, World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia no 47 39, avril 2006. www.wfh.org

Bibliographie

1. Lee CA, Chi C, Pavord SR, Bolton-Maggs PH, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir RA; UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):301-36.
2. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol* 1975;30(4):447-56.
3. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood* 2006;108(1):52-6.
4. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of hemophilia. *Haemophilia* 2008;14(1):56-64.
5. Ljung R, Tedgård U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(1):31-6.
6. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia* 2008;14(3):584-92.
7. Mortarino M, Garagiola I, Lotta LA, Siboni SM, Semprini AE, Peyvandi F. Non-invasive tool for foetal sex determination in early gestational age. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):952-6.
8. Rijnders RJ, van der Luijt RB, Peters ED, Goeree JK, Van Der Schoot CE, Ploos Van Amstel JK, Christiaens GC. Earliest gestational age for fetal sexing in cell-free maternal plasma. *Prenat Diagn* 2003;23(13):1042-4.
9. Chi C, Hyett JA, Finning KM, Lee CA, Kadir RA. Non-invasive first trimester determination of fetal gender: a new approach of prenatal diagnosis of haemophilia. *BJOG* 2006;113(2):239-42.
10. Evans MI, Andriole S. Chorionic villus sampling and amniocentesis in 2008. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(2):164-8.
11. Jauniaux E, Pahal GS, Rodeck CH. What invasive procedure to use in early pregnancy? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(4):651-62.
12. Tabor A, Alfircvic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010;27(1):1-7.
13. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29(6):401-4.
14. Katiyar R, Kriplani A, Agarwal N, Bhatla N, Kabra M. Detection of fetomaternal hemorrhage following chorionic villus sampling by Kleihauer Betke test and rise in maternal serum alpha fetoprotein. *Prenat Diagn* 2007;27(2):139-42.
15. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol* 2009;144:303-307.
16. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: Causes and management. *Am J Dis Child* 1989;143:1107-10.
17. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001 Feb;112(2):264-74.
18. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990;300:1694-95.
19. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
20. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15(2):437-47.
21. Cassis F. Psychosocial care for people with hemophilia. Treatment of Hemophilia monograph no 44. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2007.
22. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia* 1999;5(2):77-83.
23. Bullinger M, von Mackensen S. Psychosocial determinants of quality of life in children and adolescents with haemophilia: a cross-cultural approach. *Clin Psychol Psychother* 2008;15(3):164-72.
24. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):853-63.
25. Siboni SM, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Health status and quality of life of elderly persons with

- severe haemophilia born before the advent of modern replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):780-6.
26. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filippini P. Bone mineral density in haemophilia patients: A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010 Mar;103(3):596-603.
 27. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia - an underestimated comorbidity? *Haemophilia* 2007;13(1):79-84.
 28. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci* 2008;38(1):33-40.
 29. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, Oral Health Management of Patients Prescribed Bisphosphonates: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, April 2011.
 30. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia* 2008;14(5):1035-38.
 31. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467-73.
 32. Carpenter SL, Chrisco M, Johnson E. The effect of overweight and obesity on joint damage in patients with moderate to severe hemophilia. *Blood* 2006;108:ASH Annual Meeting Abstracts 4064.
 33. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, Kruip MJ, Kraaijenhagen RA, Den Heijer M, Büller HR, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2011 Feb 1;105(2):274-8.
 34. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011 Jul;22(5):402-6.
 35. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF. Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008;6(5):755-61.
 36. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, van Herpen G, Leuven JA, Hofman A, Vandenbroucke JP. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75(4):525-30.
 37. 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(1):36-42.
 38. Ragni MV, Moore CG. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* 2011 Nov;17(6):867-71.
 39. Girolami A, Ruzzon E, Fabris F, Varvarikis C, Sartori R, Girolami B. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia A patients: a cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature. *Acta Haematol* 2006;116(2):120-5.
 40. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia* 2009;15(4):952-58.
 41. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly patients with hemophilia. *Blood* 2009;114(26):5256-63.
 42. Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC, Biesma DH, Schutgens RE. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2009;7(2):247-54.
 43. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. The management of cardiovascular diseases in patients with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(1):91-102.
 44. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 3):8-12.

3 DIAGNOSTIC EN LABORATOIRE

1. Il est essentiel de poser un diagnostic correct pour que le patient reçoive le traitement dont il a besoin. Dans différents troubles de coagulation, les symptômes peuvent être très semblables.
2. Ce n'est que grâce à l'appui d'un service de laboratoire complet et précis, qu'il est possible de poser un diagnostic exact. Pour ce faire, le laboratoire doit respecter des procédures et des protocoles rigoureux, lesquels nécessitent :
 - connaissance et expertise en matière de tests de coagulation ;
 - utilisation de matériel et de réactifs appropriés ;
 - assurance de la qualité.
3. Pour obtenir des informations détaillées sur les aspects techniques et les instructions spécifiques des tests de dépistage et la détermination du dosage des facteurs, veuillez consulter la deuxième édition du guide en laboratoire de la FMH intitulé *Le diagnostic de l'hémophilie et des autres troubles de coagulation: Manuel de laboratoire* [1].

3.1 Connaissance et expertise en matière de tests de coagulation

Principes diagnostiques

1. Comprendre les caractéristiques cliniques de l'hémophilie et la pertinence du diagnostic clinique.
2. Utiliser les tests de dépistage pour identifier la source possible du saignement, par exemple, la numération plaquettaire et le temps de saignement (TS ; dans des cas particuliers), ou d'autres tests de dépistage de la fonction plaquettaire, du temps de prothrombine (TP) et de la détermination du temps de thromboplastine partielle activée (APTT), plus souvent appelé temps de céphaline activé (TCA).
3. Confirmer le diagnostic par des dosages de facteurs et d'autres investigations spécifiques appropriées.

Aspects techniques

Préparation des patients avant le prélèvement d'un échantillon sanguin

1. Les patients ne doivent pas nécessairement être à jeun avant un prélèvement sanguin visant à déceler de possibles troubles de la coagulation, même si un excédent de lipides peut fausser les résultats de certains analyseurs automatiques.
2. Les patients doivent éviter de prendre des médicaments susceptibles d'influencer les résultats des tests tels que l'aspirine, qui peut avoir d'importantes répercussions sur la fonction plaquettaire, et de prolonger le temps de saignement ou le temps d'arrêt de l'hémorragie.

3. Les patients doivent éviter de pratiquer des exercices exténuants immédiatement avant la ponction veineuse.
4. Si un patient est particulièrement angoissé par le prélèvement d'échantillon, les taux du facteur VIII et du facteur VW peuvent provisoirement augmenter.

Prélèvement d'échantillon

1. L'échantillon doit être prélevé conformément aux lignes directrices standards [2].
2. L'échantillon doit, de préférence, être prélevé à proximité du laboratoire pour assurer un transport rapide.
3. Les échantillons doivent être testés dans les quatre heures suivant le prélèvement.
4. Les résultats des tests peuvent changer selon les conditions de stockage des échantillons. Des températures plus élevées (> 25 °C) provoquent une perte de l'activité du facteur VIII à mesure que le temps s'écoule, alors que le stockage des échantillons dans le froid (de 2 à 8 °C) provoque une activation par le froid. L'échantillon doit donc être conservé à des températures variant de 20 °C à 25 °C si possible, mais pendant moins de quatre heures.
5. La ponction veineuse doit être franche, et l'échantillon doit être prélevé dans la minute qui suit l'application du garrot sans stase veineuse prolongée.
6. Le sang doit être extrait dans une seringue plastique ou un dispositif de prélèvement à vide. L'aiguille doit être de calibre 19 à 21 pour les adultes et de 22 à 23 pour les jeunes enfants. Le prélèvement par des cathéters veineux périphériques ou des cathéters veineux centraux non héparinisés peut être efficace pour de nombreux tests de l'hémostase.
7. Il faut éviter d'utiliser le sang prélevé sur un cathéter permanent pour effectuer les tests de coagulation.
8. Il faut également éviter de faire mousser l'échantillon sanguin. Il est souvent utile de jeter les deux premiers millilitres de sang prélevés.
9. L'échantillon doit être prélevé dans des tubes de citrate contenant une solution aqueuse de dihydrate de citrate trisodique de 0,105 M à 0,109 M (concentration : 3,2 %), qui maintient la proportion du sang par rapport au citrate à 9 pour 1. Si le tube contient moins de 80 % de volume cible, les résultats peuvent être affectés de façon négative. Une teneur plus élevée de citrate trisodique de 3,8 % n'est plus recommandée.
10. Le mélange avec la solution de citrate doit être effectué avec rapidité et précision, et ce, par inversion délicate.
11. Si l'échantillon ne peut pas être traité dans les quatre heures suivant le prélèvement, le plasma pauvre en plaquettes (PPP) peut être congelé à -30 °C et stocké pendant quelques semaines, ou jusqu'à six mois s'il est stocké à -70 °C. [3] Le stockage à -20 °C n'est généralement pas approprié.
12. Les échantillons congelés doivent être décongelés rapidement pendant quatre à cinq minutes à 37 °C pour éviter la formation de cryoprécipité.

Préparation du plasma pauvre en plaquettes (PPP)

1. Le PPP doit être préparé conformément aux lignes directrices standards. (CLSI 2008a)
2. Le PPP est préparé par centrifugation d'un échantillon à un minimum de 1 700 g pendant au moins 10 minutes à température ambiante (c'est-à-dire non réfrigéré).
3. Le PPP peut être conservé à température ambiante (20 °C à 25 °C) avant de réaliser les tests.
4. Le plasma qui a été hémolysé au cours du prélèvement et du traitement ne doit pas être analysé.

Détection du point final

1. Bon nombre de laboratoires disposent maintenant d'analyseurs de coagulation automatisés ou semi-automatisés. La détection exacte du point final de la coagulation au moyen d'une technique manuelle requiert un savoir-faire considérable, notamment si le temps de coagulation est prolongé ou si la concentration de fibrogène est basse, et si le caillot est mince et filandreux.
2. Pour les tests manuels, le tube doit être incliné trois fois toutes les cinq secondes à un angle d'environ 90 ° au cours de l'observation. Le tube doit être immergé dans un bain-marie à 37 °C après chaque inclinaison.

Tests de dépistage

1. La numération plaquettaire, le temps de saignement (TS), le temps de prothrombine (TP) et de la détermination du temps de thromboplastine partielle activée (APTT/TCA) peuvent servir à dépister un patient que l'on soupçonne de souffrir d'un trouble de coagulation [4].

TABLEAU 3-1 : INTERPRÉTATION DES TESTS DE DÉPISTAGE

DIAGNOSTIC POSSIBLE	TP	APTT/TCA* TCA	TS	NUMÉRATION PLAQUETTAIRE
État normal	Normal	Normal	Normal	Normale
Hémophilie A ou B**	Normal	Prolongé*	Normal	Normale
Maladie de von Willebrand	Normal	Normal ou prolongé*	Normal ou prolongé	Normale ou réduite
Déficit plaquettaire	Normal	Normal	Normal ou prolongé	Normale ou réduite

*Les résultats des mesures de l'APTT/TCA reposent largement sur la méthode que le laboratoire utilise pour réaliser l'analyse.

**Le même schéma peut se produire en présence de facteur XI, de facteur XII, de prékallicroïne ou de déficit en kininogène de haut poids moléculaire (KHPM).

- Le temps de coagulation manque de sensibilité et de spécificité et est également enclin à des erreurs de performance. Par conséquent, d'autres tests de fonction plaquettaire, tels que l'agrégométrie, sont privilégiés, le cas échéant [5, 6].
- En fonction des résultats obtenus, il peut être possible de caractériser partiellement la catégorie du trouble de coagulation afin d'orienter une analyse ultérieure (consulter le tableau 3-1 ci-dessus).
- Ces tests de dépistage risquent de ne pas détecter les anomalies des patients atteints de troubles de coagulation légers, notamment certains déficits de la fonction plaquettaire, le déficit en facteur XIII, et les rares déficits de fibrinolyse, pouvant être corrélés à une tendance au saignement.
 - La récupération plus faible que prévu ou la demi-vie réduite du facteur de coagulation injecté peut être un signe précurseur de la présence d'inhibiteurs.
 - Pour tester la qualité du cryoprécipité ;
 - Il est utile de vérifier la présence de concentrés de facteur VIII dans le cryoprécipité à des fins de contrôle de la qualité de ce produit.

- Les tests phénotypiques manquent de sensibilité et de spécificité pour détecter les femmes conductrices. Chez certaines femmes obligatoirement conductrices, le rapport entre le facteur VIII : C et l'antigène du facteur von Willebrand VWF : Ag peut être normal. Il est conseillé de pratiquer des tests génétiques car ils constituent une méthode de détection plus précise des femmes conductrices.

Études de correction

- Les études de correction ou de mélange utilisant un pool de plasma normal (PPN) aideront à définir si les temps de coagulation allongés sont dus au déficit en facteurs ou à des anticoagulants circulants inhibiteurs. Les études de correction avec le plasma dépourvu de facteurs VIII/IX peuvent être utilisées pour déceler un déficit lorsque le dosage de facteurs n'est pas disponible.

Dosage de facteurs

- Le dosage de facteurs est requis dans les cas suivants :
 - Pour poser un diagnostic ;
 - Pour faire le suivi du traitement ;
 - Le suivi en laboratoire des injections de concentrés de facteurs de coagulation est possible en mesurant les taux des facteurs de coagulation avant et après l'injection.
- Les dosages en un temps selon l'APTT/TCA sont les techniques les plus fréquemment utilisées. Les caractéristiques suivantes des dosages sont importantes :
 - Les facteurs VIII et IX doivent être complètement absents du plasma dépourvu de facteurs VIII et IX, c'est-à-dire contenir < 1 UI/dl, et les taux des autres facteurs de coagulation doivent être normaux.
 - Le plasma de référence/étalon, qu'il soit commercial ou préparé localement, doit être étalonné en unités internationales (c'est-à-dire par rapport à la norme internationale appropriée de l'OMS).
 - Pour que l'analyse soit valable, il faut au moins trois différentes dilutions du plasma de référence et de l'échantillon test en cours d'analyse.
 - L'utilisation d'une seule dilution d'échantillon-test réduit considérablement la précision du test et peut fausser complètement les résultats en présence de certains inhibiteurs.

- Lors de l'analyse des échantillons-tests des sujets atteints d'hémophilie modérée ou sévère, il peut être nécessaire de disposer d'une courbe d'étalonnage étendue ou séparée. Il n'est pas tolérable d'étendre simplement la courbe d'étalonnage par extrapolation sans analyser les autres dilutions du plasma étalon.
- Chez certains sujets atteints d'hémophilie A légère génétiquement confirmée, l'activité du facteur VIII est normale en utilisant les dosages en un temps pour le diagnostic, mais lors des dosages de coagulation chromogènes et en deux temps, l'activité est réduite. L'inverse peut également se produire. Par conséquent, il est nécessaire de disposer de plus d'un type de dosage du facteur VIII pour détecter toutes les formes d'hémophilie A légère [7, 8].

Dépistage des inhibiteurs

1. On soupçonne la présence d'une certaine forme d'inhibiteurs en cas d'APTT/TCA prolongé qui n'est pas complètement corrigé en mélangeant le plasma des patients avec du PPN.
 2. Les inhibiteurs fonctionnels d'hémostase que l'on rencontre le plus fréquemment sont les anticoagulants lupiques (AL) qui ne sont pas dirigés contre les facteurs de coagulation spécifiques et qui doivent être exclus.
 3. Les résultats des tests d'APTT/TCA sur des mélanges de plasma test et normal peuvent être difficiles à interpréter, en particulier en raison du fait que dans l'hémophilie acquise, il peut initialement y avoir une correction complète de l'APTT/TCA en présence d'un anticorps antifacteur VIII.
 4. La plupart des inhibiteurs du facteur VIII qui apparaissent après la thérapie de remplacement chez des sujets atteints d'hémophilie A révèlent un schéma caractéristique : l'APTT/TCA d'un patient par rapport au mélange de PPN est intermédiaire, c'est-à-dire entre l'APTT/TCA des deux éléments testés, et se prolonge ultérieurement lorsque le mélange est incubé à 37 °C pendant 1 à 2 heures.
 5. Un dosage spécifique de l'inhibiteur est requis pour confirmer qu'il est dirigé contre un facteur de coagulation spécifique.
6. **La modification Nijmegen du dosage de l'inhibiteur du facteur VIII améliore la spécificité et la sensibilité par rapport au dosage Bethesda initial (Niveau 1) [9, 10].**
 7. Il est effectué comme suit :
 - Le PPN tamponné (apport en facteur VIII) est mélangé au plasma test et est incubé à 37 °C.
 - Après deux heures, le facteur VIII résiduel est mesuré par rapport au facteur VIII présent dans le mélange témoin comprenant du PPN tamponné et du plasma dépourvu de facteur VIII, qui a été incubé avec le mélange test.
 - Le facteur VIII résiduel est converti en unités de l'inhibiteur au moyen du graphique semi-logarithmique du facteur VIII résiduel par rapport à la convention de l'inhibiteur, interprétée selon l'hypothèse que 100 % de facteur VIII résiduel équivaut à 0 BU/ml d'inhibiteur, et que 50 % de facteur VIII résiduel équivaut à 1,0 BU/ml (la dernière étant la convention acceptée à l'échelle internationale pour définir l'activité des inhibiteurs).
 - Lorsque l'activité du facteur VIII résiduel est de < 25 %, le plasma du patient doit faire l'objet d'un nouveau test après dilution pour éviter de sous-estimer la puissance de l'inhibiteur.
 - Le titre d'un inhibiteur de $\geq 0,6$ BU/ml doit être considéré comme important sur le plan clinique. [11]

Personnel compétent

1. Même les tests de dépistage de coagulation les plus simples sont complexes par nature.
2. Un chercheur/un technicien de laboratoire qui s'intéresse à la coagulation doit avoir une compréhension approfondie des tests afin d'obtenir des résultats fiables.
3. Dans certains cas, il peut être utile de disposer d'un chercheur/technicien de laboratoire qui a suivi une autre formation dans un centre spécialisé.

