



HAL
open science

Étude descriptive rétrospective sur la prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de Von Willebrand dans le Pôle d'Odontologie du CHU de Bordeaux

Élodie Mastail

► **To cite this version:**

Élodie Mastail. Étude descriptive rétrospective sur la prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de Von Willebrand dans le Pôle d'Odontologie du CHU de Bordeaux. Chirurgie. 2017. dumas-01561929

HAL Id: dumas-01561929

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01561929>

Submitted on 13 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
Collège des Sciences de la Santé
UFR des sciences Odontologiques

Année 2017

N°61

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par Elodie MASTAIL

Née le 27 janvier 1992 à Schoelcher (972), France

Le 04 juillet 2017

**Etude descriptive rétrospective
sur la prise en charge en chirurgie orale des patients
hémophiles ou atteints de la maladie de Von Willebrand
dans le Pôle d'Odontologie du CHU de Bordeaux**

Directeur de Thèse

Docteur Sylvain CATROS

Membres du jury

Président	M. J-C. FRICAIN	Professeur des Universités
Directeur	M. S. CATROS	Maître de Conférences des Universités
Rapporteur	Mme M. FENELON	Assistant Hospitalo-Universitaire
Assesseur	Mme S. CASTET	Praticien Hospitalier

UNIVERSITE DE BORDEAUX

MAJ 01/02/2017

Président M. TUNON DE LARA Manuel
Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice Mme BERTRAND Caroline 58-02
Directrice Adjointe – Chargée de la Formation initiale Mme ORIEZ-PONS Dominique 58-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche M. FRICAIN Jean-Christophe 57-02
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales M. LASSERRE Jean-François 58-02

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-03
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-03
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Stéphane	CHAPENOIRE	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Raphael	DEVILLARD	Odontologie conservatrice- Endodontie	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Dominique	ORIEZ	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Sciences biologiques	57-03
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M.	Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

ASSISTANTS

Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Melle	Camille	BOULÉ-MONTPEZAT	Odontologie pédiatrique	56-01
Melle	Anaïs	CAVARÉ	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Hubert	CHAUVEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Baptiste	CULOT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Agathe	GREMARE	Sciences biologiques	57-03
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Adrien	LASTRADE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Alexandre	MARILLAS	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Emmanuel	MASSON-REGNAULT	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Marie	MÉDIO	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Meryem	MESFIOUI	Parodontologie	57-01
Mme	Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
M.	Ali	NOUREDDINE	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Antoine	PEPELUT	Parodontologie	57-01
Mme	Charlotte	RAGUENEAU	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Noëlla	RAJONSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M.	Clément	RIVES	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Thibaut	ROULLAND	Prothèse dentaire	58-02
M.	François	ROUZÉ L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Audrey	SAY LIANG FAT	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03

A notre Président du Jury :

Monsieur le Professeur Jean-Christophe FRICAIN

Professeurs des Universités – Praticien Hospitalier

Directeur adjoint – Chargé de la Recherche

Sous section Chirurgie Buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

Je vous remercie, Professeur Fricain, de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse.

Merci de la curiosité et de la soif de connaissances que vous avez su susciter chez moi, particulièrement quant à vos cours de dermatologie buccale. Je suis fière d'avoir pu bénéficier de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

A notre Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Sylvain CATROS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous section Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

Je vous remercie, Docteur Catros, d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Merci de m'avoir guidée tout au long de celui-ci. Votre implication et votre précision intellectuelle se sont avérées précieuses dans la réalisation de cette étude. Je vous en suis très reconnaissante.

Je vous remercie également de la qualité de l'enseignement que vous avez su me transmettre, notamment lors des années passées à vos côtés à l'Hôpital de Saint-André. Au-delà de votre pratique clinique adroite, votre patience et votre gentillesse constituent une chance pour un étudiant de progresser à vos côtés.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma considération et de ma gratitude.

A notre Rapporteur de thèse :

Madame le Docteur Mathilde FENELON

Assistante Hospitalo-Universitaire

Sous section Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

Merci, Docteur Fenelon, d'avoir accepté de participer à ce travail de thèse en tant que rapporteur. Je vous remercie de l'intérêt que vous accordez à ce sujet, ainsi que de votre rapidité, votre efficacité et votre aide qui ont été pour moi très rassurantes.

A notre Assesseur :

Madame le Docteur Sabine CASTET

Praticien Hospitalier

Médecin Coordinateur du Centre Régional du Traitement de l'Hémophilie de Bordeaux

Je vous remercie, Docteur Castet, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour tous les éléments que vous avez su m'apporter avec précision, afin de mener à bien cette étude. Je salue l'intérêt que vous portez à la prise en charge chirurgico-buccale de ces patients que vous connaissez si bien et que vous soignez avec dévouement.

Ce fut un honneur d'avoir pu argumenter ce travail avec vous.

A mes parents,

Merci pour l'amour, le soutien, la force et les valeurs que vous m'avez apportés depuis ma naissance. Maman je te remercie pour ta confiance, tes compliments et tes mots. Papa je te remercie de l'intérêt que tu as toujours porté à mes études et de m'avoir inculqué le goût du travail qui te tient temps à cœur. Je suis fière de vous mes chers parents, et j'espère que vous serez fiers de moi pour ce travail de thèse.

A mon fiancé,

Nicolas je te remercie pour ton amour, ta gentillesse et ta patience depuis le premier jour. Cette thèse est aussi pour toi, nous avons franchi ensemble cette étape des 5 années à distance. Merci d'être venu aussi souvent que possible. Ces preuves d'amour restent pour moi inoubliables. Nous continuons de grandir ensemble et d'être heureux, de belles choses nous attendent.

A ma famille,

A mon frère Yannick, mon grand frère protecteur, merci pour ces moments toujours incroyables passés avec toi depuis mon enfance, de Balata à Paris.

A mon frère François-Xavier, bien que peu démonstratif, je pense que tu me soutiens et que tu es fier.

A ma mamie Toine, merci d'accompagner ta petite fille comme tu le fais. Ca me fait toujours du bien de trouver du réconfort auprès de toi.

A ma cousine Fabienne, merci de m'avoir aussi bien guidée lors de ma première année de médecine.

A mes taties Annick, Josiane, Laurence, à ma Marraine, merci pour votre soutien et votre motivation toujours certaine à m'aider dans certaines étapes de ma vie.

A mes oncles, à tous mes cousins particulièrement Maëva pour notre enfance, merci de votre amour et des moments de bonheur passés ensemble.

A ma future belle-famille, merci particulièrement à Ghislaine pour sa gentillesse quant à sa petite Elodie.

A mon Parrain parti trop tôt, merci pour ce que tu as pu m'apporter à ma vie.

A ma grand-mère et mon grand-père aussi partis, si gentils si aimants, j'espère que vous êtes fiers de votre petite fille.

A ma famille de Bordeaux,

Odile et Renaud, qui m'ont accueilli à bras ouvert. Que de moments de fous rires passés ces dimanches avec Elisa, Ludovic, Nathan et Théo ! Vous êtes une famille fantastique et je vous aime « ça c'est clair » !

A mes amis,

Tara poussin mon amie de toujours, qui sait toujours trouver les mots et en qui je peux toujours compter. Trop d'amour, et de fous rires ! J'en redemande. A mon bichon Alice, merci pour ton amour, nos rires, une belle amitié est née. A Nancy mon petit nounou et ma Carolinette, la team des Lauréades, mes études n'auraient pas été les mêmes sans vous. Vous êtes mes petites étoiles guadeloupéennes. A Laury, quelle amitié est née ! Merci pour ton côté rassurant et tous nos fous rires. A mon amie du lycée Dhyna ma petite bouille toujours présente malgré la distance. A Anne-Emilie ma petite brioche merci pour tous ces petits moments à Bordeaux. A tous mes autres amis ou copains qui peuvent en un rien égayer une journée Frédo, Eloïse, Nayati, Mathilde, Gilles, Emeric, Laura...

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I : INTRODUCTION	9
1. Intérêts de l'étude descriptive rétrospective sur la prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand, dans le Pôle d'odontologie du CHU de Bordeaux	10
1.1. Contexte	10
1.2. Objectifs de l'étude	11
2. Etat des connaissances	12
2.1. Physiologie de l'hémostase	12
2.1.1. Généralités	12
2.1.2. Acteurs de l'hémostase impliqués dans la maladie de Willebrand et les hémophilies A et B	12
2.1.2.1. Facteur von Willebrand	12
2.1.2.2. Facteurs de la coagulation : facteurs VIII et IX antihémophiliques	13
2.1.3. Hémostase primaire	13
2.1.3.1. Adhésion plaquettaire	13
2.1.3.2. Activation plaquettaire	15
2.1.3.3. Agrégation plaquettaire	16
2.1.4. Hémostase secondaire ou coagulation	16
2.1.4.1. La cascade enzymatique de la coagulation	16
2.1.4.1.1. Voie directe d'initiation FT/VIIa dépendante : voie exogène	17
2.1.4.1.2. Voies d'amplification et de propagation de la coagulation	18
2.1.4.2. Régulation de la coagulation	19
2.1.5. Fibrinolyse	19
2.2. Maladie de von Willebrand	21
2.2.1. Définition, fréquence et physiopathologie	21
2.2.2. Etiologie	21
2.2.3. Diagnostic clinique	23
2.2.3.1. Anamnèse relative à l'hémostase	23
2.2.3.2. Manifestations cliniques	24
2.2.4. Diagnostic biologique	25
2.3. Hémophilie	28
2.3.1. Définition, fréquence et physiopathologie	28
2.3.2. Etiologie	29
2.3.3. Diagnostic clinique	29
2.3.4. Diagnostic biologique	31
2.3.5. Etude génétique	32
2.3.6. Risque d'inhibiteur	33
2.4. Traitements de la maladie de von Willebrand et de l'hémophilie	35
2.4.1. Suivi médical, règles hygiéno-diététiques et mode de vie	35
2.4.2. Traitements disponibles	36
2.4.2.1. Généralités	36
2.4.2.2. Moyens d'hémostase locale en chirurgie orale	37
2.4.2.2.1. Objectifs	37
2.4.2.2.2. Sans action spécifique sur la cascade de réactions de l'hémostase	37
2.4.2.2.2.1. Compression locale	37
2.4.2.2.2.2. Sutures	39
2.4.2.2.2.3. Colle cyanoacrylate	39
2.4.2.2.3. Avec action spécifique sur la cascade de réactions de l'hémostase	39
2.4.2.2.3.1. Colle biologique	39
2.4.2.2.3.2. Anti-fibrinolytiques : acide tranexamique	41

2.4.2.3.	Traitements spécifiques	42
2.4.2.3.1.	Traitements spécifiques de la maladie de von Willebrand	42
2.4.2.3.2.	Traitements spécifiques de l'hémophilie	44
CHAPITRE II :	MATERIEL ET METHODE	48
1.	Plan expérimental	49
2.	Les participants : critères d'inclusion, d'exclusion, période et lieu d'inclusion	49
3.	Types d'intervention et protocoles évalués rétrospectivement	49
3.1.	Types d'intervention	49
3.2.	Protocoles	50
3.2.1.	Moyens locaux	51
3.2.2.	Moyens systémiques	52
3.2.3.	Règles hygiéno-diététiques associées et analgésie	54
3.2.4.	Hospitalisation	54
4.	Recueil des données et analyse des résultats	55
CHAPITRE III :	RESULTATS	56
1.	Démographie de l'étude	57
2.	Résultats cliniques	58
CHAPITRE IV :	DISCUSSION	61
1.	Comparaison des protocoles évalués avec ceux de la littérature	62
1.1.	Protocoles systémiques	62
1.1.1.	Protocoles systémiques similaires à ceux du CHU de Bordeaux	62
1.1.2.	Protocoles systémiques avec une injection unique pré-opératoire	63
1.1.3.	Etudes sur des traitements adjuvants locaux seuls	65
1.2.	Protocoles locaux	66
2.	Gestion des hémorragies post-opératoires de l'étude	66
3.	Complication grave de l'étude : apparition d'un inhibiteur	67
4.	Relations entre les complications hémorragiques de l'étude	67
5.	Développement d'outils de prise en charge en chirurgie orale de patients atteints de pathologies de l'hémostase	68
5.1.	Outil d'évaluation du risque et de gestion hémostatique : DeBRATT	68
5.2.	Fiche synthétique de prise en charge, proposée à partir de la littérature et de notre étude menée dans le Pôle d'Odontologie du CHU de Bordeaux	69
CONCLUSION		70
BIBLIOGRAPHIE		72
ANNEXES		77

CHAPITRE I : Introduction

1. Intérêts de l'étude descriptive rétrospective sur la prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand, dans le Pôle d'odontologie du CHU de Bordeaux

1.1. Contexte

L'hémostase regroupe l'ensemble des processus physiologiques mis en jeu pour arrêter un saignement consécutif à une brèche vasculaire. Son obtention est une étape essentielle d'un acte chirurgical (1–4).

Les pathologies de l'hémostase sont le résultat d'une anomalie quantitative ou qualitative de protéines plasmatiques impliquées dans les étapes de l'hémostase. Elles sont multiples et constituent un groupe hétérogène. Elles peuvent être héréditaire, congénitale, ou acquise, et sont à l'origine de différentes diathèses hémorragiques (voir *annexe 1*) (5–7). Les patients atteints de troubles de l'hémostase présentent un risque hémorragique plus élevé que la population générale. Ils nécessitent ainsi des protocoles de prise en charge spécifiques en cas de chirurgie orale, afin d'éviter une complication hémorragique pouvant survenir en per- ou post-opératoire. Ces protocoles font intervenir des moyens systémiques, locaux, et des règles hygiéno-diététiques en pré-, per- et post-opératoire (8).

Toutefois si l'efficacité de ces moyens a été évaluée dans la littérature, quasiment aucun essai contrôlé n'a été mené jusqu'à présent pour définir la thérapie hémostatique optimale en cas de chirurgie buccale chez les patients souffrant de troubles de l'hémostase héréditaires. Des recommandations ou protocoles standardisés font encore défaut. La littérature publiée repose principalement sur des séries rétrospectives décrivant la pratique de routine dans les établissements isolés (9). L'établissement de protocoles de gestion hémostatique opératoire en chirurgie buccale constitue donc une problématique primordiale, pour les chirurgiens-oraux et les médecins hématologues, dans le traitement des patients atteints de pathologies de l'hémostase héréditaires (8).

Pris dans leur ensemble, les troubles de l'hémostase héréditaires touchent 1 personne sur 200, et leurs prévalences sont très variables (voir *annexe 2*) (7). Dans le cadre de notre étude, notre intérêt s'est porté sur la maladie de von Willebrand, l'hémophilie A et l'hémophilie B qui sont les anomalies héréditaires de l'hémostase les plus communes. Elles représentent 95 à 97 % de

toutes les déficiences en coagulation (10,11). La maladie de von Willebrand constitue une atteinte du facteur von Willebrand (VWF) permettant l'adhésion plaquettaire, et la stabilisation du facteur VIII de la coagulation, tandis que les hémophilies A et B entraînent respectivement des déficits en facteurs VIII et IX de la coagulation (7).

Afin d'apporter des éléments de réponse à la problématique posée par l'absence de consensus sur les protocoles de prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand, nous avons proposé d'étudier, selon un modèle observationnel descriptif rétrospectif, les protocoles proposés par le CHU de Bordeaux. Il s'agissait d'inclure, dans l'étude, les dossiers de l'ensemble des patients atteints de l'une des deux pathologies ayant subi des actes de chirurgie orale mineurs, entre juin 2014 et février 2017, au CHU de Bordeaux et dont les protocoles de gestion hémostatique personnalisés avaient été établis au préalable et mis en oeuvre.

