

LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE

FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE



Publié par la Fédération mondiale de l'hémophilie
© Fédération mondiale de l'hémophilie, 2008

La Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) encourage la redistribution de ses publications à des fins éducatives, par les organisations de l'hémophilie sans but lucratif. Pour obtenir la permission de reproduire ou de traduire le présent document, veuillez communiquer avec le Service des communications aux coordonnées fournies plus bas.

Cette publication est accessible dans le site Web de la Fédération mondiale de l'hémophilie, à l'adresse www.wfh.org. On peut aussi en commander des exemplaires supplémentaires auprès de la FMH:

Fédération mondiale de l'hémophilie

1425, boul. René-Lévesque Ouest, bureau 1010

Montréal (Québec) H3G 1T7

CANADA

Tél. : 514-875-7944

Télec. : 514-875-8916

Courriel: wfh@wfh.org

Internet: www.wfh.org

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

Remerciement

La FMH tient à remercier le Dr Jean-François Schved pour la révision de cette traduction.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Prise en charge générale de l'hémophilie	3
Qu'est-ce que l'hémophilie?	3
Le diagnostic de l'hémophilie	3
Manifestations hémorragiques de l'hémophilie	4
<i>Emplacement des saignements</i>	4
<i>Incidence de variation de l'emplacement des saignements</i>	4
<i>Incidence des différentes hémarthroses</i>	4
Complications chroniques associées à l'hémophilie	4
Femmes porteuses de la maladie	5
Soins complets	5
<i>L'équipe de soins complets</i>	6
<i>Fonctions du programme de soins complets</i>	6
<i>La famille</i>	7
La prise en charge de l'hémophilie	7
<i>Principes thérapeutiques</i>	7
<i>Prise en charge des saignements</i>	8
<i>Adjuvants</i>	8
<i>Thérapie à domicile</i>	8
<i>Prophylaxie</i>	9
<i>Interventions chirurgicales</i>	10
<i>Inhibiteurs</i>	10
Prise en charge des saignements	11
Réactions allergiques chez les patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs	11
Induction de l'immunotolérance	11
Changement de concentré	12
Conseil génétique/Diagnostic prénatal	12
Mise au monde d'un enfant hémophile ou risquant de l'être	12
Vaccination	13
Enjeux psychosociaux	13
<i>Vie quotidienne</i>	13
Pour la personne atteinte d'hémophilie	14
Pour la famille	14
Pour la collectivité	14
Soins dentaires	15
Suivi de l'issue du traitement	16
Activités sportives	16

Diagnostic en laboratoire	17
Introduction	17
Connaissance et expertise en matière de tests de coagulation	17
<i>Principes diagnostiques</i>	17
<i>Aspects techniques</i>	17
Préparation du patient avant le prélèvement d'un échantillon de sang	17
La prise de sang	17
Détection du point final	18
<i>Tests de dépistage</i>	18
<i>Études de mélange</i>	19
<i>Dosage de facteur</i>	19
<i>Personnel compétent</i>	20
Utilisation du matériel et des réactifs appropriés	20
<i>Matériel</i>	20
<i>Réactifs</i>	21
Assurance de la qualité	21
<i>Système externe d'assurance de la qualité (EQAS)</i>	21
<i>Ouvrages et normes de référence</i>	22
Complications d'ordre musculo-squelettique associées à l'hémophilie	23
Introduction	23
Hémarthrose aiguë	23
<i>Ponction</i>	24
Hématomes musculaires	25
Hémarthrose chronique	25
<i>Synovite chronique</i>	25
<i>Synovectomie</i>	26
<i>Arthropathie hémophilique chronique</i>	26
<i>Pseudotumeurs</i>	28
<i>Fractures</i>	28
Choix de concentrés de facteur de coagulation et d'autres médicaments	29
Concentrés de facteur de coagulation	29
<i>Choix de produits thérapeutiques de remplacement</i>	30
Pureté	30
Inactivation ou élimination virale	31
<i>Produits recombinants et dérivés de plasma</i>	31
Cryoprécipité	31

Plasma frais congelé et plasma surnageant de cryoprécipité	32
Autres options pharmacologiques	32
<i>Desmopressine (DDAVP)</i>	32
<i>Acide tranexamique</i>	34
<i>Acide aminocaproïque</i>	35
Traitement des saignements chez la personne hémophile	37
Principes de base du traitement	37
Traitement de l'hémophilie A (déficience de facteur VIII)	37
<i>Concentrés de facteur VIII</i>	37
<i>Cryoprécipité et plasma frais congelé</i>	38
<i>Desmopressine (DDAVP)</i>	38
Traitement de l'hémophilie B (déficience de facteur IX)	38
<i>Concentrés de facteur IX</i>	38
<i>Plasma frais congelé (PFC)</i>	39
<i>Antifibrinolytiques</i>	40
Traitement d'hémorragies spécifiques	40
<i>Hémorragies articulaires</i>	40
<i>Hémorragies intramusculaires</i>	40
<i>Hémorragie du muscle psoas iliaque</i>	40
<i>Hémorragie dans le système nerveux central/traumatisme crânien</i>	41
<i>Hémorragie au niveau de la gorge et du cou</i>	41
<i>Hémorragie grave de l'appareil gastro-intestinal (GI)</i>	41
<i>Hémorragie aiguë dans l'abdomen</i>	41
<i>Traumatisme ou hémorragie ophthalmique</i>	42
<i>Hémorragie rénale</i>	42
<i>Hémorragie de la bouche</i>	42
<i>Épistaxis</i>	42
<i>Hémorragie dans les tissus mous</i>	43
<i>Plaies et abrasions</i>	43
Autres enjeux relatifs à la prise en charge	43
<i>Soins dentaires</i>	43
<i>Interventions chirurgicales</i>	44
<i>Interventions invasives mineures</i>	44
<i>Réactions allergiques aux produits de remplacement de facteur</i>	44
Tableaux : Niveau de facteur plasmatique et durée d'administration	45
Bibliographie	47

INTRODUCTION

Quoique des traitements efficaces de l'hémophilie existent depuis au moins 30 ans, bien des questions restent à régler quant à la prise en charge de cette maladie, particulièrement dans ce qui a trait aux doses et à la durée de la thérapie de remplacement par facteurs de coagulation selon le type de saignement, à l'induction de l'immunotolérance et à la prophylaxie chirurgicale.

Nombre des pays qui commencent à mettre en place des régimes de soins hémophiliques ne disposent pas de protocoles normalisés pour assurer une prise en charge appropriée de l'hémophilie. À mesure que la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) a donné de l'expansion aux programmes qu'elle met en œuvre pour améliorer les soins prodigués aux personnes atteintes d'hémophilie partout dans le monde, elle s'est vue demander de plus en plus souvent des lignes directrices normalisées, destinées à assurer un niveau de soin élémentaire, et adaptées aux pays dont les ressources économiques sont limitées.

Comme il n'existait pas de lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie formulées dans une perspective universelle, la FMH a formé en 2003 un groupe de travail auquel elle a confié le mandat d'élaborer de telles directives. Les membres de ce groupe, Paul Giangrande, Man Chiu Poon, Mary Chua, Angus McCraw, Jerome Wiedel et Alok Srivastava (président), ont travaillé ensemble pour créer le présent document, avec l'aide précieuse d'Elizabeth Myles, du siège de la FMH, pour la révision de la version anglaise.

En l'absence de données probantes pour appuyer les protocoles actuellement en vigueur pour la prise en charge de l'hémophilie, l'information présentée ici constitue essentiellement une adaptation consensuelle des lignes directrices retenues par différents centres ou pays, notamment Hemophilia of Georgia (États-Unis), l'Association canadienne des directeurs des cliniques d'hémophilie, la National Hemophilia Foundation (États-Unis), l'Association des centres de l'hémophilie de l'Italie, la Fédération de l'hémophilie de l'Inde et la Fondation de l'hémophilie de l'Afrique du Sud. Les directeurs des centres internationaux de formation en hémophilie de la FMH, ainsi que les organismes qui participent au programme de jumelage de la FMH, ont aussi été consultés. La version actuelle des lignes directrices tient compte des suggestions avancées par nombre de ces médecins, que nous remercions d'ailleurs beaucoup de leurs commentaires et que nous invitons à poursuivre leur rétroaction. Les présentes directives seront mises à jour et révisées en temps et lieu, à mesure que surgiront des nouvelles preuves sur les différents aspects de la prise en charge de l'hémophilie.

Ces directives se veulent des protocoles de traitement à l'intention des centres qui commencent à mettre en place des soins pour les personnes atteintes d'hémophilie. Elles peuvent aussi aider à normaliser les soins là où des régimes thérapeutiques sont déjà implantés. La FMH espère aussi que la présente publication, en plus d'aider ceux qui sont moins familiers avec la prise en charge de cette affection, constituera un premier pas vers l'harmonisation des soins dispensés aux personnes atteintes d'hémophilie partout dans le monde, en attendant que la pratique fondée sur des données probantes devienne possible.

Le Dr Alok Srivastava
Groupe de travail de la FMH sur les lignes directrices

PRISE EN CHARGE GÉNÉRALE DE L'HÉMOPHILIE

Qu'est-ce que l'hémophilie?

- L'hémophilie est une anomalie congénitale de la coagulation sanguine liée au chromosome X qui se retrouve chez environ un individu sur 10 000.
- Elle est due à un déficit de facteur de coagulation associé à une mutation du gène du facteur VIII (dans le cas de l'hémophilie A) ou du facteur IX (dans celui de l'hémophilie B).
- Le nombre de personnes atteintes d'hémophilie dans le monde est estimé à environ 400 000.
- L'hémophilie A est plus commune que l'hémophilie B : elle représente 80 à 85 % des cas.
- De nos jours, compte tenu de la qualité des soins, l'espérance de vie des personnes atteintes d'hémophilie qui ont accès aux traitements dont elles ont besoin devrait être proche de la normale.

Le diagnostic de l'hémophilie

La précision du diagnostic constitue un aspect important et essentiel d'une prise en charge efficace. Il faut soupçonner l'hémophilie chez les personnes qui présentent les antécédents suivants :

- formation facile d'ecchymoses pendant la petite enfance;
- saignement spontané (particulièrement au niveau des articulations et tissus mous);
- saignement excessif après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

En général, les épisodes hémorragiques se produisent tout au long de la vie. Cependant, certains enfants gravement hémophiliques ne présentent pas de symptômes pendant la première année de leur vie, voire plus longtemps, c'est-à-dire tant qu'ils ne commencent pas à marcher et à explorer le monde qui les entoure. De même, les patients atteints d'hémophilie légère peuvent ne pas présenter de saignement tant qu'ils ne subissent pas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale.

- L'anamnèse familiale des épisodes hémorragiques apporte des éléments importants. En général, l'hémophilie se retrouve chez les hommes d'ascendance maternelle. Cependant, comme les facteurs VIII et IX sont tous deux susceptibles de nouvelles mutations, jusqu'à 1/3 des patients peuvent ne présenter aucun antécédent familial de coagulopathie.
- Les tests de dépistage révèlent une prolongation du temps de céphaline activé (TCA) chez les personnes atteintes d'hémophilie grave ou modérée, mais celle-ci peut être normale chez les hémophiles légers. Le diagnostic doit donc être confirmé par dosage de facteur pour attester d'une déficience de facteur VIII ou de facteur IX.
- La gravité des manifestations hémorragiques de l'hémophilie est habituellement liée au niveau d'activité du facteur de coagulation, comme l'explique le tableau qui suit.

Gravité	Activité (en %) du facteur de coagulation (UI/ml)	Épisodes hémorragiques
Grave	1 % (< 0,01)	Saignements spontanés, principalement au niveau des articulations et des muscles
Modérée	1–5 % (0,01–0,05)	Saignements spontanés à l'occasion; saignements graves en cas de traumatisme ou d'interventions chirurgicales
Mineure	5–40 % (0,05–0,40)	Saignements graves en cas de traumatisme ou d'interventions chirurgicales

Manifestations hémorragiques de l'hémophilie

Emplacement des saignements

Graves

- Articulations (hémarthrose)
- Muscles, tissus mous
- Bouche, gencives, nez
- Hématurie

Menaçant la survie

- Système nerveux central (SNC)
- Appareil gastro-intestinal (GI)
- Cou et gorge
- Traumatisme grave

Incidence de variation de l'emplacement des saignements

- Hémarthrose: 70–80 %
- Muscles, tissus mous: 10–20 %
- Autres saignements graves: 5–10 %
- Système nerveux central: < 5 %

Incidence des différentes hémarthroses

- Genou: 45 %
- Coude: 30 %
- Cheville: 15 %
- Épaule: 3 %
- Poignet: 3 %
- Hanche: 2 %
- Autre: 2 %

Complications chroniques associées à l'hémophilie

- Complications d'ordre musculo-squelettique :
 - arthropathie hémophilique chronique;
 - ♦ synovite chronique;
 - ♦ arthropathie déformante;
 - contractures;
 - formation de pseudo-tumeurs (tissus mous et os);
 - fractures;

- Inhibiteurs de facteur VIII et IX;
- Infections liées aux transfusions qui affectent les personnes atteintes d'hémophilie :
 - virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
 - virus de l'hépatite A (VHA);
 - virus de l'hépatite B (VHB);
 - parvovirus B19;
 - virus de l'hépatite C (VHC);
 - autres.

Femmes porteuses de la maladie

L'hémophilie étant un trouble lié au chromosome X, elle est présente typiquement chez les hommes; les femmes sont porteuses de la maladie.

- La plupart des femmes porteuses de la maladie sont asymptomatiques.
- Il arrive parfois, chez certaines, que le niveau d'activité du facteur de coagulation se situe dans les intervalles associés à l'hémophilie, principalement légère, mais ces cas sont rares; le niveau d'activité du facteur peut aussi se situer dans l'intervalle de l'hémophilie modérée ou grave chez les femmes porteuses de la maladie, en présence d'une lyonisation extrême.
- Les femmes porteuses de la maladie dont le titre de facteur de coagulation se situe dans les intervalles associés à l'hémophilie peuvent être atteintes de saignements, particulièrement en cas de traumatisme et d'interventions chirurgicales, et la gravité de ceux-ci variant en proportion avec l'ampleur de la déficience de facteur de coagulation.
- La ménorragie est commune chez les femmes ayant un niveau d'activité du facteur de coagulation très bas (< 30%). Les contraceptifs oraux et les antifibrinolytiques sont parfois efficaces pour atténuer les symptômes.
- Lorsque ces manifestations sont présentes, les femmes porteuses de la maladie doivent être classées comme atteintes d'hémophilie légère, modérée ou grave selon le cas, et soignées en conséquence.
- Les parentes immédiates (mère, sœurs et filles) d'une personne atteinte d'hémophilie devraient faire vérifier leur niveau de facteur de coagulation, particulièrement avant une intervention invasive ou en présence de symptômes.

Soins complets

L'hémophilie est une maladie relativement rare qui peut poser des difficultés sur le plan du diagnostic et de la prise en charge. La prise en charge des patients affectés, particulièrement des formes aiguës de la maladie, ne peut se limiter au traitement et à la prévention des hémorragies graves.

L'amélioration de la santé et de la qualité de vie repose sur les facteurs clés suivants, entre autres :

- la prévention des saignements;
- la gestion à long terme des lésions articulaires et musculaires et autres séquelles des manifestations hémorragiques;
- la prise en charge des complications dues au traitement, y compris :
 - le développement d'inhibiteurs;
 - les infections virales véhiculées par les produits sanguins et qui exigent un suivi prolongé.

Ces objectifs thérapeutiques sont les plus susceptibles d'être atteints lorsque le patient reçoit des soins complets administrés par une équipe de professionnels de la santé.

L'équipe de soins complets

Idéalement, les patients hémophiles devraient être soignés dans un centre de soins complets doté d'une équipe cadre qui inclut notamment :

- hématologue(s)
- un coordonnateur des soins infirmiers;
- un physiothérapeute;
- un travailleur social.

Ces personnes doivent avoir une formation et de l'expérience en traitement des coagulopathies. Les membres de l'équipe cadre doivent avoir accès aux ressources suivantes, pour les appuyer dans leur travail :

- un laboratoire d'hémostase pouvant effectuer des dosages de facteur et des tests de dépistage d'inhibiteurs;
- les concentrés de facteur de coagulation requis, soit des produits dérivés de plasma ou recombinants;
- s'il est impossible de se procurer des concentrés de facteur de coagulation, une banque de sang qui possède l'expertise nécessaire pour préparer du plasma frais congelé (PFC) et du cryoprécipité.

L'équipe doit avoir accès à des spécialistes qu'elle peut consulter au besoin, à savoir (entre autres) :

- un chirurgien orthopédiste;
- un spécialiste de rééducation fonctionnelle et/ou un rhumatologue;
- un kinésithérapeute;
- un dentiste;
- un généticien;
- un hépatologue;
- un spécialiste des maladies infectieuses;
- un immunologiste.