3.2 Utilisation du matériel et des réactifs appropriés

1. Le matériel et les réactifs constituent les outils de travail de n'importe quel laboratoire. Les exigences qui suivent sont indispensables pour garantir la précision des tests de laboratoire.
8. Il est possible d'obtenir des résultats fiables en utilisant un matériel et une technologie de base, à la condition qu'une bonne pratique de laboratoire soit respectée. Ces compétences peuvent ensuite être adaptées à une technologie plus automatique.

Matériel

1. Un bain-marie de 37 °C, plus ou moins 5 °C.
2. Une bonne source d'éclairage doit être placée près du bain-marie pour observer la formation de caillots.
3. Des chronomètres.
4. Les pipettes automatiques (à un volume fixe ou variable) permettant d'ajouter 0,1 ml et 0,2 ml avec exactitude et précision.
5. Des tubes en verre sodocalcique transparents (7,5 cm × 1,2 cm) doivent être utilisés pour réaliser les tests de coagulation. Il faut éviter de réutiliser, dans la mesure du possible, des consommables en verre, à moins de démontrer que les résultats des tests ne sont pas affectés par le procédé utilisé. Il ne faut pas non plus réutiliser les éléments en plastique présents dans les analyseurs de coagulation.
6. Il existe aujourd'hui divers modèles de coagulomètres automatiques ou semi-automatiques. Dans bon nombre de cas, ce matériel présente les avantages suivants :
 - précision de lecture du résultat final ;
 - meilleure fiabilité des résultats des tests ;
 - capacité d'effectuer plusieurs analyses de coagulation ;
 - réduction des erreurs d'observation (le point final de la réponse est généralement mesuré de manière électromécanique ou photoélectrique) ;
 - utilisation de cuvettes en polystyrène (transparentes) au lieu des tubes en verre.
7. Tout le matériel doit être entretenu pour assurer son bon fonctionnement.
 - Lors de l'achat, il faut tenir compte de l'entretien régulier effectué par un spécialiste du produit, et prévoir les ressources en conséquence.
 - Il faut vérifier la précision de la quantité d'échantillons/réactifs délivrée par les pipettes.
 - Il convient de contrôler régulièrement la température des bains-marie, des réfrigérateurs et des congélateurs.

Sélection de coagulomètres

1. Bon nombre d'analyseurs de coagulation sont fournis sous la forme d'un lot d'instruments et de réactifs et les deux composantes peuvent influencer les résultats obtenus. Cet aspect doit être pris en compte en évaluant et en choisissant un système. D'autres aspects importants sont à prendre en compte :
 - le type de tests à effectuer et la charge de travail, ainsi que le flux de travail, dans le laboratoire ;
 - les exigences opérationnelles (puissance, espace, humidité, température, etc.) ;
 - les exigences de service et de dépannage ;
 - le rendement et le répertoire de tests ;
 - les coûts ;
 - la possibilité de combinaison avec des réactifs d'autres fabricants ;
 - des tests programmables par l'utilisateur ;
 - la comparabilité entre les résultats obtenus d'un analyseur principal et les méthodes d'appoint ;
 - la comptabilité avec les tubes d'échantillon sanguin et les récipients de stockage du plasma en utilisation locale ;
 - l'évaluation de la sécurité (mécanique, électrique, microbiologique) ;
 - l'accès à une formation appropriée.
2. Les informations doivent être en lien avec les caractéristiques de performance du système. Elles peuvent être obtenues de plusieurs sources, y compris des publications et des données des fabricants, mais elles peuvent aussi faire l'objet d'évaluations locales. Il faut prendre en compte, entre autres, les aspects suivants :
 - la précision des tests ayant pour cible un coefficient de variation de < 3 % pour des tests de dépistage et de < 5 % pour des dosages de facteurs ;
 - le reliquat ;
 - les substances interférentes ;
 - la stabilité du réactif sur l'analyseur de bord ;
 - la comparabilité avec d'autres méthodes ;
 - l'identification des échantillons ;

- le traitement des données, le logiciel et le contrôle de la qualité ;
 - la formation exigée ;
 - la fiabilité.
3. Un certain nombre de lignes directrices et de recommandations publiées décrivent l'évaluation des analyseurs de coagulation [12, 13].

Réactifs

1. Il est judicieux de veiller à la continuité de l'approvisionnement du réactif choisi, en prêtant une attention particulière à la continuité des lots et aux longues durées de conservation. À cet égard, il est possible de demander au fournisseur de réserver des lots pour le laboratoire, le cas échéant.

2. Il est déconseillé de changer de source de réactif, sauf en cas de difficultés d'approvisionnement ou en raison de résultats contestables. Les différentes marques peuvent présenter des sensibilités complètement différentes, et ne doivent pas être utilisées simultanément.
3. Il faut respecter les instructions fournies avec le réactif.
4. Il faut prêter une attention particulière à la stabilité du réactif. Dès qu'un réactif est reconstitué ou décongelé pour un usage quotidien, il risque de se détériorer au fil du temps en fonction des conditions de stockage et d'utilisation.
5. Après avoir choisi le test et les réactifs appropriés, il convient idéalement de définir les échelles de normalité ou de référence et de tenir compte des conditions utilisées localement.

3.3 Assurance de la qualité

1. L'assurance de la qualité (AQ) est une expression générique employée pour décrire l'ensemble des mesures prises pour assurer la fiabilité des tests effectués en laboratoire et les comptes-rendus des résultats.
2. L'AQ couvre tous les aspects du processus diagnostique, qu'il s'agisse du prélèvement des échantillons, de la séparation et à l'analyse, du contrôle de la qualité interne jusqu'au compte-rendu des résultats, tout en s'assurant qu'ils parviennent au clinicien.
3. Il incombe à toutes les personnes concernées de veiller à ce que les procédures soient correctement suivies.

Contrôle de la qualité interne (CQI)

1. Le CQI sert à déterminer si une série de techniques et de procédures est effectuée en toute conformité sur une période donnée.
2. Des mesures relatives au CQI doivent être prises pour assurer que les résultats des expériences en laboratoire sont suffisamment fiables afin d'aider le clinicien à prendre des décisions, d'assurer le suivi thérapeutique et de déceler les anomalies hémostatiques.
3. Le CQI est particulièrement utile pour identifier le degré de précision d'une technique particulière.
4. S'agissant des tests de dépistage de l'hémostase, les échantillons de plasma normaux et anormaux doivent être inclus régulièrement. Il convient d'inclure au moins un niveau d'échantillon ayant fait l'objet du CQI avec tous les lots de tests.

Évaluation externe de la qualité (EEQ)

1. Il est fortement conseillé aux laboratoires de participer à un programme d'évaluation externe de la qualité pour vérifier l'efficacité des systèmes du CQI mis en place.
2. Les programmes d'évaluation externe de la qualité servent à identifier le degré de concordance entre les résultats obtenus par un laboratoire et ceux obtenus par d'autres laboratoires.
3. La participation d'un laboratoire à ce type de programme permet de gagner la confiance de ses utilisateurs.
4. Le Programme international d'évaluation externe de la qualité (IEQAS) de la FMH est tout particulièrement destiné à répondre aux besoins des centres de soins hémophiliques du monde. Il inclut des analyses servant au diagnostic et à la prise en charge des hémorragies. La FMH peut fournir des renseignements au sujet de ce programme qui collabore avec le *National External Quality Assessment Service for Blood Coagulation* à Sheffield au Royaume-Uni. [14]
5. Il existe également d'autres programmes d'évaluations de la qualité à l'échelle internationale et nationale.
6. Pour qu'un laboratoire atteigne un haut niveau de fiabilité des tests et participe efficacement à un programme d'évaluation externe de la qualité, il doit disposer des réactifs et des techniques appropriés et d'un bon nombre d'effectifs adéquatement formés.

Bibliographie

- Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd edition. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2010.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays: Approved Guideline—Fifth edition. CLSI H21-A5, Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008.
- Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, et al. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12(4):229-36.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. One Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test: Approved Guideline—Second edition. CLSI H47-A2 Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med* 1995 Mar;15(1):1-38.
- Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood* 1992 May 1;79(9):2495-7.
- Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, et al. Familial discrepancy between one stage and 2 stage factor VIII assay methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1994;87(4):846-8.
- Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic FVIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie* 2010;30(4):207-11.
- Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
- Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: From Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):752-9.
- Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemos* 1995; 73:247-251.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers: Approved Guideline. CLSI document H57-A, Vol.28 No.4. Wayne PA, Clinical and Laboratory Standards Institute 2008c.
- Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, et al. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol* 2006;12(1):32-8.
- Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, et al. Laboratory Performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia* 2009;15(1):571-7.

4 AGENTS HÉMOSTATIQUES

4.1 Concentrés de facteurs de coagulation

1. **La FMH recommande vivement d'utiliser des concentrés recombinants ou dérivés de plasma viro-inactivé au lieu de cryoprécipité ou de plasma congelé frais en vue du traitement de l'hémophilie et d'autres troubles de la coagulation génétique. (Niveau 5) [1, 2]**
2. Le guide détaillé de la FMH intitulé *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates* passe en revue les facteurs affectant la qualité, la sécurité, l'homologation, et l'évaluation des produits dérivés du plasma et les principes importants concernés dans le bon choix des produits pour le traitement de l'hémophilie. [2]
3. La FMH publie également le *Registry of Clotting Factor Concentrates*, qui répertorie tous les produits actuellement sur le marché ainsi que leurs spécifications. [3]
4. La FMH n'exprime pas de préférence pour les concentrés recombinants par rapport aux concentrés dérivés de plasma ; le choix entre ces types de produits doit se faire selon les critères locaux.
5. Actuellement, les concentrés dérivés de plasma fabriqués selon les normes des bonnes pratiques de fabrication affichent des résultats exemplaires en matière de sécurité par rapport aux virus à enveloppe lipidique, tels que le VIH et le VHC.
6. La sécurité des produits est le fruit des efforts déployés dans plusieurs domaines :
 - une meilleure sélection des donneurs (exclusion des donneurs à risque) ;
 - l'amélioration des tests de dépistage des donneurs, y compris les tests des acides nucléiques (TAN), appelés aussi dépistage génomique viral (DGV) ;
 - le type et le nombre d'étapes d'inactivation ou d'élimination virale dans le processus de fabrication.
7. Le risque de contracter une maladie à prions par le biais de produits dérivés du plasma existe. En l'absence de tests de dépistage fiables pour une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (v-MCJ) et sans étape de fabrication établie pour inactiver le prion de la v-MCJ, ce problème est actuellement traité en excluant le plasma de tous les donneurs perçus à risque. Étant donné l'évolution des nouvelles informations dans ce domaine, il faut que les scientifiques qui prennent des décisions quant au concentré de facteurs de coagulation pour les hémophiles prêtent constamment attention aux recommandations scientifiques actuelles.

Choix de produits

En choisissant les concentrés dérivés de plasma, il faut tenir compte à la fois de la qualité du plasma et du processus de fabrication. Deux aspects méritent une considération particulière :

- la pureté du produit ;
- l'inactivation ou l'élimination virale.

Pureté

1. La pureté des concentrés désigne le pourcentage du composé souhaité (par exemple, le facteur VIII) par rapport aux autres composés présents.
 2. Il n'existe pas de classification des produits en matière de pureté acceptée à l'échelle internationale.
 3. La pureté des concentrés que l'on trouve sur le marché varie beaucoup.
 4. Certains produits présentent un degré de pureté élevée, voire très élevée, au premier stade de leur production, mais sont ensuite stabilisés par l'albumine, ce qui baisse leur pureté finale. D'une manière générale, les produits ayant une pureté supérieure ont tendance à être associés à de faibles rendements de fabrication. Ces concentrés sont donc plus coûteux.
 5. Les concentrés de pureté inférieure peuvent occasionner des réactions allergiques [4, 5]. Chez les patients qui subissent ces déconvenues à répétition, l'administration d'antihistamine immédiatement avant l'injection ou à partir d'une utilisation d'un concentré de pureté plus élevée peut être efficace.
 6. Les concentrés de facteur VIII dérivés de plasma peuvent contenir diverses quantités de facteur de von Willebrand (FVW). Il est donc important de s'assurer de la teneur en facteur VW du produit (comme mesurée par l'activité du cofacteur de la ristocétine) s'ils sont administrés pour soigner la maladie de von Willebrand [6].
 7. **Pour traiter un déficit en facteur IX, il vaut mieux utiliser un produit ne contenant que du facteur IX que des concentrés de complexe prothrombinique (CCP), qui contiennent également d'autres facteurs de coagulation, tels que les facteurs II, VII et X, dont certains peuvent s'activer au cours de la fabrication. Les produits contenant des facteurs de coagulation activés peuvent prédisposer à une thromboembolie. (Niveau 2) [7, 8]**
 8. La sécurité virale des produits n'est pas liée à la pureté, tant que les mesures d'élimination virale adéquate sont en place.
2. De plus en plus, la tendance est d'incorporer deux étapes spécifiques de réduction virale au procédé de fabrication des concentrés.
 - Le traitement thermique est généralement efficace pour neutraliser un large éventail de virus avec et sans enveloppe lipidique, dont le VIH, le VHA et le VHC.
 - Le traitement par solvant/détergent est efficace contre le VHB, le VHC et le VIH, mais n'inactive pas les virus sans enveloppe lipidique, comme le VHA.
 3. Certains virus (comme le parvovirus humain B19) sont relativement résistants à ces types de procédés. Aucune de ces méthodes ne peut neutraliser les prions.
 4. La nanofiltration (ultrafiltration) peut être utilisée pour éliminer les petits virus comme le parvovirus, mais les techniques de filtration actuellement en usage n'éliminent pas le risque de transmission [10].
 5. Un produit créé à partir d'un processus qui incorpore deux étapes de réduction virale ne doit pas être automatiquement privilégié au détriment d'un autre produit qui ne subit qu'une seule étape d'inactivation virale.
 6. Si une seule étape est utilisée, elle doit inactiver de préférence les virus avec et sans enveloppe lipidique.

Concentrés de facteur VIII

1. Les concentrés de facteur VIII sont le traitement privilégié de l'hémophilie A.
2. Tous les produits dérivés de plasma que l'on trouve aujourd'hui sur le marché sont répertoriés dans le *Registry of Clotting Factor Concentrates* de la FMH [3]. Consulter la notice du produit pour obtenir des spécifications.

*Posologie/administration**Inactivation ou élimination virale*

1. L'inactivation virale dans le processus de fabrication est le seul facteur qui contribue largement à la sécurité des concentrés dérivés de plasma [9].
2. **En l'absence d'inhibiteur, chaque unité de facteur VIII par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur VIII plasmatique à environ 2 UI/dl. (Niveau 4) [11]**
3. La demi-vie du facteur VIII est environ de 8 à 12 heures.

4. **Le taux de facteurs du patient doit être mesuré 15 minutes après l'injection pour vérifier la dose calculée. (Niveau 4) [11]**

5. La dose est calculée en multipliant le poids du patient en kilogramme par la hausse du taux de facteur en UI/dl souhaité, multiplié par 0,5.

Exemple : $50 \text{ kg} \times 40$ (hausse du taux désiré en UI/dl) $\times 0,5 = 1\ 000$ unités de facteur VIII. Consulter les tableaux 7-1 et 7-2 pour obtenir des précisions sur le taux de facteur suggéré et la durée de la thérapie de remplacement requise en fonction du type d'hémorragie.

6. **Le facteur VIII doit être injecté par injection intraveineuse à débit lent à un taux ne dépassant pas 3 ml par minute pour les adultes et 100 unités par minute pour les jeunes enfants ou d'après les spécifications du produit. (Niveau 5) [12]**

7. Pour les doses suivantes, il faut idéalement se baser sur la demi-vie du facteur VIII et sur la récupération d'un patient pour un produit donné.