1.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la pertinence des protocoles proposés par le CHU de Bordeaux dans la prévention des complications hémorragiques péri-opératoires, chez les patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand devant subir une intervention de chirurgie orale.

Le critère de jugement principal était l'apparition d'une hémorragie per- ou post-opératoire. Le calcul de la fréquence des complications hémorragiques, et sa comparaison avec les résultats obtenus dans la littérature, ont été utilisés pour répondre à l'objectif principal. Aussi, les protocoles proposés par le CHU de Bordeaux ont pu être comparés et discutés avec ceux proposés par le reste de la littérature.

Les objectifs secondaires étaient :

- de décrire et d'évaluer les protocoles de gestion des complications hémorragiques apparues ;
- de relever et discuter la présence d'autres complications ;
- d'évaluer s'il existait des relations entre les patients ayant présenté des complications hémorragiques afin de déterminer des signes prédictifs ;
- et enfin, de proposer une fiche de protocole récapitulative afin de faciliter la prise en charge par les médecins et chirurgiens-oraux.

2. Etat des connaissances

2.1. Physiologie de l'hémostase

2.1.1. Généralités

L'hémostase peut être subdivisée en trois phases, bien qu'en réalité ces stades soient interdépendants, et initiés simultanément lors de la rupture vasculaire (1–4,12–19) :

- **l'hémostase primaire**, mécanisme d'urgence qui aboutit, en une durée de 3 à 5 minutes, à la formation du thrombus blanc ou « clou plaquettaire » de Hayem constitué de plaquettes agrégées et permettant une obturation initiale de la brèche vasculaire. Elle se déroule en deux temps principaux : le temps vasculaire (permettant de diminuer le débit et la perte sanguine), et le temps plaquettaire avec les étapes d'adhésion, d'activation et d'aggrégation.
- **la coagulation ou l'hémostase secondaire**, cascade enzymatique d'activation de facteurs de la coagulation, qui permet en une durée de 5 à 10 minutes, la consolidation de l'agrégat plaquettaire par la formation d'un réseau de fibrine insoluble.
- et la **fibrinolyse**, mise en place entre 48 et 72h, qui permet d'empêcher l'extension du caillot sanguin fibrinoplaquettaire, puis de le dissoudre progressivement le temps que le vaisseau et ses structures avoisinantes soient réparés et cicatrisés.

Une pathologie de l'hémostase prédispose les patients qui en sont atteints à des accidents hémorragiques. Il est souhaitable de comprendre les grands principes de l'hémostase physiologique afin d'avoir une attitude cohérente et efficace dans la prise en charge de ces patients (1,20).

2.1.2. Acteurs de l'hémostase impliqués dans la maladie de Willebrand et les hémophilies A et B

2.1.2.1. Facteur von Willebrand

Le facteur von Willebrand ou VWF est une glycoprotéine plasmatique multimérique de haut poids moléculaire, synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes sous le contrôle d'un grand gène situé sur le chromosome 12. Il circule dans le sang lié au facteur VIII de la coagulation (17). Ses principales fonctions identifiées concernent, au niveau de

l'hémostase primaire, l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, et au niveau de l'hémostase secondaire, la stabilité du facteur VIII dans le plasma (6). Une anomalie du VWF est à l'origine de la maladie de von Willebrand.

2.1.2.2. Facteurs de la coagulation : facteurs VIII et IX antihémophiliques

Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques au nombre de 13 qui participent au processus de la coagulation. Elles sont pour la plupart numérotées en chiffre romain, suivi du suffixe « a » lorsqu'elles sont activées par protéolyse. Synthétisées principalement par des hépatocytes d'abord sous forme de proenzymes, elles sont tour à tour activées en enzyme après clivage protéolytique généralement sous l'effet du facteur de la coagulation qui les précède dans la cascade. On distingue les facteurs à activité enzymatique dont le facteur IX de la coagulation, les facteurs dit cofacteurs permettant l'accélération d'une réaction enzymatique comprenant le facteur VIII, et enfin les facteurs ayant un rôle de substrat (comme le fibrinogène) (1,2,13,14,21).

Une anomalie concernant le facteur VIII ou facteur antihémophilique A est à l'origine de l'hémophilie A, tandis qu'une anomalie concernant le facteur IX ou facteur antihémophilique B de la coagulation est à l'origine de l'hémophilie B.

2.1.3. Hémostase primaire

Les caractéristiques du « clou plaquettaire », issu de l'hémostase primaire, sont la rapidité de sa génération mais aussi sa fragilité, car il requiert une consolidation secondaire par un réseau protéique de fibrine, produit final des processus enzymatiques de la coagulation plasmatique. Si l'hémostase primaire est perturbée à la suite d'une intervention chirurgicale, cela aboutit à l'apparition précoce de complications hémorragiques (3,16).

2.1.3.1. Adhésion plaquettaire

L'adhésion se caractérise par la formation d'une monocouche de plaquettes recouvrant la brèche vasculaire. Elle est rapidement suivie par l'activation des plaquettes qui se fait en quelques secondes (10 à 20 secondes) (1,2,12,13,15–17,22).

Les plaquettes circulantes adhèrent au sous-endothélium vasculaire mis à nu, par l'intermédiaire du facteur von Willebrand principalement (1,2,4,6,23). En effet, le facteur von Willebrand établit un pont entre les glycoprotéines GP Ib-IX-V situées à la surface plaquettaire et le collagène sous-endothélial (de type I ou III). Il joue ainsi un rôle primordial, car il permet d'initier la formation du caillot (*figure 1*). Pour exercer ce rôle, le VWF change de forme et s'allonge, ce qui lui permet d'augmenter le nombre de sites de liaisons aux plaquettes. Cette adhésion est passagère et réversible : pendant cette phase, les plaquettes peuvent se déplacer lentement sur les berges de la plaie et éventuellement s'en détacher si elles ne sont pas activées (1,2,12,13,15–17,22).

D'autres interactions contribuent également au processus d'adhésion initiale, par exemple, la liaison directe entre les fibrilles de collagène sous-endothélial et le récepteur plaquettaire du collagène de la GP Ia-IIa/VI, lorsque le flux sanguin est faible comme dans les capillaires (*figure 1*). Les récepteurs plaquettaires d'autres protéines d'adhésion seraient également mis en jeu tels que les récepteurs à la fibronectine (GPIc/IIa), à la laminine ou à la thrombospondine (1,2,12,13,15,17,24)...

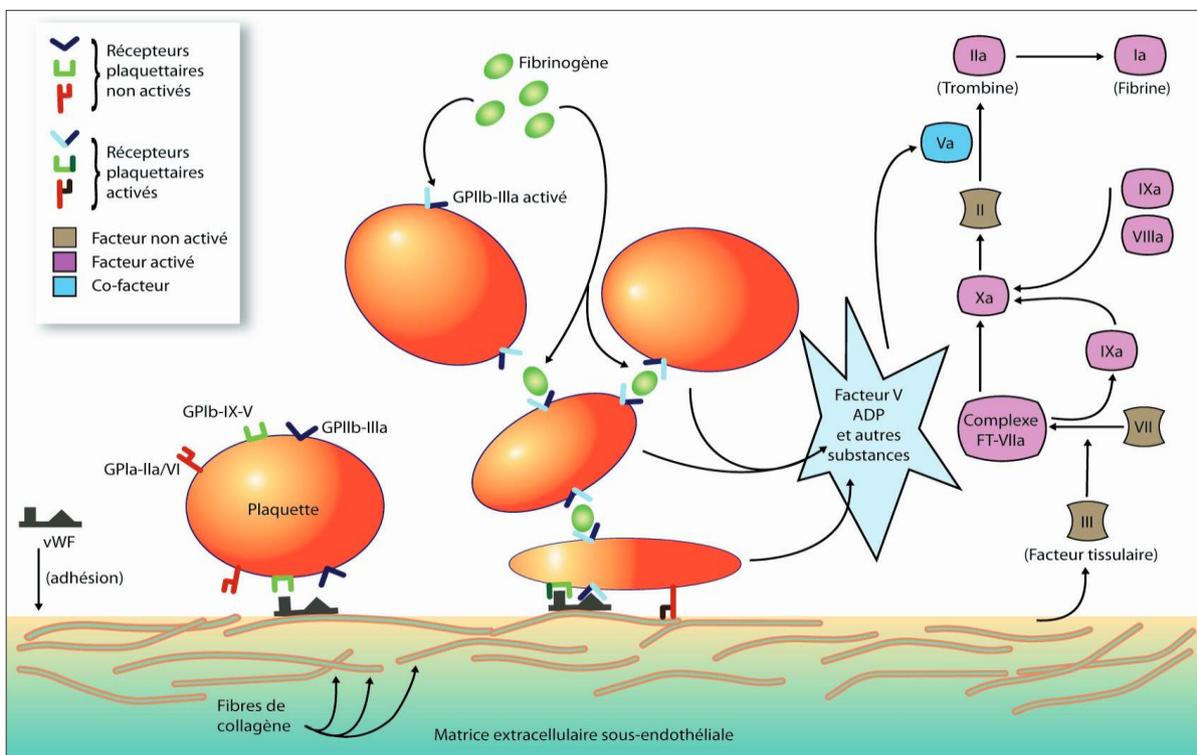


Figure 1 : Phases successives de la formation du thrombus blanc : adhésion, activation, agrégation, et déclenchement de la cascade de la coagulation. Schéma modifié d'après Kasirer-Freide et al. (1)

2.1.3.2. Activation plaquettaire

La phase d'activation plaquettaire est initiée par l'interaction des récepteurs glycoprotéiques plaquettaires avec leurs ligands respectifs, dont le VWF. Cette interaction conduit à la transduction d'un signal intracytoplasmique déclenchant les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire (2,16).

L'activation des plaquettes aura plusieurs conséquences (1,2,4,12,15–17,21,22,24,25):

- un changement morphologique des plaquettes qui, discoïdes au repos, deviennent sphériques, gonflent et émettent des prolongements cytoplasmiques (pseudopodes), afin d'augmenter leur surface disponible pour des interactions avec le milieu extérieur.
- le relargage du contenu des granules cytoplasmiques plaquettaires dans le plasma environnant :
 - Les granules denses δ libèrent de la sérotonine vasoconstrictrice, de l'ADP qui en plus d'être vasoconstrictrice se fixe à des récepteurs et amplifie l'activation plaquettaire, du calcium participant au processus d'agrégation plaquettaire...
 - Les granules α libèrent de nombreuses protéines qui participent à l'amplification de l'hémostase primaire également, ainsi qu'à la coagulation plasmatique. Il s'agit de protéines adhésives comme le VWF ou la fibronectine, ainsi que du fibrinogène, de la thrombospondine, des facteurs procoagulants comme le facteur V. D'autres substances, comme le facteur de croissance TGF- β , permettent d'attirer les monocytes sur la zone lésée, et d'entraîner leur activation.
- La synthèse et la sécrétion de thromboxane A₂. Le thromboxane A₂ est un puissant vasoconstricteur, et également un inducteur plaquettaire. En effet, il est synthétisé dans la plaquette, puis une fois libéré, s'en va activer les récepteurs des plaquettes avoisinantes, participant à leur recrutement et à la boucle d'amplification de l'activation plaquettaire.
- L'activation et la surexpression des glycoprotéines de surface Gp IIb-IIIa (ou intégrine α IIb β 3), qui changent de conformation. Ce processus permet de renforcer l'adhésion plaquettaire, et d'initier l'agrégation des plaquettes. En effet, d'une part, les récepteurs de la Gp IIb-IIIa se lient au VWF : l'adhésion entre les plaquettes et le complexe VWF-collagène devient définitive ; d'autre part, ces glycoprotéines plaquettaires fixent les

molécules circulantes de fibrinogène qui forment des ponts reliant les plaquettes activées entre elles, permettant ainsi leur agrégation (*figure 1*).

- Enfin, une externalisation de phospholipides membranaires spécifiques (notamment la phosphatidylsérine) auxquels les facteurs de coagulation peuvent se fixer. Les plaquettes offrent ainsi une surface de catalyse aux réactions de coagulation et permettent d'amplifier considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation.

2.1.3.3. Agrégation plaquettaire

L'étape ultime de l'hémostase primaire est l'agrégation plaquettaire aboutissant à la formation du thrombus blanc composé de plaquettes et de fibrinogène (4,15).

L'activation plaquettaire avec la sécrétion d'ADP et de TXA2 permet le recrutement *in situ* de plaquettes circulantes qui, comme décrit précédemment, vont pouvoir s'accoler les unes aux autres grâce à la GPIIb/IIIa activée. En effet, la GPIIb/IIIa plaquettaire fixe les molécules de fibrinogène en présence de calcium disponible, créant ainsi des ponts adhésifs interplaquettaires (*figure 1*) (4,12,15,16).

2.1.4. Hémostase secondaire ou coagulation

La coagulation permet la consolidation du thrombus blanc fragile et temporaire, par la constitution d'un réseau de fibrine qui enserre les plaquettes agrégées dans ses mailles. Ce thrombus fibrino-plaquettaire est stable et doté de propriétés permettant de résister à la pression sanguine et aux tractions mécaniques. Il doit empêcher la reprise de l'hémorragie jusqu'à guérison complète de la plaie. Si cette étape de l'hémostase est perturbée, cela provoque une instabilité du caillot avec des saignements retardés chez un patient ayant subi un acte chirurgical (1-3,13,16,18).

2.1.4.1. La cascade enzymatique de la coagulation

La cascade de la coagulation a été divisée sur la base d'examen de laboratoires, en voie intrinsèque, extrinsèque et commune (*annexe 3*). Cette division est utile pour comprendre les

résultats des tests de coagulation in vitro, et distinguer les déficits entraînant des pathologies de l'hémostase. En revanche, cela ne correspond pas réellement à ce qui survient in vivo au décours d'une lésion vasculaire (13,26).

2.1.4.1.1. Voie directe d'initiation FT/VIIa dépendante : voie exogène

Il est actuellement admis que l'élément déclenchant la coagulation in vivo est l'exposition à la circulation sanguine du facteur tissulaire FT (ou thromboplastine tissulaire, ou facteur III) activant la voie dite exogène ou extrinsèque de la coagulation (*figure 1*) (1).

Lorsque le FT se retrouve au contact du flux sanguin circulant suite à une lésion vasculaire, la cascade de la coagulation est initiée. Le FT exposé capte le FVII circulant en présence de calcium, pour former un complexe initiateur, dit ténase extrinsèque, FT/VIIa à la surface de membranes phospholipidiques provenant de débris cellulaires (*figure 1*). Le FT fixe le facteur VII, qu'il soit actif ou inactif (il existe à l'état basal une petite quantité de FVIIa), et cette liaison même permet l'auto-activation du facteur VII. Le complexe ténase extrinsèque formé active très rapidement le facteur X, à l'origine de la voie commune de coagulation, en constituant un complexe ternaire FT/VIIa/X. Cette voie d'initiation créée est une voie transitoire, rapide et directe qui permet d'aboutir à la génération de premières molécules de thrombine (2,4,13,14,16,26).