Dans les centres qui soignent de nombreux patients souffrant de problèmes de santé musculo-squelettique chroniques attribuables à des saignements fréquents, le chirurgien orthopédiste devrait compter parmi les membres de l'équipe cadre. D'autres spécialistes peuvent aussi en faire partie, selon les besoins des patients en cause.

Fonctions du programme de soins complets

- Fournir aux patients et aux familles des soins et des services, ou coordonner ceux-ci :
 - Les patients devraient être vus au moins une fois par an (tous les six mois dans le cas des enfants) par tous les membres de l'équipe et un plan général de prise en charge devrait être communiqué au patient ainsi qu'à toutes les personnes qui le soignent.
 - Les centres plus petits et les médecins individuels peuvent fournir les soins quotidiens en collaboration et en consultation avec les centres de soins complets, particulièrement dans le cas des patients qui habitent loin d'un centre de traitement de l'hémophilie. La communication est importante.
- Sensibiliser les patients et leurs proches (parents, conjoints, enfants et autres), d'autres professionnels de santé, les écoles et le milieu de travail afin que les besoins de la personne atteinte d'hémophilie soient satisfaits.
- Effectuer des recherches pour enrichir le fonds de connaissances et améliorer la prise en charge de la maladie. Puisque le nombre de patients peut être restreint dans les centres individuels, il est préférable que les recherches cliniques soient menées en collaboration avec d'autres centres de l'hémophilie.

- Il est très important de documenter le traitement administré et d'assurer le suivi des issues à long terme, particulièrement en ce qui a trait à la fonction musculo-squelettique.

La famille

Puisque l'hémophilie est une maladie chronique, qu'elle exige des interventions thérapeutiques coûteuses et qu'elle peut menacer la vie, elle a une incidence profonde sur maints aspects de la vie familiale, d'où l'importance pour les parents, conjoints et autres membres de la famille d'être bien renseignés sur la maladie, de soutenir la personne affectée et de participer activement à tous les aspects des soins.

L'équipe de soins complets doit avoir les moyens d'épauler les proches de la personne atteinte d'hémophilie, ce qui peut inclure trouver des ressources et des stratégies pour aider ceux-ci à faire face :

- aux risques et aux problèmes de la vie quotidienne, particulièrement en ce qui a trait à la maîtrise des saignements;
- aux changements qui se produisent à mesure que les patients grandissent et se développent;
- aux enjeux associés à la scolarité et à l'emploi;
- au risque d'avoir un autre enfant hémophile, et aux options qui s'offrent à eux.

Ces moyens prennent la forme d'éducation et de conseil, complétés par l'identification et l'utilisation des ressources communautaires. Les membres de la famille sont tous encouragés à nouer des liens avec l'équipe de soins complets afin que les besoins du patient soient satisfaits dans toute la mesure du possible.

La prise en charge de l'hémophilie

Principes thérapeutiques

Principes thérapeutiques généraux relatifs à la prise en charge de l'hémophilie :

- La prévention des saignements devrait être l'objectif visé.
- Les saignements doivent être traités rapidement (dans les deux heures, si possible).
- La thérapie à domicile devrait servir pour soigner les épisodes hémorragiques légers ou modérés qui n'entraînent pas de complications.
- Tous les saignements graves devraient être pris en charge dans une clinique ou un hôpital.
- Il faut procéder à l'administration de concentré de facteur de coagulation de remplacement ou de DDAVP pour rétablir les concentrations de facteur avant d'opter pour une intervention invasive quelconque.
- Dans la mesure du possible, les patients devraient éviter les traumatismes en ajustant leur mode de vie.
- Il faut conseiller aux patients d'éviter les médicaments qui affectent la fonction plaquettaire, particulièrement l'acide acétylsalicylique (ASA) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), à l'exception de certains inhibiteurs de la COX-2. Par contre, le paracétamol et l'acétaminophène sont des analgésiques qui peuvent être utilisés sans danger.
- Les injections intramusculaires, la phlébotomie difficile et les ponctions artérielles sont à éviter.
- Il faut encourager les patients à faire régulièrement de l'exercice pour améliorer leur tonus musculaire et leur condition physique et protéger leurs articulations.
- Les sports de contact sont déconseillés, mais la natation et le cyclisme, avec l'équipement de protection de rigueur, sont encouragés.

Prise en charge des saignements

- En présence d'un saignement, il faut évaluer le patient pour déterminer l'emplacement de l'épanchement; l'intervention doit être rapide.
- Les patients reconnaissent habituellement les signes d'un saignement avant même que celui-ci n'ait de manifestation clinique quelconque. Ils évoquent souvent une sensation de picotement ou la présence d'une «aura». L'intervention à ce stade permet d'arrêter rapidement le saignement et donc de réduire les lésions aux tissus ainsi que l'utilisation de concentrés de facteur de coagulation.
- Tous les patients devraient conserver sur eux, à un endroit accessible, une carte d'hémophile qui précise le diagnostic, la gravité de l'affection, le statut relatif aux inhibiteurs, le type de produit utilisé et les coordonnées du médecin soignant ou de la clinique. La disponibilité de cette information facilite la prise en charge en cas d'urgence et évite d'effectuer des tests et dépistages superflus avant d'amorcer le traitement.
- En cas de saignements graves qui peuvent menacer la survie, particulièrement à la tête, au cou, à la poitrine, à l'appareil gastro-intestinal et à l'abdomen, le traitement doit débiter immédiatement, sans attendre que l'évaluation soit terminée.
- Si le saignement persiste après l'administration du traitement approprié, il faut contrôler le niveau de facteur de coagulation et vérifier les inhibiteurs si celui-ci est étonnamment bas.
- Chez les patients atteints d'hémophilie A légère ou modérée, l'administration de desmopressine (DDAVP) peut suffire à relever suffisamment le niveau de facteur VIII (2 à 8 fois le niveau de base).

Adjuvants

Les stratégies thérapeutiques qui suivent sont importantes, particulièrement lorsque les concentrés de facteur de coagulation ne sont disponibles qu'en quantités limitées voire pas du tout, car elles peuvent réduire la quantité de produits de traitement requise.

- L'approche R.G.C.E. (repos, glace, compression, élévation) est précieuse pour soulager les hématomes et hémarthroses. Elle complète l'augmentation du taux sanguin de facteur par l'administration de concentrés de facteur de coagulation ou de desmopressine chez les personnes atteintes d'hémophilie A modérée. On peut se servir d'une attelle, d'un plâtre, de béquilles ou d'un fauteuil roulant pour reposer les muscles et articulations affectés. La glace réduit l'inflammation, mais il faut l'envelopper dans une serviette et non la poser directement sur la peau. On recommande de l'appliquer pendant 20 minutes toutes les quatre à six heures, jusqu'à diminution du gonflement et de la douleur.
- Les antifibrinolytiques (p. ex., acide tranexamique, acide epsilon aminocaproïque) administrés pendant 5 à 10 jours sont un adjuvant efficace pour soigner les saignements des muqueuses (p. ex., épistaxis, saignement dans la bouche). Ils sont aussi utilisés pour réduire le recours aux produits de coagulation en cas d'extraction dentaire. En revanche, ces médicaments sont à éviter lorsque le saignement se situe au niveau des reins parce que les caillots non hémolysés dans le bassin et l'uretère peuvent se comporter comme des calculs et provoquer colique néphrétique et néphropathie obstructive. Il ne faut pas administrer en même temps des antifibrinolytiques et des concentrés de complexe prothrombique non activés ou activés en raison du risque de complications thrombotiques (voir la section 4, « Choix de concentrés de facteur de coagulation et d'autres médicaments »).
- Certains inhibiteurs de la COX-2 peuvent être utilisés, judicieusement, pour soulager l'inflammation articulaire due à un saignement grave ou à l'arthrite chronique.

Thérapie à domicile

La thérapie à domicile procure un accès immédiat au traitement et est donc toute indiquée à titre d'intervention précoce. Idéalement, elle repose sur l'emploi de concentrés de facteur de coagulation ou d'autres produits lyophilisés qui sont sûrs, peuvent être conservés dans un réfrigérateur à la maison et sont aisément reconstitués. Cependant, la thérapie à domicile est également possible (quoiqu'elle puisse

être difficile) avec du cryoprécipité, à condition que les patients disposent d'un congélateur fiable pour l'entreposer. Les concentrés ne doivent en aucun cas être congelés.

- Le traitement à domicile doit être supervisé par le centre de soins complets et être amorcé seulement une fois que le patient et ses proches ont été adéquatement formés et préparés. Un programme de certification peut être mis sur pied et la technique peut faire l'objet d'une vérification lors de visites complètes.
- La formation devrait aborder les sujets suivants : comment reconnaître un saignement et les complications les plus communes, le calcul des doses, la préparation, l'entreposage et l'administration de facteur de coagulation, les techniques aseptiques, l'exécution d'une injection intraveineuse (ou l'accès à un cathéter veineux central), la tenue de dossiers, le rangement et l'élimination en toute sécurité des aiguilles et la gestion des déversements accidentels de sang.
- Encouragement, soutien et supervision sont essentiels à la réussite de la thérapie à domicile et il faut réévaluer périodiquement les besoins de formation, les techniques et le respect des modalités. Un programme régulier de recertification peut être mis sur pied.
- Les patients ou parents devraient tenir un registre des saignements et y noter, entre autres, la date et l'emplacement des saignements, le dosage et le numéro du lot de produit administré ainsi que les effets indésirables, le cas échéant.
- Les soins à domicile peuvent être instaurés pour les jeunes enfants lorsque l'accès veineux est adéquat et que des membres de la famille motivés ont reçu la formation nécessaire. Les enfants plus vieux et les adolescents peuvent apprendre à se perfuser, avec le soutien de leur famille.
- Un dispositif d'accès veineux implanté (cathéter Port-A-Cath) peut beaucoup simplifier l'administration du traitement, mais il présente un risque d'infection localisée et de thrombose. Il faut donc peser les risques et les avantages et en discuter avec le patient ou ses parents, ou les deux.

Prophylaxie

La prophylaxie consiste en l'administration de facteur de coagulation à intervalles réguliers pour prévenir les saignements; elle doit être l'objectif de tous les programmes de soins hémophiliques tant qu'un traitement curatif n'aura pas été découvert.

- Le principe de la prophylaxie primaire est né de l'observation qu'il est rare que les patients atteints d'hémophilie modérée dont le taux de facteur de coagulation $> 1\%$ aient des saignements spontanés et que leur fonction articulaire est nettement mieux préservée. Le remplacement préventif du facteur de coagulation s'est avéré efficace même lorsque le taux de facteur n'est pas systématiquement maintenu au-dessus de 1% .
- Chez les patients atteints de saignements répétés, particulièrement dans certaines articulations précises (articulations cibles), une prophylaxie secondaire de courte durée, soit de quatre à huit semaines, peut être utilisée pour rompre le cycle hémorragique. Elle peut être combinée avec une physiothérapie intensive ou une synoviorthèse.
- L'administration préventive de concentrés de facteur de coagulation est recommandée avant d'entreprendre des activités qui sont assorties d'un plus grand risque de blessure, afin de prévenir les saignements.
- À l'heure actuelle, le protocole de prophylaxie le plus souvent recommandé consiste en la perfusion de 25–40 UI/kg de concentrés de facteur de coagulation trois fois par semaine chez les personnes atteintes d'hémophilie A et deux fois par semaine chez celles atteintes d'hémophilie B. Il faut cependant comprendre que bien des protocoles prophylactiques différents sont utilisés, parfois même dans un même pays, et que le régime optimal reste à définir. L'évaluation de différents protocoles prophylactiques fondés sur le remplacement du facteur de coagulation se poursuit.
- Chez les jeunes enfants, le protocole prophylactique exige souvent (mais pas toujours) l'insertion d'un dispositif d'accès veineux qui doit être gardé scrupuleusement propre pour éviter les infections et qui doit être correctement purgé après chaque administration de produit pour empêcher

la formation de caillots dans le tube. Les risques et la morbidité associés à ces dispositifs doivent être évalués en fonction des avantages d'une prophylaxie qui débute tôt dans la vie.

- La prophylaxie primaire, telle qu'elle est pratiquée à l'heure actuelle, est une modalité coûteuse qui n'est possible que lorsque des ressources importantes sont consacrées aux soins hémophiliques, comme c'est le cas dans les pays développés, et accessible, dans les pays en développement, aux quelques patients qui ont les moyens de la payer. Pourtant, des études ont montré que la prophylaxie réduit l'incidence et la gravité des saignements articulaires, préserve la fonction des articulations et améliore la qualité de vie. Elle est donc rentable à long terme puisqu'elle élimine le coût élevé de la prise en charge subséquente des patients dont les articulations sont endommagées. Des études de rentabilité visant à établir le dosage minimum sont nécessaires pour abaisser le coût des soins et élargir l'accès à la prophylaxie à l'échelle mondiale.

Interventions chirurgicales

Les questions suivantes ont une importance primordiale lorsqu'une personne atteinte d'hémophilie doit subir une intervention chirurgicale non urgente.

- Les interventions chirurgicales doivent s'effectuer en collaboration avec une équipe qui a de l'expérience dans le soin des personnes hémophiles.
- Les interventions doivent se faire dans un centre doté des installations de laboratoire voulues pour que les niveaux de facteur de coagulation du patient puissent faire l'objet d'une surveillance.
- Le dépistage d'inhibiteurs devrait faire partie des épreuves préopératoires.
- Les interventions chirurgicales devraient être prévues en début de semaine et tôt dans la journée afin de bénéficier d'un soutien maximal des laboratoires et des banques de sang, au besoin.
- Il faut s'assurer de disposer de concentrés de facteur de coagulation en quantité suffisante avant de tenter une intervention chirurgicale majeure chez une personne atteinte d'hémophilie.
- Le dosage et la durée d'administration du concentré de facteur de coagulation varient selon le type d'intervention chirurgicale (voir le Tableau 1A, page 45).

Inhibiteurs

Environ 10 à 15 % des patients atteints d'hémophilie A et 1 à 3 % de ceux atteints d'hémophilie B peuvent former des inhibiteurs persistants dont la présence complique la thérapie à base de concentrés de facteur. Sachant cela, les considérations suivantes doivent être prises en compte.

- Chez la majorité des patients, les inhibiteurs se forment rapidement, soit dans les 10 à 20 jours suivant l'exposition initiale.
- Les patients qui présentent des défauts génétiques graves, comme une large délétion du gène ou une inversion, une mutation non-sens ou des décalages du cadre de lecture, sont les plus susceptibles de développer des inhibiteurs.
- Les inhibiteurs peuvent être transitoires en dépit du remplacement continu d'un facteur spécifique, habituellement lorsque le titre est faible (< 5 UB).
- Quand le taux d'inhibiteurs est supérieur ou égal à 5 UB (sujets forts répondeurs), les inhibiteurs sont généralement persistants. En l'absence de traitement pendant une période prolongée, les taux peuvent chuter, mais il se produira une réaction anamnésique persistante au bout de trois à cinq jours en cas de relance de l'inhibiteur.
- Le dépistage des inhibiteurs, chez les enfants, doit se faire tous les trois à douze mois ou tous les 10 à 20 jours d'exposition, selon la première éventualité à se produire. Chez les adultes, il est régi par les besoins cliniques.

- Il faut aussi effectuer un dépistage des inhibiteurs avant une intervention chirurgicale et lorsqu'un saignement ne semble pas vouloir cesser en dépit de l'administration de facteur de remplacement.
- La méthode de Bethesda pour déterminer le titre d'inhibiteurs n'est pas toujours efficace lorsque celui-ci est très bas, mais l'absence d'une amélioration à la suite du traitement ou une demi-vie écourtée (T-1/2) après les perfusions de facteur de coagulation, ou les deux, sont concluantes.

Prise en charge des saignements

- La prise en charge des patients ayant des inhibiteurs doit se faire en collaboration avec un centre de traitement qui a de l'expérience à cet égard, et tous les saignements graves doivent être soignés dans de tels centres.
- Le choix du produit de traitement dépend du titre d'inhibiteur, des données relatives à la réaction clinique aux produits et de l'emplacement et de la nature du saignement.
- Les patients ayant une réponse faible peuvent quand même être soignés avec un facteur de remplacement précis, mais celui-ci doit être administré en doses beaucoup plus fortes, si possible, pour surmonter les inhibiteurs et maîtriser le saignement.
- Les patients qui ont une réponse forte avec titre d'inhibiteurs faible peuvent être soignés de la même façon en cas d'urgence, jusqu'à manifestation de la réponse anamnétique, soit habituellement dans les trois à cinq jours qui suivent le début du traitement. Une fois que celle-ci apparaît, il faut stopper l'administration des produits thérapeutiques.
- Quand le taux d'inhibiteurs est supérieur ou égal à 5 UB, il est peu probable que la thérapie de remplacement de facteur surmonte l'inhibiteur sans une thérapie par perfusion continue, à fortes doses.
- D'autres concentrés peuvent être utilisés pour soigner les personnes hémophiles ayant des inhibiteurs, comme le facteur VIIa recombinant et des concentrés de prothrombine complexes, y compris les concentrés activés comme FEIBA® et Autoplex®.