8. Il convient d'utiliser le flacon entier de facteur VIII une fois reconstitué, même si beaucoup de produits semblent avoir une bonne stabilité après leur reconstitution.

9. **L'injection continue évite les hausses et les baisses et est considérée par certains comme avantageuse et plus pratique. Toutefois, il faut surveiller régulièrement les patients pour s'assurer que la pompe fonctionne bien. (Niveau 3) [13, 14]**

10. L'injection continue peut réduire la quantité totale des concentrés de facteurs de coagulation utilisés et peut être plus rentable pour les patients atteints d'hémophilie sévère [15]. Toutefois, il se peut que cette comparaison coût-efficacité dépende des doses utilisées pour les injections en bolus continues et intermittentes. [16].

11. La dose nécessaire à l'injection continue est ajustée en fonction des dosages fréquents de facteurs et du calcul de la clairance. Puisque les concentrés de facteur VIII de très grande pureté sont stables dans les solutions intraveineuses pendant au moins 24 à 48 heures à température ambiante avec moins de 10 % de perte de puissance, il est possible d'utiliser l'injection continue pour une durée équivalente.

Concentrés de facteur IX

1. Les concentrés de facteur IX sont le traitement privilégié de l'hémophilie B.

2. Tous les produits dérivés de plasma que l'on trouve aujourd'hui sur le marché sont répertoriés dans le *Registry of Clotting Factor Concentrates* de la FMH [3]. Consulter la notice du produit pour obtenir des spécifications.

3. Les concentrés de facteur IX entrent dans deux catégories :

- Les concentrés de facteur IX purs pouvant être dérivés de plasma ou recombinants.
- Les concentrés de facteur IX qui contiennent également des facteurs II, VII, IX, et X, également connus sous le nom de concentrés de complexe prothrombinique (CCP), ne sont guère utilisés.

4. **Dans la mesure du possible, il vaut mieux utiliser des concentrés de facteur IX pour traiter l'hémophilie B que les CCP (Niveau 2) [7, 8], notamment dans les cas suivants :**

- intervention chirurgicale ;
- maladie du foie ;
- traitement prolongé à fortes doses ;
- antécédents de thrombose ou tendance thrombotique connue ;
- utilisation concomitante de médicaments connus pour présenter un risque thrombogénique, y compris les antifibrinolytiques.

5. Les produits de facteur IX purifiés ne présentent aucun risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée (CID), contrairement à de fortes doses de CCP.

Posologie/administration

1. Des flacons de concentrés de facteur IX existent en divers dosages variant de 250 à 2 000 unités chacun.

2. **En l'absence d'inhibiteur, chaque unité de facteur IX par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur IX plasmatique d'environ 1 UI/dl. (Niveau 4) [11]**

3. La demi-vie est environ de 18 à 24 heures.

4. **Le taux de facteur IX des patients doit être mesuré environ 15 minutes après l'injection pour vérifier les doses calculées. (Niveau 4) [11]**

5. Le facteur IX recombinant (FIXr) a une récupération inférieure aux produits dérivés de plasma, si bien que chaque unité de facteur IX par kilogramme de poids corporel administrée augmente l'activité du facteur IX d'environ 0,8 UI/dl chez l'adulte, et de 0,7 UI/dl chez les enfants de moins de 15 ans. On ignore les raisons exactes de la récupération inférieure du facteur IX recombinant [17].
6. Pour calculer les doses, il faut multiplier le poids du patient en kilogrammes par la hausse du taux de facteur souhaité.

Exemple: $50 \text{ kg} \times 40$ (hausse du taux souhaité UI/dl) $\times 0,5 = 2000$ unités de facteur IX dérivé de plasma. Pour le facteur IX recombinant, le dosage sera de $2000 \div 0,8$ (ou $2\,000 \times 1,25$) = 2 500 unités pour les adultes, et de $2\,000 \div 0,7$ (ou $2\,000 \times 1,43$) = 2 860 unités pour les enfants. Consulter les tableaux 7-1 et 7-2 pour obtenir des précisions sur le taux de facteur suggéré et la durée de thérapie de remplacement requise en fonction du type d'hémorragie.
7. **Les concentrés de facteur IX doivent être injectés par injection intraveineuse à débit lent à un taux ne dépassant pas 3 ml par minute pour les adultes et 100 unités par minutes pour les jeunes enfants ou selon la notice du produit. (Niveau 5) [12]**
8. **S'ils sont utilisés, les CCP doivent généralement être injectés à la moitié de ce débit. Consulter la notice du produit pour obtenir les instructions. (Niveau 2) [18]**
9. Les concentrés de facteur IX purifiés peuvent être administrés par injection continue (comme dans le cas des concentrés de facteur VIII).
10. Les réactions allergiques peuvent survenir avec des injections de concentrés de facteur IX chez des patients ayant des inhibiteurs anti-facteur IX. Chez ces patients, il se peut que les injections requièrent d'être couvertes avec de l'hydrocortisone [19]. Le changement de marque des concentrés de facteurs de coagulation réduit parfois les symptômes.

4.2 Autres produits de plasma

1. **La FMH est favorable à l'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation au lieu du cryoprécipité ou de plasma frais congelé (PFC) en raison des préoccupations liées à la qualité et à la sécurité. Toutefois, la FMH reconnaît qu'en réalité, ils sont toujours largement utilisés dans les pays où ils sont l'unique option thérapeutique disponible ou abordable. (Niveau 5) [1, 2]**
 2. Le cryoprécipité et le PFC ne sont pas assujettis à des procédures d'inactivation virale (comme le traitement thermique ou à base de solvant ou de détergent), ce qui provoque un risque de transmission accru des pathogènes viraux, qui est important en cas d'injections à répétition.
 3. Certaines mesures peuvent être prises pour atténuer le risque de transmission de pathogènes viraux, à savoir :
 - la mise en quarantaine du plasma jusqu'à ce que le donneur subisse ou resubisse des tests de dépistage d'anticorps au VIH, à l'hépatite C et à l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), une pratique difficile à mettre en œuvre dans les pays où la proportion des donneurs est faible ;
 - les tests des acides nucléiques (TAN ou DGV)
- visant à détecter les virus, une technique qui pourrait bien avoir plus d'utilité pour la production de cryoprécipité que pour celle des concentrés de facteurs, étant donné que la dernière est assujettie à des étapes d'inactivation virale [20].
4. Les réactions allergiques sont plus fréquentes après des injections de cryoprécipité que des concentrés de facteurs [21].
- Plasma frais congelé (PFC)**
1. Comme le PFC contient tous les facteurs de coagulation, il est parfois nécessaire de l'utiliser pour traiter les déficits en facteurs de coagulation.
 2. **Il est préférable d'utiliser le cryoprécipité au lieu du PFC pour traiter l'hémophilie A. (Niveau 4) [22]**
 3. **En raison des préoccupations liées à la sécurité et la qualité du PFC, son utilisation n'est, dans la mesure du possible, pas recommandée (Niveau) [23].** Toutefois, comme le PFC et le plasma dépourvu de cryoprécipité contiennent le facteur IX, ils peuvent servir à traiter l'hémophilie B dans les pays qui ne sont pas en mesure d'acheter des concentrés de facteurs IX dérivés de plasma.

- Il est possible d'appliquer certains traitements virucides sur les sacs de PFC (y compris le traitement à base de solvant/détergent), et l'emploi de sacs traités est recommandé. Toutefois, les traitements virucides peuvent avoir des impacts sur les facteurs de coagulation. Il a été démontré que la préparation à grande échelle de pool de plasma traité par solvant/détergent réduit la proportion des multimères du facteur de VW les plus élevés [24, 25].
- Le cryoprécipité contient des quantités importantes de facteur VIII (environ 3 à 5 UI/ml) de facteur de VW, de fibrinogène, et de facteur XIII, *mais pas de facteur IX ni de facteur XI*. Le surnageant obtenu est appelé plasma dépourvu de cryoprécipité et contient d'autres facteurs de coagulation comme les facteurs VII, IX, X et XI.

Posologie/administration

- Un millilitre de plasma frais congelé contient 1 unité d'activité de facteur.
- Il est généralement difficile d'atteindre des taux de facteurs VIII supérieurs à 30 UI/dl seulement avec le PFC.
- Les taux de facteurs IX supérieurs à 25 UI/dl sont difficiles à obtenir. **Une dose de départ acceptable est 15 à 20 ml/kg. (Niveau 4) [22]**
- En raison des préoccupations liées à la sécurité et la qualité du cryoprécipité, son emploi dans le traitement des troubles de coagulation congénitaux n'est pas recommandé et ne peut être justifié que dans les cas où les concentrés de facteurs de coagulation ne sont pas disponibles. (Niveau 4) [1, 22, 26]**
- Même si la fabrication de petit pool de cryoprécipité viro-inactivé a été décrite, nous ignorons s'il offre un quelconque avantage relatif à la sécurité virale globale ou au rapport coût-efficacité en comparaison aux larges pools de concentrés fabriqués traditionnellement [27].

Cryoprécipité

- Le cryoprécipité est préparé par décongélation lente du plasma frais congelé (PFC) à 4 °C pendant 10 à 24 heures. Il se présente sous forme de précipité insoluble et est séparé par centrifugation.

Posologie/administration

- Un sac de cryoprécipité fabriqué à partir d'une unité de PFC (200 à 250 ml) peut contenir de 70 à 80 unités de facteur VIII dans un volume de 30 à 40 ml.

4.3 Autres options pharmacologiques

- Outre les concentrés de facteurs de coagulation traditionnels, d'autres agents peuvent s'avérer d'une grande utilité dans un certain nombre de cas importants, dont :
 - la desmopressine ;
 - l'acide tranexamique ;
 - l'acide epsilon aminocaproïque.

Desmopressine (DDAVP)

- La desmopressine (vasopressine 1-deamino-8-D-arginine, aussi connue sous le nom de DDAVP) est un analogue synthétique de la vasopressine qui accroît les taux de plasma du facteur VIII et du facteur VW [28].
- La DDAVP peut être le traitement privilégié pour les patients atteints d'hémophilie A légère et modérée lorsque le facteur VIII peut être augmenté à un taux thérapeutique adéquat, car cela évite les dépenses**

et les risques éventuels de l'utilisation d'un facteur de coagulation. (Niveau 3) [28, 29]

- La desmopressine *n'a pas d'incidence sur les taux du facteur IX* et n'est donc d'aucune utilité dans l'hémophilie B.
- Il convient de tester la réponse de chaque patient avant l'utilisation thérapeutique, en raison des différences importantes entre eux. La réponse à l'administration intranasale de desmopressine est plus variable, et donc moins prévisible. (Niveau 3) [28, 29]**
- La DDAVP est particulièrement utile dans le traitement et la prévention des saignements des femmes conductrices de l'hémophilie. (Niveau 3) [30]**
- Bien que la DDAVP ne doive pas être utilisée lors de la grossesse, il a été démontré qu'elle peut être utilisée sans risque lors de l'accouchement et dans**

la période post-partum d'une grossesse normale. Il convient de ne pas l'utiliser lors d'une prééclampsie et d'une éclampsie en raison des taux déjà élevés de facteur de VW. (Niveau 3) [31, 32]

7. Les avantages évidents de la DDAVP par rapport aux autres produits de plasma sont son coût nettement plus bas et l'absence de risque de transmission d'infections virales.
8. La DDAVP peut être également utile pour maîtriser les hémorragies et réduire la prolongation du temps de saignement associé aux troubles de l'hémostase, y compris certains troubles plaquettaires congénitaux.
9. La décision d'utiliser la DDAVP doit reposer sur la concentration de référence du facteur VIII, l'augmentation obtenue et la durée du traitement requis.

Posologie/administration

1. Même si la desmopressine est administrée par voie sous-cutanée chez la plupart des patients, elle peut également être administrée par injection intraveineuse ou par vaporisateur nasal. Il est important de choisir la bonne préparation de desmopressine car certaines préparations à dose inférieure sont utilisées à d'autres fins médicales.
2. Les bonnes préparations incluent :
 - 4 µg/ml pour une utilisation intraveineuse
 - 15 µg/ml pour une utilisation intraveineuse et sous-cutanée
 - 150 µg par dose mesurée sous forme de vaporisation nasale
3. **Une dose unique de 0,3 µg par kg de poids corporel, soit par voie intraveineuse ou sous-cutanée, peut augmenter le taux de facteur VIII de trois à six fois. (Niveau 4) [28, 33]**
4. Pour l'utilisation intraveineuse, la DDAVP est généralement diluée dans au moins 50 à 100 ml de sérum physiologique et administrée par injection intraveineuse à débit lent pendant environ 20 à 30 minutes.
5. On constate un effet maximal environ 60 minutes après l'administration par voie intraveineuse ou sous-cutanée.
6. **L'utilisation répétée très rapprochée de DDAVP sur plusieurs jours peut décroître l'effet (tachyphylaxie). Les concentrés de facteur peuvent être**

nécessaires lorsqu'il faut des taux de facteurs plus élevés pendant plus longtemps. (Niveau 3) [34]

7. L'injection à débit rapide peut provoquer une tachycardie, des rougeurs, des tremblements et des maux d'estomac.
8. **Une vaporisation nasale unique dosée à 1,5 mg/ml dans chaque narine est adaptée pour un adulte. Pour une personne de moins de 40 kg, une dose unique dans une narine est suffisante. (Niveau 4) [35, 36]**
9. Bien que la préparation intranasale existe, certains patients n'arrivent pas à l'utiliser de cette manière, ce qui risque donc d'être moins efficace qu'en administration par voie sous-cutanée.
10. **Sous l'effet de son action antidiurétique, la rétention d'eau et l'hyponatrémie peuvent être problématiques. Lorsque plusieurs doses sont administrées, l'osmolalité du plasma ou la teneur en sodium doit être mesurée. (Niveau 4) [28, 37]**
11. Chez la plupart des adultes, l'hyponatrémie n'est pas fréquente.
12. **À cause de la rétention d'eau, la DDVAP doit être utilisée avec précaution chez les jeunes enfants et est déconseillée chez des enfants de moins de deux ans qui risquent de faire des crises épileptiques suite aux œdèmes cérébraux causés par la rétention d'eau. (Niveau 4) [38, 39]**
13. **Nous avons constaté des cas de thrombose (y compris, d'infarctus du myocarde) après une injection de DDAVP. Par conséquent, elle doit être utilisée avec précaution chez des patients ayant des antécédents, ou un risque, de maladie cardiovasculaire. (Niveau 4) [33]**

Acide tranexamique

1. L'acide tranexamique est un antifibrinolytique qui inhibe complètement l'activation du plasminogène en plasmine.
2. Il favorise la stabilité des caillots et est utile en guise de traitements complémentaires de l'hémophilie et de certains troubles de coagulation. [40]
3. **Un traitement régulier à base d'acide tranexamique seul n'est d'aucune utilité dans la prévention de l'hémarthrose chez les hémophiles. (Niveau 4) [40]**

4. **Toutefois, il est précieux pour maîtriser les saignements de l'épiderme et des muqueuses superficielles (par exemple, le saignement bucco-dentaire, l'épistaxis et la ménorragie).** (Niveau 2) [41-43]
5. **L'acide tranexamique est particulièrement utile dans les interventions chirurgicales dentaires et peut être utilisé pour maîtriser le saignement bucco-dentaire associé à l'éruption ou à la perte de dents** (Niveau 4) [42-44]
8. **L'acide tranexamique peut être administré seul ou en combinaison avec des doses standards de concentrés de facteurs de coagulation.** (Niveau 4) [45]
9. **L'acide tranexamique ne doit pas être administré aux patients souffrant de déficit en facteur IX qui reçoivent des concentrés de complexe prothrombotique (CCP), car le risque de thromboembolie peut être exacerbé.** (Niveau 5) [46]

Posologie/administration

1. L'acide tranexamique est généralement administré en tant que comprimé oral trois à quatre fois par jour. Il peut aussi être administré par injection intraveineuse deux à trois par jour et existe également en tant que bain de bouche.
2. En ce qui concerne les effets secondaires, il ne provoque que rarement des troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement ou diarrhée), mais ces symptômes disparaissent généralement en réduisant la posologie. Lorsqu'il est administré par injection intraveineuse, le débit doit être lent pour éviter de donner des vertiges et de l'hypotension.
3. Il existe aussi sous forme de sirop pour les enfants. S'il n'est pas disponible, il est possible d'écraser un comprimé et de le dissoudre dans de l'eau propre pour une application topique pour stopper le saignement des lésions des muqueuses.
4. L'acide tranexamique est généralement prescrit pendant sept jours après une extraction dentaire pour prévenir un saignement postopératoire.
5. Étant donné que l'acide tranexamique est excrété par les reins, il faut réduire la dose en cas d'insuffisance rénale afin d'éviter une accumulation toxique.
6. *L'utilisation d'acide tranexamique est contre-indiquée pour le traitement de l'hématurie*, car son utilisation peut empêcher la dissolution des caillots dans l'urètre, ce qui provoque des uropathies obstructives graves et une possible perte permanente de la fonction rénale
7. De même, le médicament est contre-indiqué lors d'interventions chirurgicales thoraciques, à cause du risque de formation d'hématomes insolubles.