En effet, le facteur Xa est ensuite inclus dans un complexe appelé « prothrombinase » qui comprend le facteur Xa, le cofacteur Va ainsi que des phospholipides plaquettaires (voir *annexe 3*) (1). Le complexe prothrombinase assure la transformation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) qui, par réduction enzymatique, transforme le fibrinogène soluble (facteur I) en fibrine insoluble (facteur Ia) (voir *annexe 3*). En effet, la thrombine convertit le fibrinogène en monomères de fibrine par protéolyse, avec la libération de deux petits peptides (fibrinopeptides A et B) (2,4,12,13,16,26).

Les monomères de fibrine ainsi formés, polymérisent spontanément et forment un premier réseau de fibrine instable, fragile et soluble. Celui-ci devient insoluble après l'action du facteur XIII qui est activé par la thrombine, en présence de calcium et avec la fibrine servant de cofacteur (*annexe 3*). Le FXIIIa met en place des liaisons covalentes entre les monomères de

fibrine. Le réseau de fibrine ainsi formé, avec son aspect rouge dû à l'emprisonnement des érythrocytes, est solide et stable, et constitue l'armature du caillot et le produit final de l'hémostase secondaire (2,4,12,13,16).

L'initiation de la coagulation exprimée par la voie directe permet de générer ainsi des concentrations pico-molaires de thrombine initiant la fibrinofomation. Cette étape sera suivie par une amplification nécessaire à la qualité du caillot formé (2).

2.1.4.1.2. Voies d'amplification et de propagation de la coagulation

Il existe deux voies d'activation protéolytique du facteur X qui sont distinctes dans leur cinétique. En effet, l'activation directe par le complexe FT/FVII décrite précédemment, est très rapide et constitue le « starter » de la cascade enzymatique, permettant d'aboutir précocement aux premières molécules de thrombine. Cette voie est complétée par la voie indirecte passant par l'activation des facteurs antihémophiliques IX et VIII, appartenant à la voie dite endogène ou intrinsèque (voir *annexe 3*). Elle est beaucoup plus lente à se mettre en place, mais quantitativement prépondérante (1,2,4,13,16,22,26,27).

En effet, le complexe ténase extrinsèque FT/FVIIa active le facteur IX, mais beaucoup plus lentement. Le facteur IX activé forme avec le FVIII (son cofacteur catalyseur préalablement activé grâce aux premières traces de thrombine), les phospholipides plaquettaires et le calcium, un complexe nommé ténase intrinsèque. Ce complexe ténase intrinsèque protéolyse le FX en FXa et amplifie de façon très efficace la génération de thrombine (voir *annexe 3*). Il est essentiel à la formation d'un caillot solide et stable. En effet, la qualité du caillot de fibrine dépendra de la quantité totale de thrombine générée. Dans le cas des hémophilies A et B, touchant respectivement les facteurs VIII et IX, cette étape est perturbée et entraîne une instabilité du caillot avec un risque de saignements post-opératoires tardifs en cas de chirurgie. Dans les cas de maladie de von Willebrand avec un déficit de FVIII associé, cette étape est également perturbée (1,2,4,13,16,22,26,27).

Les premières traces de thrombine produites, outre leur action sur le fibrinogène, vont ainsi catalyser leur propre formation en activant (voir *annexe 3*) (1,2,4,13,16,22,26,27) :

- le cofacteur VIII intégrant le complexe ténase intrinsèque. En effet, les petites quantités de thrombine vont agir sur le complexe facteur VIII - VWF existant à l'état physiologique, libérant ainsi le facteur von Willebrand et activant le facteur VIII.
- le facteur XI précédant le facteur IX dans la cascade de coagulation,
- le cofacteur V qui s'associe au facteur X avec les phospholipides plaquettaires et du calcium, pour former le complexe prothrombinase dont les capacités d'activation de la prothrombine sont bien supérieures à celles du facteur Xa seul.

2.1.4.2. Régulation de la coagulation

Le système de la coagulation est régulé par plusieurs systèmes inhibiteurs dont le rôle est de limiter l'extension locale du caillot, et d'éviter la diffusion à distance de la fibrinof ormation inutile et potentiellement dangereuse. Ces systèmes inhibiteurs regroupent le flux sanguin, l'antithrombine, la thrombomoduline et le système C/protéine S, ainsi que le TFPI (13).

2.1.5. Fibrinolyse

Le but ultime de la fibrinolyse est d'assurer la dissolution du clou hémostatique formé de fibrine lorsque la réparation du tissu est achevée. Elle a lieu dans les 60 à 72h et fait intervenir la plasmine, une enzyme protéolytique puissante (3,12,16,17). Tout au long de l'hémostase, il y a un équilibre permanent entre la coagulation entraînant la formation du caillot et la fibrinolyse tendant à le détruire. Cet équilibre qui s'appelle la balance coagulolytique, permet d'éviter l'hémorragie tout en limitant l'extension du caillot à distance (4,16,17,19,20).

La fibrinolyse repose sur la transformation du plasminogène, précurseur inactif, synthétisé par le foie, en plasmine qui solubilise le caillot en réalisant de multiples scissions protéolytiques. À l'état normal dans le sang circulant, il n'y a pas de génération de plasmine (4,12,13,16,17).

En revanche, lors de l'apparition d'un caillot de fibrine, le plasminogène qui a une forte affinité pour le réseau de fibrine s'y fixe, grâce à des récepteurs spécifiques. La plasmine est alors formée au contact de ce réseau, grâce à des activateurs (l'activateur tissulaire du plasminogène ou t-PA, et le système pro-urokinase/urokinase). Elle détruit préférentiellement la fibrine, mais

elle peut aussi dégrader le fibrinogène ou certains facteurs de coagulation (tels que les facteurs V, VII, VIII, et X) (4,12,13,16,17,26).

La plasmine protéolyse la fibrine et le fibrinogène en divers fragments de tailles variables, appelés produits de dégradation de la fibrine, ou PDF, qui sont quantifiables dans le plasma. Le taux de PDF plasmatiques est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation. Les PDF sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau du foie par le système macrophagique (16).

Un système très fin de régulation de l'activité de la plasmine et de sa restriction à la surface de la fibrine explique le fait que la fibrinolyse physiologique soit un processus qui reste localisé au niveau du thrombus. Il s'agit de systèmes inhibiteurs faisant intervenir : des inhibiteurs de la plasmine proprement dits (antiplasmine α_2 et la macroglobuline α_2 plasmatiques), et des inhibiteurs de l'activité du plasminogène (PAI de type 1) (4,16).

2.2. Maladie de von Willebrand

2.2.1. Définition, fréquence et physiopathologie

La maladie de von Willebrand, décrite pour la première fois en 1926 par Erik von Willebrand, constitue l'anomalie constitutionnelle de l'hémostase la plus fréquente, avec une prévalence de 1 sur 200 à 1 sur 300 dans la population générale (voir *annexe 2*) (7,28). Elle peut être très hétérogène dans sa présentation clinique et biologique, et touche les femmes et les hommes (29). Elle est divisée en plusieurs types et sous-types et peut varier en gravité (11).

Cette pathologie résulte d'une anomalie quantitative ou qualitative du facteur von Willebrand (VWF). Elle constitue un trouble de l'hémostase combiné car, comme décrit précédemment, ce facteur joue un rôle dans l'hémostase primaire, il est nécessaire à l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium vasculaire qui précède leur agrégation ; et dans la coagulation, associé au facteur VIII, il participe à son transport et le protège d'une dégradation enzymatique (la demi-vie de FVIII passe de 2h en absence de VWF, à 12-20h en présence de VWF) (30).

Le diagnostic de la maladie de von Willebrand repose sur le recueil des antécédents personnels ou familiaux de saignements et de signes cliniques résultant d'anomalies du facteur de von Willebrand, du facteur VIII ou des deux (28). Puis, les examens biologiques permettent de confirmer le diagnostic évoqué sur des critères cliniques et de classer la maladie de von Willebrand en trois types : le type 1 le plus fréquent (déficit quantitatif partiel), le type 2 (déficit qualitatif) et le type 3 (déficit profond). Le type 2 est subdivisé en fonction de caractéristiques phénotypiques spécifiques en sous-types (en fonction de l'affinité au récepteur GpIb plaquettaire et de l'analyse des multimères du facteur von Willebrand) (voir *tableau 1*) (5,28). La caractérisation de la maladie par type est fondamentale car elle donne une indication sur le type de traitement : desmopressine, ou concentrés de facteur von Willebrand avec ou sans FVIII (31).

2.2.2. Etiologie

La maladie de von Willebrand résulte d'un défaut génétique transmis dans la majorité des cas selon un mode autosomal dominant (type 1 et 2) et très rarement autosomal récessif (type 3) (6,8,13,28,32).

TYPE	Fréquence	Physiopathologie, et sous-types	Manifestations cliniques	Caractéristiques Biologiques
Type 1 Déficits légers à sévères	Le plus fréquent, 70 à 80% des patients	Déficit quantitatif partiel en facteur von Willebrand circulant (<i>la synthèse est non altérée, mais la libération des multimères de von Willebrand est inhibée</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parfois asymptomatiques ▪ ou syndrômes hémorragiques cutanéomuqueux (généralement mineurs) 	Taux de VWF : RCo abaissé (<50 %) dans les mêmes proportions que les taux VWF : Ag et VIII : C
Type 2 Déficits fonctionnels	Relativement fréquent, 15 à 20 % des patients	Déficit qualitatif en facteur von Willebrand (divisés en sous-types) : <ul style="list-style-type: none"> ◇ Type 2A (le plus fréquent) : <i>Diminution de l'affinité du VWF pour la GpIb plaquettaire, associée à l'absence des multimères de hauts poids moléculaires</i> ◇ Type 2B : <i>Augmentation de l'affinité du VWF pour la GpIb plaquettaire, associée à une perte de multimères de hauts poids moléculaires et de poids moléculaires intermédiaires (agrégation dans le sang et non au niveau de la brèche, agrégats éliminés par le sang)</i> ◇ Type 2M (très rare) : <i>Diminution de l'affinité du VWF pour la GpIb plaquettaire, sans perte des multimères de hauts poids moléculaires</i> ◇ Type 2N : <i>Diminution de l'affinité du VWF vis-à-vis du facteur VIII</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mêmes manifestations que dans le type 1, avec parfois des diathèses hémorragiques plus graves (exemple : saignement gastro-intestinal d'angiodyplasie) ▪ Possibilités d'hémarthrose, ou d'hématome musculaire (type 2N) 	Taux de VWF : RCo plus bas que les taux VWF : Ag et VIII : C Analyse des multimères pour distinguer les sous-types
Type 3 Déficits profonds	Très rare, moins de 5 % des patients	Absence totale de fabrication de VWF (ou quasi-totale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sévérité des manifestations cliniques. Saignement souvent spontanés : syndrome cutanéomuqueux, hémarthrose et hématome musculaire ▪ Risque plus élevé de saignements pouvant engager le pronostic vital (<i>hémorragie intra-crânienne, obturant les voies respiratoires...</i>) 	Taux de VWF <1% Ou niveau inférieur à 5 UI par décilitre Et taux de VIII:C très diminué <10% de la normale

Tableau 1 : Classification des types et sous-types de la maladie von Willebrand (8, 14, 29, 30, 34, 36, 46)

Elle est causée par des anomalies moléculaires situées tout au long d'un grand gène appelé *VWF* localisé sur le chromosome 12. Ce gène possède l'information permettant de fabriquer, comme son nom l'indique, la protéine facteur von Willebrand (23,33).

Dans de rares cas, la maladie de von Willebrand est acquise plutôt qu'héréditaire, au moyen de divers mécanismes qui entraînent une dégradation rapide ou une clairance du facteur von Willebrand. Cette anomalie survient en général après 50 ans, et est surtout observée dans des contextes cliniques particuliers (syndrome lympho- ou myeloprolifératif, rétrécissement aortique...). Le syndrome acquis n'est pas développé dans notre étude, car il nécessite des stratégies diagnostiques et des traitements différents de ceux utilisés pour la maladie héréditaire (28).

2.2.3. Diagnostic clinique

2.2.3.1. Anamnèse relative à l'hémostase

L'anamnèse relative à l'hémostase constitue un pré-requis au diagnostic de la maladie de von Willebrand. Il convient de recueillir les antécédents hémorragiques personnels et familiaux car il s'agit d'un trouble héréditaire (7).

Plusieurs questionnaires ont été développés ces dernières années afin de tenter de systématiser le recueil des informations et d'aider le praticien au diagnostic du syndrome. Ils sont connus sous le nom de « Bleeding Assessment Tools » (BAT), et fonctionnent avec des scores d'évaluation de l'hémorragie. Ces instruments ont avant tout été développés et validés dans le cadre du diagnostic du syndrome de von Willebrand de type 1 (score ISTH, voir *annexe 4*). L'objectif principal de ce score est de définir des valeurs limites quantitatives afin de pouvoir distinguer les porteurs d'un syndrome de von Willebrand des personnes en bonne santé (7).

Cependant, ces outils ont un diagnostic limité car ils dépendent fortement de l'âge et du nombre de déficits hémostatiques antérieurs, et ne relèvent pas la fréquence des épisodes hémorragiques. En effet, l'utilisation diagnostique de ces outils est particulièrement problématique dans le cas des jeunes enfants qui n'ont pas encore subi de chirurgie ou d'intervention dentaire (28).

2.2.3.2. Manifestations cliniques

De manière générale, les tableaux cliniques des pathologies de l'hémostase varient en fonction des phases de l'hémostase atteintes. Ainsi, les troubles touchant l'hémostase primaire se manifestent principalement par des symptômes hémorragiques muqueux et cutanés, tandis que les déficits en facteurs de la coagulation se manifestent généralement par des saignements profonds dans les muscles (hématomes musculaires) et les articulations (hémarthrose) qui peuvent conduire à une arthropathie et à une réduction de la fonction articulaire (voir **tableau 2**) (7,13,34).

<i>Symptômes</i>	Troubles plaquettaires / Déficit facteur von Willebrand	Déficit en facteur de coagulation
Localisation de l'hémorragie	Hémorragies cutanéomuqueuses (<i>épistaxis, gingivorragies, gastro-intestinales, ménorragies, hémorragies post-partum, uro-génitales ...</i>)	Hémorragies touchant les tissus profonds : hémarthrose, ou hématomes musculaires
Ecchymose et hématomes sous-cutanés	Superficiels	Grands hématomes sous-cutanés et des tissus mous
Pétéchies	Fréquentes	Inhabituelles
Hémorragie secondaire post-opératoire	Saignement précoce (difficulté de formation du clou plaquettaire)	Saignement retardé (instabilité du caillot formé)
Autres symptômes	Des troubles rares de la fonction plaquettaire sont associés à une perte auditive, à un retard mental, ou à un albinisme	Dysfibrinogénémie avec risque accru de thrombose ; déficit en facteur XIII avec cicatrisation des plaies retardée ; les deux sont associés à des avortements spontanés habituels

Tableau 2 : *Eléments diagnostics cliniques d'orientation vers des troubles de l'hémostase primaire ou de la coagulation (8, 14)*

Le syndrome de von Willebrand est un trouble combiné et est caractérisé par une hétérogénéité clinique. Les symptômes de la maladie de von Willebrand varient d'un individu à l'autre, et en fonction de certains facteurs : la sévérité du déficit en facteur von Willebrand et en facteur VIII, les types et sous-types de la maladie (voir **tableau 1**), et dans une certaine mesure l'âge et le sexe (28).