Réactions allergiques chez les patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs

Les patients atteints d'hémophilie B qui présentent des inhibiteurs se distinguent par certaines caractéristiques, à savoir que jusqu'à 50 % d'entre eux peuvent avoir des réactions allergiques graves, incluant l'anaphylaxie à l'administration de facteur IX. Pour les nouveaux hémophiles B, et particulièrement ceux qui présentent des antécédents familiaux ou des anomalies génétiques qui prédisposent au développement d'inhibiteurs, il convient d'effectuer les 10 à 20 premiers traitements au moyen de concentrés de facteur IX dans un milieu clinique ou hospitalier équipé pour le traitement des réactions allergiques graves. Ces réactions peuvent également survenir plus tard, mais elles peuvent alors être moins sévères.

Induction de l'immunotolérance

- Il est souvent possible, chez les hémophiles A ayant des inhibiteurs, de réduire les titres d'inhibiteurs en ayant recours à un traitement dit induction de tolérance immunitaire (ITI). Plusieurs protocoles ont été mis au point pour fixer la posologie et la fréquence des perfusions, mais le traitement optimal reste à confirmer.
- Avant d'amorcer un protocole d'ITI, les sujets forts répondeurs devraient éviter les produits de facteur VIII pour permettre la chute du taux d'inhibiteurs et empêcher une augmentation anamnétique persistante. Certains patients peuvent réagir aux molécules de facteur VIII inactives que contient le FEIBA®.
- La posologie et la fréquence optimales des perfusions restent à déterminer pour l'induction de l'ITI; un essai international se déroule actuellement pour comparer les effets de la perfusion de concentré de facteur trois fois par semaine à raison de 50 UI/kg à ceux de la perfusion quotidienne de concentré de facteur à raison de 200 UI/kg.

- Plus limitée est l'expérience sur l'ITI chez les hémophiles B ayant des inhibiteurs. Les principes thérapeutiques sont semblables à ceux évoqués ci-dessus, mais le taux de réussite est nettement plus bas, surtout chez les personnes ayant des inhibiteurs associés à une allergie. De surcroît, les hémophiles B ayant des inhibiteurs qui ont déjà eu des réactions allergiques graves au facteur IX peuvent développer, pendant l'induction de l'ITI, un syndrome néphrotique qui n'est pas toujours réversible à l'arrêt du traitement.

Changement de concentré

La grande majorité des patients peuvent changer de produits sans que cela provoque la formation d'inhibiteurs. Cependant, il est arrivé que l'introduction de nouveaux concentrés de facteur VIII cause la formation d'inhibiteurs, dans de rares cas, chez des patients qui avaient été soignés auparavant. Le cas échéant, les inhibiteurs ont disparu uniquement après le retrait du produit qui les avait induits. Il faut donc effectuer des tests de dépistage d'inhibiteurs chez les patients qui changent de concentré.

Conseil génétique/Diagnostic prénatal

- Le conseil génétique constitue un aspect important des soins visant à aider les personnes atteintes d'hémophilie, les femmes porteuses de la maladie et leurs familles à prendre des décisions informées lorsqu'il est possible que leurs enfants soient atteints d'hémophilie. Il englobe une vaste gamme de tests de diagnostic et de dépistage génétique ainsi qu'un conseil individuel.
- Le diagnostic prénatal est généralement proposé lorsque les parents envisageraient d'interrompre la grossesse si le fœtus s'avérait affecté. Il peut toutefois aussi prendre place pour aider la famille à se préparer et à planifier l'accouchement. Il est préférable de ne pas utiliser de ventouse obstétricale ou de forceps pendant l'accouchement.
- Le prélèvement de villosités chorales (PVC), ou biopsie, est la principale méthode de diagnostic prénatal. Il peut être fait à la 10^e ou 11^e semaine de grossesse, mais non plus tôt, en raison du risque de malformation des extrémités du fœtus.
- L'amniocentèse est faite entre la 12^e et la 15^e semaine de grossesse.
- Toutes les méthodes invasives de diagnostic prénatal peuvent causer une hémorragie fœto-maternelle, et les femmes qui sont rhesus négatif (D -) devraient recevoir des injections d'immunoglobulines anti-D.
- Du fait que les tests de diagnostic prénatal sont effectués au début de la grossesse, avant que le niveau de facteur VIII n'ait beaucoup augmenté, une thérapeutique de soutien hémostatique peut être nécessaire pour prévenir les saignements chez la mère lorsque les titres sont inférieurs à 50%.

Mise au monde d'un enfant hémophile ou risquant de l'être

- La mise au monde d'un enfant hémophile ou risquant de l'être devrait se dérouler en l'absence de tout traumatisme pour réduire le risque de saignement. L'utilisation de forceps ou l'extraction par ventouse pendant l'accouchement par voie vaginale est à éviter, tout comme les interventions invasives tels les prélèvements de sang au niveau du cuir chevelu du fœtus et la pose d'électrodes épicroâniennes fœtales.
- Chez les femmes porteuses de la maladie dont le titre de facteur de coagulation est bas (< 50%), le remplacement du facteur de coagulation est nécessaire avant les interventions chirurgicales ou actes médicaux invasifs, y compris l'accouchement, même si les titres de facteur VIII augmentent généralement pour s'établir dans l'intervalle normal pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Il faut donc prévoir le besoin de remplacement du facteur de coagulation pendant la période précédant l'accouchement.

Vaccination

Les personnes atteintes d'une coagulopathie devraient être vaccinées, mais les vaccins doivent être administrés par voie sous-cutanée plutôt qu'intramusculaire. Il faut aussi tenir compte des éléments suivants.

- Les vaccins à virus vivant (comme le vaccin antipoliomyélitique oral et le ROR) sont déconseillés pour les personnes infectées par le VIH.
- Les personnes atteintes d'hémophilie infectées par le VIH devraient recevoir le vaccin antipneumococcique et le vaccin antigrippal annuel.
- L'immunisation contre l'hépatite B et A est importante pour toutes les personnes atteintes d'hémophilie et peut être administrée par voie sous-cutanée plutôt qu'intramusculaire.
- Les membres de la famille qui manipulent les produits de traitement devraient aussi être vaccinés, bien que cela soit moins critique lorsque ces produits sont inactivés sur le plan viral.

Enjeux psychosociaux

Une personne atteinte d'hémophilie et les membres de sa famille ont besoin d'un soutien psychologique et social pour vivre avec une maladie chronique, souvent douloureuse, et qui parfois menace la survie, en plus de constituer un fardeau financier et de restreindre maints aspects de la vie normale.

Les lignes directrices qui suivent sont conçues pour aider les personnes atteintes d'hémophilie et leurs familles à faire face aux aspects psychosociaux de l'hémophilie.

- Au moment d'annoncer le diagnostic, préparer le patient en conséquence, présenter les choses en termes simples et laisser le patient et ses proches exprimer ce qu'ils éprouvent en entendant le diagnostic. Ils ont besoin d'être rassurés sur le fait que de l'aide et des traitements sont disponibles.
- Lorsque des complications surviennent, les reconnaître et aider le patient à composer avec ses émotions. Fournir des soins et un soutien attentifs, en faisant preuve de patience.
- Lorsqu'un patient doit subir une intervention quelconque, lui expliquer en détail la procédure en employant des termes qu'il comprend. Expliquer honnêtement à quel niveau de douleur le patient peut s'attendre ainsi que les complications qui pourraient survenir. Répondre aux questions du patient.
- Le fait de vivre avec une maladie chronique peut être une cause d'épuisement. Être à l'affût des signes d'épuisement et aider le patient à venir au bout de cette étape de sa vie. Offrir des suggestions et proposer des mécanismes de soutien.
- Lorsque le patient est un enfant, lui parler directement, et pas seulement à ses parents. Bien des enfants connaissent bien la maladie dont ils sont atteints et peuvent aider le médecin s'ils sont correctement informés et sensibilisés.
- Ne pas négliger les frères et sœurs en bonne santé.
- Le patient et sa famille devraient être encadrés par un travailleur social. Lorsque ce n'est pas possible, obtenir l'aide de groupes ou d'organisations de la région qui sont en mesure de fournir ce soutien indispensable.
- Le médecin doit faire office de personne-ressource au sein de ces réseaux de soutien clés.

Vie quotidienne

- Les personnes atteintes d'hémophilie sont capables d'effectuer les tâches routinières de la vie et il faut donc les inciter à se consacrer à des activités productives et à des loisirs à la maison, dans le milieu de travail et à des endroits réservés aux divertissements.

- Il faut rassurer les personnes atteintes d'hémophilie en leur répétant que d'autres sont là pour les soigner et leur prêter un soutien moral, pour éviter qu'elles ne se sentent isolées et ne tombent dans une dépression.

Les lignes directrices élémentaires qui suivent s'adressent aux personnes ou groupes précisés.

Pour la personne atteinte d'hémophilie

Il faut encourager la personne atteinte d'hémophilie à :

- s'accepter en tant que personne hémophile qui peut contribuer à la vie de la société même si elle souffre d'une maladie chronique;
- accepter ses forces et ses limites et à ne pas se culpabiliser, ou autrui, parce qu'elle est hémophile;
- penser et à agir de façon positive, c'est-à-dire effectuer ses tâches habituelles et choisir des activités qui présentent un moindre risque de blessure;
- se sentir à l'aise d'exprimer à un proche ou à un ami ses sentiments et ses expériences relativement à l'hémophilie;
- toujours avoir sur elle les coordonnées de personnes, de cliniques et de centres de soins qui peuvent fournir immédiatement, au besoin, de l'information et les soins médicaux nécessaires.

Pour la famille

- Le patient et tous les membres de sa famille doivent reconnaître et admettre que l'hémophilie existe dans la famille.
- Tous les membres de la famille doivent recevoir à tout le moins de l'information de base sur les aspects physiques, psychologiques et économiques de l'hémophilie.
- Les membres de la famille qui ne sont pas hémophiles doivent être disposés à fournir un soutien émotif, physique et spirituel, au besoin, à leurs proches qui sont atteints d'hémophilie.
- Les membres de la famille doivent prendre conscience des changements d'émotions et d'attitudes qui se produisent chez la personne atteinte d'hémophilie parce que ceux-ci peuvent être indicateurs d'un stress causé par les saignements, de douleur physique ou de difficultés d'ordre émotionnel qui peuvent exiger une intervention immédiate.
- Les membres de la famille, en tant que soignants, doivent s'efforcer de rester calmes lorsque le patient saigne, qu'il souffre ou qu'il manifeste d'autres signes et symptômes de l'hémophilie pour montrer que la maladie peut être prise en charge calmement, à la maison ou ailleurs.
- Lorsque le patient doit consulter un médecin ou être hospitalisé, les membres de la famille doivent reconnaître ce besoin et être disposés à fournir au patient une assistance immédiate, sous toute forme nécessaire, pour éviter d'autres complications.
- Il faut toujours encourager la personne atteinte d'hémophilie à entretenir des contacts sociaux avec d'autres membres de la famille et dans la collectivité.
- Il faut encourager la personne atteinte d'hémophilie à pratiquer, tant à l'intérieur qu'en plein air, des activités qui sont assorties d'un moindre risque de blessure.
- Un enfant hémophile jeune et actif a souvent des ecchymoses nombreuses. Il y a donc risque que les parents soient accusés, à tort, d'abus.

Pour la collectivité

- Lorsqu'il y a, dans la collectivité, des personnes atteintes d'hémophilie, il y a lieu de fournir des renseignements et une sensibilisation de base, avec le consentement du patient et de sa famille. Le cas échéant, les membres de la collectivité sont plus disposés et prêts à répondre aux besoins de la personne atteinte d'hémophilie. Les membres de la collectivité doivent être entièrement

informés du fait que l'hémophilie n'est pas une maladie contagieuse et, par conséquent, il faut encourager les personnes qui en sont atteintes à participer aux activités communautaires.

Soins dentaires

L'hygiène buccodentaire est importante pour les personnes atteintes d'hémophilie, afin de prévenir les gingivites et parodontopathies.

- Il est recommandé de se brosser les dents au moins deux fois par jour pour minimiser les dépôts de plaque dentaire.
- Il est recommandé de se servir d'un dentifrice qui contient du fluorure.
- Les rince-bouche qui contiennent du triclosan ou de la chlorhexidine peuvent aussi endiguer l'accumulation de plaque.
- La soie dentaire et les brosses interdentaires permettent aussi de minimiser l'accumulation de plaque.
- Il faut que le médecin et le dentiste des personnes atteintes d'une coagulopathie collaborent étroitement pour que celles-ci bénéficient de tous les soins dentaires dont elles ont besoin, et ce, en toute sécurité.

Lignes directrices relatives aux soins buccodentaires réguliers pour les personnes atteintes d'une coagulopathie :

- Pour les enfants atteints d'une coagulopathie, les visites régulières chez le dentiste ainsi que la sensibilisation des enfants et des personnes qui en prennent soin devraient débuter avec l'éruption des premières dents.
- Les injections profondes, les interventions chirurgicales – plus particulièrement celles qui affectent les os (extractions, implants dentaires) – et l'administration de produits d'anesthésie locale ne devraient être faites qu'après une augmentation appropriée du taux de facteur de coagulation.
- Les infections de la bouche doivent être soignées avec des antibiotiques avant toute intervention chirurgicale.
- Un examen dentaire complet doit être fait vers l'âge de 12 ou 13 ans afin de planifier l'avenir et de trouver le meilleur moyen d'aller au-devant des difficultés causées par l'entassement des dents ou le désalignement des troisièmes molaires ou d'autres dents.
- Dans le cas des personnes atteintes d'hémophilie légère ou modérée, les traitements dentaires peuvent être effectués en ayant recours à des antifibrinolytiques (acide tranéxamique ou acide epsilon aminocaproïque), mais un hématologue doit être consulté avant que d'autres interventions n'aient lieu.
- Dans le cas des personnes atteintes d'hémophilie A légère (facteur VIII > 5%), il est possible de procéder au détartrage et à certaines interventions chirurgicales mineures en administrant de la desmopressine (DDAVP) au patient (voir la section 4, « Choix de concentrés de facteur de coagulation et d'autres médicaments »).
- Chez les personnes souffrant d'hémophilie aiguë, il faut procéder à la thérapie de remplacement de facteur avant les interventions chirurgicales, les injections ou le détartrage (voir la section 5, « Traitement des saignements chez la personne hémophile »).
- L'emploi localisé de colle de fibrine et le rinçage à l'acide tranexamique avant et après l'extraction d'une dent sont des moyens sûrs et peu coûteux de limiter les saignements.
- L'application topique d'acide tranexamique réduit considérablement les saignements. On recommande le rinçage de la bouche pendant deux minutes quatre fois par jour pendant sept jours avec 10 ml d'une solution à 5%. Ce régime peut être complété par la prise de cachets d'acide tranexamique jusqu'à concurrence de cinq jours (voir la section 4, « Choix de concentrés de facteur de coagulation et d'autres médicaments »).

- Les analgésiques, comme l'aspirine (AAS) ou d'autres AINS (l'indométacine par exemple) peuvent exacerber les saignements. Le paracétamol, l'acétaminophène et la codéine peuvent leur être substitués sans danger.
- Après l'extraction d'une dent, il est recommandé de s'en tenir pendant 5 à 10 jours à un régime d'aliments liquides et hachés froids. Il faut également s'abstenir de fumer.
- En cas d'œdème, de difficulté à avaler (dysphagie) ou d'enrouement, il faut faire appel immédiatement au dentiste ou à l'hématologue.
- L'accès aux soins dentaires, pour les personnes atteintes d'hémophilie, ne devrait pas être affecté par la présence d'infections à diffusion hémotogène.
- La prophylaxie à base d'antibiotiques devrait être administrée aux patients dont une ou plusieurs articulations ont été remplacées par des prothèses.
- À l'instar de n'importe quelle intervention chirurgicale, toutes les précautions de rigueur doivent être prises.

Les personnes atteintes d'hémophilie ou de coagulopathies héréditaires constituent un groupe prioritaire en matière de soins dentaires ou buccodentaires car les saignements qui surviennent après un traitement dentaire peuvent causer des complications graves, voire mortelles. La protection de la santé buccodentaire et la prévention ont donc une importance fondamentale, non seulement du point de vue de la qualité de vie et de la nutrition, mais aussi pour minimiser les dangers liés aux interventions chirurgicales.

Suivi de l'issue du traitement

Un suivi devrait être fait dans les 6 à 12 mois dans les circonstances suivantes :

- évaluation de l'état musculo-squelettique : vérification annuelle des scores cliniques et examens radiologiques au besoin;
- utilisation de concentrés de facteur de coagulation;
- développement d'inhibiteurs: effectuer des tests de dépistage des inhibiteurs tel qu'expliqué ci-dessus;
- infections associés aux perfusions de sang (au besoin): dépistage routinier du VIH, VHC et du VHB, et autres s'il y a lieu;
- qualité de vie.