10. **Si le traitement avec les deux agents est jugé nécessaire, il est recommandé de laisser passer au moins 12 heures entre la dernière dose du CCPA et l'administration d'acide tranexamique.** (Niveau 5) [46]
11. **Par contre, la thromboembolie est moins probable lorsque l'acide tranexamique est utilisé en combinaison avec le facteur VIIa recombinant pour améliorer l'hémostase.** (Niveau 4) [47]

Acide epsilon aminocaproïque

1. L'acide epsilon aminocaproïque (EACA) est semblable à l'acide tranexamique, mais il est moins largement utilisé car il a une demi-vie plasmatique plus courte, est moins puissant et plus toxique [40].

Posologie/administration

1. L'EACA est typiquement administré chez les adultes par voie orale ou par intraveineuse toutes les quatre à six heures jusqu'à 24 g par jour.
2. Il existe aussi en sirop de 250 mg/ml.
3. Les troubles gastro-intestinaux sont une complication fréquente ; il est souvent très utile de réduire la dose.
4. La myopathie est un effet secondaire rare que l'on a constaté en particulier en rapport avec le traitement à base d'acide aminocaproïque (mais sans acide tranexamique). Elle survient généralement après l'administration de fortes doses pendant plusieurs semaines.
5. La myopathie est souvent douloureuse et est corrélée à des taux élevés de créatine kinase et même de myoglobulinurie.
6. Dès l'arrêt du médicament, la récupération du patient devrait être totale.

Bibliographie

- Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
- Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates, 2nd ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.
- Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates, 9th edition. Facts and Figures monograph no 6. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
- Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamont K, Sullivan JL. Factor VIII:C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989 May 15;73(7):1859-63.
- Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011 May;17(3):494-9.
- Federici AB, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Ann Med* 2007;39(5):346-58.
- Kim HC, McMillan CW, White GC, et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992;79(3):568-75.
- Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
- Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004;18(4):225-34.
- Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003 Jan;9(1):24-37.
- Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(11):815-32.
- Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von willebrand disease. Hemophilia of Georgia, 2012. <http://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2> (Accessed June 6 2012).
- Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20.
- Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):676-85.
- Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82(4):729-34.
- Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
- Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant FIX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study. *Thrombosis and Hemostasis* 2002;87:431-5.
- Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbrizzi F, Minichilli F, Bosch NB. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005;11(6):583-8.
- Shibata M, Shima M, Misu H, et al. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003;9(3):269-71.
- Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998 Jun;26(2):85-8.
- O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guideline for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126(1):11-28.
- Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
- Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):507-12.
- Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994;32:408-14.
- Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J, Jin R, Dubovi E, Horowitz B. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995 Dec 1;86(11):4331-6.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl 1):S69-73.

27. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010;20:48-61.
28. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90(7):2515-21.
29. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
30. Leissing C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia* 2001;7(3):258-66.
31. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood* 2005;105(8):3382.
32. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A Systematic Review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012;18(1):25-33.
33. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(Suppl 1):15-20.
34. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992;82(1):87-93.
35. Khair K, Baker K, Mathias M, et al. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia* 2007;13(5):548-51.
36. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med* 1991;114(7):563-8.
37. Sica DA, Gehr TWG. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Safety* 2006;29:553-556.
38. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(6):330-2.
39. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol* 1989;31(3):199-202.
40. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
41. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(4):443-4.
42. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):270-5.
43. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol* 2009;145(2):212-20.
44. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(7):615-9.
45. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2408-14.
46. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004 Sep;10 (Suppl 2):10-6.
47. Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, et al. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009;15(2):501-8.

5 TRAITEMENT DES HÉMORRAGIES PARTICULIÈRES

1. Chez les hémophiles, l'hémorragie peut survenir dans différents sites (consulter le tableau 1-2 et le tableau 1-3), chacun d'entre eux requérant une prise en charge spécifique.
2. En règle générale, en cas d'importante hémorragie interne, l'hémoglobine doit être vérifiée et corrigée tout en programmant d'autres mesures. Les mesures de stabilité hémodynamiques, telles que le pouls et la tension artérielle, doivent être surveillées selon les indications.

5.1 Hémorragies articulaires (hémarthrose)

1. Un épanchement de sang dans une articulation se caractérise par une perte rapide de l'amplitude du mouvement par rapport à un niveau de référence. Il est associé à une combinaison des éléments suivants : douleur ou sensation inhabituelle au niveau de l'articulation, gonflement palpable et chaleur de la peau sur l'articulation. [1]
2. L'apparition d'un épanchement de sang dans les articulations est fréquemment décrite par les patients comme un picotement et une raideur au niveau de l'articulation. Ce picotement précède la manifestation des signes cliniques.
3. Les tout premiers signes cliniques d'un épanchement sont une chaleur accrue de la zone et une gêne des mouvements, notamment aux extrémités de l'amplitude.
4. Les autres signes et symptômes qui apparaissent ultérieurement sont, entre autres, la douleur au repos, le gonflement, la sensibilité et la perte totale de mouvement.
5. Un nouveau saignement, soit lors du traitement soit dans les 72 heures après l'arrêt du traitement, se définit comme une aggravation de l'état. [1]
6. Une articulation cible est une articulation dans laquelle surviennent des épanchements spontanés durant six mois consécutifs.
7. Après un épanchement sanguin dans l'articulation, la flexion est la position la plus confortable pour le patient, mais toute tentative de changer cette position exacerbe sa douleur.
8. Des spasmes musculaires secondaires surviennent car le patient tente d'immobiliser son articulation et celle-ci semble « gelée ».
9. L'objectif du traitement de l'hémarthrose aiguë vise à arrêter le saignement le plus rapidement possible. Il faudrait idéalement que cela se produise dès que le patient reconnaît ce picotement, plutôt qu'après l'apparition du gonflement apparent et de la douleur.
10. Évaluer le patient cliniquement. En règle générale, il n'est pas conseillé de pratiquer les radiographies et les échographies.
11. **Administrer la bonne dose de concentré de facteurs pour augmenter le taux de facteurs du patient adéquatement (consulter les tableaux 7-1 et 7-2). (Niveau 2) [2-5]**

TABLEAU 5-1 : DÉFINITION DES RÉPONSES AU TRAITEMENT DE L'HÉMARTHROSE AIGUË [1]

Excellente	Soulagement complet de la douleur dans les 8 heures et/ou disparition complète des signes hémorragiques après l'injection initiale, ne nécessitant pas de thérapie de remplacement dans les 72 heures.
Bonne	Soulagement considérable de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les 8 heures environ après une seule injection, mais nécessitant plus qu'une dose de thérapie de remplacement dans les 72 heures pour une disparition complète.
Modérée	Soulagement modeste de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les 8 heures environ après la première injection et nécessitant plus d'une injection dans les 72 heures sans disparition complète.
Aucune	Amélioration nulle ou minime, ou aggravation de l'état dans les 8 heures environ après l'injection initiale.

Remarque : les définitions des réponses ci-dessus au traitement d'une hémarthrose aiguë concernent les personnes hémophiles qui n'ont pas d'inhibiteurs. Ces définitions peuvent nécessiter des modifications pour les patients avec inhibiteurs qui reçoivent des agents by-passants comme couverture hémostatique ou des patients qui reçoivent des concentrés de facteurs ayant des demi-vies prolongées.

12. Les définitions énumérées dans le tableau 5-1 sont recommandées pour évaluer la réponse du patient au traitement d'une hémarthrose aiguë.
13. **Aviser le patient de ne pas porter de poids, d'exercer une compression et d'élever l'articulation touchée. (Niveau 3) [4]**
14. Envisager l'immobilisation de l'articulation avec une attelle jusqu'à ce que la douleur disparaisse.
15. La glace peut être appliquée autour de l'articulation pendant 15 à 20 minutes toutes les quatre à six heures pour soulager la douleur si c'est bénéfique. Ne pas appliquer de la glace directement sur la peau.
16. **Si le saignement ne s'arrête pas, il est peut-être nécessaire de pratiquer une seconde injection. Si c'est le cas, la seconde dose doit correspondre à la moitié de la dose de charges initiale et doit être administrée 12 heures (hémophilie A) ou 24 heures (hémophilie B) après la première injection. (Niveau 3) [4]**
17. Il faut réaliser d'autres évaluations si les symptômes du patient se prolongent plus de trois jours. La présence d'inhibiteurs, d'arthrose septique ou de fractures doit être vérifiée si les symptômes persistent.
18. **Il faut insister sur la réadaptation en tant que composante active de la prise en charge des épisodes hémorragiques aigus des articulations. (Niveau 2) [4, 6, 7]**
 - Dès que la douleur et le gonflement commencent à diminuer, le patient doit tenter de changer la position de son articulation touchée, à savoir passer d'une position de confort à une position fonctionnelle. Il s'agit de diminuer progressivement la flexion de l'articulation dans le but d'étirer complètement le membre.
 - Ceci devrait être fait dès que possible avec des contractions actives musculaires. Une aide passive douce peut être utilisée initialement et avec précaution en cas d'atrophie musculaire.
 - Il faut encourager le contrôle précoce des muscles actifs pour minimiser l'atrophie musculaire et empêcher la perte chronique de mouvement articulaire.
 - Il faut continuer les exercices actifs et la formation proprioceptive jusqu'à retrouver l'amplitude complète des mouvements et la capacité fonctionnelle d'avant le saignement et jusqu'à ce que les signes de synovite aiguë se dissipent. [8]
 - Si les exercices sont effectués judicieusement, le remplacement de facteur n'est pas forcément requis avant de pratiquer l'exercice.

Arthrocentèse

1. **L'arthrocentèse (ponction du sang présent dans une articulation) peut être envisagée dans les cas suivants :**
 - **un saignement, une articulation tendue et douloureuse qui ne montre aucun signe d'amélioration 24 heures après le traitement traditionnel ;**
 - **une douleur articulaire qui ne peut pas être soulagée ;**
 - **des signes de l'atteinte neurovasculaire du membre ;**
 - **une augmentation inhabituelle de la température locale ou systémique et d'autres signes d'infection (arthrose septique). (Niveau 3) [4, 9, 10]**
2. Il faut envisager la possibilité que les inhibiteurs soient la source d'un saignement persistant malgré le remplacement adéquat du facteur. Il faut déterminer cette possibilité avant de tenter l'arthrocentèse.

3. Une ponction sanguine réalisée à un stade précoce doit, en théorie, réduire ses effets nocifs sur le cartilage articulaire [10]. En cas de grande accumulation de sang, elle permet également d'atténuer la douleur.
4. Il vaut mieux pratiquer une arthrocentèse après un saignement dans des conditions aseptiques rigoureuses.
5. **S'il y a lieu, il convient de pratiquer l'arthrocentèse en établissant le taux du facteur à au moins 30 à 50 IU/dl, et ce, pendant 48 à 72 heures. L'arthrocentèse ne doit être pratiquée en aucun cas où ce facteur de remplacement n'est pas disponible. En présence d'inhibiteurs, d'autres agents hémostatiques appropriés doivent être utilisés pour pratiquer cette intervention, le cas échéant. (Niveau 3) [4]**
6. Il convient d'utiliser une aiguille à gros calibre (au moins de calibre 16).
7. L'articulation doit être immobilisée à l'aide d'une compression légère.
8. Il faut éviter de porter des poids pendant 24 à 48 heures.
9. La physiothérapie doit commencer comme susmentionné.

5.2 Hémorragie musculaire

1. Les saignements musculaires ou hématomes peuvent survenir dans tous les muscles du corps, généralement à la suite d'un choc direct ou d'un étirement brusque.
2. Un saignement musculaire se définit comme un épisode hémorragique d'un muscle et est déterminé par examen médical ou par imagerie. De plus, il est généralement associé à une douleur ou un gonflement et à une perte fonctionnelle (ex. : le fait de boiter à cause d'un saignement du mollet) [1].
3. L'identification précoce et la bonne prise en charge des saignements musculaires sont importantes pour prévenir la contraction permanente, un nouveau saignement et la formation de pseudotumeurs.
4. Les sites du saignement musculaire qui sont associés à l'atteinte neurovasculaire comme les groupes de muscles fléchisseurs profonds des membres, nécessitent une prise en charge immédiate, et ce, pour empêcher tout dommage permanent et une perte fonctionnelle. Ces groupes comprennent :
 - le muscle psoas-iliaque (risque de paralysie du nerf fémoro-cutané, crural, fémoral) ;
 - les loges postéro-supérieures et les loges postérieures et profondes de la jambe inférieure (risque de lésion du nerf tibial et du péronier proximal profond) ;
 - les muscles fléchisseurs de l'avant-bras (risque de contracture ischémique de Volkmann).
5. Le saignement peut également survenir au niveau des muscles plus superficiels tels que le biceps brachial, les muscles ischio-jambiers (triceps sural), le muscle gastrocnémien, le quadriceps, et le grand fessier.
6. Les symptômes des saignements musculaires se manifestent comme suit :
 - douleur musculaire ;
 - maintien du membre en position de confort ;
 - douleur aiguë lors de l'étirement ;
 - douleur si le muscle est fait pour se contracter activement ;
 - tension et sensibilité au toucher et gonflement possible.
7. **Augmenter dès que possible le taux de facteurs du patient, idéalement quand le patient reconnaît les premiers signes d'inconfort ou après un traumatisme. En cas d'atteinte de la fonction neurovasculaire, maintenir les taux pendant cinq à sept jours, voire davantage, selon l'évolution des symptômes (consulter les tableaux 7-1 et 7-2). (Niveau 3) [11-13]**
8. Reposer la partie blessée et élever le membre.
9. Poser une attelle ou appareil orthopédique dans une position de confort et ajuster à une position de fonction si la douleur le permet.
10. Appliquer de la glace autour du muscle pendant 15 à 20 minutes toutes les quatre à six heures pour soulager la douleur si cela s'avère bénéfique. Ne pas appliquer de glace directement sur la peau.
11. **Il faut souvent effectuer plusieurs injections pendant deux à trois jours ou davantage en cas de saignements au niveau des sites critiques causant des syndromes de loges, et si une rééducation prolongée est requise. (Niveau 5) [14, 15]**
12. **Le patient doit être suivi en permanence pour contrôler l'atteinte de la fonction neurovasculaire ;**

l'aponévrotomie peut être requise dans certains cas. (Niveau 5) [16, 17]

13. Les taux d'hémoglobine doivent être vérifiés et corrigés au besoin car des saignements musculaires peuvent occasionner une perte sanguine importante.
14. **La physiothérapie doit débuter dès que la douleur s'atténue et doit être réalisée progressivement pour restaurer la longueur, la force et la fonction complète du muscle. (Niveau 4) [12, 18]**
15. La couverture par les facteurs au cours de ce processus est judicieuse, si le physiothérapeute est expérimenté en matière de prise en charge de l'hémophilie. Un plâtre ou une attelle peut être nécessaire. Une attelle d'appui sera nécessaire en cas de dommages nerveux.
16. Comme l'augmentation de la douleur au cours du traitement physique peut être le signe d'un nouveau saignement, elle doit être régulièrement évaluée [19].

Hémorragie du muscle psoas-iliaque

1. Ce type d'hémorragie musculaire a une présentation unique. Le patient peut se plaindre, entre autres, de douleurs dans le bas du ventre, l'aîne et le bas du dos, ainsi que de douleurs dans l'articulation de la hanche en extension mais pas en rotation. Il peut y avoir une paresthésie dans l'aspect médian de la cuisse ou d'autres signes de compression du nerf crural, comme la perte de réflexe rotulien et une faiblesse

du quadriceps. Les symptômes peuvent simuler ceux d'une crise d'appendicite aiguë, y compris un signe positif de Blumberg.

2. **Augmenter immédiatement le taux de facteurs des patients. Selon l'évolution des symptômes, maintenir les taux pendant cinq à sept jours, voire davantage (consulter les tableaux 7-1 et 7-2). (Niveau 4) [20-22]**
3. **Hospitaliser le patient à des fins d'observation et de maîtrise de la douleur. Le patient doit rester *alité*. Il lui est *interdit* de marcher avec des béquilles, étant donné que la marche nécessite la contraction du muscle. (Niveau 4) [20-22]**
4. **Il est utile de confirmer le diagnostic et de surveiller la récupération du patient par un examen par imagerie (échographie, scanner ou IRM). (Niveau 4) [20-22]**
5. **Restreindre l'activité du patient jusqu'à ce que la douleur s'atténue et l'extension de la hanche s'améliore. La physiothérapie, dans le cadre d'une étroite surveillance, est la clé pour retrouver une activité et une capacité fonctionnelle complète et empêcher un nouveau saignement. Il est recommandé de restaurer complètement l'extension de la hanche avant un retour à une activité complète. (Niveau 4) [20-22]**
6. En cas de persistance des déficits neuromusculaires, une orthèse peut être nécessaire.

