

# 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 :
  - Les adaptations à la maison, à l'école ou dans l'environnement de travail pour permettre la participation du patient aux activités communautaires et à l'emploi et pour faciliter les activités quotidiennes [30].
  - La libération des tissus mous extraarticulaires 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  $\geq 5$  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 haematoma 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.