Activités sportives

- Il faut encourager les personnes atteintes d'hémophilie et d'autres troubles de coagulation à faire du sport, non seulement pour augmenter leur force musculaire, mais aussi pour améliorer leur estime de soi. Il incombe à chaque personne de choisir le sport qui lui convient selon ses préférences personnelles, ses capacités, sa santé, les coutumes locales et les moyens disponibles.
- Les sports à faible risque d'impact, comme la natation et le golf, sont à encourager. Les sports très physiques, comme le football, le rugby, la boxe et la lutte, sont déconseillés. Chaque patient devrait consulter son médecin avant de se lancer dans la pratique d'un sport quelconque pour s'assurer que celui-ci est approprié et discuter de l'équipement protecteur à porter et du régime prophylactique qui devrait précéder toute activité.
- La participation à des programmes sportifs organisés est à encourager plutôt que les activités individuelles lesquelles, parce qu'elles ne sont pas structurées, peuvent présenter des lacunes relativement à l'équipement de protection et à la supervision.

DIAGNOSTIC EN LABORATOIRE

Introduction

Des coagulopathies différentes peuvent présenter des symptômes cliniques qui se ressemblent beaucoup. Il est donc important de poser un diagnostic exact, pour que le patient reçoive bel et bien le traitement dont il a besoin. Cette section du guide contient des directives générales relatives au diagnostic de l'hémophilie. Pour obtenir des renseignements détaillés sur les aspects techniques des tests de dépistage et du dosage de facteurs, ainsi que des instructions sur le sujet, veuillez consulter le guide de procédures en laboratoire de la FMH intitulé *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders*.

Ce n'est que lorsque l'on dispose de l'appui de services de laboratoire complets et précis qu'il est possible de poser un diagnostic exact. Par ailleurs, le laboratoire doit respecter des procédures et des protocoles très rigoureux, lesquels exigent :

- une connaissance et une expertise en matière de tests de coagulation;
- l'utilisation du matériel et des réactifs appropriés;
- un contrôle de la qualité.

Connaissance et expertise en matière de tests de coagulation

Principes diagnostiques

- Comprendre les caractéristiques cliniques de l'hémophilie et l'utilité du diagnostic clinique.
- Utiliser les tests de dépistage pour identifier la source possible du saignement, par exemple la numération plaquettaire et les mesures du temps de saignement, du temps de prothrombine et du temps de céphaline activé (TCA).
- Confirmer le diagnostic par dosage de facteur.

Aspects techniques

Préparation du patient avant le prélèvement d'un échantillon de sang

- Les patients doivent être à jeun avant un prélèvement de sang à des fins de dépistage. Le jeûne permet la clairance des lipides excédentaires présents dans le sang car ceux-ci peuvent fausser la mesure des protéines par les analyseurs automatiques.
- Il faut aussi indiquer aux patients d'éviter les médicaments qui peuvent influencer les résultats des tests, comme l'acide acétylsalicylique, qui peut gravement affecter la fonction plaquettaire et prolonger le temps de saignement.

La prise de sang

- Il est préférable de prélever l'échantillon de sang non loin du laboratoire afin d'écourter le temps de transport. Si le transport immédiat de l'échantillon n'est pas possible (délai dépassant une

heure), le transport doit se faire sur glace et le patient doit se reposer pendant 15 à 30 minutes avant le prélèvement.

- La ponction veineuse doit être franche et l'échantillon prélevé dans la minute suivant l'application du garrot, sans trop de stase veineuse.
- Le sang doit être aspiré dans une seringue de plastique munie d'une aiguille à ailettes courte (calibre normal 19–21 [SWG] pour les adultes et 22–23 pour les jeunes enfants).
- Il faut éviter d'utiliser du sang extrait d'un cathéter permanent pour effectuer les tests de coagulation. Il faut aussi éviter de faire mousser l'échantillon de sang. Souvent, il est utile de ne pas utiliser les premiers 2 ml du prélèvement.
- L'échantillon doit être recueilli dans des ampoules de citrate (une solution aqueuse de sodium de citrate dihydrate à 3,2% ou de sodium de citrate pentahydrate à 3,8% conviennent comme anticoagulants) en respectant le rapport sang-citrate de 9 pour 1.
- Le mélange avec la solution de citrate doit se faire rapidement et correctement, par inversion délicate.
- L'échantillon doit être traité sur-le-champ. Si les tests ne peuvent être faits tout de suite, le plasma pauvre en plaquettes (PPP) (voir ci-dessous) doit être préparé et entreposé à 4°C pendant deux heures avant l'essai. Si les tests ne peuvent être faits que beaucoup plus tard, le plasma doit être immédiatement congelé à -30°C. Il peut être conservé ainsi pendant quelques semaines, ou jusqu'à concurrence de six mois s'il est entreposé à -70°C.

Préparation du plasma pauvre en plaquettes (PPP)

- La préparation se fait par centrifugation d'un échantillon à 2 000 g (3 500 T/M dans une centrifugeuse de laboratoire ordinaire) pendant 15 minutes (à 4°C si possible).
- Le PPP peut être conservé à température ambiante (20–25°C) pour le temps de prothrombine et l'essai de facteur VII, mais il est préférable de le conserver à 4°C pour tous les autres tests.
- Il est préférable de procéder aux essais dans les deux heures suivant le prélèvement de l'échantillon; autrement, il est préférable de congeler le PPP à entre -30°C et -70°C, tel qu'indiqué ci-dessus.

Détection du point final

Bien des laboratoires disposent désormais d'analyseur de coagulation automatique ou semi-automatique. Cependant, pour ceux qui effectuent les essais à la main, la détection exacte du point final de la coagulation exige une expertise considérable, particulièrement lorsque le temps de coagulation est long et que le caillot est mince et filandreux.

- Il est important d'adopter une convention uniforme qui doit être suivie dans le laboratoire pour que la détection du point final de la coagulation se fasse systématiquement de la même façon.
- Lorsque l'on plonge le tube dans un bain-marie pour observer le caillot, il faut veiller à l'incliner pour que demeure constante (à 37°C) la température à laquelle survient la coagulation.

Tests de dépistage

- Les tests suivants peuvent être utilisés à des fins de dépistage chez les patients que l'on soupçonne atteints d'une coagulopathie: numération plaquettaire (NP), essai de temps de saignement (TS), temps de prothrombine (TP), et le temps de céphaline activé (TCA).
- Les résultats de ces tests permettent d'établir la catégorie de coagulopathie en cause (voir le tableau ci-dessous).

- Ces tests de dépistage ne permettent pas toujours de repérer les anomalies chez des patients atteints de troubles de coagulation légers, ni chez ceux ayant une déficience de facteur XIII (FXIII) ou une inhibition moindre de l'activité fibrinolytique (alpha-2 antiplasmine, PAI-1).

Affection possible	TP	TCA	TS	NP
État normal	Normal	Normal	Normal	Normale
Hémophilie A ou B	Normal	Prolongé	Normal	Normale
Maladie de vW	Normal	Normal ou prolongé	Normal ou prolongé	Normale ou réduite
Trouble plaquettaire	Normal	Normal	Normal ou prolongé	Normale ou réduite

Études de mélange

- Les études de mélange faisant intervenir un pool de plasma normal (NPP) servent à vérifier si les temps de coagulation prolongés sont attribuables à une carence de facteur ou à des anticoagulants circulants. (Pour en savoir plus sur les tests visant les inhibiteurs, voir le manuel de laboratoire de la FMH.)
- Les études de mélange avec plasma déficient en facteur VIII/IX peuvent être utilisées pour identifier une carence particulière lorsque le dosage de facteur n'est pas possible.

Dosage de facteur

Le dosage de facteur est requis dans les situations suivantes :

- **Pour poser un diagnostic** (pour obtenir des précisions techniques, voir le manuel de laboratoire de la FMH).
- **Pour suivre le traitement**
 - Le contrôle des traitements par facteurs de coagulation est effectué en vérifiant les dosages de facteurs avant et après perfusion de facteurs
 - La quantité réelle de facteur de coagulation reçue par le patient devrait présager l'augmentation des concentrations sanguines. Cette façon de faire est particulièrement importante lorsque des interventions chirurgicales sont prévues. Elle est également utile comme moyen de documenter le ratio dose/réponse
 - Une récupération (recovery) plus faible que prévue après injection est peut être un signe précurseur de la présence d'inhibiteurs.
- **Pour contrôler la qualité du cryoprécipité**
 - Il est utile, à des fins de contrôle de la qualité, de vérifier la concentration de facteur VIII du cryoprécipité. Les directives de l'American Association of Blood Banks recommandent à l'heure actuelle une concentration de facteur VIII de 80 unités par sac.
- **Pour dépister les femmes porteuses de la maladie**
 - L'analyse phénotypique ou génétique des femmes porteuses de l'hémophilie exige une expertise qui ne se retrouve pas dans tous les laboratoires.
 - En ce qui concerne les analyses phénotypiques, le rapport entre le facteur VIII:C (FVIII:C) et l'antigène du facteur von Willebrand (VIII:C/VWF:Ag) se chiffre normalement à 1,0. Si le résultat est

inférieur à 0,7, il y a 80 % de chances que la femme soit porteuses. Les tests doivent être refaits avant confirmation du diagnostic. (Pour en savoir plus, voir le manuel de laboratoire de la FMH.)

- Parce que certaines femmes obligatoirement porteuses de l'hémophilie peuvent présenter un rapport FVIII:C/VWF:Ag normal, le dépistage par analyse phénotypique n'est pas possible dans tous les cas. L'analyse génotypique constitue donc une méthode plus sûre de dépistage des porteuses parce qu'elle se fonde sur l'analyse des liens ou l'identification directe de la mutation.

Personnel compétent

Les tests de dépistage des coagulopathies même les plus simples sont en fait complexes en raison de la nature même de ces essais. Une technicien de laboratoire qui s'intéresse à la coagulation doit avoir une compréhension profonde des tests pour obtenir des résultats fiables. Il est bon d'avoir en poste un technicien qui a suivi une formation en la matière dans un centre spécialisé.

- La FMH offre des bourses qui permettent de suivre une formation en laboratoire spécialisée, habituellement dans un centre international de formation en hémophilie.
- La FMH a mis au point un cours de formation des formateurs afin que les techniciens formés puissent dispenser une formation à d'autres, lesquels poursuivent la démarche une fois rentrés dans leur pays.
- Les ateliers sur la pratique en laboratoire constituent un volet clé des activités de la FMH. Ces ateliers ont pour but de démontrer et d'enseigner des compétences pratiques en matière de coagulation, tout en faisant passer le message qu'il est possible d'obtenir des résultats fiables avec du matériel et des techniques de base à condition de respecter de bonnes normes de pratique en laboratoire. Ces compétences peuvent être adaptées à des technologies plus ou moins automatisées.

Utilisation du matériel et des réactifs appropriés

Matériel et réactifs sont les outils fondamentaux de n'importe quel laboratoire. Les exigences qui suivent sont indispensables pour que les résultats des épreuves faites en laboratoire soient exacts.

Matériel

- Un bain-marie, placé à un endroit bien éclairé. La température de l'eau devrait être de 37°C, plus ou moins 0,5°C.
- Une bonne source d'éclairage devrait être installée à proximité du bain-marie pour qu'il soit possible d'observer clairement la formation du caillot.
- Des chronomètres, ou minuteurs, pour chronométrer la durée des tests.
- Des pipettes automatiques (à volume fixe ou variable) permettant d'ajouter exactement 0,1 ml ou 0,2 ml à la fois, au besoin.
- Il faut utiliser des tubes en verre sodocalcique propres (7,5 cm x 1,2 cm) pour les tests de coagulation, et ceux-ci ne doivent pas être réutilisés.
- De même, il faut éviter dans la mesure du possible de réutiliser les consommables en plastique ou en verre, à moins de suivre des consignes de lavage rigoureuses. Il ne faut pas non plus réutiliser les éléments en plastique qui font partie des analyseurs de la coagulation.
- Il existe aujourd'hui divers modèles automatiques ou semi-automatiques de coagulomètre. Ce matériel présente les avantages suivants:
 - lecture exacte du point final;
 - capacité d'effectuer plusieurs tests par technique de coagulation classique;

- réduction des erreurs d'observation : le point final de la réaction est saisi par des témoins électromécaniques ou photoélectriques;
- les réactions se produisent dans des cuvettes en polystyrène (transparent) plutôt que dans des tubes en verre.

Tout matériel doit être entretenu pour fonctionner correctement.

- Lors de l'achat de matériel, il faut tenir compte des besoins en matière d'entretien régulier effectué par un spécialiste qui connaît le produit, et prévoir des ressources en conséquence.
- Il faut vérifier l'exactitude du volume délivré par les pipettes.
- Il faut contrôler régulièrement la température des bains-marie, des réfrigérateurs et des congélateurs.

Réactifs

- Il est bon de s'assurer d'un approvisionnement continu du réactif choisi, en prêtant une attention particulière à la continuité des lots et aux durées de conservation prolongée. À cet égard, on peut par exemple demander au fournisseur de réserver des lots pour le laboratoire.
- Il est déconseillé de changer de source de réactif, sauf en cas de difficultés d'approvisionnement ou de doute sur la qualité des résultats. Les différentes marques peuvent présenter des sensibilités entièrement différentes et il ne faut donc pas les utiliser simultanément.
- Il faut suivre les instructions fournies avec le réactif. En cas de doute, consulter un centre de référence.
- Il faut prêter une attention particulière à la stabilité des réactifs. Une fois un réactif reconstitué ou décongelé pour utilisation le jour même, sa qualité diminue rapidement, surtout lorsque la température est élevée.
- Une fois que des décisions ont été prises quant aux tests et aux réactifs appropriés, il faut idéalement définir les valeurs de référence (zones de normalité).

Assurance de la qualité

- L'assurance de la qualité (AQ) est une appellation générale qui désigne l'ensemble des mesures prises pour assurer la fiabilité des tests effectués en laboratoire et la communication des résultats de ceux-ci.
- L'AQ englobe tous les aspects de la démarche diagnostique, du prélèvement des échantillons à la décantation et à l'analyse, au contrôle de la qualité à l'interne (CQI) et à la communication des résultats, en s'assurant que ceux-ci parviennent au clinicien.
- Le CQI consiste à s'assurer qu'une série de techniques et de procédures est effectuée de la même façon dans une période de temps donnée. Des échantillons de plasma normal et pathologique devraient être inclus à cette fin.
- Il incombe à toutes les personnes en cause de s'assurer que les procédures sont correctement suivies.
- La participation à un système externe d'assurance de la qualité constitue un élément essentiel de l'assurance de la qualité.

Système externe d'assurance de la qualité (EQAS)

Il est fortement conseillé aux laboratoires de prendre part à un système externe d'assurance de la qualité (EQAS). Ce type de programme a pour objet de vérifier l'efficacité des systèmes internes d'assurance de la qualité en vigueur dans un laboratoire et d'évaluer le degré de compétence des laboratoires.

- L'EQAS sert à établir la marge de concordance entre les résultats obtenus par un laboratoire et ceux obtenus par d'autres.
- La participation à un programme de ce genre entretient la confiance des clients vis-à-vis du laboratoire.
- L'EQAS de la FMH et de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est conçu spécifiquement pour répondre aux besoins des centres de traitement de l'hémophilie du monde. Il inclut des analyses servant au diagnostic et à la prise en charge des saignements. La FMH peut fournir des renseignements sur ce programme qui relève du National Quality Assessment Scheme de Sheffield, au Royaume-Uni.
- Il existe d'autres programmes nationaux et internationaux d'évaluation de la qualité.

Pour qu'un laboratoire atteigne un degré élevé de fiabilité des tests qui y sont effectués, et pour qu'il participe efficacement à un EQAS, il doit avoir accès à des ouvrages et normes de référence internationaux et il doit veiller à offrir une formation continue et appropriée à son personnel.

Ouvrages et normes de référence

Les ouvrages et normes de référence sont indispensables aux fins de normalisation des tests et des méthodes d'essai en laboratoire. Ils constituent une source facile à consulter à défaut desquelles il est impossible de garantir des résultats exacts.

- Un pool de plasma normal pouvant être comparé à un produit de référence internationale agréé par l'OMS peut être utilisé. Une façon de constituer un pool de plasma normal est expliquée dans l'encadré ci-dessous.
- Il est important de faire preuve d'uniformité et d'utiliser un plasma standard lors des essais de plasma et un concentré standard pour les essais de concentrés.
- Il est possible d'acheter des plasmas standard et de référence et ceux-ci peuvent servir au calibrage des plasmas de référence utilisés localement parce qu'ils sont comparables aux produits de référence internationale agréés par l'OMS.
- On peut se procurer les normes internationales de l'OMS auprès du National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), organisme basé au Royaume-Uni.