Dans sa forme typique la plus fréquente le type 1 qui peut être légère, modérée, ou sévère, la maladie de von Willebrand provoque essentiellement un syndrome hémorragique cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies, hémorragies amygdaliennes, ménorragies...), avec un saignement prolongé lors des coupures et une tendance ecchymotique pour des traumatismes minimes (5,7,13,23,28,29,35). Les signes hémorragiques peuvent être spontanés ou provoqués, et sont de gravités variables. Toutefois, ils restent le plus souvent de nature légère. Dans les formes mineures, le diagnostic peut être tardif et longtemps méconnu en raison de la symptomatologie banale, et en l'absence de signes spontanés (29). En revanche, la suspicion de la pathologie apparaît souvent suite à un acte chirurgical même mineur (telles qu'une avulsion dentaire, une amygdalectomie...) (5,7,13,23,28,29,35). En effet, la majorité des patients atteints (60 à 80%) présente des saignements excessifs après une intervention chirurgicale ou des extractions dentaires (36). Ces hémorragies secondaires post-opératoires sont de nature à apparaître immédiatement et doivent être prises en charge (7).

Des hématomes musculaires profonds et des hémarthroses peuvent intégrer rarement le tableau clinique hémorragique, dans les formes graves de la maladie de von Willebrand, avec un déficit important en facteur VIII de la coagulation, tel que dans le type 2N, ou le type 3 (5,23,28).

Le type 3, consistant un déficit profond, est caractérisé par des symptômes hémorragiques sévères avec des localisations pouvant engager le pronostic vital (voir **tableau 1**) (5,28). Par exemple, il existe un risque hémorragique important à l'accouchement et dans le post-partum pour les patientes atteintes des formes les plus sévères (23).

En ce qui concerne l'âge, chez les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, les symptômes les plus fréquents sont les ecchymoses et les épistaxis (36). Chez les adultes, les symptômes les plus fréquents sont les hématomes, la ménorragie et les saignements de plaies mineures (28).

2.2.4. Diagnostic biologique

Le diagnostic d'orientation vers la maladie de von Willebrand est fourni généralement par la présence d'un syndrome cutanéomuqueux au niveau clinique, associé à la mise en évidence lors des tests biologiques de routine (voir **annexe 5**) de (13,23,30) :

- un nombre de plaquettes normal, sauf dans le type 2B (dans lequel il peut y avoir une thrombopénie chronique ou intermittente),

- un Temps de Saignement (TS) classiquement allongé, mais qui peut être normal dans les formes modérées,
- un Temps d'Occlusion Plaquettaire (TOP) mesuré sur l'automate Platelet Function Analyzer (PFA-100®), qui présente une grande sensibilité et est allongé dans pratiquement toutes les formes de maladies de von Willebrand sauf le type 2N.
- et un allongement du Temps de Céphaline Activée (TCA) explorant la voie intrinsèque, variable selon le taux de FVIII plus ou moins abaissé.

L'affirmation du diagnostic nécessite le recours à des tests spécifiques mesurant (13,23) :

- les taux de facteur von Willebrand. Il existe deux méthodes de dosage :
 - un dosage immunologique, qui permet une quantification du VWF par son antigénicité grâce à des anticorps spécifiques. Il s'agit de la mesure du VWF : Ag.
 - un dosage fonctionnel, qui permet de vérifier la fonction du VWF par son activité cofacteur d'un antibiotique, la ristocétine. La ristocétine, non utilisée en thérapeutique, entraîne en présence de VWF fonctionnel, une agrégation des plaquettes. Il s'agit de la mesure du VWF : RCo.
- et l'activité coagulante du FVIII (FVIII : C), dont le VWF est la molécule porteuse. Cette activité est fortement diminuée dans les maladies de von Willebrand de type 3, ainsi que dans certaines mutations de la maladie du type 2N. Dans les autres types, elle n'est que modérément ou légèrement diminuée, et peut même se situer dans la gamme normale.

Chaque laboratoire établit les valeurs normales pour ces tests. On considère généralement que les taux de FVIII : C, VWF : RCo, et VWF : Ag dans une population normale varient entre 50 et 150 %. Cependant, il existe des difficultés d'interprétation du taux de facteur von Willebrand dans la mesure où 2,5 % des sujets normaux ont des taux inférieurs au seuil de 50 % (comme les patients du groupe sanguin O), et des variations du facteur von Willebrand sont observées dans nombre de situations physiologiques et pathologiques où le facteur von Willebrand se normalise spontanément (par exemple à l'occasion d'une grossesse, de stress, d'un syndrome inflammatoire, de diabète, de cancer ...) (13,15,23,33). Ainsi, les taux de facteur von Willebrand des patients avec un déficit très modéré peuvent chevaucher ceux d'une population normale et les examens biologiques doivent être répétés afin d'établir un diagnostic (23).

L'étude des rapports entre les taux fonctionnels du VWF (VWF : RCo) et d'activité coagulante de FVIII (FVIII :C) chacun sur le taux antigénique (VWF : Ag) permet de distinguer les déficits quantitatifs et qualitatifs, et de classer la maladie de von Willebrand selon les 3 types 1, 2 et 3 (voir *tableau 3*) (23).

	Rapport du taux fonctionnel VWF / taux antigénique de VWF (VWF: RCo / VWF : Ag)	Rapport du taux d'activité coagulante du FVIII / taux antigénique de VWF (FVIII : C / VWF : Ag)
Type 1 Déficit quantitatif partiel	Comparable à celui des sujets sains Supérieur à 0,7	Supérieur ou voisin de 1
Type 2 Déficit qualitatif	Diminué Inférieur à 0,7 (sauf dans le cas de l'anomalie qualitative de type 2N où il est supérieur à 0,7)	Supérieur ou voisin de 1 (sauf dans le cas de l'anomalie qualitative de type 2N où il est inférieur à 0,7)
Type 3 Déficit profond	Incalculable car le VWF n'est pas détectable dans le type 3	Supérieur ou voisin de 1

Tableau 3 : Caractérisation des types de maladie de von Willebrand avec les rapports entre les taux fonctionnel de VWF, et d'activité coagulante de FVIII chacun sur le taux antigénique de VWF (24)

En revanche, contrairement à l'hémophilie, il n'existe pas de consensus permettant de classer les patients atteints de la maladie de von Willebrand, selon la sévérité, en fonction des taux plasmatiques de VWF : RCo, VWF : Ag ou FVIII : C.

Enfin, il existe des tests très discriminatifs et spécialisés, tels l'étude de la distribution des multimères du VWF dans le plasma et les plaquettes, permettant la caractérisation phénotypique et la distinction des sous-types du type 2 (13,23).

2.3. Hémophilie

2.3.1. Définition, fréquence et physiopathologie

L'hémophilie est une maladie génétique due à des mutations diverses des gènes des facteurs VIII et IX situés sur le chromosome sexuel X. Transmise selon le mode récessif, son expression est liée au sexe : les hommes étant hémizygotes pour ces gènes expriment la maladie, tandis que les femmes le plus souvent hétérozygotes pour ces gènes sont usuellement conductrices et très rarement malades (30,37).

On distingue l'hémophilie A qui est la plus fréquente et touche 80 à 85 % des patients atteints d'hémophilie ; et l'hémophilie B qui représente 15 % des cas (31). L'incidence combinée de l'hémophilie A et B est de 1 chez 5 000 naissances vivantes masculines (39). La prévalence en France des hémophiles A est estimée à 5821 patients, et celle des hémophiles B à 1313 patients, selon les statistiques nationales du Réseau FranceCoag en mai 2017.

L'hémophilie A est liée à un déficit qualitatif ou quantitatif en facteur VIII sans déficit en facteur von Willebrand, et touche 1/10 000 naissances environ. L'hémophilie B ou maladie de Noël est liée à un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur IX dépendant de la vitamine K et survient dans 1/50 000 naissances (7,8). L'hémophilie C ou maladie de Rosenthal est beaucoup plus rare et est due à un déficit en facteur XI (voir *annexe 2*) (40).

Les hémophiles présentent un tableau clinique commun avec des signes caractéristiques tels les hémarthroses et les hématomes (32). Ils peuvent être subdivisés en fonction de la sévérité en trois formes selon le niveau d'activité résiduelle du facteur dans le sang : mineure, modérée ou sévère (10,31).

Les patients hémophiles doivent susciter un intérêt particulier dû au risque hémorragique lors d'une intervention chirurgicale, y compris en chirurgie orale (34). Aussi, certaines femmes conductrices peuvent présenter des faibles niveaux de facteur VIII ou IX et risquer de présenter des saignements. Il convient de prendre en considération leurs antécédents médicaux (41).

2.3.2. Etiologie

L'hémophilie est une pathologie génétique héréditaire de transmission récessive liée à l'X. Ainsi deux tiers des patients atteints d'hémophilie ont des antécédents familiaux. En revanche, un tiers des patients est le résultat de mutations spontanées sur les gènes des facteurs VIII et IX et ne peut pas être associé à des antécédents familiaux. Ces patients peuvent en revanche, transmettre la pathologie à leur descendance (37,42).

Aussi, la diversité de mutations génétiques entraîne une variation de la sévérité de l'hémophilie (35).

2.3.3. Diagnostic clinique

Le diagnostic d'hémophilie peut intervenir lors d'un diagnostic prénatal ou d'une enquête familiale lorsqu'un parent est atteint, ou lorsque la mère est conductrice. Il peut également être évoqué lors d'une tendance aux ecchymoses ou suite à des saignements prolongés survenus après un traumatisme ou une chirurgie, ou de manière spontanée. La révélation de la maladie est d'autant plus précoce que la forme est sévère. Dans les cas des hémophiles sévères, le diagnostic est fréquemment établi lors de la première année, à l'âge de la marche (6,30). Une hémophilie mineure peut ne pas être diagnostiquée jusqu'à ce qu'une procédure, telle qu'une extraction dentaire, cause des saignements prolongés (41).

Afin d'établir le diagnostic, un interrogatoire spécifique à la recherche d'antécédents de diathèse hémorragique personnelle et familiale est mené, suivi d'un examen clinique. Puis, des tests spécifiques effectués au laboratoire permettent la confirmation du diagnostic clinique d'hémophilie, la différenciation entre les types A et B (les deux types présentant le même aspect clinique), ainsi que le classement de la pathologie en fonction de sa sévérité (10).

Les hémophiles A et B présentent les mêmes symptômes cliniques, qui constituent des éléments d'orientation diagnostic vers un déficit de facteur de la coagulation (voir **tableau 2**) (7,13). Parmi les plus typiques, on distingue : les hémarthroses qui constituent les conséquences hémorragiques les plus fréquentes des hémophiles sévères (70 à 80% des épisodes hémorragiques), ainsi que les saignements des tissus musculaires (10 à 20%). D'autres saignements majeurs touchant les tissus mous sont moins fréquents (5 à 10 %) (10,13,41).

Les hémarthroses sont des épanchements de sang dans les articulations et concernent particulièrement les articulations porteuses de poids telles que les articulations du genou, du coude, ou de la cheville (42, 47, 56). Lorsqu'elles sont répétitives, elles peuvent être à l'origine d'arthropathie hémophilique évolutive caractérisée par une atteinte inflammatoire et dégénérative (10,41).

Les hématomes des tissus sous-cutanés ou affectant les muscles peuvent être graves de par leur volume ou leur localisation, avec un risque fonctionnel ou vital (10). Par exemple : des hématomes intracrâniens (principale cause de décès chez les patients hémophiles), gastro-intestinaux, ou un hématome du plancher de la bouche (risque d'asphyxie) sont particulièrement préoccupants chez l'hémophile, car ils peuvent être mortels (41,43). D'autres hématomes entraînent des risques fonctionnels parfois irréversibles, particulièrement lorsque les saignements touchent les loges profondes, car ils peuvent entraîner la compression de nerfs ou d'artères. Par exemple, sont graves les hématomes du muscle psoas-iliaque, de la loge antérieure de l'avant-bras (risque de syndrome de Volkmann), ou un saignement rétro-orbitaire (risque de cécité) (10,41).

Il convient de noter l'importance des manifestations orales chez les patients hémophiles qui présentent des saignements gingivaux et muqueux spontanés, ou de cause iatrogène (post-extractionnelle). Chez les enfants, les ulcérations buccales et les ecchymoses impliquant les lèvres et la langue sont fréquentes. Sonis et Musselman ont rapporté une moyenne de 29,1 événements hémorragiques par an chez les hémophiles, dont 9% portaient sur des structures orales (frein labial 60%, langue 23%, muqueuse buccale 17%, gencive et palais 0,5%). L'hémarthrose des articulations temporo-mandibulaires est inhabituelle (40,44).

L'hémophilie présente la particularité que le phénotype hémorragique clinique de la maladie est généralement lié au taux d'activité résiduelle du facteur. Elle peut ainsi être classifiée, selon ce taux, en trois catégories : mineure, modérée, ou sévère (voir **tableau 4**) (7,30,45,46). Toutefois, en présence signes cliniques importants, la sévérité de la maladie peut être déterminée par les manifestations cliniques plutôt que par le niveau d'activité des facteurs dans le sang (10). Aussi, dans les niveaux de sévérité, il existe une expression phénotypique variable. Par exemple, environ 10% à 15% des patients atteints d'hémophilie A présentent un phénotype

moins sévère, éprouvent moins de saignements spontanés et consomment moins de facteurs, d'où l'intérêt d'un suivi et d'une prise en charge personnalisés (43).

		Hémophilie sévère	Hémophilie modérée	Hémophilie mineure
Activité résiduelle du facteur déficitaire VIII ou IX (exprimée en pourcentage, et en IU/dl)		Inférieur à 1 % Inférieur à 1IU/dl	Entre 1 et 5 % 1-5 IU/dl	Entre 5 et 35% 5-35 IU/dl
Manifestations cliniques	Localisations spécifiques : hémarthrose , et hématomes musculaire ou des tissus mous	Fréquentes (souvent spontanées)	Moins fréquentes (suite à un traumatisme)	Généralement absentes
	Hémorragies spontanées	Fréquentes	Moins fréquentes	Rares
	Hémorragies provoquées	Présence même en cas de traumatisme ou chirurgie infimes	Présence en cas de traumatisme ou chirurgie minimes	Présence en cas de traumatisme majeur ou d'une chirurgie

Tableau 4 : Classification de l'hémophilie selon la gravité (46, 47)

2.3.4. Diagnostic biologique

Le diagnostic positif de l'hémophilie, associé à la symptomatologie clinique, repose sur la mise en évidence au niveau biologique, pour les tests de 1^{ère} intention (13,30,47) :

- d'un allongement isolé du TCA sans anticoagulant circulant, bien que dans les formes légères le TCA peut être normal. Le TCA, qui permet l'exploration de la voie endogène et commune de la coagulation, doit être corrigé après addition de plasma témoin normal, sinon cela signifie qu'il existe un anticoagulant circulant.
- avec des tests de l'hémostase primaire strictement normaux : numérations plaquettaires, temps de saignement, et temps d'occlusion plaquettaire (TOP) normaux ;
- et un temps de Quick normal.