5.3 Hémorragie du système nerveux central/traumatisme crânien

1. *Il s'agit d'une urgence médicale. Soigner tout d'abord le patient avant de l'évaluer.*
2. Toutes les blessures à la tête dues à un traumatisme, confirmé ou soupçonné, ainsi que des céphalées importantes, doivent être traitées comme s'il s'agissait d'une hémorragie intracrânienne. Une douleur aiguë soudaine au dos peut être corrélée à une hémorragie autour de la moelle épinière. Ne pas attendre l'apparition d'autres symptômes ni les résultats du laboratoire ou des radiographies.
3. **Augmenter *immédiatement* les taux de facteurs du patient en cas de traumatisme grave ou en présence de symptômes précoces. En fonction des résultats de l'examen par imagerie, administrer des doses supplémentaires. Maintenir le taux du facteur jusqu'à ce que l'étiologie soit définie. Si une**

hémorragie est confirmée, maintenir le facteur à un taux approprié pendant 10 à 14 jours (consulter les tableaux 7-1 et 7-2). (Niveau 4) [23, 24]

4. **L'hémorragie intracrânienne peut être une indication pour prolonger la prophylaxie secondaire (de trois à six mois), notamment là où un risque relativement élevé de récurrence a été observé (par exemple, en présence d'infection du VIH). (Niveau 3) [23, 25, 26]**
5. **Un examen médical et l'hospitalisation sont requis immédiatement. Un scanner ou une IRM du cerveau doit être effectué(e). Un examen neurologique doit être effectué dans les plus brefs délais. (Niveau 4) [27, 28]**
6. Une céphalée aiguë peut également être une manifestation de méningite chez les patients immunodéficients.

5.4 Hémorragie au niveau de la gorge et du cou

1. *Il s'agit d'une urgence médicale, à cause du risque d'obstruction des voies respiratoires. Soigner tout d'abord le patient avant de l'évaluer.*
2. **Augmenter immédiatement le taux de facteur du patient en cas de traumatisme grave ou en présence de symptômes. Maintenir les taux de facteur jusqu'à la disparition des symptômes (consulter les tableaux 7-1 et 7-2).** (Niveau 4) [15, 29, 30]
3. **L'hospitalisation et l'évaluation par un spécialiste sont essentielles.** (Niveau 5) [15]
4. Pour prévenir l'hémorragie chez les patients souffrant d'amygdalite aiguë, l'administration de facteur peut être indiquée, outre la culture bactérienne et le traitement à base d'antibiotiques appropriés.

5.5 Hémorragie aiguë du tube digestif

1. **Augmenter immédiatement le taux de facteur du patient. Maintenir le taux de facteur jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et la définition de l'étiologie (consulter les tableaux 7-1 et 7-2).** (Niveau 4) [31, 32]
2. Une hémorragie aiguë du tube digestif peut prendre la forme d'une hématomèse, d'une hématochézie (rectorragie) ou d'un méléna.
3. En cas de signes de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie aiguë dans l'abdomen, l'évaluation médicale, voire l'hospitalisation, est nécessaire.
4. Les taux d'hémoglobine doivent être régulièrement surveillés. Traiter l'anémie ou le choc, selon les besoins.
5. Traiter l'origine de l'hémorragie, s'il y a lieu.
6. L'EACA ou l'acide tranexamique peut être utilisé comme traitement d'appoint pour les patients souffrant de déficit en facteur VIII et ceux ayant un déficit en facteur IX qui ne sont *pas* traités avec des concentrés de complexe prothrombinique.

5.6 Hémorragie abdominale aiguë

1. Une hémorragie abdominale aiguë, y compris dans le rétropéritoine, peut se manifester par une douleur abdominale et une distension et peut être à tort prise pour diverses maladies infectieuses ou chirurgicales. Elle peut également prendre la forme d'un iléus paralytique. Il peut être nécessaire de réaliser des examens radiologiques appropriés.
2. **Augmenter immédiatement le taux de facteur du patient. Maintenir les taux de facteurs (consulter les tableaux 7-1 et 7-2) jusqu'à ce que l'étiologie puisse être définie, puis traiter correctement le patient en consultation avec un spécialiste.** (Niveau 4) [15, 29, 30]

5.7 Hémorragie ophthalmique

1. Ce type d'hémorragie n'est pas fréquent sauf si elle est corrélée à un traumatisme ou une infection.
2. **Augmenter immédiatement le taux de facteur du patient. Maintenir le taux de facteur tel qu'indiqué (consulter les tableaux 7-1 et 7-2).** (Niveau 4) [15, 29, 30]
3. Faire évaluer le patient par un ophtalmologiste dès que possible.

5.8 Hémorragie rénale

1. **En cas d'hématurie apathique, l'alitement complet et une hydratation intensive (3 litres/m² de surface corporelle) pendant 48 heures sont de rigueur. Éviter d'administrer de la DDAVP lors de l'hydratation intensive. (Niveau 4) [33]**
2. **Augmenter les taux de facteurs du patient (consulter les tableaux 7-1 et 7-2) en cas de douleur ou d'hématurie macroscopique persistante et surveiller les caillots et les obstructions des voies urinaires. (Niveau 4) [33, 34]**
3. **Ne pas administrer d'antifibrinolytiques. (Niveau 4) [33]**
4. L'évaluation par un urologue est indispensable pour déterminer la cause en cas de persistance de l'hématurie (macroscopique ou microscopique) ou d'épisodes répétés.

5.9 Hémorragie buccale

1. Il est indispensable de consulter rapidement un dentiste ou un chirurgien dentiste ou maxillo-facial pour déterminer la source du saignement. Les causes les plus fréquentes sont les suivantes :
 - extraction dentaire ;
 - saignement gingival souvent dû à une mauvaise hygiène bucco-dentaire ;
 - traumatisme.
2. Les traitements locaux doivent être envisagés pour traiter l'hémorragie, lesquels peuvent inclure :
 - pression directe sur la zone à l'aide d'une compresse de gaze humide maintenue pendant au moins 15 minutes ;
 - sutures pour fermer la blessure ;
 - application d'agents hémostatiques locaux ;
 - antibiotiques, notamment en cas de saignement gingival dû à une mauvaise hygiène bucco-dentaire ;
 - administration d'EACA ou d'acide tranexamique sous forme de bain de bouche.
3. Une dose appropriée de paracétamol/acétaminophène prise régulièrement aidera à soulager la douleur.
4. **Les antifibrinolytiques ne doivent pas être administrés systématiquement à des patients ayant un déficit en facteur IX qui sont soignés avec de fortes doses de concentrés de complexe prothrombinique ni à des patients ayant des inhibiteurs qui sont soignés avec des concentrés de complexe prothrombinique activé (CCPA). (Niveau 4) [35, 36]**
5. Le remplacement prophylactique du facteur peut être requis selon les conseils du centre d'hémophilie.
6. **L'EACA ou l'acide tranexamique oral doit être administré au besoin. (Niveau 4) [37, 38]**
7. Dire au patient d'éviter d'avaler du sang.
8. Dire au patient d'éviter d'utiliser des bains de bouche jusqu'au jour suivant l'arrêt du saignement.
9. Recommander au patient de manger un repas léger pendant quelques jours.
10. Évaluer et traiter l'anémie, s'il y a lieu.

5.10 Épistaxis

1. Pencher la tête du patient en avant pour éviter qu'il n'avalé du sang et lui demander de se moucher délicatement pour évacuer les caillots. Il convient d'exercer une pression ferme au moyen d'une gaze imbibée d'eau glacée sur la partie antérieure plus molle du nez pendant 10 à 20 minutes.
2. La thérapie de remplacement de facteur n'est pas souvent nécessaire, sauf en cas de saignement abondant ou récurrent. [15, 29]
3. Les antihistaminiques et les décongestionnants sont utiles pour soulager les saignements liés notamment à des allergies, à une infection des voies respiratoires supérieures ou aux changements de saison.
4. En cas de saignement prolongé ou fréquent, évaluer la présence d'une anémie et traiter le patient correctement.
5. L'EACA ou l'acide tranexamique appliqué localement dans une gaze trempée peut être bénéfique.

6. Consulter un oto-rhino-laryngologiste (ORL) en cas de persistance ou de récurrence du saignement. Le tamponnement des voies nasales antérieures ou postérieures peut être nécessaire pour contrôler le saignement.
7. Il est souvent possible de prévenir l'épistaxis en augmentant l'humidité de l'environnement, en appliquant des gels (par exemple, de la vaseline ou des gouttes ou un gel de solution saline) sur la muqueuse nasale pour préserver l'humidité ou en inhalant une solution saline par un vaporisateur.

5.11 Hémorragie des tissus mous

1. Les symptômes dépendront du site de l'hémorragie.
2. La thérapie de remplacement de facteur n'est pas nécessaire pour la plupart des tissus mous superficiels. L'application d'une pression ferme et de glace peut suffire. [15, 29]
3. Évaluer le patient pour déterminer la gravité de l'hémorragie et une possible atteinte musculaire ou neurovasculaire. Écartez la possibilité de traumatisme dans les loges contenant les organes vitaux, comme la tête ou l'abdomen.
4. Une hémorragie des loges ouvertes, comme la loge rétropéritonéale, le scrotum, les fesses ou les cuisses, peut causer une perte sanguine grave. Administrer le facteur immédiatement si ce problème est suspecté.
5. Les taux d'hémoglobines et les signes vitaux doivent être régulièrement surveillés.

5.12 Plaies et abrasions

1. Traiter les plaies superficielles en nettoyant la blessure puis en appliquant une pression et des bandes stériles.
2. **En cas de plaies profondes, augmenter les taux de facteur (consulter les tableaux 7-1 et 7-2), puis fermer la plaie avec des points.** (Niveau 4) [15, 29, 30]
3. Il faut parfois retirer les points de suture sous couverture de concentré de facteurs.

Bibliographie

1. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012 (in press).
2. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):169-71.
3. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983a;5(2):157-63.
4. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17(3):383-92.
5. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
6. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
7. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal: World Federation of Hemophilia 2006.
8. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
9. Ingram GI, Mathews JA, Bennett AE. Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1972;31:423.

10. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
11. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surgery* 1983b;65-B(1):19-23.
12. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(6):926-31.
13. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia clinical features and treatment. *J Bone Joint Surgery* 1987;69-B(1):100-102.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010;6:37-42.
15. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissingner C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39(2):158-65.
16. Llinás A, Silva M, Pasta G, Luck JV, et al. Controversial subjects in musculoskeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):132-5.
17. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol* 2008;45(2 Suppl 1):S58-63.
18. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia--a global perspective. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):136-45.
19. Beeton K, Cornwell J, Alltree J. Rehabilitation of muscle dysfunction in hemophilia, 2nd edn. World Federation of Hemophilia Treatment of Hemophilia monograph 24. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012.
20. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders--experience from one centre. *Haemophilia* 2003;9(6):721-6.
21. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia*. 2005;11(5):463-7.
22. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(328):19-24.
23. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008;140(4):378-84.
24. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010;16(4):625-31.
25. Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E, Altuner Torun Y, Coskun A, Menku A, Mutlu FT, Karakukcu M. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(11):1963-6.
26. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM; the Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Haemophilia* 2012 18(1):39-45.
27. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, et al. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period--the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007;13(5):552-9.
28. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):406-10.
29. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995 Dec;21(6):531-8.
30. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med* 1980 Sep;9(9):476-9.
31. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(2):360-2.
32. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA, Van Thiel DH. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985;88(2):515-22.
33. Quon DV, Konkle BA. How we treat haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16(4):683-5.
34. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003;70(6):410-2.
35. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988 Dec;85(6):861-3.
36. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
37. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia* 2005;11:504-9.
38. Vinall C, Stassen LF. The dental patient with a congenital bleeding disorder. *J Ir Dent Assoc* 2008 Feb-Mar;54(1):24-8.
39. D'Young AI. Domiciliary application of CryoCuff in severe hemophilia: qualitative questionnaire and clinical audit. *Haemophilia* 2008; 14:823-7.

6 COMPLICATIONS DE L'HÉMOPHILIE

6.1 Complications de l'appareil locomoteur

1. Les sites de saignement les plus fréquents sont les articulations et les muscles des extrémités.
2. Selon la gravité de la maladie, les saignements peuvent être fréquents et sans cause apparente (consulter le tableau 1-1).
3. Chez les enfants atteints d'hémophilie sévère, la première hémarthrose survient généralement lorsque l'enfant commence à nager ou marcher : souvent avant l'âge de deux ans, mais cela peut se produire plus tard.
4. S'ils ne sont pas correctement traités, les saignements répétés provoquent une détérioration progressive des articulations et des muscles, des pertes fonctionnelles graves en raison de la perte d'amplitude du mouvement, une atrophie musculaire, une douleur, une déformation articulaire, et des contractures au cours des deux premières décennies de la vie [1, 2].
6. L'amplitude de mouvement est préservée à des stades précoces. On différencie l'hémarthrose et la synovite grâce à un examen physique approfondi de l'articulation.
7. La présence d'hypertrophie synoviale peut être confirmée par échographie ou par imagerie par résonance magnétique (IRM). De simples radiographies, et notamment l'IRM, aideront à déterminer l'étendue des changements ostéocartilagineux.
8. En cas de saignements répétés, la membrane synoviale s'enflamme et s'hypertrophie de manière chronique et l'articulation semble enflée (ce gonflement n'est généralement pas ferme, ni particulièrement douloureux) : il s'agit d'une synovite chronique.
9. À mesure que le gonflement continue d'augmenter, les dommages articulaires, l'atrophie musculaire et la perte de mouvement s'aggraveront jusqu'à provoquer une arthropathie hémophilique chronique.

Synovite

1. Après une hémarthrose aiguë, la membrane synoviale commence à s'enflammer, se remplit de sang (hyperhémie) et est extrêmement friable.
2. Une mauvaise prise en charge de la synovite aiguë peut occasionner des hémarthroses à répétition [1, 2].
3. À ce stade, l'articulation nécessite d'être protégée par une attelle mobile et des bandages compressifs.
4. Les activités physiques doivent être restreintes jusqu'à ce que le gonflement et la température de l'articulation reviennent à la normale.
5. Dans certains cas, les inhibiteurs de la COX-2 peuvent être utiles.
10. **L'objectif du traitement est de neutraliser la synoviale aussi vite que possible et de préserver la fonction articulaire (Niveau 5) [3, 4].** Il existe différentes options, parmi lesquelles :
 - **Le remplacement des concentrés de facteur, idéalement réalisé à des fréquences et à des taux de doses suffisantes pour empêcher un saignement récurrent (Niveau 2) [5-8]**
 - si les concentrés sont disponibles en doses suffisantes, une brève cure (6 à 8 semaines) de prophylaxie secondaire accompagnée d'une physiothérapie intense auront des effets bénéfiques.

- **La physiothérapie (Niveau 2) [9, 10]** comprenant :
 - l'exercice quotidien pour améliorer la force musculaire et préserver le mouvement articulaire ;
 - les modalités visant à réduire l'inflammation secondaire, s'il y a lieu [11] ;
 - la formation fonctionnelle. [12]
- **Une cure d'AINS (inhibiteurs de la COX-2), qui peut réduire l'inflammation (Niveau 2) [13, 14]**
- Un appareil orthopédique fonctionnel, lequel permet de bouger l'articulation, mais limite le mouvement aux extrémités de l'amplitude là où la membrane synoviale peut être hypertrophique et de prévenir de nouveaux saignements. [15]
- La synovectomie

Synovectomie

1. **La synovectomie est à envisager en cas de persistance d'une synovite chronique accompagnée de saignements récurrents qui ne peuvent être maîtrisés par d'autres méthodes thérapeutiques. Les options pour la synovectomie incluent la synoviorthèse chimique ou radio-isotopique et la synovectomie arthroscopique ou par chirurgie ouverte. (Niveau 4) [16, 17]**
2. La synovectomie non chirurgicale est la procédure privilégiée.
3. **La synovectomie radio-isotopique utilisant un émetteur bêta pur (phosphore-32 ou yttrium-90) est très efficace, n'a que peu d'effets secondaires et peut être effectuée dans un cabinet médical. (Niveau 4) [18-19]**
 - Une seule dose de facteurs de coagulation suffit souvent pour une seule injection de l'isotope.
 - La réadaptation est moins intense qu'après une synovectomie chirurgicale, mais est toujours nécessaire pour aider le patient à retrouver sa force, sa proprioception et l'usage fonctionnel de son articulation.
4. Si la synoviorthèse radio-isotopique n'est pas disponible, la synoviorthèse chimique avec de la rifampicine ou du chlorhydrate d'oxytétracycline constitue une solution appropriée. [20, 21]
 - La synoviorthèse chimique exige des injections hebdomadaires jusqu'à ce que la synovite soit sous contrôle.
 - Ces injections douloureuses nécessitent l'administration intra-articulaire de xylocaïne quelques minutes avant l'injection de l'agent sclérosant, d'analgésique

oral (combinaison d'acétaminophène/paracétamol et d'un opioïde) et d'une dose de concentré de facteur de coagulation avant chaque injection.