Préparation d'un pool de plasma normal (NPP)

- Prélever des échantillons (de 10 à 20 ml chacun) dans des ampoules de citrate chez au moins 20 sujets en santé et les traiter immédiatement à la centrifugeuse, à 2 000 g pendant 15 minutes (à 4°C si possible).
- Réunir tout le plasma prélevé et en congeler sur-le-champ, à -70°C, une aliquote de 500 µl. Prendre les précautions qui s'imposent pour ne pas faire mousser les échantillons au moment de les mélanger.
- Pour chaque essai, prélever un aliquot, l'amener à 37°C pour le mélanger doucement, puis le placer immédiatement sur glace pour le conserver. Une fois l'aliquot décongelé, il faut s'abstenir de le recongeler pour la réutiliser.
- Éviter d'agiter vigoureusement les échantillons de plasma.

COMPLICATIONS D'ORDRE MUSCULO-SQUELETTIQUE ASSOCIÉES À L'HÉMOPHILIE

Introduction

Les personnes atteintes d'hémophilie souffrent le plus souvent de saignements au niveau des articulations et des muscles des extrémités. Selon la gravité de la maladie et les titres de facteur, les saignements sont fréquents et spontanés lorsque l'hémophilie est grave (< 1%) alors qu'ils sont associés à des traumatismes mineurs quand l'hémophilie est modérée (1–5%). Lorsque l'hémophilie est légère (5–40%), les saignements ne surviennent habituellement qu'après un traumatisme important ou une intervention chirurgicale.

Les complications orthopédiques les plus souvent associées à l'hémophilie sont décrites ci-dessous.

Hémarthrose aiguë

- Chez l'enfant atteint d'hémophilie grave, la première hémarthrose spontanée survient typiquement avant l'âge de deux ans, mais peut se produire plus tard.
- S'ils ne sont pas correctement traités, les saignements répétés causent une détérioration progressive des articulations et des muscles.
- Cette progression amène à des pertes fonctionnelles graves dues à la déformation des articulations, à la perte d'amplitude de mouvement, à l'atrophie des muscles et à des contractures au cours des deux premières décennies de la vie.
- Les saignements débutent dans la synoviale, soit une membrane séreuse très délicate qui tapisse l'intérieur des cavités articulaires et lubrifie l'espace articulaire.
- Les hémarthroses peuvent être reconnues très rapidement par la personne affectée laquelle éprouve, le cas échéant, une sensation de picotement et de raideur au niveau de l'articulation. Cette aura précède le déclenchement des manifestations cliniques de l'hémarthrose aiguë, soit douleur, gonflement et perte d'amplitude de mouvement.
- Lorsque la cavité articulaire est engorgée de sang, l'articulation est visiblement gonflée et tiède et douloureuse au toucher. Il y a alors chez le sujet atteint le réflexe naturel de chercher la position la plus confortable, en l'occurrence la flexion. Toute tentative de changement de position exacerbe la douleur, et l'amplitude de mouvement est donc réduite. Des spasmes musculaires secondaires surviennent alors que le patient tente dans toute la mesure du possible d'éviter de bouger.
- Le traitement de l'hémarthrose aiguë vise à stopper le saignement le plus rapidement possible, idéalement dès que la personne reconnaît l'aura.
- La première mesure à prendre, et la plus importante, est la thérapie de remplacement de facteur à une concentration suffisamment élevée pour arrêter le saignement (voir le Tableau 1A, page 45).
- La méthode la plus efficace, pour fournir une thérapie de remplacement immédiate, consiste à prévoir un programme de thérapie à domicile qui permet aux patients atteints d'hémophilie informés (ou à leurs proches) d'administrer le facteur au moment opportun. *Une hémarthrose qui ne réagit pas au traitement dans les 12 à 24 heures doit être évaluée par un médecin.*

- D'autres méthodes peuvent aider à atténuer un saignement et à soulager la douleur, à savoir :
 - le repos dans une position confortable;
 - l'immobilisation (partielle et provisoire) avec des atèles, des oreillers, des écharpes ou des béquilles, selon l'articulation affectée;
 - la glace peut être appliquée immédiatement et pendant au moins les 12 premières heures;
 - il faut éviter tout contact direct de la glace avec la peau;
 - l'élévation du membre affecté;
 - un bandage compressif, moyennant une pression tolérable;
 - l'administration de narcotiques à des fins analgésiques doit être rigoureusement surveillée et préférablement évitée en raison de la nature chronique des saignements et du risque de dépendance;
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique sont déconseillés en phase aiguë de saignement; cependant, certains AINS inhibiteurs de la COX-2 peuvent être utilisés judicieusement.
- Il faut insister sur la physiothérapie en tant que composante dynamique de la gestion des hémarthroses aiguës.
 - Dès que la douleur et le gonflement commencent à diminuer, le patient doit tenter de changer de position, c'est-à-dire passer de la position de confort à une position fonctionnelle.
 - Cela consiste à diminuer progressivement la flexion de l'articulation, le but visé étant l'extension complète du membre.
 - Pour ce faire, il faut avoir recours à des étirements légers et passifs et, plus important encore, à des contractions actives du muscle.
 - Plus l'articulation revient rapidement à une position fonctionnelle, plus le contrôle musculaire actif est restitué tôt, ce qui contribue à prévenir l'atrophie musculaire et la perte de mouvement au niveau de l'articulation.

Ponction

En présence d'une hémarthrose aiguë, la ponction articulaire (évacuation du sang présent dans l'articulation) peut être envisagée dans certaines circonstances. Lorsque beaucoup de sang s'est accumulé dans une articulation, l'élimination de celui-ci devrait soulager rapidement la douleur et théoriquement atténuer les effets délétères du contact entre le sang et le cartilage articulaire. Cependant, la ponction de l'articulation n'est habituellement pas effectuée parce qu'idéalement, elle doit être faite très rapidement après le saignement (< 12 heures) et par un médecin dans un établissement médical.

- Voici des situations dans lesquelles la ponction articulaire peut être envisagée :
 - une hémarthrose qui ne réagit pas à la thérapie de remplacement de facteur dans les 48 à 72 heures;
 - la douleur et le gonflement sont disproportionnés pour un saignement isolé, auquel cas il faut s'assurer que l'articulation n'est pas septique.
- Il ne faut pas avoir recours à l'aspiration s'il y a une infection cutanée.
- Il faut envisager la possibilité que des inhibiteurs soient présents si un saignement ne semble pas vouloir cesser malgré l'administration de facteur de remplacement, et cette hypothèse doit être confirmée ou infirmée avant de tenter une ponction.
- Au moment de procéder à la ponction, les taux de facteur doivent être au moins de 30–50% depuis 48 à 72 heures. *La ponction de l'articulation est à proscrire dans les situations où la thérapie de remplacement de facteur n'est pas disponible.*
- Il faut utiliser une grosse aiguille, soit de calibre 16 au moins.

- Il faut immobiliser complètement l'articulation pendant une heure avant de commencer la ponction.

Hématomes musculaires

Des saignements survenant au niveau des tissus mous et des muscles, ceux qui affectent les muscles fléchisseurs des bras et des jambes exigent une intervention immédiate. L'emplacement le plus critique, pour un saignement est celui où la fonction neurovasculaire risque d'être endommagée, soit entre autres :

- le muscle psoas iliaque, en raison du risque de paralysie du nerf fémoral;
- le muscle gastrocnémien, à cause du risque de lésion du nerf tibial postérieur et de contracture musculaire aboutissant à une déformation dite pied bot équin;
- les muscles fléchisseurs de l'avant-bras, parce qu'il y a risque de syndrome de Volkmann.

La prise en charge de ces saignements englobe les mesures suivantes.

- Les saignements dans ces muscles exigent une évaluation et un suivi cliniques rigoureux.
- La thérapie de remplacement de facteur de coagulation doit débuter immédiatement.
- Les saignements graves survenant à ces emplacements critiques peuvent exiger une thérapie de remplacement de facteur à des concentrations plus fortes de produit, et pendant plus longtemps (voir le Tableau 1A, page 45).
- Les autres mesures évoquées plus haut pour l'hémarthrose aiguë, par exemple l'élévation du membre affecté et la physiothérapie, doivent aussi faire partie du plan de prise en charge d'un hématome musculaire grave.

Hémarthrose chronique

Lorsqu'une articulation devient le site de saignements répétés (articulation cible), des changements chroniques commencent à se produire. Ceux-ci affectent tous les tissus de l'articulation et environnants : synoviale et cartilage, capsule et ligaments, os et muscles.

- La synovite chronique survient habituellement pendant la première et la deuxième décennie de la vie.
- La gestion de l'arthropathie hémophilique chronique dépend du stade auquel elle se manifeste.

Synovite chronique

Lorsqu'une articulation fait l'objet de saignements répétés, il se produit une inflammation chronique de la synoviale qui finit par provoquer une hypertrophie, et l'articulation semble alors très hypertrophiée. Le gonflement n'est habituellement pas ferme, ni particulièrement douloureux. Il y a souvent atrophie musculaire, mais l'articulation conserve une amplitude de mouvement relativement bonne.

Le diagnostic est établi en procédant à un examen physique détaillé de l'articulation. L'hypertrophie synoviale peut être confirmée par ultrasonographie et par imagerie par résonance magnétique (IRM). Des simples radiographies, et l'IRM en particulier, sont utiles pour déterminer le stade de l'atteinte articulaire. Le traitement vise à maîtriser la synovite et à préserver le fonctionnement de l'articulation. Il existe différentes options, dont les suivantes.

- L'exercice quotidien, pour améliorer la force musculaire et préserver le mouvement dans l'articulation, est de toute première importance. Idéalement, la thérapie de remplacement de facteur

devrait être administrée à la fréquence et aux niveaux voulus pour prévenir les saignements répétés.

- Si les concentrés sont disponibles en doses suffisantes, des séries de traitement courtes (6–8 semaines) à titre de prophylaxie secondaire, complétées par la physiothérapie, ont des effets bénéfiques.
- Les AINS (inhibiteurs de la COX-2).
- Les injections intra-articulaires d'un stéroïde à action prolongée.

Synovectomie

La synovectomie est à envisager lorsqu'une synovite chronique persiste et est accompagnée de saignements fréquents et répétés qui ne peuvent être maîtrisés par d'autres interventions. Les options, en matière de synovectomie, incluent la synoviorthèse chimique ou par radioisotope ou la synovectomie arthroscopique ou par chirurgie ouverte.

- La synovectomie chirurgicale, qu'elle soit ouverte ou arthroscopique, exige des ressources énormes et une équipe expérimentée, un centre de traitement exclusif de l'hémophilie, et un stock important de facteur de coagulation. La synovectomie chirurgicale est rarement nécessaire de nos jours et n'est envisagée que lorsque des interventions moins invasives mais tout aussi efficaces ne donnent pas les résultats escomptés.
- La synovectomie non chirurgicale devrait être la procédure à privilégier pour le traitement de la synovite hémophilique chronique. Manifestement, la synovectomie par radioisotope faisant intervenir un émetteur bêta pur (phosphore-32 ou yttrium-90) est la solution la plus efficace et la moins invasive. Elle a moins d'effets secondaires et est administrée à titre de traitement ambulatoire. Elle exige également moins de physiothérapie de suivi, voire aucune. Une seule dose de facteur de coagulation est nécessaire avec une seule dose de l'isotope.
- Lorsque la synoviorthèse par radio-isotopes n'est pas disponible, la synovectomie chimique est la première solution de rechange. La rifampicine ou le chlorhydrate d'oxytétracycline peuvent être utilisés. La synovectomie chimique exige des injections hebdomadaires tant que la synovite n'est pas maîtrisée. Outre, ces douloureuses injections, le patient doit prendre des médicaments et recevoir une dose de facteur de coagulation à chaque injection. Le coût faible de l'agent chimique est compensé par la nécessité de répéter les injections.

Arthropathie hémophilique chronique

Celle-ci peut survenir n'importe quand à partir de la deuxième décennie de la vie, et parfois plus tôt, selon la gravité des hémorragies et le traitement retenu. Elle est causée par une synovite chronique persistante et par des hémarthroses répétées qui causent des lésions irréversibles au niveau du cartilage articulaire.

- Avec la détérioration du cartilage, une arthropathie progressive survient associée à des contractures connexes des tissus mous, l'atrophie des muscles et des déformations angulaires.
- Alors que la chronicité de l'arthropathie avance, le gonflement diminue en raison de la fibrose progressive de la synoviale et de la capsule articulaire.
- La perte des mouvements est commune en raison des contractures, qui causent les pertes fonctionnelles les plus graves.
- La douleur peut être présente ou absente.

Les caractéristiques radiographiques de l'arthropathie hémophilique chronique dépendent de l'avancement de l'affection.

- Aux stades préliminaires, il y a une hypertrophie des tissus mous, sur accroissement épiphysaire et ostéoporose.
- La diminution de l'interligne articulaire varie de minime à totale.
- Des érosions osseuses et des kystes osseux sous-chondraux se forment et causent des irrégularités de la surface osseuse dans les articulations, lesquelles peuvent donner lieu à des déformations angulaires.
- Il peut y avoir ankylose fibreuse ou osseuse.

Le traitement vise à améliorer le fonctionnement de l'articulation et à atténuer la douleur. Il existe différentes options thérapeutiques de l'arthropathie hémophilique chronique, selon les facteurs suivants :

- l'avancement de l'affection;
- les symptômes du patient;
- les ressources disponibles.

À ce stade, la physiothérapie constitue un aspect très important de la prise en charge. La thérapie de remplacement de facteur est nécessaire si des saignements répétés se produisent pendant la physiothérapie. L'atténuation de la douleur doit se faire avec les analgésiques appropriés.

- Les narcotiques sont à éviter dans la mesure du possible.
- Les AINS (certains inhibiteurs de la COX-2) peuvent être utilisés pour soulager la douleur causée par l'arthrite.

Il existe aussi des mesures de prise en charge prudente, notamment :

- la pose de plâtres successifs pour aider à corriger les déformations;
- l'utilisation d'appareils orthopédiques et d'orthèses pour soutenir les articulations douloureuses et instables.

Si ces mesures ne suffisent pas à soulager la douleur et à améliorer la capacité fonctionnelle, il peut être nécessaire d'envisager une intervention chirurgicale. Il faut s'assurer de disposer de ressources adéquates, y compris des concentrés de facteur en quantité suffisante, avant d'entreprendre une intervention chirurgicale quelconque.

Les interventions chirurgicales possibles, selon l'affectation en cause, incluent entre autres :

- la synoviorthèse isotopique;
- le débridement des tissus mous extra-articulaires pour soulager les contractures;
- l'arthroscopie pour libérer les adhésions intra-articulaires et corriger les conflits acromiaux;
- la synovectomie du coude, avec excision de la tête radiale;
- l'ostéotomie pour rectifier une difformité angulaire;
- le remplacement d'une prothèse articulaire en cas de maladie grave affectant une articulation majeure (genou, hanche, épaule);
- l'arthrodèse de la cheville, qui est très efficace pour soulager la douleur et corriger une déformation, avec une amélioration marquée de la capacité fonctionnelle.

Pseudotumeurs

Les pseudotumeurs sont des complications particulières de l'hémophilie qui peuvent menacer la survie ou occasionner la perte d'un membre. Elles surviennent le plus souvent au niveau des os longs ou du bassin et peuvent être dues à un saignement dans les tissus mous qui n'a pas été soigné correctement, habituellement dans un muscle voisin d'un os, lequel peut alors être accessoirement affecté. Si elles ne sont pas traitées, les pseudotumeurs peuvent devenir très grosses et causer des pressions sur les structures neurovasculaires ainsi que des fractures pathologiques. Une fistule peut se former à travers l'appareil cutané.

- Le diagnostic est établi par localisation physique d'une masse.
- Sur radiographie, une masse est visible dans les tissus mous, avec atteinte des os voisins.
- Un scanner et l'IRM permettent d'évaluer les pseudotumeurs avec plus de précision et d'exactitude.

Le traitement dépend de l'emplacement, de la taille et du taux de croissance de la pseudotumeur, et de l'incidence de celle-ci sur les structures voisines. Il est possible de surveiller certaines pseudotumeurs très petites pendant la thérapie de remplacement de facteur, mais la majorité des pseudotumeurs exigent une intervention chirurgicale.

- L'excision, y compris l'amputation, peut être nécessaire dans le cas de grosses tumeurs.
- Diverses interventions chirurgicales sont possibles, dont la ponction suivie d'injections de colle de fibrine dans certaines lésions situées davantage en périphérie ou à des emplacements propices.

Fractures

Les fractures sont communes chez les personnes atteintes d'hémophilie, et elles surviennent le plus souvent au niveau des genoux et des hanches. Le risque de fracture est présent lorsqu'il y a une perte importante d'amplitude articulaire et que les os sont ostéoporotiques. En cas de fracture chez un patient hémophile, la thérapie de remplacement de facteur doit débiter immédiatement.