L'affirmation du diagnostic, la différenciation entre les deux types d'hémophilie et la détermination de la sévérité nécessitent le recours à des tests de 2^{nde} intention mettant en évidence (13,30,47,48) :

- un déficit isolé en FVIII en cas d'hémophilie A, ou de FIX en cas d'hémophilie B :
 - Le dosage de l'activité coagulante de FVIII (FVIII : C) et de FIX (FIX : C), réalisé le plus souvent par des techniques chromométriques, est systématiquement réalisé et suffit à établir le diagnostic positif. Les valeurs normales habituellement admises sont comprises entre 50 et 150UI/dL.
 - Un dosage antigénique de FVIII (FVIII : Ag) et de FIX (FIX : Ag) peut être réalisé et permet d'évaluer la nature qualitative ou quantitative de l'hémophilie. Contrairement à la maladie de von Willebrand où cette donnée est évaluée quasi-systématiquement, ce dosage n'est pas indispensable au diagnostic mais permet d'orienter l'analyse moléculaire et génétique. En effet, on distingue différents groupes de mutations génétiques en fonction du critère qualitatif ou quantitatif du déficit.
- En cas de déficit en FVIII, il convient de vérifier que le taux plasmatique de facteur von Willebrand est normal (VWF : Ag et VWF : Co doivent être supérieurs à 50 %), afin de faire le diagnostic différentiel avec une maladie de von Willebrand.

Le diagnostic d'hémophilie posé, il faut surveiller l'apparition d'anticorps anti-FVIII ou anti-FIX chez les hémophiles substitués. Cela peut se faire par (47) :

- La recherche d'un inhibiteur et la détermination de sa puissance, par une méthode de dosage du FVIIIc ou FIXc résiduel (la puissance de l'inhibiteur étant donnée en unités Bethesda).
- L'évaluation de la récupération et de la demi-vie du FVIII ou IX injecté. Cette dernière méthode donne une indication sur le plan thérapeutique et permet d'adapter au mieux la posologie et le rythme de substitution.

2.3.5. Etude génétique

Lorsqu'un diagnostic d'hémophilie est porté, le patient hémophile et sa famille sont en droit de bénéficier d'un conseil génétique, généralement donné par un médecin, pour les informer sur leur risque personnel ou celui de leur descendance vis-à-vis de la pathologie génétique (49).

Une étude familiale systématique doit être conduite et un arbre généalogique établi pour dépister les autres hémophiles, et surtout les conductrices (47). Le diagnostic prénatal est également un motif dominant de consultation de génétique (49).

Le diagnostic de conductrices peut être parfois très simple à écarter ou à objectiver (par exemple avec les conductrices obligatoires déterminées à l'aide de l'arbre généalogique). Actuellement, lorsque le diagnostic s'avère compliqué, c'est-à-dire dans le cas des conductrices potentielles, il faut avoir recours à l'analyse moléculaire des gènes pour trancher (47,49).

Deux approches différentes de l'évaluation génétique sont maintenant utilisées (43,49) :

- L'analyse des mutations, par une technique directe de préférence, ou indirecte. Celle-ci nécessite de posséder un dossier complet sur la pathologie, notamment sa sévérité ou le gène atteint si possible, car ces informations conditionnent les recherches.
- Le suivi du chromosome défectif dans la famille (analyse de liaison), moins précis, lorsque la mutation est inconnue.

2.3.6. Risque d'inhibiteur

Les patients atteints d'hémophilie, en particulier les patients atteints de maladie grave, présentent une forte variabilité dans leur phénotype hémorragique et leur réponse au traitement (39). Certains hémophiles peuvent développer des inhibiteurs, c'est-à-dire des anticorps dirigés contre le facteur thérapeutique FVIII ou FIX injecté (41).

En effet, environ 15 à 30% des patients atteints d'hémophilie A sévère et 3 à 5% des patients atteints d'hémophilie B développent, après un nombre variable d'injections de concentrés antihémophiliques, un inhibiteur (23). Ces inhibiteurs rendent moins efficaces ou inefficaces les thérapies de remplacement, limitent l'accès des patients à un niveau de soins sûrs et efficaces, et les prédisposent à un risque accru de morbidité et de mortalité (50,51). Ils doivent être suspectés devant l'inefficacité clinique des injections, ou au niveau pharmacocinétique en cas de taux de récupération anormal (c'est-à-dire le taux de facteur remis en circulation après injection), et/ou de demi vie anormale du facteur injecté (30).

L'introduction de nouveaux traitements, tels que les concentrés de complexes prothrombique activé (APCC) ou le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) (*voir partie 2.4.2.3.2. Traitement spécifique à l'hémophilie*), a considérablement amélioré la prise en charge du saignement aigu chez les patients inhibiteurs. Cependant, le risque d'apparition d'inhibiteur reste grave et met en exergue l'importance d'évaluer la balance bénéfique/risque et de ne pas « surtraiter » lors du choix des protocoles de traitement substitutif factoriel, notamment lors d'intervention en chirurgie orale (50).

2.4. Traitements de la maladie de von Willebrand et de l'hémophilie

2.4.1. Suivi médical, règles hygiéno-diététiques et mode de vie

Dès le diagnostic établi, les patients atteints d'hémophilie ou de maladie de von Willebrand, même s'ils présentent des symptômes hémorragiques mineurs, doivent être connus et suivis régulièrement dans un centre de traitement spécialisé pour les troubles de la coagulation. Il peut s'agir d'un centre de traitement de l'hémophilie (CTH ou CRTH), ou d'une consultation d'hémostase spécialisée dans les CHU (33).

Les objectifs de ce suivi régulier sont la création d'un dossier exhaustif contenant l'histoire de la maladie, ses évolutions diagnostic et thérapeutique. La mise en place de traitements prophylactiques ou à la demande, en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale, est ainsi plus adaptée et facilitée (33).

Le patient doit avoir à sa disposition une carte mentionnant notamment le type, la sévérité de la maladie, la présence ou non d'inhibiteurs, le type de médicament prescrit, la posologie initiale en cas de saignement, ainsi que les coordonnées du médecin ou centre de soins traitant. Cette carte permet au malade d'assurer la transmission d'informations primordiales lors d'une consultation chez son chirurgien-dentiste, par exemple (13,31,52).

Des règles hygiéno-diététiques et concernant le mode de vie sont établies avec le patient afin de le sensibiliser. Il s'agit d'éviter les gestes l'exposant à un risque hémorragique supplémentaire. Par exemple, sont à éviter ou proscrire : les gestes médicaux vulnérants (injections • intramusculaires), • les • médicaments modifiant l'hémostase (aspirine et autres médicaments antiplaquettaires), les • situations • à • risques • (sports et activités violentes). Lorsqu'un geste à risque est nécessaire, par exemple dans le cas des soins médico-chirurgicaux prescrits, le patient doit être conscient de l'importance de prévenir le chirurgien de son état. Il convient d'établir en amont de l'intervention, une prise en charge spécifique en concertation avec le CRTH (13,31).

2.4.2. Traitements disponibles

2.4.2.1. Généralités

Les traitements des patients atteints d'hémophilie et de la maladie de von Willebrand interviennent dans trois grands contextes (23,28,52) :

- dans le cadre du traitement d'une complication hémorragique (spontanée ou faisant suite à un traumatisme ou une chirurgie) ;
- dans le cadre d'un protocole mis en œuvre en prévision d'une intervention chirurgicale, afin d'éviter toute complication hémorragique ;
- et lors d'un traitement de substitution prophylactique continue, chez les patients présentant une pathologie sévère avec des symptômes hémorragiques spontanés (par exemple les patients à risque d'hémarthroses...). La prophylaxie continue se définit comme l'intention de traiter pendant 52 semaines par an et de recevoir, au minimum, une fréquence définie d'injections par le CRTH et ce, sous surveillance. Les injections varient généralement de 1 à 3 par semaine.

Les équipes médicales disposent, afin de prévenir ou traiter ces complications hémorragiques, des outils thérapeutiques suivants (23,53,54) :

- moyens d'hémostase locale utilisés seuls, ou associés au traitement spécifique.
- traitements spécifiques destinés à corriger les anomalies de l'hémostase concernées, au niveau systémique. L'objectif de ces traitements repose, en effet, sur la normalisation des taux de facteur von Willebrand et/ou de facteur VIII et facteur IX.

Concernant les moyens hémostatiques locaux, on distingue les hémostatiques chirurgicaux sans action spécifique sur la cascade d'événements survenant au cours de l'hémostase : compression locale, sutures, utilisation de techniques énergétiques (électrochirurgie, ultrasons, L.A.S.E.R, radiofréquence) ; et les hémostatiques ayant une action spécifique : colle biologique, antifibrinolytiques (23,53,54).

Pour les traitements spécifiques, deux types de médicaments peuvent être utilisés (28) :

- la desmopressine (1-déamino-8-D-arginine vasopressine ou dDAVP),

- ou des traitements substitutifs en facteur von Willebrand humain, ou en facteur VIII, ou IX, sous forme de concentrés plasmatiques d'origine humaine viralemment inactivés et hautement purifiés, ou de facteurs recombinants.

Lors d'une intervention en chirurgie buccale, à l'aide de l'arsenal thérapeutique dont ils disposent, le CRTH et le chirurgien-oral doivent mettre en œuvre un protocole de prise en charge personnalisée afin de contrôler le risque hémorragique.

2.4.2.2. Moyens d'hémostase locale en chirurgie orale

2.4.2.2.1. Objectifs

L'objectif des techniques d'hémostase locale est de remplacer le caillot sanguin, ou de le renforcer. Au niveau buccal, la technique d'hémostase locale idéale doit donc présenter les caractéristiques suivantes : créer un pansement provisoire étanche, biocompatible et résorbable, ne favorisant pas l'inflammation ou l'infection, résistant à l'action fibrinolytique de la salive et à l'épreuve de l'activité microbiologique de la flore buccale, ainsi qu'aux microtraumatismes provoqués par la fonction (mastication, déglutition, phonation) (23,53,54).

2.4.2.2.2. Sans action spécifique sur la cascade de réactions de l'hémostase

2.4.2.2.2.1. Compression locale

De manière générale, la compression locale est l'un des premiers gestes à réaliser en cas de saignements (55). En chirurgie bucco-dentaire, de nombreuses études ont permis de décrire différentes techniques permettant d'obtenir et de maintenir une compression locale (53). Il s'agit pour les plus utilisées en chirurgie bucco-dentaire (37,53,55) :

- des gouttières de compression
- des pansements intra-alvéolaires compressifs à base de collagène, de gélatine, ou d'oxycellulose.

La gouttière de compression constitue l'une des techniques les plus anciennes. Il s'agit de mettre en place après l'intervention une gouttière, afin d'exercer une pression sur la plaie pendant quelques jours. Ces gouttières ont l'avantage de protéger le caillot, mais leur efficacité reste limitée, car il persiste souvent une suffusion hémorragique pouvant bloquer partiellement le processus de cicatrisation de la paroi vasculaire (53). Afin d'augmenter leur efficacité, les gouttières peuvent être utilisées en association avec d'autres techniques (colles biologiques...). De même, la mise en place d'une prothèse provisoire immédiate post-extractionnelle en résine peut être une alternative permettant d'effectuer à la fois une action de compression hémostatique et le remplacement esthétique et fonctionnel dentaire (55).

Plus récentes, les techniques de compression par pansement intra-alvéolaire consistent quant à elles, à mettre en place dans l'alvéole un agent hémostatique résorbable, et à le maintenir par des sutures (voir *tableau 5*) (54). Il existe d'après Magro-Ernica et Col (2003), une classification des différents produits en fonction de leur efficacité ; il classe du plus efficace au moins efficace : les produits hémostatiques à base de collagène, puis à base de gélatine, et enfin l'oxycellulose ou la cellulose oxydée régénérée (55,56).

<i>Composition et origine</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Forme et présentation</i>	<i>Mécanisme d'action</i>
Collagène d'origine bovine	Pangen ® Collagen Z ® Bleed-X ® Antema ® Curacoll ® Biocollagen ®	Compresse Eponge Poudre	Compression locale Stimulation de l'adhésion plaquettaire
Gélatine d'origine porcine	Gelfoam ® Gelita ® Curaspon ®	Eponge	Mode d'action pas totalement élucidé : Action probablement plus mécanique que physiologique
Cellulose oxydée régénérée d'origine végétale	Surgicel ® Curacel ® Tabotamp ®	Gaze	Compression locale

Tableau 5 : Hémostatiques locaux résorbables utilisés en chirurgie orale dans les techniques de compression intra-alvéolaire (tableau non exhaustif) (53, 54)

Ces agents sont des dispositifs médicaux stériles (DMS). Ils agissent essentiellement par absorption du sang et par compression. Au contact du sang, ils augmentent de volume, forment un bouchon gélatineux (collagène, gélatine) ou une masse brune (oxycellulose) qui comble la plaie et s'oppose mécaniquement à l'écoulement du sang. Ils sont donc particulièrement efficaces en cas de tamponnement intra-alvéolaire (57,58).

2.4.2.2.2. Sutures

Les sutures sont un procédé mécanique d'hémostase qui date d'il y a plus de 4 000 ans. L'objectif est de rapprocher les berges d'une plaie, afin d'obtenir une bonne hémostase, le temps de la cicatrisation des tissus. Elles sont systématiquement utilisées lors d'une chirurgie buccale chez des patients atteints de pathologie de l'hémostase. Elles peuvent être résorbables ou non, et sont déposées par le chirurgien entre 7 et 10 jours suivant l'intervention (12,41).

2.4.2.2.3. Colle cyanoacrylate

L'utilisation de colle cyanoacrylate d'origine synthétique (par exemple HISTOACRYL®) constitue également un procédé mécanique d'hémostase. L'objectif est de provoquer l'étanchéité vis-à-vis des fuites ou de maintenir en place les hémostatiques chirurgicaux en cas de plaie gingivale en l'absence de sutures (58).

2.4.2.2.3. Avec action spécifique sur la cascade de réactions de l'hémostase

2.4.2.2.3.1. Colle biologique

Les colles biologiques, également appelées « colles de fibrine », sont obtenues par fractionnement du plasma humain et ont ainsi le statut particulier de médicament dérivé du sang (MDS). En France, ces médicaments sont réservés à l'usage hospitalier, et compte-tenu du risque de transmission d'agents infectieux conventionnels ou non, ils obéissent au décret n°95-566 impliquant la conservation de leurs données de traçabilité pendant 40 ans (57).

Les colles de fibrine contiennent des protéines coagulables d'origine humaine (thrombine, fibrinogène, facteur XIII, fibronectine) et de l'aprotinine d'origine bovine. Ces premières agissent sur l'hémostase en reproduisant l'étape de génération de fibrine (voir *partie 2.1.4 : Hémostase secondaire*), tandis que l'aprotinine inhibe la dégradation protéolytique de la fibrine. Ce mélange, mis au contact de la brèche vasculaire, consolide ainsi le caillot physiologique et lui rend son efficacité (57).

On distingue les colles naturelles (autologues ou homologues nécessitant un prélèvement juste avant l'intervention, ainsi qu'une préparation) et les colles commerciales (prêtes à l'emploi, fabriquées à partir du plasma de donneurs). L'utilisation des colles dites naturelles est peu courante compte-tenu du protocole complexe que leur préparation nécessite. Actuellement, seules les colles commerciales sont utilisées en chirurgie orale (les plus communes étant les formes commerciales TISSUCOL KIT® et le BLERIPLAST®) (53,57).

Elles sont utilisées sous forme de gel liquide et mises en place à l'aide d'un applicateur. Initialement, il était conseillé de remplir toute l'alvéole, lors d'une extraction dentaire, avec de la colle de fibrine ; cependant des retards de cicatrisation ont été observés avec la résorption en 2 à 3 semaines du caillot comportant de la colle de fibrine. En réalité, pour obtenir une hémostase fiable, il suffit d'en apporter une petite quantité dans le sang remplissant l'alvéole, pour obtenir un caillot stable et résistant. En procédant ainsi, la résorption du caillot se fait dans le délai habituel et il n'y a pas de retard de cicatrisation (57).