- Le coût faible de l'agent chimique est compensé par la nécessité d'injections multiples du concentré de facteurs.
 - La réadaptation, telle qu'elle est décrite pour la synovectomie radioactive est recommandée.
5. La synovectomie chirurgicale, qu'elle soit ouverte ou arthroscopique, exige un apport important de facteur de coagulation aussi bien pendant la chirurgie et que lors de longue réadaptation. La procédure doit être réalisée par une équipe expérimentée dans un centre spécialisé dans les soins hémophiliques. Elle n'est envisagée que lorsque les autres actes moins invasifs, mais tout aussi efficaces, échouent.

Arthropathie hémophilique chronique

1. L'arthropathie hémophilique chronique peut survenir à n'importe quel moment à partir de la seconde décennie de la vie (et parfois plus tôt) selon la gravité du saignement et de son traitement.
2. Le processus est initié par les effets immédiats du sang sur le cartilage articulaire au cours de l'hémarthrose [1, 2] et est renforcé par une synovite chronique persistante et des hémarthroses récurrentes, qui causent des dommages irréversibles.
3. À mesure que le cartilage se détériore, une pathologie arthritique progressive survient comprenant :
 - des contractures secondaires des tissus mous ;
 - une atrophie musculaire ;
 - des déformations angulaires.
4. Il est possible d'améliorer la déformation par contracture après des saignements musculaires ou une neuropathie.
5. La perte de mouvement est fréquente en raison des contractures en flexion causant des pertes fonctionnelles plus importantes.
6. Le mouvement articulaire et le port de poids peuvent être extrêmement douloureux.
7. À mesure que l'articulation se détériore, le gonflement s'atténue en raison de la fibrose progressive de la membrane synoviale et de la capsule.
8. Si l'articulation s'ankylose, la douleur peut diminuer ou disparaître.

9. Les caractéristiques radiographiques de l'arthropathie hémophilique chronique dépendent du stade de la pathologie.
 - Les radiographies ne montreront que les changements ostéocartilagineux tardifs. [22, 23]
 - L'examen échographique ou par IRM ne montrera que les tout premiers changements ostéocartilagineux des tissus mous. [24-26]
 - Le rétrécissement de l'espace cartilagineux varie d'une perte minimale à une perte totale.
 - Des érosions osseuses et des kystes osseux sous-chondraux se forment, causant des irrégularités de la surface osseuse des articulations qui peuvent provoquer des déformations angulaires.
 - L'ankylose fibreuse ou osseuse peut être présente [27].
10. Le traitement vise à améliorer le fonctionnement articulaire, à soulager la douleur et à aider le patient à reprendre ses activités quotidiennes normales.
11. Les options thérapeutiques de l'arthropathie hémophilique chronique dépendront des facteurs suivants :
 - l'avancement de l'état pathologique ;
 - les symptômes du patient ;
 - les conséquences sur le mode de vie et les capacités fonctionnelles du patient ;
 - les ressources disponibles.
12. **La douleur peut être maîtrisée grâce à l'administration d'analgésiques appropriés. Certains inhibiteurs de la COX-2 peuvent être utilisés pour soulager la douleur causée par l'arthrite (consulter « Prise en charge de la douleur », page 15). (Niveau 2) [13, 14]**
13. **À ce stade, la physiothérapie sous surveillance visant à préserver la force musculaire et la capacité fonctionnelle constitue un aspect très important de la prise en charge. La prophylaxie secondaire peut être nécessaire si des saignements récurrents surviennent après la physiothérapie. (Niveau 2) [9, 10]**
14. Il existe aussi d'autres mesures de prise en charge traditionnelles, dont :
 - La pose de plâtres successifs pour corriger les déformations [28, 29].
 - La pose d'appareils orthopédiques et d'orthèses pour soutenir les articulations douloureuses et instables [15].
 - Les aides à la marche ou à la mobilité pour diminuer les contraintes sur les articulations de port de poids.
15. Si ces mesures traditionnelles ne suffisent pas à soulager la douleur et à améliorer la capacité fonctionnelle de manière satisfaisante, il faut envisager une intervention chirurgicale. Les interventions chirurgicales selon l'état pathologique nécessitant une correction peuvent comprendre :
 - La libération des tissus mous extra-articulaires pour traiter les contractures.
 - L'arthroscopie pour libérer les adhésions intra-articulaires et corriger l'impact. [31]
 - L'ostéotomie pour corriger la difformité angulaire.
 - Le remplacement par une prothèse articulaire en cas de maladie grave affectant une articulation principale (genou, hanche, épaule et coude) [32].
 - La synovectomie du coude avec excision de la tête radiale. [33]
 - L'arthrodèse de la cheville, qui soulage très efficacement la douleur et corrige la déformation, avec une amélioration prononcée de la capacité fonctionnelle. Les récents progrès en matière de chirurgie de remplacement de la cheville peuvent constituer, à l'avenir, une solution pour les personnes atteintes d'hémophilie. [34, 35]
16. **Les ressources adéquates, y compris les concentrés de facteurs suffisants et la réadaptation postopératoire, doivent être disponibles afin de procéder à une intervention chirurgicale. (Niveau 3) [36-38]**

Principes de physiothérapie/médecine physique en hémophilie

1. Les physiothérapeutes et les ergothérapeutes ou les spécialistes en médecine physique doivent faire partie de l'équipe principale de soins. Leur implication auprès des patients et de leur famille doit commencer dès le diagnostic posé, et ils restent importants au patient tout au long de leur vie.
2. Leur rôle dans la prise en charge des hémophilies inclut les éléments suivants [9, 39-41] :
 - Évaluation
 - déterminer le site d'un saignement aigu ;
 - évaluation régulière tout au long de la vie ;
 - évaluation préopératoire.

- Sensibilisation
 - du patient et de sa famille sur les complications de l'appareil locomoteur et de leur traitement ;
 - du personnel scolaire concernant les activités qui conviennent à l'enfant, les soins immédiats en cas de saignement et les modifications des activités qui peuvent être nécessaires après des saignements.
- Le traitement des saignements aigus, de la synovite chronique et de l'arthropathie chronique à l'aide de diverses méthodes thérapeutiques, comprennent, entre autres, l'hydrothérapie, la chaleur, la glace, la stimulation nerveuse électrique, la diathermie pulsée, les ultrasons ainsi que les orthoses pour soulager la douleur et restaurer la capacité fonctionnelle.

Pseudotumeurs

1. La pseudotumeur est une affection propre à l'hémophilie susceptible de menacer la vie ou d'occasionner la perte d'un membre. Elle est due à un saignement des tissus mous qui n'a pas été correctement soigné, généralement dans les muscles adjacents aux os, lesquels peuvent alors être touchés accessoirement. Elle survient généralement au niveau des os longs ou du bassin.
2. Si elle n'est pas traitée, la pseudotumeur peut devenir énorme et causer des pressions sur les structures neurovasculaires adjacentes et des fractures pathologiques. Une fistule peut se former à travers la peau sus-jacente.
3. Le diagnostic est posé par la constatation physique d'une masse localisée.
4. Les résultats de la radiographie mettent en évidence une masse dans les tissus mous, avec une destruction osseuse adjacente.
5. Un scanner et une IRM permettent d'évaluer de manière approfondie et précise la pseudotumeur.
6. La prise en charge dépend du site, de la taille, et du degré de croissance de la pseudotumeur et de ses effets sur les structures voisines. Les options thérapeutiques comprennent le remplacement de facteur et le suivi, la ponction et l'ablation chirurgicale.
 - **Une cure de six semaines à base de facteur est recommandée, suivie par une autre IRM. Si la tumeur diminue, il faut continuer d'administrer le facteur et repasser une IRM pendant trois cycles. (Niveau 4) [42, 43]**

- Pratiquer une intervention chirurgicale si nécessaire, laquelle sera plus facile si la tumeur s'est rétrécie.
- **Une ponction de la pseudotumeur accompagnée d'injections de colle de fibrine, d'embolisation artérielle ou de radiothérapie peut guérir certaines lésions. Dans les autres cas, une intervention chirurgicale peut être requise. (Niveau 4) [44, 45]**
- Les excisions chirurgicales, y compris l'amputation du membre, peuvent être nécessaires en cas de pseudotumeurs grosses, notamment si elles rongent les longs os. Les grosses pseudotumeurs abdominales constituent des obstacles particuliers dans la prise en charge chirurgicale de l'hémophilie ; l'intervention chirurgicale ne doit être pratiquée que par des équipes expérimentées en hémophilie.

Fractures

1. Les fractures ne sont pas fréquentes chez les hémophiles. L'explication possible est que les patients réduisent leur déplacement/marche ainsi que l'intensité de leurs activités [46]. Toutefois, les patients souffrant d'arthropathie hémophilique présentent des risques de fractures autour des articulations où il y a une perte importante d'amplitude du mouvement et de l'ostéoporose.
2. **En cas de fracture, il faut entamer immédiatement la thérapie de remplacement par des concentrés de facteurs. (Niveau 4) [46-48]**
3. **Il convient d'augmenter les taux de facteurs de coagulation à au moins 50 % et les maintenir à ce niveau pendant trois à cinq jours. (Niveau 4) [3, 46-48]**
4. Des taux plus faibles peuvent être maintenus pendant dix à quatorze si la fracture se stabilise pour empêcher le saignement des tissus mous.
5. La fracture doit être soignée selon le plan de prise en charge adéquat, y compris les traitements chirurgicaux en administrant de manière appropriée des concentrés de facteurs de coagulation.
6. **Il faut éviter la pose de plâtre circonférentiel ; les attelles sont privilégiées. (Niveau 4) [46]**
7. Les fractures ouvertes/infectées peuvent nécessiter des fixateurs externes [49].

8. **Il faut éviter l'immobilisation prolongée car elle peut entraîner une diminution grave de l'amplitude de mouvement des articulations adjacentes. (Niveau 4) [46, 47]**
9. La physiothérapie doit commencer dès que la fracture s'est stabilisée, et ce, pour restaurer l'amplitude de mouvement, la force musculaire et la capacité fonctionnelle [39].
3. **Il est possible d'utiliser des séquences activatrices de coagulation. La colle à la fibrine est utile pour maîtriser le suintement lorsqu'on opère dans de vastes champs chirurgicaux. (Niveau 3) [36, 51, 52]**
4. **Les soins postopératoires des hémophiles requièrent un suivi étroit de la douleur et souvent l'administration de doses plus élevées d'analgésiques immédiatement après l'intervention. (Niveau 5) [36]**

Principes de la chirurgie orthopédique pour les hémophiles

Pour connaître les aspects importants à prendre en compte en matière d'interventions chirurgicales des hémophiles, veuillez consulter « Interventions chirurgicales et procédures invasives » à la page 22. Voici quelques points spécifiques liés à une chirurgie orthopédique :

1. Les chirurgiens orthopédiques doivent avoir suivi une formation spécifique dans la prise en charge chirurgicale des hémophiles. [3]
2. **Il faut envisager de pratiquer des interventions chirurgicales non urgentes sur plusieurs sites, de manière simultanée ou par étape pour utiliser judicieusement les concentrés de facteurs de coagulation. (Niveau 3) [50]**
5. Il est essentiel que l'équipe de réadaptation postopératoire instaure une bonne communication [39]. La connaissance des détails de l'intervention chirurgicale pratiquée et l'état de l'articulation intraopératoire facilitera la planification d'un programme de réadaptation approprié.
6. La réadaptation postopératoire doit être menée par un spécialiste en médecine physique expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.
7. La réadaptation peut être plus lente pour les hémophiles.
8. Il est essentiel de maîtriser la douleur adéquatement pour permettre l'exercice approprié et la mobilité.
9. Ces principes s'appliquent également à la réparation des fractures et à l'excision des pseudotumeurs.

6.2 Inhibiteurs

1. Dans le cas de l'hémophilie, les « inhibiteurs » désignent les anticorps IgG qui neutralisent les facteurs de coagulation.
2. À l'heure où les concentrés de facteur de coagulation sont soumis à une inactivation virale appropriée, les inhibiteurs aux facteurs VIII ou IX sont considérés comme la complication du traitement la plus grave chez les hémophiles.
3. Il faut suspecter la présence d'un nouvel inhibiteur chez les patients qui n'arrivent pas à répondre cliniquement aux facteurs de coagulation, notamment s'ils étaient auparavant réceptifs. Dans ce cas, la récupération et la demi-vie du facteur de coagulation injecté prévues diminuent considérablement.
4. On observe plus fréquemment la présence d'inhibiteurs chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère par rapport à ceux atteints d'hémophilie légère ou modérée.
5. L'incidence cumulative (c'est-à-dire le risque à vie) de formation d'un inhibiteur dans le cas de l'hémophilie A sévère est de 20 à 30 % et d'environ 5 à 10 % dans le cas de l'hémophilie modérée ou légère [53-54].
6. Dans le cas de l'hémophilie A sévère, l'âge médian de formation d'un inhibiteur est de trois ans ou moins dans les pays développés. Dans les cas de l'hémophilie A modérée/légère, il avoisine les 30 ans, et est souvent observé en parallèle avec une exposition intense au facteur VIII, lequel est administré lors de l'intervention chirurgicale [55, 56].
7. Dans le cas de l'hémophilie sévère, les inhibiteurs ne changent pas le site, la fréquence, ni la gravité des saignements. Dans l'hémophilie légère ou modérée, l'inhibiteur peut neutraliser de manière endogène le facteur VIII synthétisé, ce qui convertit en fait le phénotype du patient à sévère.

8. Dans le cas de l'hémophilie modérée/légère, les épisodes hémorragiques aggravés par un inhibiteur rappellent plus fréquemment ceux que l'on observe chez les patients atteints d'hémophilie A acquise (à cause des auto-anticorps au facteur VIII) doublé d'une prédominance supérieure des sites de saignements mucocutané, urogénital et gastro-intestinal [57]. Par conséquent, le risque de graves complications, voire même de mort, des suites d'un saignement peut être important chez ces patients.
9. Les inhibiteurs sont beaucoup moins fréquents dans le cas de l'hémophilie B, survenant chez moins de 5 % des personnes atteintes [58].
10. Dans tous les cas, les inhibiteurs compliquent le traitement à base de concentrés de facteurs de coagulation. Les patients qui reçoivent une thérapie à base de facteurs de coagulation doivent faire l'objet d'un dépistage en matière de formation des inhibiteurs.
11. **La confirmation de la présence d'un inhibiteur et la quantification du titre s'effectue en laboratoire, de préférence au moyen de la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen (consulter « Dépistage des inhibiteurs », à la page 32). (Niveau 1) [59, 60]**
12. **Chez les enfants, le dépistage des inhibiteurs doit se faire tous les cinq jours d'exposition jusqu'à vingt jours d'exposition, tous les dix jours d'exposition entre 21 et 50 jours d'exposition, et au moins deux fois par an jusqu'à 150 jours d'exposition. (Niveau 5) [61]**
13. **Chez les adultes ayant plus de 150 jours d'exposition, sauf examen tous les 6 à 12 mois, l'échec de réponse à une thérapie de remplacement des concentrés de facteur de coagulation adéquat chez un patient auparavant réceptif constitue une indication pour évaluer la présence d'un inhibiteur. (Niveau 3) [56, 62-64]**
14. **Le dépistage des inhibiteurs doit être également effectué chez tous les patients qui ont été traités intensivement pendant plus de cinq jours, et ce, dans les quatre semaines suivant la dernière injection. (Niveau 4) [63, 65]**
15. **Le dépistage des inhibiteurs doit également se faire avant une intervention chirurgicale ou si les analyses de récupération ne sont pas à la hauteur de ce qui avait été prévu et lorsque la réponse clinique au traitement des épisodes hémorragiques est sous-optimale dans la période postopératoire. (Niveau 2) [53, 63, 66]**
16. Un inhibiteur de type faible répondeur se caractérise par un taux d'inhibiteur qui est constamment à < 5 UB/ml, alors qu'un inhibiteur de type fort répondeur se définit par un taux de ≥ 5 UB/ml.
17. Les inhibiteurs de type fort répondeur ont tendance à être persistants. En l'absence de traitement pendant une longue période, les taux des titres peuvent chuter ou même devenir indétectables, mais il se produira une réponse anamnétique persistante au bout de trois à cinq jours lorsque les patients sont réexposés aux produits à base de facteurs appropriés.
18. Certains inhibiteurs à titre faible peuvent être résistants, et disparaître dans les six mois de l'observation initiale, malgré l'exposition récente des antigènes avec un concentré de facteurs.
19. Des inhibiteurs à titre très faible peuvent ne pas être détectés par la méthode de dépistage de Bethesda, mais par une médiocre reprise et une durée de vie écourtée (T-1/2) après les injections de facteurs de coagulation.