- Initialement, les niveaux de facteur doivent se chiffrer à au moins 50% et s'y maintenir pendant 35 jours.
- Des taux moindres peuvent être maintenus 10 à 14 jours, pendant la consolidation de la fracture.
- La fracture doit être soignée conformément à ses caractéristiques, incluant les traitements chirurgicaux éventuels complétés avec l'administration de concentrés de facteur de coagulation.
- L'immobilisation prolongée est à éviter parce qu'elle peut entraîner une diminution grave de l'amplitude de mouvement des articulations voisines.
- La physiothérapie doit débiter dès que la fracture est stabilisée.

CHOIX DE CONCENTRÉS DE FACTEUR DE COAGULATION ET D'AUTRES MÉDICAMENTS

Concentrés de facteur de coagulation

Les facteurs VIII et IX sont commercialisés sous diverses appellations, sous forme de préparations concentrées lyophilisées. Tous ces produits font l'objet d'une inactivation virale. Le présent document n'a pas pour objet de fournir des détails sur tous les concentrés de facteur de coagulation qui existent, cette information étant consignée dans le *Registry of Clotting Factor Concentrates* préparé par les D^{rs} Carol Kasper et Meirione Costa e Silva en 1997, sous l'égide originale du Sous-comité chargé des facteurs VIII et IX de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH). Ce répertoire fait l'objet d'une mise à jour annuelle et est distribué par la FMH en version imprimée et dans son site Web. On y trouve des renseignements sur :

- les donneurs (nationalité, rémunérés ou non);
- la méthode d'obtention du plasma;
- les tests sérologiques administrés aux donneurs;
- les contrôles effectués sur des pools restreints à des fins de dépistage viral, par amplification par réaction en chaîne de la polymérase (PCR);
- l'emplacement des usines de fractionnement;
- les méthodes de fractionnement;
- les méthodes d'inactivation virale ou de filtration;
- les niveaux de purification;
- le nom du distributeur et du fabricant;
- la région de distribution cible (marché national ou exportation).

La FMH a aussi publié un guide intitulé *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*. Il y est question des grands principes à prendre en considération dans le choix de produits convenant au traitement de l'hémophilie. Cette publication aussi est disponible dans le site Web de la FMH. Lors du choix de produits thérapeutiques, il faut prendre en compte à la fois la qualité du plasma et la méthode de fabrication. Les éléments clés sont résumés ci-dessous.

- Des cas de transmission de virus à diffusion hématogène (VHB, VHC et VIH) ont été associés aux produits issus du fractionnement plasmatique.
- Les concentrés dérivés de plasma qui sont fabriqués de nos jours en ayant recours à des méthodes modernes et en respectant de bonnes pratiques de fabrication (Good Manufacturing Practices : GMP) comptent parmi les produits thérapeutiques qui présentent le moins de risque parmi ceux utilisés à l'heure actuelle.
- La sécurité des produits est le fait des efforts déployés dans plusieurs domaines :
 - une sélection plus rigoureuse des donneurs (exclusion des donneurs à risque);
 - l'amélioration des tests de dépistage, y compris le dépistage génomique viral (DGV), dont font l'objet les prélèvements;
 - le type et le nombre d'étapes d'inactivation ou d'élimination virale pendant la fabrication (*in process*)

- L'inactivation virale *in process* est l'étape qui fait le plus pour augmenter la sécurité des produits.
- La distinction entre les types de plasma repose sur :
 - la rémunération ou non-rémunération des donneurs qui, lorsqu'elle est réglementée en fonction des normes en vigueur, donne un niveau de sécurité identique aux produits manufacturés
 - la méthode de prélèvement.
- Dans la pratique, toutes les sources de sang ayant fait l'objet des contrôles de rigueur permettent de produire des produits sûrs et efficaces, moyennant l'optimisation des processus et le respect de bonnes pratiques de fabrication (GMP).
- Il est important d'inclure, dans la démarche de fractionnement, une ou plusieurs étapes visant la neutralisation ou l'élimination confirmée des virus pertinents, principalement des virus à enveloppe comme le VIH, le HBV et le VHC. Il en résulte des produits de plasma qui sont pratiquement exempts de tout risque de véhiculer ces virus. Les processus d'inactivation virale sont moins efficaces dans le cas des virus non enveloppés (principalement le HAV et le parvovirus B19).
- Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de test de dépistage du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), ni d'étapes confirmées de la méthode de fabrication pour neutraliser l'agent. En raison de la présence du vCJD dans le pool de donneurs au Royaume-Uni, il s'est avéré nécessaire d'exclure du plasma destiné au fractionnement les dons provenant de ces personnes, ce qui a donné lieu à l'exclusion de donneurs perçus comme étant à risque au sein d'autres groupes de donneurs.
- Il n'y a aucun cas démontré de transmission du vCJD par des produits plasmatiques.

Choix de produits thérapeutiques de remplacement

Deux aspects méritent une considération particulière :

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

Pureté

La pureté renvoie au pourcentage du composé désiré (p. ex. facteur VIII) présent dans les concentrés, par rapport à la proportion des autres composés présents. Il n'existe pas de classification universelle des produits fondée sur la pureté, mais les principes généraux suivants restent valables.

- Un faible degré de pureté se chiffre à moins de 10 UI par mg de protéine.
- Un degré de pureté moyen se chiffre à entre 10 et 100 UI par mg de protéine.
- Un degré de pureté élevé se chiffre à entre 100 et 1 000 UI par mg de protéine.
- Un degré de pureté très élevé se chiffre à plus de 1 000 UI par mg de protéine.
- La pureté des concentrés proposés sur le marché varie beaucoup. Certains produits présentent un degré de pureté élevé ou très élevé à un stade de leur fabrication, mais sont ensuite stabilisés avec de l'albumine, ce qui en abaisse la pureté finale. En général, les produits dont la pureté est plus élevée sont associés à des rendements bas, en partie à cause du moindre pourcentage du facteur von Willebrand (qui est la protéine porteuse naturelle du facteur VIII). Ces concentrés sont donc plus coûteux.
- Dans le cas de certains produits, la pureté supérieure a des avantages cliniques. Ainsi, les concentrés de facteur IX qui ne contiennent pas de facteurs II, VII et X sont préférables pour soigner l'hémophilie B aux concentrés de complexe prothrombinique (PPSB) lesquels contiennent un mélange de ces facteurs. Le risque de complications thromboemboliques associé aux produits très purs est moindre.
- Il n'a pas été établi de façon convaincante que la pureté des concentrés de facteur VIII rehausse la sûreté des produits lorsque des mesures de réduction virale appropriées sont en place.

Inactivation ou élimination virale

De plus en plus, la tendance est d'incorporer deux étapes spécifiques de réduction virale au procédé de fabrication des concentrés.

- Le traitement thermique suffit en général à neutraliser un large éventail de virus à enveloppe lipidique et sans, dont le VIH, le VHA et le VHC.
- Le traitement par solvant / détergent est efficace pour inactiver le VHC et le VIH, mais il n'agit pas sur les virus non enveloppés comme le VHA.

Certains virus (comme le parvovirus humain B19) sont relativement résistants à ces deux types de procédés; par ailleurs, il n'existe pas pour le moment de méthodes qui permettent de neutraliser les prions. La nanofiltration peut être employée pour éliminer les petits virus comme le parvovirus.

Le choix d'un produit doit être régi d'abord et avant tout par la qualité du plasma et des contrôles effectués. Un produit résultant d'un procédé de fabrication qui intègre deux étapes de réduction virale ne devrait pas être automatiquement considéré comme étant supérieur à un produit qui ne subit qu'une seule étape spécifique d'inactivation virale. Lorsque la neutralisation se fait en une étape unique, il est souhaitable qu'elle vise l'inactivation tant des virus à enveloppe lipidique que des virus non enveloppés.

Produits recombinants et dérivés de plasma

La FMH n'exprime pas de préférence pour les produits recombinants ou les concentrés dérivés de plasma et le choix entre ces types de produits doit, au bout du compte, être fait en fonction des circonstances et des besoins locaux.

Cryoprécipité

- Le cryoprécipité est obtenu par la décongélation lente du plasma frais congelé (PFC) à 4°C pendant 10 à 24 heures.
- Lorsque le cryoprécipité se présente sous forme de précipité insoluble et qu'il est séparé par centrifugation, il contient de fortes quantités de facteur VIII (environ 5 UI/ml), de facteur von Willebrand (VWF), de fibrinogène et de facteur XIII (mais non de facteur IX ou XI). La fraction liquide qui reste s'appelle plasma surnageant de cryoprécipité; elle contient d'autres facteurs de coagulation, notamment les facteurs VII, IX, X et XI.

Le cryoprécipité suscite cependant quelques inquiétudes.

- La teneur en facteur de coagulation des sacs individuels varie et n'est habituellement pas vérifiée.
- Comme le cryoprécipité ne fait pas l'objet de mesures d'inactivation virale (traitement thermique ou par solvant / détergent), il pose forcément un risque de transmission de pathogènes viraux, et ce risque croît à chaque exposition au produit. Par conséquent, l'utilisation de ce produit pour soigner les coagulopathies congénitales n'est justifiée que dans les situations où il est impossible de se procurer des concentrés de facteur de coagulation.

La FMH privilégie l'emploi des concentrés de facteur de coagulation. Cependant, elle comprend et reconnaît que le cryoprécipité dérivé de plasma de source unique est encore largement utilisé dans les pays où il constitue l'unique option thérapeutique abordable.

Des mesures peuvent toutefois être prises pour minimiser le risque de transmission de pathogènes viraux, à savoir:

- la mise en quarantaine du plasma en attendant que le donneur repasse des tests de dépistage d'anticorps au VIH, à l'hépatite C et de HBsAg, pratique difficile à mettre en œuvre dans les pays où la proportion de donneurs réitératifs est faible;
- les tests par amplification par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) aux fins de dépistage du VIH, du VHB ou du VHC – une technologie qui pourrait bien avoir des incidences beaucoup plus profondes pour la production de cryoprécipité que pour celle des concentrés, la seconde faisant de toute façon intervenir des étapes d'inactivation virale;
- des politiques de contrôle de la qualité, dont la vérification de la teneur en facteur VIII.

Plasma frais congelé et plasma surnageant de cryoprécipité

Beaucoup de ce qui a été dit au sujet du cryoprécipité vaut également pour l'utilisation du plasma frais congelé (PFC), qui est la source de tous les facteurs de coagulation, et pour le plasma surnageant de cryoprécipité.

- Comme le PFC et le plasma surnageant de cryoprécipité contiennent du facteur IX, ils continuent d'être utilisés pour soigner l'hémophilie B dans les pays qui n'ont pas les moyens d'acheter des concentrés de facteur IX dérivés de plasma.
- Le PFC peut aussi servir à soigner les saignements chez les patients atteints de coagulopathies congénitales moins communes en l'absence des concentrés spécifiques requis (p. ex., facteur V).
- Le PFC et le plasma surnageant de cryoprécipité peuvent aussi servir à traiter les patients présentant une légère déficience en facteur XI (FXI) en l'absence du concentré spécifique requis ou lorsque l'utilisation de celui-ci est contre-indiquée à cause d'un risque de thrombogénicité.
- Certaines méthodes virucides peuvent être utilisées pour traiter les sacs de PFC (dont le traitement par solvant / détergent) et, le cas échéant, l'emploi de sacs traités est recommandé. Les traitements virucides peuvent cependant avoir des conséquences sur les facteurs de coagulation. Il a été montré que le procédé industriel dont fait l'objet le plasma traité par solvant / détergent réduit la proportion des plus gros multimères de VWF.

La FMH privilégie l'emploi des concentrés de facteur de coagulation. Cependant, elle comprend et reconnaît que le PFC et le plasma surnageant de cryoprécipité sont encore utilisés dans les pays où ils constituent les seules options thérapeutiques abordables.

Autres options pharmacologiques

Outre les concentrés de facteur de coagulation usuels, certains agents peuvent s'avérer fort utiles dans un nombre élevé de cas, à savoir :

- la desmopressine;
- l'acide tranexamique;
- l'acide epsilon aminocaproïque.

Desmopressine (DDAVP)

La desmopressine (vasopressine 1-deamino-8-D-arginine, ou DDAVP) est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique (ADH). Elle a pour effet d'augmenter les niveaux de facteur VIII et de VWF. Il faut noter les particularités qui suivent.

- L'administration se fait le plus souvent par perfusion intraveineuse, mais elle est aussi possible par injection sous-cutanée.

- Une seule perfusion intraveineuse, à raison de 0,3 microgramme / kg de poids corporel, devrait multiplier de trois à six fois la concentration plasmatique de facteur VIII.
- La réponse maximale survient environ 90 minutes après la fin de la perfusion.
- L'utilisation répétitive rapprochée de la DDAVP peut causer une atténuation de la réponse (tachyphylaxie) au bout d'un ou deux jours de sorte qu'il peut être nécessaire d'avoir recours à des concentrés de facteur lorsque des niveaux plus élevés de facteur doivent être maintenus sur une longue période.
- Avant de procéder à l'utilisation thérapeutique, il est préférable de contrôler la réponse des patients, celle-ci pouvant varier beaucoup d'une personne à l'autre.
- La desmopressine est sans effet chez les patients atteints d'hémophilie A aiguë.
- Elle n'a pas d'incidence sur le niveau de facteur IX et n'a par conséquent aucun effet sur l'hémophilie B.
- La décision de faire emploi de la DDAVP doit être fondée à la fois sur la concentration de référence de facteur VIII et sur la nature de l'intervention. Ainsi, il ne serait pas réaliste de procéder à une gastrectomie chez un patient qui présente une concentration de référence de facteur VIII de 10% ou moins puisque les niveaux attendus après une perfusion, soit 30–40%, ne suffiraient pas à garantir l'hémostase et la réponse aux doses subséquentes serait encore plus faible. Par contre, le même patient pourrait subir une extraction dentaire après une perfusion.
- La desmopressine est particulièrement efficace pour traiter les saignements chez les femmes porteuses de l'hémophilie.
- L'avantage évident de la DDAVP, comparativement aux produits de plasma, est son coût nettement plus bas et l'absence du risque de transmission d'infections virales.
- De nombreux centres administrent aux patients susceptibles d'en bénéficier une perfusion de desmopressine à titre d'essai afin d'évaluer l'intérêt d'une utilisation thérapeutique éventuelle.

Administration :

- La DDAVP est habituellement diluée dans au moins 50 à 100 ml de solution saline physiologique et administrée par perfusion intraveineuse à débit lent sur une période de 20 à 30 minutes.
- Un débit de perfusion trop rapide peut causer une crise de tachycardie, des bouffées vasomotrices, des tremblements et un malaise abdominal.
- La rétention d'eau et l'hyponatrémie ne se produisent habituellement pas chez les adultes, mais l'administration concomitante de diurétiques peut en exacerber le risque. Cependant, les enfants de moins de deux ans et les femmes qui viennent d'accoucher semblent courir un risque particulier d'hyponatrémie, laquelle peut causer des attaques.
- Selon le consensus, il ne faut pas administrer de DDAVP aux enfants de moins de deux ans.
- Les fabricants déconseillent l'administration de DDAVP aux femmes enceintes même si désormais l'expérience transmise, mais non validée officiellement, semble indiquer que cette pratique est sans danger.
- Des cas de thrombose (y compris d'infarctus du myocarde) après une perfusion de DDAVP ont été rapportés. Par conséquent, ce médicament est à employer avec précaution chez les patients âgés et chez ceux présentant des signes de maladies artérielles.
- La DDAVP peut aussi être utile pour maîtriser les saignements et réduire la prolongation du temps de saignement associée aux troubles d'hémostase acquis, y compris l'insuffisance rénale chronique, les maladies hépatiques et certains troubles plaquettaires.
- Un vaporisant nasal est offert depuis peu et chez l'adulte, un dosage de 300 microgrammes équivaut à une dose intraveineuse standard de 0,3 microgramme / kg. Une dose de 300 microgrammes est conseillée pour les individus de plus de 50 kg et de 150 microgrammes, pour ceux de moins de 50 kg. Il ne faut pas confondre cette préparation avec la préparation de

desmopressine en vaporisant nasal diluée qui sert au traitement du diabète insipide et qui ne fait rien pour les troubles hémostatiques.

- Le vaporisant nasal est vraisemblablement très utile pour le traitement à domicile des saignements relativement mineurs.

Acide tranexamique

L'acide tranexamique est un antifibrinolytique qui bloque complètement l'activation du plasminogène en plasmine. Il favorise la stabilité des caillots et est utile comme thérapie accessoire de l'hémophilie et d'autres coagulopathies. L'acide tranexamique sert également à réduire le risque hémorragique en cas de déficit en facteur XI et, chez les personnes atteintes d'un tel déficit, son administration avant une intervention dentaire, gynécologique ou urologique peut parer au besoin de recourir à la thérapie de remplacement à base de concentrés ou de plasma.

