

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'ecchymoses 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.

**groses 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 la 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, Leissing 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).