Les colles de fibrine, naturelles ou commerciales, peuvent engendrer des effets indésirables. Quelques cas d'allergie à la thrombine et à l'aprotinine bovine ont été rapportés particulièrement en cas de réadministration, ainsi que des coagulopathies secondaires au développement d'inhibiteurs de la thrombine. Avec les colles commercialisées, il n'y a plus eu de cas de transmission des virus de l'hépatite virale et du VIH mais quelques cas de transmission d'infection à parvovirus B19 ont été rapportés. Après la publication de ces cas, la plupart des fabricants ont mis en place des tests pour détecter les parvovirus. Aucun cas de transmission du prion n'a été rapporté, même pendant l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (57).

Ces colles permettent de réaliser une hémostase locale fiable en chirurgie orale et de réduire le recours à un traitement substitutif (57).

2.4.2.2.3.2. Anti-fibrinolytiques : acide tranexamique

La thérapie antifibrinolytique peut être utilisée en post-opératoire pour protéger le caillot sanguin formé et retarder sa résorption. L'acide tranexamique est l'agent le plus fréquemment utilisé. Une autre substance, l'acide epsilon-aminocaproïque (également dérivé synthétique de l'acide aminé lysine) peut également être utilisée (11,45).

La muqueuse buccale est riche en activateurs du plasminogène, et la salive a une activité fibrinolytique significative (45). L'acide tranexamique, qui agit en inhibant de manière compétitive l'activation du plasminogène en plasmine, empêche ainsi la lyse du caillot et diminue le risque de saignement (voir *partie 2.1.5. Fibrinolyse*). Il se révèle fortement utile après une chirurgie orale (37).

L'acide tranexamique existe sous forme de comprimés, d'ampoules buvables ou injectables par voie intra-veineuse (IV) (voir *tableau 6*) (59). Cependant, plusieurs études dans la littérature ont permis d'objectiver une efficacité supérieure des ampoules buvables quant aux plaies buccales. Par exemple, la distribution de l'acide tranexamique dans le plasma et la salive en fonction d'une prise de comprimé orale, ou d'un rinçage buccal, a été comparée dans l'étude de Sindet-Paedersen, sur 30 patients sains volontaires (60). Cette étude a permis de conclure que la fibrinolyse dans la bouche ne pouvait être efficacement inhibée qu'en utilisant les rinçages buccaux. En effet, ce résultat s'explique par le fait que les taux plasmatiques obtenus dans les deux modes d'administration étaient faibles, et que le niveau salivaire d'acide tranexamique était inexistant pour les comprimés oraux, tandis que pour les rinçages buccaux, les taux salivaires d'acide tranexamique ont culminé après 30 minutes et sont demeurés thérapeutiques pendant au moins deux heures (41,60).

<i>Spécialités</i>	<i>Dosage</i>	<i>Formulation</i>
<i>Spotof</i> ® <i>Exacyl</i> ®	1g/10mL	Solution ampoule buvable (boîte de 5 ampoules de 10mL)

Tableau 6 : Spécialités d'acide tranexamique sous forme d'ampoules buvables (81)

L'acide tranexamique est souvent utilisé comme adjuvant à une thérapeutique systémique spécifique qui corrige le facteur de coagulation ou l'anomalie plaquettaire. Il a été montré que

son utilisation réduisait à la fois le risque de saignement retardé et la quantité de thérapeutique de remplacement du facteur de coagulation (45,61).

La posologie est de 2 à 4 g par 24 heures chez l'adulte en 2 à 3 prises, et chez l'enfant de 20mg/kg/24 heures. Plusieurs auteurs recommandent de commencer un bain de bouche avec de l'acide tranexamique juste avant l'intervention dentaire pour augmenter les niveaux salivaires et de poursuivre des rinçages répétés 3 fois par jour généralement, pendant 6 à 10 jours (41,45). Pour les adultes, le bain de bouche doit être très doucement secoué à l'intérieur de la bouche pendant 2-3 minutes, puis expulsé délicatement ou avalé. Pour les enfants, l'utilisation du bain de bouche à l'acide tranexamique pose des problèmes pratiques, car la dose recommandée peut être dépassée si le rince-bouche est avalé (41).

En cas de saignement, le praticien peut imbiber une compresse de solution buvable d'acide tranexamique et effectuer un mouvement de compression sur la plaie (59).

2.4.2.3. Traitements spécifiques

2.4.2.3.1. Traitements spécifiques de la maladie de von Willebrand

La plupart des patients atteints de la maladie de von Willebrand (le plus souvent de type 1), ne nécessitent pas d'être traités en dehors des risques hémorragiques connus. Lors d'une intervention chirurgico-buccale, ces traitements prennent toute leur utilité (33).

L'objectif du traitement spécifique est d'augmenter les taux de facteur von Willebrand et/ou facteur VIII. Ceci peut être réalisé (28) :

- soit en augmentant les taux de facteurs endogènes avec l'utilisation de la desmopressine, médicament de synthèse (1-deamino-8-d-arginine ou DDAVP) (voir *tableau 7*),
- soit en perfusant des facteurs de coagulation exogènes sous la forme de concentré de facteur von Willebrand purifié, associé ou non au facteur VIII. Ce traitement substitutif fait intervenir des médicaments dérivés du sang, puisqu'il s'agit de VWF humain, et de facteur VIII humain. Toutefois, un VWF recombinant a

récemment été développé, ce dernier présentant l'avantage d'une plus grande sécurité virale (voir **tableau 7**).

Le choix du traitement et de sa posologie dépend de la forme de maladie de von Willebrand, de la réponse au test à la desmopressine et du risque hémorragique ou de la nature du saignement (5).

<i>Thérapeutique</i>	<i>Spécialités</i>	<i>Voie d'administration</i>
Desmopressine (1-deamino-8-d-arginine ou DDAVP)	Minirin®	<i>Injection intraveineuse (ou sous-cutanée)</i>
	Octim® spray	<i>Spray intra-nasal</i>
Facteur von Willebrand	Wilfactin® (concentré de facteur von Willebrand humain)	<i>Injection intraveineuse</i>
Facteur von Willebrand- Facteur VIII	Wilstart ® (concentré de facteur von Willebrand humain et facteur VIII humain)	<i>Injection intraveineuse</i>

Tableau 7 : Les thérapeutiques et spécialités du traitement de la maladie de von Willebrand (29, 31)

La desmopressine est le traitement utilisé en première intention chez la plupart des patients atteints de maladie de von Willebrand de type 1 léger à modéré, et certains type 2A, que ce soit pour traiter les épisodes de saignement ou pour les prévenir lors de situations à risque. Il s'agit de la copie synthétique d'une hormone normalement produite par l'organisme (vasopressine arginine). Le but de ce traitement est d'aller puiser le facteur von Willebrand stocké au niveau des cellules endothéliales, pour le libérer dans le sang circulant, ce qui permet une correction transitoire (quelques heures) du taux de VWF, mais également de FVIII. La desmopressine s'administre par voie intraveineuse à l'hôpital, (voire sous-cutanée) ou par inhalation intranasale (voir **tableau 7**) (30,33).

Tous les patients ne sont pas répondeurs à la desmopressine. Un « test thérapeutique » préalable à la mise en place du traitement doit être réalisé afin de déterminer l'ampleur et la durée de la

réponse. Ce test consiste en l'administration de desmopressine (perfusion lente de Minirin ®), puis en des prélèvements sanguins dans les heures qui suivent pour réaliser des dosages du facteur von Willebrand et du facteur VIII. Chez les bons répondeurs, le taux de facteur von Willebrand augmente très rapidement, de 3 à 6 fois la dose initiale en 30 min à 2h. Le test est positif dès lors du doublement de la valeur de base. Le FVIII : C augmente également, et le temps de saignement se corrige (13,30,33). En revanche, ce traitement peut induire une tachycardie réactionnelle et doit être conduit avec prudence chez les patients âgés ou présentant des antécédents coronariens (30).

L'administration de desmopressine peut être répétée 12 à 24 h après la première injection, le temps de permettre aux réserves de se reconstituer, mais l'efficacité diminue déjà de 30% lors de la deuxième injection (62). L'effet s'épuise au bout de trois injections en général (tachyphylaxie). Aussi, la desmopressine est un antidiurétique et favorise la rétention liquidienne. Une restriction hydrique sur 24h (750 mL chez l'adulte, et 20mL/kg/24h chez l'enfant) est essentielle pour prévenir la survenue d'hyponatrémie(13).

Lorsque la desmopressine est contre-indiquée, inefficace ou insuffisante (les MW de type 1 sévère, la plupart des MW de type 2 et tous les malades atteints du type 3), ou en cas d'hémorragie majeure ou de chirurgie importante chez tous les patients, on met en place un traitement substitutif (33). Deux types de concentrés peuvent être utilisés : le facteur von Willebrand humain seul, ou associé à du FVIII humain (voir *tableau 7*) (30). Leur injection doit également être répétée tant que persiste le risque hémorragique, car leur durée d'action est elle aussi limitée à quelques heures (33).

Ces traitements spécifiques sont toujours accompagnés de mesure d'hémostase locales (28).

2.4.2.3.2. Traitements spécifiques de l'hémophilie

Les médicaments disponibles afin de normaliser les taux de facteurs déficients pour l'hémophilie sont (33) :

- la desmopressine, utilisée dans les formes mineures ou modérées de l'hémophilie A, qui permet d'éviter l'administration de concentrés de facteurs.

- et le traitement substitutif reposant sur l'injection de concentrés de facteurs VIII ou IX selon les hémophilies A et B respectives. Ces derniers peuvent être soit des facteurs plasmatiques d'origine humaine inactivés et purifiés, soit des facteurs produits par recombinaison génétique (voir *tableau 8*).

<i>Type d'hémophilie</i>	<i>Thérapeutique</i>	<i>Spécialités</i>	<i>Voie d'administration</i>
Hémophilie A en l'absence d'inhibiteur	Desmopressine	Minirin® Octim® spray	<i>Injection IV</i> <i>Spray intra-nasal</i>
	Facteur VIII	<i>Dérivés plasmatiques d'origine humaine :</i> Factane ® Octanate ®	<i>Injection IV</i>
		<i>Facteurs recombinants :</i> Advate® Refacto® Helixate NexGen® ou Kogenate Bayer® Novoeight® Nuwiq® Kovaltry® <i>A demi-vie prolongée :</i> Elocta®	
Hémophilie B en l'absence d'inhibiteur	Facteur IX	<i>Dérivés plasmatiques d'origine humaine :</i> Betafact® Mononine® Octafix®	
		<i>Facteurs recombinants :</i> Benefix® Rixubis ®	
Hémophilies compliquées par la présence d'un inhibiteur	Complexe prothrombique activé	<i>Dérivés plasmatiques d'origine humaine :</i> Feiba®	<i>Injection IV</i>
	FVIIa recombinant	<i>Facteurs recombinants :</i> Novoseven®	

Tableau 8 : Les thérapeutiques et spécialités du traitement des hémophilies A et B (31)

Dans les formes mineures d'hémophilie A, l'administration de desmopressine (DDAVP) permet souvent de corriger de façon transitoire le déficit en FVIII en stabilisant son activité, via la libération de VWF (13). Elle peut faire augmenter le taux de FVIII de trois à six fois les taux de base (52). La desmopressine n'est pas utile dans les cas d'hémophilie sévère, car il n'existe que peu ou pas de facteur VIII (35). Aussi, son indication reste limitée à des saignements mineurs ou à des interventions chirurgicales associées à un risque de saignement relativement faible (13).

Comme pour la maladie de von Willebrand, il convient de vérifier que le patient hémophile A mineur est bon-répondeur à la desmopressine à l'aide d'un test thérapeutique préalable (voir *partie 2.4.2.3.1. Traitement spécifique à la maladie de von Willebrand*). Si le patient n'est pas bon répondeur à la desmopressine, des transfusions de facteur VIII seront utilisées (13).

Pour les patients atteints d'hémophilie A et B modérées et sévères, ou non répondeurs à la desmopressine, le traitement de substitution par facteur de coagulation est la principale forme de traitement (41). Il repose sur l'injection de concentrés de FVIII ou de FIX d'origine plasmatique ou recombinante ; de nombreuses spécialités sont disponibles (voir *tableau 8*). Le rythme des injections et la posologie dépendent de l'indication (saignement, chirurgie ou prophylaxie), du poids corporel et de la demi-vie du facteur injecté (entre 8 et 12 heures pour le FVIII, et entre 18 et 24h pour le FIX) (13).

Dans certains cas, l'hémophile peut s'immuniser contre le facteur perfusé et développer des inhibiteurs, dont l'apparition constitue une complication grave car elle rend le traitement substitutif inefficace ou moins efficace (5,23,30). En cas d'épisode de saignement aigu, ou en prévention d'une intervention chirurgico-buccale, les patients présentant des inhibiteurs des facteurs VIII ou IX peuvent être traités (30,63) :

- soit par un court-circuit de l'inhibiteur et de la voie endogène. Il s'agit d'injecter au patient du complexe prothrombotique activé d'origine plasmatique, ou du facteur VII activé d'origine recombinante (voir *tableau 8*).
- soit en augmentant le taux de FVIII ou FIX. Chez l'hémophile répondeur dont le titre d'inhibiteur est inférieur à 5 Unités Bethesda, il s'agirait d'injecter une dose saturant l'anticorps, additionnée de la dose hémostatique théorique ; cependant, cette méthode est particulièrement discutée devant les risques anaphylactiques et néphrologiques.

Au long terme, la thérapeutique idéale serait d'éliminer les inhibiteurs (à l'aide d'immunosuppresseur tels que l'azathioprine ou le cyclophosphamide dont les efficacités restent encore théoriques), ou d'induire une tolérance immune par exposition répétée au facteur antihémophilique (63).

CHAPITRE II : Matériel et méthode

1. Plan expérimental

Afin de répondre aux objectifs, une étude observationnelle descriptive rétrospective a été réalisée.

2. Les participants : critères d'inclusion, d'exclusion, période et lieu d'inclusion

Il s'agissait d'inclure de façon rétrospective, les patients atteints de la maladie de von Willebrand et d'hémophilie A et B, ayant subi un acte chirurgical buccal mineur ou un acte bucco-dentaire invasif, entre juin 2014 et février 2017, dans le Pôle Odontologique du CHU de Bordeaux, et ayant été pris en charge conjointement avec le CRTH de Bordeaux.

Les patients atteints des autres pathologies de l'hémostase constitutionnelles (déficits rares en facteurs de la coagulation ou thrombopathies), ou de pathologies de l'hémostase acquises ont été exclus. Les patients dont le protocole complet de prise en charge n'a pu être vérifié dans le dossier ont également été retirés.

3. Types d'intervention et protocoles évalués rétrospectivement

3.1. Types d'intervention

Les interventions évaluées comportaient des actes bucco-dentaires invasifs, plus précisément des détartrages, ainsi que des chirurgies buccales mineures diverses. Les actes de chirurgie buccale étaient de plusieurs types : avulsion d'une dent permanente sur arcade sans alvéolectomie, avec alvéolectomie, ou avec séparation des racines ; avulsion d'une troisième molaire sur arcade, ou retenue ou à l'état de germe ; avulsion d'une dent lactéale sur arcade ; pose d'implant dentaire ; ou gingivectomie. Plusieurs actes étaient souvent réalisés au cours d'une même séance. Ces actes étaient réalisés sous anesthésie locale ou sous anesthésie générale.