Des essais menés il y a plusieurs décennies ont établi que le seul traitement régulier avec de l'acide tranexamique n'est d'aucune utilité aux fins de prévention de l'hémarthrose chez les personnes hémophiles. Toutefois, il est certainement utile pour maîtriser les saignements des muqueuses superficielles (p. ex. saignements oraux, épistaxis, ménorragie) chez ces personnes, et il est particulièrement utile dans le contexte des interventions chirurgicales dentaires.

Administration :

- L'acide tranexamique est habituellement administré sous forme de cachet, en général à une dose quotidienne de 3 ou 4 grammes (en doses divisées) chez l'adulte, et il est généralement très bien toléré.
- Rarement, il provoque des troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement et diarrhée) comme effet secondaire, mais ces symptômes disparaissent habituellement lorsque la dose est réduite. Il peut aussi être administré par perfusion intraveineuse, mais le débit doit être lent pour éviter d'induire des étourdissements ou de l'hypotension.
- L'acide tranexamique existe aussi sous forme de sirop pour les enfants. Cette formulation contient 500 mg d'acide tranexamique dans 5 ml, et la dose usuelle chez l'enfant est de 25 mg/kg jusqu'à concurrence de trois fois par jour. Si ce sirop n'est pas disponible, il est aussi possible d'écraser et dissoudre un cachet de 500 mg dans de l'eau propre pour application topique, pour endiguer le saignement d'une lésion des muqueuses.
- Le médicament peut être particulièrement utile pour maîtriser les saignements dans la bouche causés par l'éruption de nouvelles dents.
- Le médicament est excrété par les reins et il faut réduire la dose en cas d'insuffisance rénale, pour éviter une accumulation toxique.
- L'acide tranexamique est contre-indiqué pour le traitement de l'hématurie chez les personnes atteintes d'hémophilie grave parce qu'il peut précipiter une colique néphrétique et même bloquer l'évacuation du bassinnet du rein.
- Ce médicament est aussi contre-indiqué dans le contexte des interventions chirurgicales thoraciques, où il peut entraîner la formation d'hématomes insolubles.
- L'acide tranexamique peut être donné seul ou en combinaison avec les doses habituelles de concentrés de facteur de coagulation. À noter cependant :
 - qu'il ne doit pas être administré aux patients ayant des anticorps inhibitoires qui reçoivent des concentrés de facteurs de prothrombine activés (APCC) (par exemple FEIBA® ou Autoplex®) parce que le risque thromboembolique peut être exacerbé;
 - si le traitement avec les deux agents est jugé nécessaire, il est recommandé de laisser s'écouler au moins 4 à 6 heures entre la dernière dose d'un APCC et l'administration d'acide tranexamique;

- l'acide tranexamique peut toutefois être utilisé avec des bons résultats en combinaison avec le facteur VIIa recombinant, pour améliorer l'hémostase.

Acide aminocaproïque (EACA)

L'acide epsilon-aminocaproïque (EACA) est un médicament semblable à l'acide tranexamique, mais il est moins souvent utilisé de nos jours parce que sa demi-vie plasmatique est moindre, qu'il est moins puissant et qu'il est plus toxique.

Administration :

- Typiquement, le dosage de l'acide epsilon-aminocaproïque chez les adultes est le suivant : 5 g immédiatement suivi de 1 g à l'heure pendant huit heures ou jusqu'à l'arrêt du saignement. Le médicament existe sous forme de cachet ou d'injection. Il existe un sirop dosé à 250 mg/ml; en pédiatrie, le dosage le plus commun est de 50–100 mg/kg (maximum 5 g) administré PO ou par intraveineuse toutes les 6 à 8 heures.
- La myopathie est une réaction néfaste rare qui a été signalée spécifiquement en rapport avec le traitement à l'acide aminocaproïque (mais non à l'acide tranexamique), et qui survient typiquement suivant l'administration de doses élevées pendant plusieurs semaines.
- La myopathie est souvent douloureuse, et elle est associée à des niveaux élevés de créatine kinase, voire à la myoglobulinurie.
- Le rétablissement complet peut être escompté après arrêt du médicament.

TRAITEMENT DES SAIGNEMENTS CHEZ LA PERSONNE HÉMOPHILE

Principes de base du traitement

- Les saignements doivent être soignés avec le traitement substitutif dès que possible, préférablement dans les deux heures suivant l'apparition des symptômes. Ne pas attendre la survenue des symptômes physiques.
 - Les patients, même les jeunes enfants, sentent habituellement le début d'une hémorragie articulaire. Le traitement à ce stade précoce suffit souvent à stopper l'épanchement de sang avant que les tissus ne soient endommagés. De plus, la quantité de concentrés de facteur requise est moindre si l'intervention est rapide, et le patient se rétablit plus rapidement.
 - En case de doute, soigner. Si une personne atteinte d'hémophilie est blessée ou pense qu'elle saigne, commencer le traitement substitutif si possible.
- Il faut traiter délicatement les veines. Pour la personne atteinte d'hémophilie, c'est une question de vie ou de mort!
 - On recommande d'utiliser des aiguilles de calibre 23 ou 25.
 - Ne jamais faire de phlébotomie, sauf en cas d'urgence, parce que cela détruit la veine.
 - Après une ponction veineuse, appliquer une pression pendant 3 à 5 minutes avec un ou deux doigts.
- Tous les produits qui affectent la fonction plaquettaire, et surtout ceux qui contiennent de l'acide acétylsalicylique, sont déconseillés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont à utiliser avec circonspection.
- Le paracétamol ou l'acétaminophène, avec ou sans analogues narcotiques, sont habituellement efficaces pour atténuer la douleur.
- Éviter les injections intramusculaires.
- Encourager la thérapie à domicile avec des concentrés de facteur de coagulation. La thérapie à domicile débute habituellement lorsqu'un enfant a deux ou trois ans.
- La communication entre le patient, son médecin, le centre de traitement de l'hémophilie et la communauté est indispensable pour que la prise en charge soit optimale.

Traitement de l'hémophilie A (défiance de facteur VIII)

Concentrés de facteur VIII

Des préparations commerciales lyophilisées de facteur VIII sont proposées à la vente sous différentes marques. Les produits dérivés de plasma font l'objet de mesures d'atténuation virale. Des instructions spécifiques sont fournies dans la notice qui accompagne le produit.

Dosage

- Les flacons de concentrés de facteur VIII existent en divers dosages allant d'environ 250 à 2 000 unités.

- Chaque unité de facteur VIII par kilogramme de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse augmente le niveau de facteur VIII plasmatique d'environ 2%. Le produit a une demi-vie de 8 à 12 heures. La dose calculée doit être vérifiée en mesurant le niveau de facteur plasmatique du patient.
- Le dosage est calculé en multipliant le poids du patient en kilogrammes par le niveau cible de facteur multiplié par 0,5. On obtient ainsi le nombre d'unités de facteur qui doit être administré.
Exemple: 50 kg x 40 (% du niveau cible) x 0,5 = 1 000 unités de facteur VIII.
Voir le Tableau 1A de la page 45 qui précise le niveau cible suggéré de facteur et la durée de la thérapie de remplacement selon le type d'hémorragie.
- *Perfuser le facteur VIII par intraveineuse à débit lent n'excédant pas 3 ml par minute chez les adultes et 100 unités par minute chez les jeunes enfants.*
- Il est préférable d'utiliser tout le flacon de facteur VIII une fois celui-ci reconstitué, même si plusieurs produits ont maintenant fait preuve d'une stabilité prolongée après la reconstitution.
- La perfusion continue permet d'éviter des pointes et des creux et est considérée par bien des gens comme étant plus sûre et économique. Elle réduit considérablement la quantité totale de concentrés de facteur nécessaire pour traiter un saignement ou administrée à titre prophylactique après une intervention chirurgicale. La dose est ajustée en fonction des résultats de fréquents dosages du facteur et du calcul de la clairance. Comme les concentrés de facteur VIII très purs sont stables en solution intraveineuse pendant au moins 24 à 48 heures à température ambiante avec une perte de puissance de moins de 10%, la perfusion continue pendant une durée équivalente est possible. Les concentrés peuvent être préparés par un pharmacien ou par une banque de sang dans un milieu stérile et administrés sans crainte d'inactivation protéolytique, de dégradation ou de contamination bactérienne.

Cryoprécipité et plasma frais congelé

- Le cryoprécipité est à utiliser strictement lorsque des concentrés de facteur ne sont pas disponibles. Il est préférable de se servir, pour le préparer, de sang provenant de donneurs qui subissent des tests répétés et qui ne sont porteurs d'aucun virus.
- Le titre de facteur VIII dans un sac de cryoprécipité est de 60–100 unités (la moyenne est de 80) dans un volume de 30–40 ml.
- En l'absence de concentrés de facteur, on peut également utiliser du plasma frais congelé (PFC). Il est recommandé de soumettre le PFC à des mesures d'atténuation virale.
- Un ml de plasma frais congelé contient une unité d'activité du facteur.

Desmopressine (DDAVP)

- La DDAVP est utile pour soigner les personnes atteintes d'hémophilie légère dont le titre de facteur VIII est d'au moins 5% et qui ont présenté une réponse au cours des tests préliminaires.

Traitement de l'hémophilie B (déficience de facteur IX)

Concentrés de facteur IX

- Des préparations commerciales lyophilisées de facteur IX se vendent dans le commerce sous différentes marques. Tous les produits dérivés de plasma font l'objet de mesures d'atténuation virale. On distingue deux catégories de concentrés de facteur IX :
 - les produits de facteur de coagulation IX purs;
 - les concentrés de complexe prothrombinique (CCP ou PPSB).

Des instructions spécifiques sont fournies dans la notice qui accompagne le produit.

- Les produits de facteur IX purifiés ne comportent pratiquement aucun risque de provoquer, chez le patient, une thrombose ou une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), complications qui peuvent survenir lors de l'administration de fortes doses de CCP de pureté moyenne.
- Dans la mesure du possible, il vaut mieux utiliser des concentrés de facteur IX purs, et tout particulièrement dans les circonstances suivantes :
 - interventions chirurgicales;
 - maladie du foie;
 - thérapie prolongée à des doses élevées;
 - antécédents de thrombose ou tendance thrombotique confirmée;
 - coagulation intravasculaire disséminée;
 - usage concomitant de médicaments dont le potentiel thrombogénique est connu, y compris les antifibrinolytiques.

Dosage

- Les flacons de concentrés de facteur IX existent en divers dosages allant d'environ 300 à 1 200 unités chacun.
- Chaque unité de facteur IX par kilogramme de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse augmente le niveau de facteur IX plasmatique d'environ 1%. Le produit a une demi-vie de 18 à 24 heures. La dose calculée doit être vérifiée en mesurant le niveau de facteur plasmatique du patient.
- La récupération est moindre dans le cas du facteur IX recombinant (rfactor IX; BeneFIX[®], Wyeth), et chaque unité de facteur IX par kilogramme de poids corporel administrée par perfusion intraveineuse augmente l'activité du facteur IX d'environ 0,8% chez l'adulte et 0,7% chez les enfants de moins de 15 ans. On ignore exactement pourquoi la récupération est moindre avec ce type de produit.
- Le dosage est calculé en multipliant le poids du patient en kilogrammes par le niveau cible de facteur. On obtient ainsi le nombre d'unités de facteur qui doit être administré.
Exemple: $50 \text{ kg} \times 40 \text{ (\% du niveau cible)} = 2\,000 \text{ unités de facteur IX dérivés de plasma.}$
 Pour le facteur IX recombinant, le dosage sera de $2\,000 \div 0,8$ (ou $2\,000 \times 1,25$) = 2 500 unités pour les adultes, et $2\,000 \div 0,7$ (ou $2\,000 \times 1,43$) = 2 860 unités pour les enfants.
 Voir le Tableau 1A de la page 45 qui précise le niveau cible suggéré de facteur et la durée de la thérapie de remplacement selon le type d'hémorragie.
- *Perfuser le facteur IX par intraveineuse à débit lent n'excédant pas 3 ml par minute chez les adultes et 100 unités par minute chez les jeunes enfants. La perfusion du CCP et du CCPA doit être faite à la moitié de ce débit.*
- La perfusion continue permet d'éviter des pointes et des creux et est considérée par bien des gens comme étant plus sûre et économique. Elle réduit considérablement la quantité totale de concentrés de facteur nécessaire pour traiter un saignement ou administrée à titre prophylactique après une intervention chirurgicale. La dose est ajustée en fonction des résultats de fréquents dosages du facteur et du calcul de la clairance. Comme les concentrés de facteur IX très purs sont stables en solution intraveineuse pendant au moins 24 à 48 heures à température ambiante avec une perte de puissance de moins de 10%, la perfusion continue pendant une durée équivalente est possible. Les concentrés peuvent être préparés par un pharmacien ou par une banque de sang dans un milieu stérile et administrés sans crainte d'inactivation protéolytique, de dégradation ou de contamination bactérienne.

Plasma frais congelé (PFC)

- Chez les patients atteints d'hémophilie B, le plasma frais congelé est à utiliser lorsque des concentrés de facteur IX ne sont pas disponibles.

- Il est difficile de parvenir à un titre de facteur IX de plus de 25 %. Une dose initiale de 15–20 ml/kg est acceptable.

Antifibrinolytiques

- En raison du risque accru de thrombose qui leur est associé, il est déconseillé d'utiliser des antifibrinolytiques, comme thérapie primaire ou auxiliaire, pour soigner les patients qui présentent une carence en facteur IX et qui reçoivent déjà de fortes doses de concentrés de complexe prothrombinique. (Voir « Choix de produits », page 30.)

Traitement d'hémorragies spécifiques

Hémorragies articulaires

- Administrer d'abord la dose recommandée de concentré de facteur puis évaluer le patient. Les radiographies ne sont habituellement pas indiquées.
- Augmenter le titre de facteur du patient (voir le Tableau 1A, page 45) dès la survenue des premiers symptômes ou après un traumatisme.
- Si les symptômes persistent, une seconde perfusion peut être nécessaire. Le cas échéant, répéter le dosage après 12 heures (hémophilie A) ou 24 heures (hémophilie B).
- Il faut mobiliser l'articulation dès que possible une fois la douleur calmée.
- Mesures d'appoint possibles : application de glace sur la partie affectée, repos temporaire et élévation de l'articulation.
- Une autre évaluation est nécessaire si les symptômes persistent pendant plus de trois jours. Si les symptômes et les résultats ne changent pas, il faut envisager la possibilité que des inhibiteurs sont présents ou qu'il y a arthrite septique ou une fracture.
- Maîtriser la douleur avec des analgésiques appropriés.

Hémorragies intramusculaires

- Administrer d'abord la dose recommandée de concentré de facteur puis évaluer le patient. Augmenter le titre de facteur du patient (voir le Tableau 1A, page 45) dès la survenue des premiers symptômes ou après un traumatisme.
- Souvent, les perfusions doivent être répétées pendant 2 ou 3 jours. Un suivi du patient doit être fait pour parer à la possibilité d'une atteinte neurovasculaire.

Hémorragie du muscle psoas iliaque

- Les manifestations cliniques de ce type d'hémorragie intramusculaire sont souvent caractéristiques. Le patient peut se plaindre d'une douleur dans le bas du ventre, l'aîne ou le bas du dos, ainsi que de douleur dans l'articulation de la hanche quand il y a extension, mais non rotation. Il peut y avoir paresthésie dans la face intérieure de la cuisse ou d'autres signes de compression du nerf fémoral. Les symptômes peuvent simuler ceux d'une crise d'appendicite aiguë.
- Augmenter immédiatement le taux de facteur circulant du patient (voir le Tableau 1A, page 45). Maintenir les taux (voir le Tableau 1A) pendant 48–96 heures, selon l'évolution des symptômes.
- Hospitaliser le patient à des fins d'observation et d'atténuation de la douleur.
- S'il y a le moindre doute, confirmer le diagnostic par un examen par imagerie (ultrasonographie, TDM).
- L'hydrocortisone (100 mg IV) peut réduire l'œdème musculaire et la pression sur le nerf fémoral.

- Restreindre l'activité du patient jusqu'à ce que la douleur s'atténue. La physiothérapie est la clé du retour à l'activité complète.

Hémorragie dans le système nerveux central/traumatisme crânien

- *Il s'agit là d'une urgence médicale. Soigner le patient avant de l'évaluer.* Toutes les blessures à la tête dues à un traumatisme, confirmé ou soupçonné, ainsi que les céphalées graves, doivent être traitées comme s'il s'agissait d'une hémorragie intracrânienne. Ne pas attendre la survenue d'autres symptômes ni les résultats du laboratoire ou des radiographies. Augmenter *immédiatement* le taux de facteur circulant du patient (voir le Tableau 1A, page 45) en cas de traumatisme grave ou si des symptômes sont présents. La décision d'administrer des doses supplémentaires dépend des résultats des examens par imagerie. Maintenir le titre de facteur (voir le Tableau 1A) jusqu'à ce que l'étiologie soit établie. Si une hémorragie est confirmée, maintenir le titre de facteur au niveau approprié pendant 2 à 3 semaines.
- Hospitalisation et évaluation par un spécialiste sont immédiatement obligatoires. Une TDM du cerveau, ou un examen par imagerie par résonance magnétique, est recommandé.
- Une céphalée aiguë peut être indicatrice de méningite chez les patients immunodéprimés.