Prise en charge des saignements

1. **La prise en charge des saignements des patients ayant des inhibiteurs doit se faire en collaboration avec un centre de soins hémophiliques expérimenté. (Niveau 5) [63, 67]**
2. **Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur, des données de réaction clinique au produit, et du site et de la nature du saignement. (Niveau 4) [63, 68]**
3. **Les patients ayant un inhibiteur de type faible répondeur peuvent être traités avec un facteur de remplacement adéquat, à une dose beaucoup plus forte, si possible, et ce, pour neutraliser l'inhibiteur ayant une activité excessive de facteurs et ainsi arrêter le saignement. (Niveau 4) [63, 68]**
4. **Les patients ayant eu un inhibiteur de type fort répondeur, mais un titre faible peuvent être soignés de la même façon en cas d'urgence, jusqu'à ce que la réponse anamnétique se produise, généralement dans les trois à cinq jours, en stoppant les autres traitements à base de concentrés qui ne contiennent qu'un facteur manquant. (Niveau 4) [63, 68]**
5. Le facteur porcin VIII préparé à partir du plasma des cochons s'est avéré efficace pour stopper le saignement chez certains patients. La préparation dérivée

du plasma a été remplacée par un concentré de facteur VIII porcin recombinant en cours d'essais cliniques.

6. Lorsque le taux d'inhibiteur est supérieur ou égal à 5 UB, il est peu probable que le remplacement du facteur particulier soit efficace pour surmonter l'inhibiteur sans une thérapie par injection continue à doses très fortes.
7. Les autres agents comprennent les agents by-passants, tels que le facteur recombinant VIIa (rFVIIa) et les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) y compris les formes activées (PCCA).
8. **L'efficacité de deux doses de facteur recombinant VIIa et d'une dose de PCCA pour traiter le saignement au niveau des articulations se révèle un équivalent essentiel. (Niveau 2) [69]**
9. **En revanche, certains patients répondent mieux à un agent qu'à un autre, ce qui souligne le besoin de personnaliser le traitement. (Niveau 2) [69, 70]**
10. On doit prévoir une réponse immunitaire anamnétique chez les personnes atteintes d'hémophilie B et ayant un inhibiteur au facteur IX s'ils sont traités avec des concentrés de complexe prothrombinique, qu'ils soient activés ou non, puisque ces concentrés contiennent tous le facteur IX.
11. D'autre part, le risque de réponse anamnétique chez les patients atteints d'hémophilie A et ayant un inhibiteur traité avec un concentré de complexe prothrombinique (activé) variera en fonction du concentré et de sa teneur en facteur VIII, qui est généralement minime. On estime que le CCPA provoque une réponse anamnétique chez environ 30 % des patients ayant un inhibiteur du facteur VIII.
12. Bien qu'il soit utile dans les traitements immunosuppresseurs des patients ayant des inhibiteurs, leur rôle n'est pas encore défini, et il n'y a aucun consensus sur leur place dans la prise en charge de ces patients.

Réactions allergiques chez les patients atteints d'hémophilie B

1. Jusqu'à 50 % des patients atteints d'hémophilie B, qui ont des inhibiteurs, peuvent manifester des réactions allergiques, y compris, l'anaphylaxie lors de l'administration de facteur IX. Ces réactions peuvent être le premier symptôme de formations d'inhibiteurs.

2. **Les nouveaux patients atteints d'hémophilie B, notamment ceux ayant des antécédents familiaux ou des anomalies génétiques qui prédisposent à la formation d'inhibiteurs, doivent être pris en charge dans un milieu clinique ou hospitalier capable de traiter des réactions allergiques graves au cours des dix à vingt traitements initiaux à base de concentrés de facteur IX. Les réactions peuvent survenir plus tard, mais être moins graves. (Niveau 4) [71-72]**

Induction de l'immunotolérance

1. **Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, il est souvent possible d'éradiquer les inhibiteurs grâce à un traitement d'induction de de tolérance immune (ITI). (Niveau 2) [73, 74]**
2. **Avant d'entamer l'ITI, les patients forts répondeurs doivent éviter les produits à base de facteur VIII pour permettre la chute des titres d'inhibiteurs et prévenir une augmentation anamnétique persistante. Comme cela est signalé, certains patients peuvent développer une réponse anamnétique à des molécules de facteur VIII inactives présentes également dans le CCPA. (Niveau 2) [75]**
3. La posologie optimale (produit ou dose) de l'ITI reste à déterminer. L'essai international comparant l'injection à faible dose dans le bras de 50 UI/kg trois fois par semaine par rapport à 200 UI/kg par jour a été récemment stoppé en raison de préoccupations liées à la sécurité (nombre accru de saignements intercurrents). Les analyses détaillées et l'interprétation des données sont en attente [76].
4. La réponse à l'ITI peut être moins favorable chez les patients atteints d'hémophilie modérée/légère [63].
5. L'expérience avec l'ITI pour les patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs est limitée. Les principes thérapeutiques de ces patients sont semblables, mais le taux de réussite est nettement plus faible, notamment chez les personnes dont l'inhibiteur est associé à une diathèse allergique.
6. Les patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs et des antécédents de réactions allergiques graves au facteur IX peuvent développer un syndrome néphrotique au cours de l'ITI, qui n'est pas toujours réversible à l'arrêt du traitement. D'autres options thérapeutiques, y compris les traitements immunosuppresseurs, s'avéreraient efficaces [77].

Changement de concentré

1. La grande majorité des patients changent de produits sans que des inhibiteurs ne se forment.
2. Toutefois, dans de rares cas, les inhibiteurs des patients traités antérieurement se sont formés avec l'introduction de nouveaux concentrés de facteur VIII.

3. Chez ces patients, l'inhibiteur disparaît généralement après le retrait du nouveau produit.
4. **Il faut effectuer des tests de dépistage d'inhibiteurs chez les patients qui changent pour un nouveau concentré de facteur. (Niveau 2) [53]**

6.3 Complications relatives aux infections transmises par transfusion ou autres infections

1. L'émergence et la transmission du VIH, du VHB, et du VHC par des produits à base de facteurs de coagulation ont provoqué une augmentation de la mortalité des hémophiles dans les années 1980 et au début des années 1990 [78, 79].
2. Selon bon nombre d'études menées dans le monde, le risque de transmission du VIH, du VHB, et du VHC par des concentrés de facteur est presque complètement éliminé [80, 81].
3. Ceci est le fruit de la mise en place de plusieurs étapes visant à limiter les risques, lesquelles comprennent la sélection attentive des donneurs et le dépistage du plasma, des étapes virucides efficaces dans le processus de fabrication, ainsi que des progrès dans les technologies diagnostiques sensibles pour la détection de plusieurs pathogènes [82].
4. Les concentrés de facteur recombinant ont été adoptés depuis les deux dernières décennies, dans les pays développés. Les produits recombinants ont grandement contribué à réduire le risque infectieux.
5. Le nouveau défi reste l'émergence ou la réémergence d'infections, dont la plupart ne sont pas adaptées aux mesures de réduction des risques. Ces infections comprennent les prions et les virus qui ne sont pas enveloppés de lipides, pour lesquels le diagnostic et les méthodes d'élimination restent toujours difficiles [81,83,84].
6. À mesure de l'émergence continue des nouveaux traitements dans ce domaine en rapide évolution, les infections transmises par transfusion chez les hémophiles sont mieux prises en charge par un spécialiste.

Principes de prise en charge de l'infection du VIH chez les hémophiles

1. La connaissance et l'expertise dans le traitement des hémophiles infectés par le VIH se limitent

actuellement à des études de séries et des rapports de cas. Le traitement du VIH chez les hémophiles repose largement sur les directives utilisées dans la population non hémophile.

2. **Dans le cadre du programme d'hémovigilance, tous les hémophiles traités avec des produits dérivés de plasma avec une inactivation virale inadéquate doivent être testés au VIH au moins tous les 6 à 12 mois et, selon les indications cliniques. (Niveau 4) [85]**
3. **Le diagnostic, le conseil et l'initiation du traitement et le suivi du VIH ainsi que le traitement des complications associées au VIH chez les hémophiles infectés par le VIH doivent être identiques à celui de la population non hémophile. (Niveau 2) [86-87]**
4. **Aucune des catégories de médicaments anti-VIH existante aujourd'hui n'est contre-indiquée pour les hémophiles. (Niveau 5) [88-90]**

Principes de prise en charge de l'infection du VHC chez les hémophiles

1. L'évaluation de l'hépatite C chez les hémophiles comprend :
 - sérologie anti-VHC pour déterminer l'exposition ;
 - réaction de chaîne de polymérase (RCP) pour dépister le VHC chez ceux qui sont positifs aux anti-HVC ;
 - génotype du VHC chez ceux qui sont positifs à la RCP du VHC ;
 - tests de la fonction hépatique et évaluations non invasives de la fibrose et de l'architecture du foie.
2. **La norme actuelle de traitement pour le VHC est le PEG-Interféron (PEG_INF) et la ribavirine, qui donnent des réponses virologiques durables chez 61 % des hémophiles. (Niveau 1) [91-96]**

3. De nouveaux traitements antiviraux, en combinaison avec ces médicaments, peuvent améliorer les taux durables de réponse virologique [97].
4. Le génotype 1 du VHC et la coinfection du VIH prédisent une réponse médiocre à la thérapie anti-VHC.
5. **Lorsque l'éradication du VHC ne peut être obtenue, il est recommandé d'effectuer un suivi régulier (tous les 6 à 12 mois) pour surveiller les complications hépatiques de phase terminale. (Niveau 3) [98]**

Principes de prise en charge de l'infection du VHB chez les hémophiles

1. **Tous les hémophiles traités par des produits dérivés de plasma avec une inactivation virale inadéquate doivent faire l'objet d'un dépistage de l'antigène de l'hépatite B et de l'antihépatite B au moins tous les 6 à 12 mois et selon les indications cliniques. (Niveau 4) [99]**
2. Une infection du VHB actif doit être prise en charge conformément aux lignes directrices et protocoles des maladies infectieuses.
3. **Il convient d'administrer le vaccin anti-VHB à ceux qui ne sont pas immunisés. La séroconversion**

protectrice doit être révérifiée après la vaccination. (Niveau 4) [99-101]

4. **Les hémophiles qui ne séroconvertissent pas doivent être revaccinés avec une double dose de vaccin de l'hépatite B. (Niveau 4) [99, 102]**

Principes de prise en charge des infections bactériennes chez les hémophiles

1. Les facteurs de risque de contracter des infections bactériennes chez les hémophiles sont l'insertion de cathéter d'accès veineux, l'arthroplastie chirurgicale et d'autres interventions chirurgicales [103-105].
2. En général, il faut éviter de pratiquer la ponction de sang dans les articulations pour traiter l'hémarthrose, à moins qu'elle ne soit effectuée à un stade précoce sous une couverture appropriée de remplacement de facteur et en prenant des précautions aseptiques pour empêcher l'infection [106, 107].
3. Il est probable que le saignement retarde la guérison et aggrave l'infection. À cet égard, il doit être bien contrôlé [108].
4. Le contrôle de la source de l'infection est d'une importance capitale pour les personnes atteintes d'hémophilie [109, 110].

Bibliographie

1. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ* 2010 Feb; 6(1): 37-42.
3. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):8-16.
4. Seuser A, Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 3:26-31.
5. Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976;33(1):81-90.
6. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1228-36.
7. Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700-10.
8. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
9. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, Short L, Jankovic N, De Kleijn P, Flannery T. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia - a global perspective. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:136-45.
10. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia* 2009;15(1):43-54.
11. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia* 2002;8:413-418.
12. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10:157-160.

13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(5):514-7.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood* 2006;107(5):1785-90.
15. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002;8(3):407-12.
16. Llinás A. The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia* 2008;14 (Suppl 3):177-80.
17. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop* 2005;29(5):296-300.
18. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, Barboza M, Perri ML, Land MG, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia* 2011;17(1):e211-e216.
19. van Kasteren ME, Nováková IR, Boerbooms AM, Lemmens JA. Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(7):548-50.
20. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A, Luna-Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia* 2011 Mar;17(2):296-9.
21. Caviglia HA, Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia* 2001 Jul;7 Suppl 2:26-30.
22. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59(3):287-305.
23. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(149):153-159.
24. Doria AS, Lundin B, Miller S, Kilcoyne R, Dunn A, Thomas S, Rivard G, Moineddin R, Babyn PS; Expert Imageing Working Group of The International Prophylaxis Study Group. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia* 2008 Mar;14(2):303-14.
25. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A, Doria AS. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2009 Sep;15(5):1168-71.
26. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, Carcao M, Pazmino-Canizares J, Stain AM, Doria AS. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia* 2007 May;13(3):293-304.
27. Solimeno L, Goddard N, Pasta G, Mohanty S, Mortazavi S, Pacheco L, Sohail T, Luck J. Management of arthrofibrosis in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:115-20.
28. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):20-4.
29. Gilbert MS, Radomisli TE. Management of fixed flexion contracture of the elbow in haemophilia. *Haemophilia* 1999 Mar;5(Suppl 1):39-42.
30. Spilsbury M. Models for psychosocial services in the developed and developing world. *Haemophilia* 2004 Oct;10(Suppl 4):25-9.
31. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia* 2002; 8:372-4.
32. Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010 Aug;92(8):1085-9.
33. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
34. Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010;16(4):647-55.
35. Tsailas PG, Wiedel JD. Arthrodesis of the ankle and subtalar joints in patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2010 Sep 1;16(5):822-31.
36. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58.
37. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14(5):989-98.
38. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M, Srivastava A. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005 Nov;31(5):538-43.
39. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2006;12 Suppl 3:108-12.
40. Heijnen L, Buzzard BB. The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(5):513-7.
41. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.

42. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematomata and haemophilic pseudotumours: case study and comparison to historical management. *Haemophilia* 2009;15(1):253-60.
43. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* 1995;19(4):255-60.
44. Alcalay M, Deplas A. Rheumatological management of patients with hemophilia. Part II: Muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine* 2002 Dec;69(6):556-9.
45. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiotherapy and arterial embolization. *Haemophilia* 2009;15(2):448-57.
46. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2002a; 8(2):104-11.
47. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A - experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007;13(4):391-4.
48. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008;14(3):661-664.
49. Lee VN, Srivastava A, PalaniKumar C, Daniel AJ, Mathews V, Babu N, Chandy M, Sundararaj GD. External fixators in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(1):52-57.
50. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1741-3.
51. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999;5(6):392-6.
52. Serban M, Poenaru D, Pop L, Schramm W, et al. Surgery--a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie* 2009;29(Suppl 1):S39-41.
53. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010;16(5):747-66.
54. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003;9(4):418-35.
55. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593 ->Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009;7:930-37.
56. Kempton CL, Soucie JM, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *JTH* 2010 Oct;8(10):2224-31.
57. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998;4(4):558-63.
58. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 May 24;361(9371):1801-9.
59. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):786-93.
60. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:752-9.
61. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, Rocino A, Astermark J, Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012 May; 18(3): 319-25.
62. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011;17(1):e202-10.
63. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006;133:591-605.
64. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, et al. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study. II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988;71(2):344-8.
65. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003;1(6):1228-36.
66. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15(1):227-39.
67. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14(2):361-74.
68. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007;13: 256-63.
69. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546-51.

70. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):1-7.
71. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009;15(5):1027-31.
72. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494-9.
73. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010;150(5):515-28.
74. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 1:1-22.
75. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011 Jul;9 Suppl 1:216-25.
76. Hay CR, Dimichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012;119:1335-1344.
77. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009 May;29(2):155-7.
78. Arnold DM, Julian JA, Walker IR, et al; Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Mortality rates and causes of death among all HIV-positive individuals with hemophilia in Canada over 21 years of follow-up. *Blood* 2006;108(2):460-4.
79. Lee CA, Sabin CA, et al. Morbidity and mortality from transfusion-transmitted disease in haemophilia. *Lancet* 1995;345(8960):1309.
80. Farrugia A, Evers T, Falcou PF, Burnouf T, Amorim L, Thomas S. Plasma fractionation issues. *Biologicals* 2009 Apr;37(2):88-93.
81. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, van den Berg HM. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia* 2007 Nov;13(6):697-700.
82. Ludlam CA, Mannucci PM, Powderly WG; European Interdisciplinary Working Group. Addressing current challenges in haemophilia care: consensus recommendations of a European Interdisciplinary Working Group. *Haemophilia* 2005;11(5):433-7.
83. Farrugia A, Manno CS, Evatt BL. Emerging and receding risks of therapeutic regimens for haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 4):47-54.
84. Tapper ML. Emerging viral diseases and infectious disease risks. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 1):3-7.
85. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sáez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999;5(5):295-300.
86. Mannucci PM, Gringeri A, Savidge G, et al; European-Australian Haemophilia Collaborative Study Group. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of twice-daily zidovudine in asymptomatic haemophiliacs infected with the human immunodeficiency virus type 1. *Br J Haematol* 1994;86(1):174-9.
87. Ragni MV, Amato DA, LoFaro ML, et al. Randomized study of didanosine monotherapy and combination therapy with zidovudine in hemophilic and nonhemophilic subjects with asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Blood* 1995;85(9):2337-46.
88. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD006517.
89. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Oct 6;(10):CD008740.
90. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Aug 4;(8):CD008651.
91. Denholm JT, Wright EJ, Street A, Sasadeusz JJ. HCV treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with haemophilia and HIV/HCV co-infection. *Haemophilia* 2009;15(2):538-543.
92. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1191-200.
93. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.