Les actes pouvaient être classés, selon le risque hémorragique, en fonction du type d'anesthésie et de facteurs de risque locaux : type, emplacement, étendue de l'intervention, état local des tissus (infectés, ou inflammatoire), et accessibilité pour le contrôle local de l'hémostase (*voir tableau 10*) (45). Cependant, ces données étaient systématiquement corrélées avec les facteurs

relatifs au patient, tels que le type et la sévérité de la pathologie, afin d'évaluer au mieux le risque hémorragique relatif à l'intervention, et la gestion hémostatique à effectuer.

Actes sans risque ou à faible risque hémorragique	Actes à risque hémorragique modéré	Actes à haut risque hémorragique
<ul style="list-style-type: none"> - Soins conservateurs - Soins prothétiques supragingivaux - Détartrage - Anesthésies para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale 	<ul style="list-style-type: none"> - Avulsions en secteur localisé - Avulsions multiples dans un même quadrant - Implant unitaire - Dégagement implant(s) (pilier cicatrisation) - Surfaçage - Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin) - Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésions<3cm) - Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée ou incluse 	<ul style="list-style-type: none"> - Avulsions de plus de trois dents - Avulsions dans différents quadrants - Avulsions de dents temporaires - Avulsions de dents au parodonte amoindri - Avulsions en zone inflammatoire - Avulsions de dent(s) incluse(s) - Implants multiples dans plusieurs quadrants - Elevation du sinus (voie crestale ou latérale) - Greffe osseuse (d'apposition, régénération osseuse guidée) - Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésions>3cm) - Anesthésie loco-régionale du nerf alvéolaire inférieur (à éviter si possible) - Anesthésie générale

Tableau 10 : Stratification du risque hémorragique en fonction de l'acte uniquement (classification non spécifique aux pathologies étudiées dans notre étude) (30,64)

3.2. Protocoles

Les protocoles qui ont été évalués dans cette étude, ont été établis pour chaque patient individuellement par le CRTH de Bordeaux, en concertation avec le chirurgien-oral opérant, et

consignés par écrit. Plusieurs facteurs décisionnels étaient pris en compte afin d'établir ces protocoles : les caractéristiques du patient (âge, poids) et de la maladie (type, sévérité, réponse antérieure aux traitements hémostatiques), le type d'intervention subie (à faible, modéré ou haut risque hémorragique), les caractéristiques pharmacocinétique du traitement substitutif (récupération, demi-vie) ou du traitement adjuvant proposé, ainsi que les possibilités d'injection du traitement au domicile (auto-injection, recours à une IDE), et la distance de son domicile par rapport au centre où sont fournis les soins dentaires.

Les séances d'intervention étaient toutes réalisées en début de semaine, les lundis ou mardis, afin de permettre un suivi efficace en cas d'apparition d'une complication hémorragique. De plus, les patients étaient sensibilisés à la disponibilité 24h sur 24 des médecins du CRTH sur astreinte téléphonique, en cas de doute sur une complication hémorragique.

3.2.1. Moyens locaux

Les moyens locaux ont été utilisés seuls ou associés aux protocoles systémiques en fonction des facteurs décisionnels décrits précédemment (*partie 2.2.1. Protocoles*).

Dans le cadre des anesthésies locales, il s'agissait d'injection para-apicale avec vasoconstricteur. Les anesthésies loco-régionales ont été évitées (telles que l'anesthésie tronculaire à l'épine de Spix, en raison du risque d'hématome musculaire ou dans l'espace rétromolaire pouvant obstruer les voies aériennes).

En peropératoire, le geste était le moins invasif et traumatique possible pour réduire au maximum les saignements intra-opératoires et post-opératoires. Concernant les avulsions, celles-ci étaient suivies d'un curetage alvéolaire appliqué retirant tout le tissu de granulation, associé au comblement de l'alvéole avec un pansement intra-alvéolaire (le plus souvent, du collagène d'origine bovine Pangen®).

Pour l'ensemble des interventions avulsions dentaires, gingivectomie ou pose d'implant, la mise en place de colle biologique était fréquemment réalisée, ainsi que la fermeture systématique par une suture.

3.2.2. Moyens systémiques

Les moyens systémiques ont été utilisés en prenant en compte les lignes directives établies par certains groupes d'experts pour les interventions chirurgicales mineures chez les hémophiles concernant (voir *annexe 6*) :

- les taux de facteurs plasmatiques nécessaires pour atteindre le seuil hémostatique voulu,
- la durée de thérapie de remplacement du traitement substitutif et du traitement adjuvant.

Ces recommandations ont pu être extrapolées pour la prise en charge des patients atteints de la maladie de von Willebrand (52).

Il s'agissait d'atteindre des taux pré-opératoire entre 50 et 80 %, et post-opératoire de 30 à 80% pendant 1 à 5 jours. Il est admis (malgré une variabilité intrer-individuelle du taux de récupération) que :

- une unité de facteur VIII, augmente le taux de facteur VIII plasmatique de 2%,
- une unité de facteur IX augmente le taux de facteur IX plasmatique de 1%.
- et une unité de facteur von Willebrand augmente le taux plasmatique de 2%.

Les dosages étaient calculés, en fonction du poids, en prenant en compte ces effets pharmacocinétiques (30).

Dans les suites d'une complication hémorragique chez un patient hospitalisé, un contrôle des taux de facteurs résiduels pouvait être réalisé afin de s'assurer que le traitement substitutif atteignait les taux désirés. Celui-ci était effectué par le biais d'un prélèvement sanguin réalisé immédiatement avant une nouvelle administration de produit.

La desmopressine, indiquée dans les cas d'hémophilies A mineures, de maladie de von Willebrand de type 1 non sévère et dans certains cas de von Willebrand de type 2, a été distribuée sous forme de Minirin® ou d'OCTIM® spray, selon les protocoles décrits dans le *tableau 9* ci-après.

Chez les patients atteints de maladie de von Willebrand non répondeurs à la desmopressine ou qui présentait une contre-indication à son utilisation, du concentré de facteur von Willebrand a été utilisé sous forme de Wilfactin®. La posologie utilisée comportait une injection IV directe lente pré-opératoire de 30 à 50 U/kg à H-1. Certains patients recevaient une répétition de ces injections toutes les 12 H, de 1 à 4 fois, à la posologie de 25 à 50 U/kg.

		Posologie de la desmopressine pour les actes de chirurgie buccale mineure	Précautions hygiéno-diététiques associées
Pré-opératoire	H-1 avant l'intervention	<p>Injection de MINIRIN® 0,3 µg/kg, en intraveineuse lente de 15 à 30 minutes dans 50 à 100 mL de sérum physiologique chez un patient en décubitus dorsal (pic plasmatique situé entre 30 min et 1 h après le début de l'injection).</p> <p>Ou pulvérisation d'OCTIM® spray :</p> <ul style="list-style-type: none"> - si le patient a un poids supérieur à 50 kg, 1 pulvérisation par narine soit 300 µg, - si le patient a un poids inférieur à 50 kg, 1 pulvérisation dans une narine soit 150 µg (pic plasmatique situé 1 h après). 	<p>Restriction hydrique de 750mL par jour chez l'adulte comprenant les apports veineux et oraux.</p> <p>Restriction hydrique de 20mL/kg/24h pour un enfant.</p>
Post-opératoire	<p>Suivies à H12, H24, voire à H36 et H48 selon les mêmes dosages d'injections de MINIRIN® ou de pulvérisation(s) d'Octim® spray. Dans certains cas, le MINIRIN® a été utilisé à H-1, tandis que les bolus suivants ont été administrés par spray intra nasal Octim® en raison de sa mise en œuvre plus simple.</p>		

Tableau 9 : Posologies de la desmopressine utilisée au CHU de Bordeaux en chirurgie buccale, chez les hémophiles mineurs A et les patients atteints de la maladie de von Willebrand répondeurs.

Les patients atteints d'hémophilie A majeure ou non répondeurs à la desmopressine ont été traités dans cette étude par du concentré en facteur VIII, dont la demi-vie est de 8 à 12h en l'absence d'inhibiteur, d'origine plasmatique (exemple Factane®) ou en facteur recombinant (exemple Advate®) (65).

La posologie du concentré de FVIII utilisé comportait une injection IV directe lente pré-opératoire entre 30 et 50 U/kg à H-1. Les injections pouvaient être répétées en post-opératoire, toutes les 12 h de 1 à 4 fois, au dosage de 30 U/kg.

Les patients atteints d'hémophilie B ont été traités dans cette étude par du concentré en facteur IX, dont la demi-vie est d'environ 18h à 24h, d'origine plasmatique (exemple Betafact[®]) ou en facteur recombinant (exemple Benefix[®]).

La posologie du concentré de FIX utilisé comportait une injection IV directe lente pré-opératoire entre 50 et 70 U/kg à H-1. Les injections pouvaient être répétées en post-opératoire, toutes les 12 h de 1 à 4 fois, avec un dosage entre 30 et 50 U/kg.

3.2.3. Règles hygiéno-diététiques associées et analgésie

Le patient devait observer toutes les règles post-opératoires élémentaires permettant de limiter le saignement : alimentation froide et molle pendant cinq jours, ne pas cracher ou aspirer ni fumer pendant 24h, éviter les bains de bouche à la chlorexidine, ainsi que les activités sportives dans les 24 h.

De plus, des bains de bouche à l'acide tranexamique Exacyl[®] étaient prescrits à la posologie de 1 g 3 fois par jour. Ces rinçages buccaux devaient débuter le matin de l'intervention et se poursuivre pendant 7 à 10 jours post-opératoires. Il était recommandé au patient de laisser agir le produit pendant 2 minutes en bouche, avant de l'avaler.

Les analgésiques prescrits, si nécessaire à la suite des interventions, étaient dans la plupart des cas, du paracétamol. Les médicaments anti-inflammatoires altérant la fonction plaquettaire étaient contre-indiqués.

3.2.4. Hospitalisation

Plusieurs facteurs entraînaient la surveillance par hospitalisation : la gravité de la maladie, le risque hémorragique important relatif à l'acte, le lieu de résidence loin du centre de soins, particulièrement si le patient ne pouvait pas s'auto-injecter, ni le faire réaliser par un membre de la famille ou du personnel soignant. L'hospitalisation durait entre 24h et 72h.

4. Recueil des données et analyse des résultats

Il s'agissait de recueillir de manière rétrospective les données à partir des dossiers médicaux manuscrits des patients et des comptes rendus opératoires. Un code d'anonymat a été attribué à chaque dossier patient.

Le critère de jugement était la présence d'une complication hémorragique ou son absence. La présence d'une complication hémorragique était objectivée, à l'aide de critères définis dans la littérature, si dans le dossier était relevé (11,66–69) :

- un saignement excessif per-opératoire. Il s'agirait d'une mention dans le compte rendu post-opératoire d'un saignement ayant provoqué un obscurcissement du site opératoire et une interférence avec la réalisation de l'intervention prévue, ou une perte de sang suffisante pour nécessiter une transfusion.
- ou un saignement excessif post-opératoire. Celui-ci serait relevé soit dans le cadre de la surveillance hospitalière, ou lors d'une consultation d'urgence entre J0 et J21 : en cas de saignement persistant au-delà de 12h, ne cédant pas aux gestes locaux de compression et ayant obligé le patient à consulter ; ou de la présence d'un grand hématome ; ou de la nécessité d'une transfusion sanguine.

Les variables recueillies étaient l'âge du patient et son sexe, la pathologie et sa sévérité, la date et le type d'intervention, la thérapeutique choisie, la présence ou l'absence d'une complication hémorragique, et la présence ou l'absence de complications d'autres types.

Les résultats comportaient principalement le relevé du nombre de complications hémorragiques, le calcul de leur fréquence, ainsi que les types d'interventions réalisés, les pathologies et leurs caractéristiques associés. Les autres complications odontologiques ou hématologiques étaient relevées à toutes fins utiles. L'analyse et la discussion de ces résultats étaient basées sur la comparaison avec les résultats obtenus dans différentes études de la littérature.

CHAPITRE III : Résultats

1. Démographie de l'étude

40 patients étaient éligibles à l'étude, 9 patients ont été exclus, et finalement 31 patients ont été inclus (voir le diagramme de flux *figure 2*).

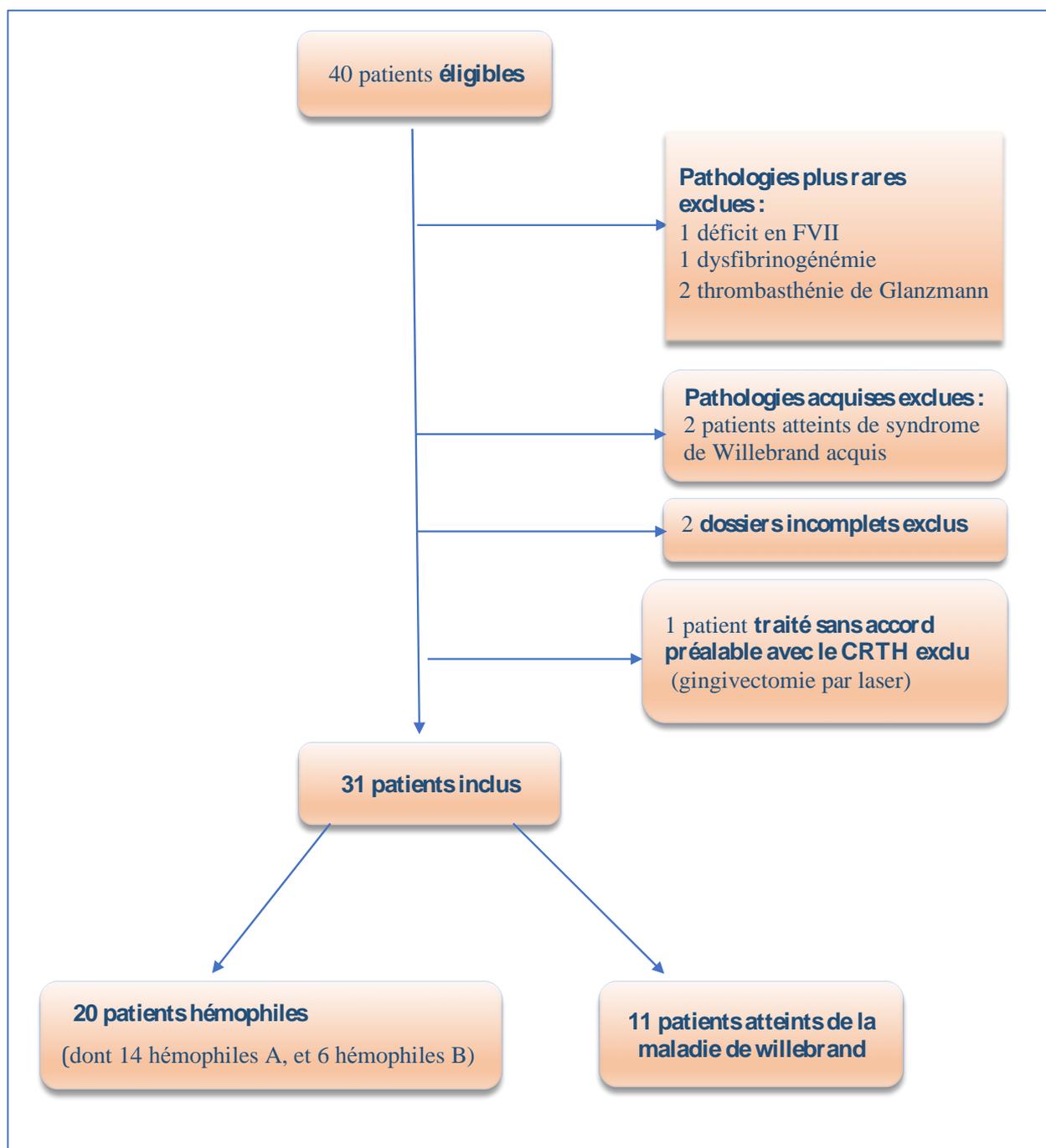


Figure 2: Diagramme de flux

La distribution de la population selon les critères : sexe, âge, type de la maladie et sa sévérité, dates et type d'intervention, est détaillée dans les *tableaux 11 situés en annexe 7*. La population était constituée de 28 hommes (90,3% des patients), et de 3 femmes (9,7% des participants), âgés de 9 à 67 ans.