Hémorragie au niveau de la gorge et du cou

- *Il s'agit là d'une urgence médicale. Soigner le patient avant de l'évaluer.* Augmenter *immédiatement* le taux de facteur circulant (voir le Tableau 1A, page 45) en cas de traumatisme grave ou si des symptômes sont présents. Maintenir les titres de facteur (voir le Tableau 1A) jusqu'à ce que les symptômes disparaissent.
- Hospitalisation et évaluation par un spécialiste sont obligatoires.
- Pour prévenir les hémorragies chez les patients souffrant d'une amygdalite aiguë, l'administration de facteur peut être indiquée outre la culture et le traitement avec des antibiotiques.

Hémorragie grave de l'appareil gastro-intestinal (GI)

- Administrer d'abord la dose recommandée de concentré de facteur puis évaluer le patient. Augmenter *immédiatement* le taux de facteur circulant (voir le Tableau 1A, page 45). Maintenir les titres de facteur (voir le Tableau 1A) jusqu'à ce que l'étiologie soit établie.
- Si des signes de saignement gastro-intestinal ou d'abdomen aigu sont présents, l'évaluation médicale, voire l'hospitalisation, est nécessaire.
- Traiter le patient pour l'anémie ou le choc, selon les besoins.
- Intervenir au point d'origine de l'hémorragie, s'il y a lieu.
- L'EACA ou l'acide tranexamique peut être utilisé en appoint chez les patients ayant une carence en facteur VIII ainsi que ceux ayant une carence en facteur IX qui ne reçoivent pas de concentrés de complexe prothrombinique.

Hémorragie aiguë dans l'abdomen

- Une hémorragie aiguë de l'abdomen peut être méprise pour divers infections, c'est pourquoi des analyses radiologiques peuvent être nécessaires. Il faut confirmer qu'il ne s'agit pas d'une hémorragie du muscle psoas iliaque.
- Augmenter immédiatement le taux de facteur circulant du patient (voir le Tableau 1A, page 45). Maintenir les titres de facteur (voir le Tableau 1A) jusqu'à ce que l'étiologie puisse être établie, puis administrer le traitement de rigueur, en consultation avec un spécialiste.

Traumatisme ou hémorragie ophthalmique

- Administrer d'abord la dose recommandée de concentré de facteur puis évaluer le patient. Augmenter *immédiatement* le taux de facteur circulant du patient (voir le Tableau 1A, page 45). Maintenir les titres de facteur tel qu'indiqué.
- Faire évaluer le patient par un ophtalmologiste dès que possible.

Hémorragie rénale

- Ne pas administrer d'antifibrinolytiques.
- Pour une hématurie non accompagnée de douleur, prescrire le repos complet au lit et un régime d'hydratation intensive (3 litres/m² de surface corporelle) pendant 48 heures.
- Augmenter le taux de facteur circulant du patient (voir le Tableau 1A, page 45) s'il y a douleur ou hématurie macroscopique.
- L'évaluation par un urologue est nécessaire si l'hématurie (microscopique) persiste ou si le problème est récurrent.

Hémorragie de la bouche

- Éviter l'usage systématique d'antifibrinolytiques chez les patients ayant une carence de facteur IX qui sont soignés avec des fortes doses de concentrés de complexe prothrombinique.
- L'EACA ou l'acide tranexamique seul peut être utilisé pour maîtriser les saignements chez les patients ayant une carence en facteur VIII, ou encore on peut utiliser du facteur combiné soit avec l'EACA soit avec l'acide tranexamique si le saignement est prolongé, abondant ou difficile à maîtriser. L'EACA ou acide tranexamique peut être administré en rince-bouche.
- Dire au patient d'éviter d'avaler du sang.
- Évaluer le patient et le soigner pour anémie, s'il y a lieu.
- L'application d'agents topiques, comme de la thrombine ou une colle de fibrine, peut être efficace pour soulager un saignement des muqueuses, comme de la glace sous forme de glaçons parfumés (Popsicle^{MD}). On recommande un régime mou.
- Il peut être nécessaire de consulter un dentiste ou un oto-rhino-laryngologiste.

Épistaxis

- Souvent, le clou plaquettaire (ou thrombus blanc) suffit à stopper le saignement; la thérapie de remplacement de facteur n'est donc habituellement pas nécessaire, sauf en cas de saignement abondant ou récurrent.
- Avancer la tête du patient pour éviter qu'il n'avale du sang et lui demander de se moucher doucement pour déloger les caillots mous. Il faut exercer une pression ferme sur la partie charnue du nez pendant au moins 20 minutes, avec une gaze imbibée d'eau glacée.
- Les antihistaminiques et décongestionnants sont utiles pour soulager les saignements directement attribuables à des allergies, à une infection des voies respiratoires supérieures ou aux changements de saison.
- Si les saignements sont prolongés ou fréquents, il faut s'assurer que le patient ne devienne pas anémique et le soigner si cela se produit.
- Consulter un dentiste ou un oto-rhino-laryngologiste en cas de saignement persistant ou récurrent. Le tamponnement des voies nasales antérieures ou postérieures peut être nécessaire pour maîtriser le saignement.
- L'administration d'EACA ou d'acide tranexamique est utile.

- Souvent, il est possible de prévenir les saignements de nez en augmentant le taux d'humidité ambiante ou en frottant des gelées (p. ex., de la vaseline ou des gouttes ou une gelée de solution saline) sur les muqueuses nasales, ou encore en inhalant une solution saline en vaporisateur.

Hémorragie dans les tissus mous

- Pour les saignements les plus superficiels des tissus mous, la thérapie de remplacement de facteur n'est pas nécessaire. L'application d'une pression ferme ou de glace peut être utile.
- Évaluer le patient pour déterminer la gravité de l'hémorragie et une éventuelle atteinte musculaire ou neurovasculaire. Éliminer toute possibilité de traumatisme des cavités où se trouvent les organes vitaux comme la tête ou l'abdomen. Une hémorragie intra-cavitaire ouverte, par exemple dans la cavité rétro-péritonéale, le scrotum, les fesses ou les cuisses, peut causer une perte de sang grave. Administrer du facteur immédiatement si l'on soupçonne ce genre de problème.

Plaies et abrasions

- Pour les plaies superficielles, nettoyer la blessure, puis appliquer une pression et des bandes stériles.
- Pour les abrasions, nettoyer la blessure et appliquer une pression.
- Si la plaie est profonde, augmenter taux de facteur circulant du patient (voir le Tableau 1A, page 45) puis fermer la blessure avec des points. Il faut parfois faire une autre perfusion de facteur au moment d'enlever les points.

Autres enjeux relatifs à la prise en charge

Soins dentaires

- En général, il n'est pas nécessaire d'augmenter le taux de facteur circulant pour les examens dentaires et les nettoyages de routine. On veillera à administrer une protection suffisante (p. ex., concentrés de facteur, DDAVP ou antifibrinolytiques) avant le traitement, et peut-être aussi après, aux patients qui doivent subir un nettoyage en profondeur ou qui présentent une accumulation importante de tartre ou de calcium et chez lesquels le détartrage peut provoquer un saignement. Lorsqu'une anesthésie locale par blocage est indiquée, du facteur doit être administré avant l'intervention. Lorsque l'anesthésie se fait uniquement par infiltration locale chez les patients atteints d'hémophilie légère ou modérée, la perfusion de facteur avant l'intervention n'est pas systématiquement nécessaire.
- La DDAVP peut être utilisée pour parvenir à l'hémostase. (Voir la section 4, « Choix de concentrés de facteur de coagulation et d'autres médicaments ».)
- Chez les personnes atteintes d'hémophilie A, il faut augmenter le titre de facteur à 50% avant de procéder à un blocage mandibulaire tandis que chez les hémophiles B, il doit être de 40% avant l'intervention. L'anesthésie locale n'est pas contre-indiquée pour les personnes hémophiles. Outre celle-ci, on peut se servir d'oxyde nitreux ou d'une analgésie induite par intraveineuse.
- Pour les extractions de dent, le patient doit recevoir à l'avance une perfusion de concentré de facteur pour porter le titre au niveau voulu (voir le Table 1A, page 45). On peut aussi administrer de l'EACA ou de l'acide tranexamique avant la perfusion de facteur. La dose d'EACA, dont l'administration doit débiter la veille au soir ou le matin avant l'intervention, est de 50–100 mg/kg toutes les 4–6 heures pendant 5–10 jours (maximum de 24 grammes par période de 24 heures). Pour l'acide tranexamique, elle est de 25–50 mg/kg prise oralement toutes les 6–8 heures pendant 10 jours. Ces médicaments existent aussi sous forme de rince-bouche.

- Les interventions complexes, qui exigent par exemple des points de suture ou des extractions multiples, peuvent nécessiter l'hospitalisation pour que la prise en charge des soins dentaires et médicaux soit adéquate.
- Il peut y avoir épanchement de sang lorsque tombent les dents de lait. Employer d'abord la pression et la glace pour maîtriser le saignement. Si cela ne fonctionne pas, on peut avoir recours à des antifibrinolytiques (tel qu'indiqué ci-dessus). Dans de rares cas, l'administration de facteur peut s'avérer nécessaire. Les patients qui ont des antécédents de saignements prolongés peuvent devoir suivre une thérapie de facteur avant de se faire arracher une dent, afin d'être suffisamment protégés.

Interventions chirurgicales

- Il est préférable que les personnes hémophiles qui doivent subir une chirurgie soient prises en charge par un centre de traitement de l'hémophilie. Le centre où la chirurgie doit se dérouler doit être en mesure d'effectuer un test de dépistage d'inhibiteurs ainsi que le dosage en série des niveaux de facteur.
- Une fois que la coagulopathie a été rectifiée avec du facteur, les opérations et interventions invasives peuvent avoir lieu. Il est nécessaire de consulter un hématologue qui a de l'expérience en matière d'interventions chirurgicales chez les personnes hémophiles.
- Il faut documenter la réaction de chaque patient au produit de remplacement administré avant les interventions chirurgicales. Si le patient ne réagit pas comme il le devrait, s'assurer qu'il n'a pas d'inhibiteurs (voir la section consacrée aux inhibiteurs, à la page 10).
- Le titre de facteur doit être augmenté au niveau nécessaire à assurer l'hémostase (voir le Table 1A, page 45) immédiatement avant l'intervention.
- Le niveau cible de facteur doit être maintenu pendant 5 à 7 jours ou jusqu'à guérison de l'incision après une intervention chirurgicale mineure, et pendant 10–14 jours après une intervention chirurgicale majeure voir le Table 1A, page 45). Après certaines interventions orthopédiques, il est parfois nécessaire de maintenir plus longtemps le titre de facteur.

Interventions invasives mineures

- Le patient doit recevoir une perfusion de concentré de facteur avant les interventions invasives faites à des fins de diagnostic, notamment ponction lombaire, analyse des gaz sanguins artériels, bronchoscopie avec badigeonnage ou biopsie et endoscopie gastro-intestinale avec biopsie.

Réactions allergiques aux produits de remplacement de facteur

- Utiliser les filtres fournis dans les emballages de facteur pour endiguer la possibilité d'une réaction.
- Pour prévenir ou atténuer les symptômes, utiliser des antihistaminiques.
- Le fait de changer de marque de concentré de facteur de coagulation suffit parfois à calmer les symptômes.

SECTION 6

Niveau de facteur plasmatique et durée d'administration

Les tableaux 1A et 1B rendent compte des recommandations relatives aux niveaux de facteur plasmatique et à la durée de la thérapie de remplacement selon les pratiques en vigueur dans les pays qui ne sont pas sujets à d'importantes contraintes au niveau des ressources (1A) et les pays où l'accès aux produits de traitement est limité (1B).

TABLEAU 1A Niveaux de facteur plasmatique et durée d'administration recommandés en l'absence de contraintes importantes pesant sur les ressources

Type d'hémorragie	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Niveau cible	Durée (en jours)	Niveau cible	Durée (en jours)
Articulation	40%–60%	1–2, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate	40%–60%	1–2, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate
Muscle (sauf le muscle psoas iliaque)	40%–60%	2–3, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate	40%–60%	2–3, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate
Muscle psoas iliaque <ul style="list-style-type: none"> • Régime initial • Maintenance 	80%–100% 30%–60%	1–2 3–5, parfois plus longtemps à titre de prophylaxie secondaire pendant la physiothérapie	60%–80% 30%–60%	1–2 3–5, parfois plus longtemps à titre de prophylaxie secondaire pendant la physiothérapie
SNC/tête <ul style="list-style-type: none"> • Régime initial • Maintenance 	80%–100% 50%	1–7 8–21	60%–80% 30%	1–7 8–21
Gorge et cou <ul style="list-style-type: none"> • Régime initial • Maintenance 	80%–100% 50%	1–7 8–14	60%–80% 30%	1–7 8–14
Gastro-intestinale <ul style="list-style-type: none"> • Régime initial • Maintenance 	80%–100% 50%	1–6 7–14	80%–100% 50%	1–6 7–14
Rénale	50%	3–5	40%	3–5
Lacération profonde	50%	5–7	40%	5–7
Interventions chirurgicales (majeures) <ul style="list-style-type: none"> • Préopératoire • Postopératoire 	80%–100% 60%–80% 40%–60% 30%–50%	1–3 4–6 7–14	60%–80% 40%–60% 30%–50% 20%–40%	1–3 4–6 7–14

TABEAU 1B Niveaux de facteur plasmatique et durée d'administration recommandés lorsque des contraintes importantes pèsent sur les ressources

Type d'hémorragie	Hémophilie A		Hémophilie B	
	Niveau cible	Durée (en jours)	Niveau cible	Durée (en jours)
Articulation	10%–20%	1–2, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate	10%–20%	1–2, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate
Muscle (sauf le muscle psoas iliaque)	10%–20%	2–3, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate	10%–20%	2–3, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate
Muscle psoas iliaque <ul style="list-style-type: none"> • Régime initial • Maintenance 	20%–40% 10%–20%	1–2 3–5, parfois plus longtemps à titre de prophylaxie secondaire pendant la physiothérapie	15%–30% 10%–20%	1–2 3–5, parfois plus longtemps à titre de prophylaxie secondaire pendant la physiothérapie
SNC/tête <ul style="list-style-type: none"> • Régime initial • Maintenance 	50%–80% 30%–50% 20%–40%	1–3 4–7 8–14 (ou 21 s'il y a lieu)	50%–80% 30%–50% 20%–40%	1–3 4–7 8–14 (ou 21 s'il y a lieu)
Gorge et cou <ul style="list-style-type: none"> • Régime initial • Maintenance 	30%–50% 10%–20%	1–3 4–7	30%–50% 10%–20%	1–3 4–7
Gastro-intestinale <ul style="list-style-type: none"> • Régime initial • Maintenance 	30%–50% 10%–20%	1–3 4–7	30%–50% 10%–20%	1–3 4–7
Rénale	20%–40%	3–5	15%–30%	3–5
Lacération profonde	20%–40%	5–7	15%–30%	5–7
Interventions chirurgicales (majeures) <ul style="list-style-type: none"> • Préopératoire • Postopératoire 	60%–80% 30%–40% 20%–30% 10%–20%	1–3 4–6 7–14	50%–70% 30%–40% 20%–30% 10%–20%	1–3 4–6 7–14

BIBLIOGRAPHIE

Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Clinical practice guidelines: Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Edition 2, Update 2. 1999.

Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment. Edition 2, Update 2. 1999.

Farrugia, A. *Guide for the assessment of clotting factor concentrates for the treatment of hemophilia*. World Federation of Hemophilia. 2003.

Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. 2004.

Kitchen, S. and Angus McCraw. *Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders: A laboratory manual*. World Federation of Hemophilia. 2000.

Karabus, C., ed. Treatment guidelines for hemophilia in South Africa. South African Hemophilia Foundation.

Kasper, C.K., and Meirione Costa e Silva. *Registry of clotting factor concentrates*. Fifth edition. World Federation of Hemophilia. 2004.

National Hemophilia Foundation. Standards and criteria for the care of persons with congenital bleeding disorders. 2002.

Santagostino, E., P.M. Mannucci, and A. Bianchi Bonomi. Guidelines for replacement therapy for hemophilia and inherited coagulation disorders in Italy. *Hemophilia*. 2000. 6:1–10.

Srivastava, A., ed. *Guidelines for management of hemophilia in India*. Hemophilia Federation (India).





Fédération mondiale de l'hémophilie

1425, boul. René-Lévesque Ouest, bureau 1010

Montréal (Québec) H3G 1T7

CANADA

Tél. : 514-875-7944

Télec. : 514-875-8916

Courriel : wfh@wfh.org

Internet : www.wfh.org