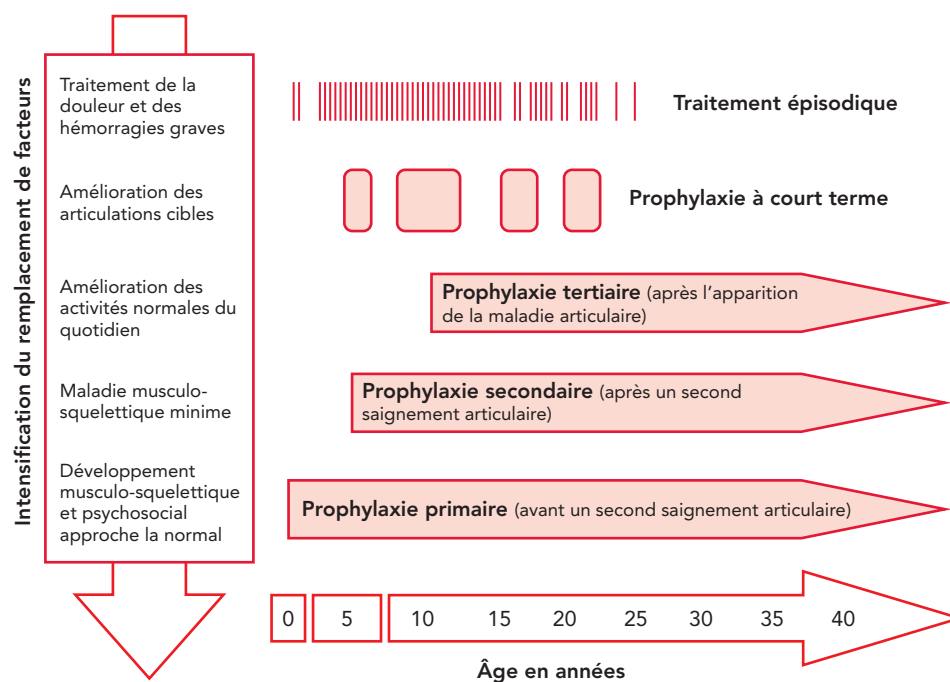
94. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011 Mar;8(1):12-22.
95. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, Makris M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia: a review of the literature. *Haemophilia* 2006;12(5):473-8.
96. Schulze Zur Wiesch J, Pieper D, et al. Sustained virological response after early antiviral treatment of acute hepatitis C virus and HIV coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;49(3):466-72.
97. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1. *NEJM* 2012;366(3):216-224.
98. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
99. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, Stain AM, Ling S, Blanchette V, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2009;15:437-447.
100. Miller EJ, Lee CA, Karayiannis P, Holmes S, Thomas HC, Kernoff PB. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. *J Med Virol* 1989;28:96-100.
101. Pillay D, Pereira C, Sabin C, Powell L, Zuckerman AJ, Lee CA. A long-term follow-up of hepatitis B vaccination in patients with congenital clotting disorders. *Vaccine* 1994;12:978-83.
102. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Hematol* 1988;29(4):211-4.
103. Buehrer JL, Weber DJ, Meyer AA, et al. Wound infection rates after invasive procedures in HIV-1 seropositive versus HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Ann Surg* 1990;211(4):492-8.
104. Monch H, Kosterling H, Schuff-Werner P, et al. Hemophilia A, idiopathic thrombocytopenia and HTLV-III-infection impressive remission after splenectomy: a case report. *Onkologie* 1986; 9(4):239-40.
105. Trieb K, Panotopoulos J, Wanivenhaus A. Risk of infection after total knee arthroplasty in HIV-positive hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A(5):969-70.
106. Ashrani AA, Key NS, Soucie JM, Duffy N, Forsyth A, Geraghty S; Universal Data Collection Project Investigators. Septic arthritis in males with haemophilia. *Haemophilia* 2008;14:494-503.
107. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician* 2002;66(8):1497-500.
108. Tourbaf KD, Bettigole RE, Southard SA. Infection in hemophilia. Local bleeding and prophylactic treatment. *NY State J Med* 1976;76(12):2034-6.
109. Heyworth BE, Su EP, Figgie MP, Acharya SS, Sculco TP. Orthopedic management of hemophilia. *Am J Orthop* 2005 Oct;34(10):479-86.
110. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic surgery of haemophilia in the 21st century: an overview. *Haemophilia* 2002b May;8(3):360-8.

7 TAUX DE FACTEUR PLASMATIQUE ET DURÉE D'ADMINISTRATION

7.1 Choix des protocoles pour la thérapie de remplacement de facteurs

1. La corrélation illustrée à la figure 7-1 entre les possibles protocoles relatifs à la thérapie de remplacement de facteurs et les résultats globaux reflète les choix que l'on doit faire en matière de posologie des concentrés de facteurs de coagulation.
2. La thérapie de remplacement de facteurs doit permettre aux patients de reprendre une vie complètement normale. Pourtant, cet objectif ne peut pas être atteint immédiatement pour certains hémophiles.
3. La disponibilité des produits de traitement varie significativement d'un pays à l'autre, et il existe donc toujours une fourchette de doses avec laquelle les hémophiles sont traités. Il est possible d'augmenter les doses plus faibles au fur et à mesure que la disponibilité globale des produits de traitement s'améliore.
4. Le tableau 7-1 et le tableau 7-2 présentent les lignes directrices qui sont fréquemment suivies en matière de taux maximaux du facteur plasmatique et de la

FIGURE 7-1 : STRATÉGIES DE REMPLACEMENT DES FACTEURS DE COAGULATION À DIFFÉRENTS ÂGES ET INCIDENCES SUR LES RÉSULTATS.



- durée de remplacement, ce qui reflète les pratiques différentes dans les pays où il n'y a pas de limite importante de ressources (Tableau 7-1) et dans les pays où les produits de traitement sont limités (Tableau 7-2).
5. Avec des doses plus faibles pour traiter les saignements de l'appareil locomoteur répertoriés dans le tableau 7-2, il est uniquement possible d'éviter les principales articulations cibles et les déformations paralysantes.
 6. Il a été démontré que des doses plus élevées répertoriées dans le tableau 7-1 évitent l'endommagement des articulations, mais la dose optimale nécessaire reste à définir.
 7. Les études faisant état des résultats des effets des différentes doses sur l'appareil locomoteur et les protocoles de remplacement de facteur sont extrêmement importantes lors de la détermination de ces enjeux.
 8. Les doses pour le remplacement prophylactique des concentrés de facteur varient selon les pays, voire même en fonction des centres d'un même pays.
 9. **La posologie couramment utilisée pour le remplacement prophylactique de facteur est de 25 à 40 UI/kg 2 à 3 fois par semaine dans les pays ayant le moins de limites de ressources (voir la Partie 1 pour obtenir des précisions). [1-3]**
 10. **Dans les cas où les limites d'approvisionnement des concentrés de facteur sont plus importantes, la prophylaxie peut être entamée avec des doses plus faibles de 10 à 20 UI/kg deux à trois fois par semaine. (Niveau 2) [4, 5]**

TABLEAU 7-1 : TAUX MAXIMAL DU FACTEUR PLASMATIQUE SUGGÉRÉ ET DURÉE D'ADMINISTRATION (SANS RESTRICTION DE RESSOURCES) [6]

TYPE D'HÉMORRAGIE	HÉMOPHILIE A		HÉMOPHILIE B	
	TAUX SOUHAITÉ (UI/DL)	DURÉE (EN JOURS)	TAUX SOUHAITÉ (UI/DL)	DURÉE (EN JOURS)
Articulation	40 à 60	1 à 2, voire plus longtemps si la réponse est inadéquate	40 à 60	1 à 2, voire plus longtemps si la réponse est inadéquate
Muscle superficiel/ sans atteinte neurovasculaire (sauf le muscle psoas-iliaque)	40 à 60	2 à 3, voire plus longtemps si la réponse est inadéquate	40 à 60	2 à 3, voire plus longtemps si la réponse est inadéquate
Muscle psoas-iliaque et muscle profond avec atteinte neurovasculaire ou perte de sang considérable				
▪ Initial	80 à 100	1 à 2	60 à 80	1 à 2
▪ Maintien	30 à 60	3 à 5, parfois plus longtemps en guise de prophylaxie secondaire au cours de la physiothérapie	30 à 60	3 à 5, parfois plus longtemps en guise de prophylaxie secondaire au cours de la physiothérapie
SNC/tête				
▪ Initiale	80 à 100	1 à 7	60 à 80	1 à 7
▪ Maintien	50	8 à 21	30	8 à 21
Gorge et cou				
▪ Initiale	80 à 100	1 à 7	60 à 80	1 à 7
▪ Maintien	50	8 à 14	30	8 à 14
Tube digestif (gastro-intestinal)				
▪ Initiale	80 à 100	7 à 14	60 à 80	7 à 14
▪ Maintien	50		30	
Rénale	50	3 à 5	40	3 à 5
Plaie profonde	50	5 à 7	40	5 à 7
Intervention chirurgicale (majeure)				
▪ Préopératoire	80 à 100		60 à 80	
▪ Postopératoire	60 à 80 40 à 60 30 à 50	1 à 3 4 à 6 7 à 14	40 à 60 30 à 50 20 à 40	1 à 3 4 à 6 7 à 14
Intervention chirurgicale (mineure)				
▪ Préopératoire	50 à 80		50 à 80	
▪ Postopératoire	30 à 80	1 à 5, en fonction du type de procédure	30 à 80	1 à 5, en fonction du type de procédure

TABLEAU 7-2 : TAUX MAXIMAL DU FACTEUR PLASMATIQUE SUGGÉRÉ ET DURÉE D'ADMINISTRATION (AVEC DE CONSIDÉRABLES RESTRICTIONS DE RESSOURCES)

TYPE D'HÉMORRAGIE	HÉMOPHILIE A		HÉMOPHILIE B	
	TAUX SOUHAITÉ (UI/DL)	DURÉE (EN JOURS)	TAUX SOUHAITÉ (UI/DL)	DURÉE (EN JOURS)
Articulation	10 à 20	1 à 2, voire plus longtemps, si la réponse est inadéquate	10 à 20	1 à 2, voire plus longtemps, si la réponse est inadéquate
Muscle superficiel/ sans atteinte neurovasculaire (sauf le muscle psoas-iliaque)	10 à 20	2 à 3, parfois plus longtemps si la réponse est inadéquate	10 à 20	2 à 3, parfois plus longtemps si la réponse est inadéquate
Muscle psoas-iliaque et muscle profond avec atteinte neurovasculaire ou perte de sang considérable				
▪ Initial	20 à 40		15 à 30	
▪ Maintien	10 à 20	3 à 5, parfois plus longtemps en guise de prophylaxie au cours de la physiothérapie	10 à 20	5, parfois plus longtemps en guise de prophylaxie au cours de la physiothérapie
SNC/tête				
▪ Initiale	50 à 80	1 à 3	50 à 80	1 à 3
▪ Maintien	30 à 50 20 à 40	4 à 7 8 à 14	30 à 50 20 à 40	4 à 7 8 à 14
Gorge et cou				
▪ Initiale	30 à 50	1 à 3	30 à 50	1 à 3
▪ Maintien	10 à 20	4 à 7	10 à 20	4 à 7
Tube digestif (gastro-intestinal)				
▪ Initiale	30 à 50	1 à 3	30 à 50	1 à 3
▪ Maintien	10 à 20	4 à 7	10 à 20	4 à 7
Rénale	20 à 40	3 à 5	15 à 30	3 à 5
Plaie profonde	20 à 40	5 à 7	15 à 30	5 à 7
Intervention chirurgicale (majeure)				
▪ Préopératoire	60 à 80		50 à 70	
▪ Postopératoire	30 à 40 20 à 30 10 à 20	1 à 3 4 à 6 7 à 14	30 à 40 20 à 30 10 à 20	1 à 3 4 à 6 7 à 14
Intervention chirurgicale (mineure)				
▪ Préopératoire	40 à 80		40 à 80	
▪ Postopératoire	20 à 50	1 à 5, en fonction du type de procédure	20 à 50	1 à 5, en fonction du type de procédure

Bibliographie

1. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999 Jun;105(4):1109-13.
2. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010;16(Suppl 5):181-8.
3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011 Apr;9(4):700-10.
4. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, van den Berg HM. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001 Sep;7(5):446-52.
5. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):70-4.
6. Rickard KA. Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in haemophilia. *Haemophilia* 1995;1(S1):8-13

ANNEXE I: Classement des preuves 2011 du Centre for Evidence-Based Medicine d'Oxford

QUESTION	ÉTAPE 1 (NIVEAU 1*)	ÉTAPE 2 (NIVEAU 2*)	ÉTAPE 3 (NIVEAU 3*)	ÉTAPE 4 (NIVEAU 4*)	ÉTAPE 5 (NIVEAU 5)
Quelle est la fréquence du problème ?	Enquêtes locales et récentes sur échantillon aléatoire (ou recensements)	Examen systématique des enquêtes qui permet de trouver des complémentarités avec des cas locaux**	Étude locale sur échantillon non aléatoire **	Série de cas**	s/o
Ce diagnostic ou le test de contrôle est-il précis ? (Diagnostic)	Examen systématique des études transversales menées en aveugle et en utilisant constamment une norme de référence	Études transversales de cas menées en aveugle et en utilisant constamment une norme de référence	Études non consécutives ou études menées sans utiliser constamment des normes de référence**	Études de cas témoin ou études avec « une norme de référence, non indépendante et de faible qualité »**	Raisonnement fondé sur la maladie
Que se passera-t-il si aucun traitement n'est ajouté ? (Pronostic)	Examen systématique des études de cohortes selon le mode d'installation	Études de cohortes selon le mode d'installation	Études de cohortes ou essai du groupe témoin randomisé*	Série de cas témoins, études de cas témoin ou étude de cohorte à pronostic de faible qualité**	s/o
Cette intervention est-elle bénéfique? (Bénéfices du traitement)	Examen systématique des essais contrôlés randomisés ou d'essai avec un seul sujet	Essai randomisé ou étude d'observation avec effet remarquable	Étude de suivi/de cohortes contrôlées non randomisées**	Série de cas témoins, études de cas témoins ou études historiquement contrôlées**	Raisonnement fondé sur la maladie
Quels sont les effets indésirables FRÉQUENTS ? (Effets indésirables du traitement)	Examen systématique des essais randomisés, examen systématique des études de cas témoins emboîtés, de l'essai avec un seul patient ou étude d'observation avec effet remarquable	Essai randomisé au cas par cas ou (exceptionnellement) étude d'observation avec effet remarquable	Étude de suivi/de cohortes contrôlées non randomisées (surveillance post-commercialisation) à condition que le nombre de patients soit suffisant pour établir des effets indésirables rares (pour les effets à long terme, la durée du suivi doit être suffisante.)**	Série de cas témoins, étude de cas témoins ou études historiquement contrôlées**	Raisonnement fondé sur la maladie
Quels sont les effets indésirables RARES ? (Effets indésirables du traitement)	Examen systématique des essais randomisés ou de l'essai avec un seul sujet	Essai randomisé au cas par cas ou (exceptionnellement) étude d'observation avec effet remarquable			
Ce test (détection précoce) est-il utile ? (Dépistage)	Examen systématique des essais randomisés	Essais randomisés	Étude de suivi/de cohortes contrôlées non randomisées**	Série de cas témoins, étude de cas témoins ou études historiquement contrôlées**	Raisonnement fondé sur la maladie

* Le niveau de preuve peut être revu à la baisse en cas de faible qualité, d'imprécision, du caractère indirect des études (l'étude PICO ne correspond pas aux questions PICO), à cause d'incohérence entre les études ou à cause de l'ampleur de l'effet absolu qui est très petit ; le niveau de preuve peut être revu à la hausse si l'ampleur est grande, voire très grande.

** Comme toujours, il vaut mieux effectuer, en général, un examen systématique plutôt qu'une étude au cas par cas

Groupe de travail des niveaux de preuve de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>