20 patients étaient atteints d'hémophilie (64,5%), et 11 de la maladie de von Willebrand (35,5%). Parmi les hémophiles, 14 patients étaient atteints d'hémophilie A (dont 5 mineures, 2 modérées, et 7 sévères) et 6 d'hémophilie B (dont 1 mineure, 2 modérées et 3 sévères). Parmi les patients atteints de la maladie de von Willebrand, 4 étaient atteints du type 1 (dont 2 modérés et 2 sévères), et 7 du type 2 (dont 3 types 2A, 2 types 2M, 1 type 2B, et 1 sous-type non-déterminé).

Dans la globalité, les 31 patients ont subi au cours de 34 séances de soins invasifs ou chirurgicaux, entre juin 2014 et février 2017 : 6 détartrages, 84 extractions, 3 poses d'implants, et 1 gingivectomie.

2. Résultats cliniques

Des complications hémorragiques ont été observées chez 4 patients sur 31, soit une fréquence de 12,9 %. Les patients concernés par ces complications étaient 2 hémophiles A mineurs, 1 hémophile B sévère, 1 malade de von Willebrand de type 2 (*voir les tableaux 11 situés en annexe 7*) :

- 1) L'un des patients atteint d'hémophilie A mineure, âgé de 19 ans (patient n° 22), avait subi une avulsion d'une dent permanente sous anesthésie locale. Il avait été traité par MINIRIN® en IV, sans colle biologique en per-opératoire et avait réalisé des bains de bouche d'EXACYL® pendant 10 jours post-opératoires. Le patient n'avait pas été hospitalisé.

La complication hémorragique est apparue à l'arrêt des bains de bouche d'acide tranexamique au 10^{ième} jour. Le patient a consulté le service d'urgence du CHU de Bordeaux pendant la nuit et une administration d'OCTIM® lui a été faite permettant d'arrêter le saignement temporairement. Le patient a été revu le lendemain au 11^e jour post-opératoire par le chirurgien-dentiste ayant opéré. Celui-ci a procédé à un nouveau

curetage, avec la mise en place d'un pansement intra-alvéolaire PANGEN® et de colle biologique. Le patient a recommencé les rinçages buccaux d'EXACYL® pendant 5 jours. De l'OCTIM® spray a été distribué à H12 et H24 suivant la première administration.

- 2) L'autre patient atteint d'hémophilie A mineure, âgé de 18 ans (patient n° 31), avait subi les avulsions de 4 dents de sagesse retenues sous anesthésie générale. Il a également été traité par des injections de MINIRIN® en IV péri-opératoires, avec mise en place de colle biologique en per-opératoire, et la prescription de bains de bouche d'EXACYL®. Le patient a été hospitalisé pendant 24h.

Suite à la persistance d'un saignement à 48h, le patient a appelé pendant la nuit le CHU de Bordeaux et a été revu le lendemain, au 3^e jour post-opératoire par le chirurgien ayant opéré. Un curetage soigneux, avec la mise en place d'un pansement intra-alvéolaire PANGEN® et de colle biologique, a été réalisé au niveau de la zone de saignement. Le patient a poursuivi les bains de bouche d'EXACYL®. Aucun complément systémique de desmopressine n'a été administré au patient.

- 3) Le patient atteint d'hémophilie B sévère, âgé de 50 ans (patient n° 3), avait subi l'avulsion d'une dent sous anesthésie locale. Traité de manière prophylactique par du BETAFAC® une fois par semaine, celui-ci avait reçu un protocole adapté pour l'intervention, associé à l'utilisation de colle biologique en per-opératoire et de bains de bouche d'EXACYL®. Le patient n'avait pas été hospitalisé, mais les injections étaient réalisées lors de consultations au CRTH les 2 jours suivants.

Une complication hémorragique est apparue au 7^e jour post-opératoire. Elle a été traitée au niveau local par un curetage soigneux, avec la mise en place d'un pansement intra-alvéolaire PANGEN®, et de colle biologique. Au niveau systémique, 4 nouvelles injections espacées de 24 h de BENEFIX® (5000 unités) ont été réalisées, respectivement aux 7^e, 8^e, 9^e, et 10^e jours post-opératoires.

- 4) Le patient atteint d'une maladie de von Willebrand de type 2, âgé de 48 ans (patient n°26), avait subi un détartrage, associé à une avulsion d'une dent permanente, et une

gingivectomie localisée à la dent 37. Il avait été traité par des injections de WILFACTIN® pendant 48 heures, associées à l'utilisation de colle biologique en per-opératoire et de bains de bouche d'EXACYL®. Le patient avait été hospitalisé 48h.

La complication hémorragique était liée à la gingivectomie et est apparue 24 h après l'intervention, durant l'hospitalisation. Le patient a immédiatement été examiné par le stomatologue de garde qui a réalisé des sutures et une gouttière de compression. A 48h, devant la persistance des saignements, le chirurgien-oral ayant opéré la première fois, a revu le patient. Il a alors modifié son plan de traitement et a extrait la dent n° 37 en regard de la gingivectomie, qui devait initialement être conservée. De nouvelles injections de WILFACTIN® ont été prescrites à la posologie de 2000 unités toutes les 12 heures pendant 48 h, au vu des résultats du dosage de facteur von Willebrand résiduel. L'hospitalisation a été prolongée de 48h.

Une autre complication grave a été observée dans cette étude. L'apparition d'inhibiteur anti-FVIII a été diagnostiquée chez un patient, âgé de 33 ans, atteint d'hémophilie A modérée, avec un phénotype peu hémorragique (patient n° 17) (*voir les tableaux 11 dans l'annexe 7*). Elle a fait suite aux injections de FACTANE® deux jours consécutifs, dans le cadre des avulsions de trois dents de sagesse sous anesthésie générale.

L'inhibiteur avait été dépisté à 1,67 UB/mL et avait entraîné une baisse du taux de facteur VIII devenu inférieur à 1%. Le patient avait été revu 3 mois après l'intervention et le diagnostic, et l'inhibiteur avait été retrouvé à 1,29 UB/mL avec un facteur VIII toujours inférieur à 1%. Au début du quatrième mois, le taux de facteur VIII était toujours inférieur à 1%, mais l'inhibiteur était à 0,67 UB/mL. Le patient a présenté également une symptomatologie inhabituelle (nombreux hématomes). Aucun accident n'avait nécessité de perfusion de NOVOSEVEN® ou de FEIBA®. A la fin du quatrième mois suivant le diagnostic, l'inhibiteur avait disparu (inférieur à 0,6 UB/mL), mais le facteur VIII était toujours inférieur à 1 %. Le patient a quitté Bordeaux avant que la situation ne soit stabilisée.

CHAPITRE IV : Discussion

1. Comparaison des protocoles évalués avec ceux de la littérature

Bien que la plupart des interventions chirurgicales et invasives puissent être effectuées en toute sécurité chez les patients atteints d'hémophilie ou de maladie de von Willebrand, un protocole normalisé pour la gestion des chirurgies bucco-dentaires manque encore. Généralement, la prophylaxie recommandée à utiliser chez ces patients varie d'un auteur à un autre (70). En effet, si l'ensemble des moyens d'hémostase locale utilisés dans notre étude sont approuvés et que leurs utilisation et posologie varient peu, le niveau optimal et la durée du traitement de remplacement systémique requis pour prévenir les complications hémorragiques n'ont quant à eux pas été établis de manière définitive (71).

Les résultats de notre étude quant à la fréquence des complications hémorragiques (12,9%) sont similaires avec ceux de la littérature de manière générale. Les protocoles proposés au CHU de BORDEAUX semblent donc au moins aussi efficaces. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux résultats des études des 20 dernières années, étant donné l'évolution des thérapies disponibles (8).

1.1. Protocoles systémiques

1.1.1. Protocoles systémiques similaires à ceux du CHU de Bordeaux

Plusieurs études utilisant des protocoles prophylactiques très similaires à ceux du CHU de BORDEAUX, pour la gestion des interventions chirurgico-buccales, ont montré l'efficacité de ces derniers. Les protocoles prévoyaient des injections pré-opératoires avec bolus post-opératoires, des moyens d'hémostase locale avec colle de fibrine et une prescription d'acide tranexamique. Les posologies des moyens systémiques étaient variables, et étaient présentés différemment en fonction des études (intervalles de dosages selon les spécialités, ou taux plasmatiques cibles à atteindre impliquant un calcul de dosage). De plus, les facteurs influençant les dosages systémiques étaient variables selon les études (type d'anesthésie...).

Parmi les études présentant des protocoles similaires à ceux du CHU de Bordeaux :

- **Laborde et al.** en 2015, ont réalisé une étude rétrospective sur 37 patients atteints d'hémophilie, de maladie de von Willebrand et de thrombopénie. Un protocole récapitulant les posologies des thérapeutiques systémiques utilisées en fonction de la

maladie et de la spécialité choisie était proposé. 13 patients (35,1 %) ont présenté des saignements et 7 d'entre eux ont consulté les urgences (18,9%) (8).

- **Peisker et al.** en 2014, ont réalisé une étude rétrospective sur 15 patients atteints d'hémophilie A et B ayant subi 58 extractions. Les protocoles prévoyaient des taux cibles pré-opératoires à 50%, et post-opératoires à 30%. 2 patients ont présenté des saignements (37).
- **Franchini et al.** en 2005, ont réalisé une étude rétrospective menée en Italie sur 247 patients atteints de pathologie de l'hémostase, avec une majorité d'hémophiles et de malades de von Willebrand. Les protocoles prévoyaient des taux cibles pré-opératoires de 30 % en cas d'anesthésie locale, et de 50 % en cas d'anesthésie loco-régionale, et étaient divers en post-opératoire. 10 complications hémorragiques ont été retrouvées soit selon une fréquence de 1,9 % (72).
- **Piot et al.** en 2002, ont réalisé une étude rétrospective sur 93 patients atteints d'hémophilie, de maladie de von Willebrand et de troubles plaquettaires, ayant subi 103 extractions. Les procédures systémiques étaient indiquées en cas d'anesthésie générale, et loco-régionale afin d'éviter les hématomes des voies aériennes supérieures, et en cas de pathologies sévères. Le taux cible pré-opératoire était d'environ 50 IU/DL, et les patients étaient réinjectés à H24, et certains à H12. 4 patients ont présenté des complications hémorragiques (73).

Aussi, une revue systématique de la littérature avec un sondage, réalisée par Hermans et al. en 2009, a évalué les pratiques dans 26 centres européens quant aux thérapies de remplacement pour des procédures invasives chez les hémophiles. Cette revue systématique de la littérature a révélé que la plupart des études prévoyaient, pour les chirurgies dentaires, l'administration de concentré pour augmenter les taux des facteurs à 60-80 % et que un tiers des centres administraient des doses répétées (71). Bien que les posologies soient hétérogènes dans cette revue systématique et dans le reste de la littérature, Hermans et al. ont pu mettre en évidence un usage globalement important de ces moyens systémiques, dans le cadre d'interventions chirurgico-buccales.

1.1.2. Protocoles systémiques avec une injection unique pré-opératoire

La question d'une réduction du nombre d'injections et des doses utilisées peut être posée, notamment au CHU de BORDEAUX. En effet, plusieurs études évaluant des protocoles

mettant en œuvre des dosages moins importants, avec une injection unique pré-opératoire, associés aux mêmes moyens d'hémostase locale, montrent également des résultats concluants dans la prévention des complications hémorragiques.

Les avantages d'une réduction des thérapeutiques systémiques à une injection unique pré-opératoire s'expriment par une diminution : des coûts engendrés par l'utilisation des produits pour la communauté, du temps consacré aux injections pour le patient et le personnel hospitalier, du malaise du patient dû aux effets indésirables, et du risque grave d'apparition d'inhibiteurs. En revanche, compte tenu de la demi-vie des concentrés de facteurs disponibles aujourd'hui, cette approche implique, au niveau biologique, une baisse de l'activité du facteur résiduel en post-opératoire. Celle-ci devient inférieure à 50%, au moins pour les patients atteints de troubles hémorragiques graves, avant que des conditions de plaies stables ne soient atteintes (74).

Parmi les études préconisant une injection unique pré-opératoire :

- **Zanon et al.** en 2000, ont réalisé une étude cas/témoin comparant l'incidence des complications hémorragiques post-extractionnelles chez 77 patients atteints d'hémophilie, par rapport à un groupe de 184 patients sains. Les protocoles systémiques mis en œuvre consistaient en une injection unique pré-opératoire de facteur permettant d'atteindre un niveau de crête d'environ 30 %. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes. 2 complications hémorragiques ont été observées (70).
- **Frachon et al.** en 2005, ont proposé une étude rétrospective sur 55 extractions réalisées sur 19 patients hémophiles. La thérapeutique systémique consistait en une injection unique 1 heure avant l'intervention. Les doses attribuées aux patients étaient définies en fonction de la spécialité. 6 saignements post-opératoires ont été observés (75).
- **Frederici et al.** en 2000, ont proposé une étude rétrospective sur 63 patients atteints de la maladie de von Willebrand. Une injection unique de desmopressine ou de FVIII-VWF était attribuée au patient en pré-opératoire. 2 complications hémorragiques ont été relevées (76).

1.1.3. Etudes sur des traitements adjuvants locaux seuls

Les indications des thérapies de remplacement par facteur pour des interventions bucco-dentaires peuvent être discutées. En effet, si leur développement a considérablement sécurisé les actes chirurgico-buccaux, plusieurs études récentes mettent en évidence l'efficacité des traitements adjuvants locaux seuls.

Parmi ces études :

- **Lee et al.** en 2005, ont réalisé un essai contrôlé randomisé en double aveugle chez 13 patients atteints d'hémophilie A et B de toutes sévérités, comparant l'efficacité du rince-bouche à l'acide tranexamique à celle des thérapies de remplacement de facteur, dans le contrôle hémorragique après un détartrage. L'utilisation d'acide tranexamique s'est avérée aussi efficace, que le traitement de remplacement factoriel dans le contrôle de l'hémorragie gingivale (GRADE 1 B) (77). Cette étude confirme la pertinence de la pratique du CHU de BORDEAUX quant aux protocoles relatifs à un acte de détartrage seul (patient n°1 : prescription d'acide tranexamique seule, pour un détartrage).
- **Hewson et al.** en 2011, ont réalisé une étude prospective dans un centre hospitalier australien, selon laquelle 50 patients atteints d'hémophilie A, B ou de maladie de von Willebrand, ont subi 113 extractions dentaires, sans administration préalable de concentrés de facteurs de coagulation. Les protocoles prévoyaient uniquement la mise en place de moyens d'hémostase locale (sutures, colle biologique, prescription de bains de bouche à l'acide tranexamique). Si les patients recevaient une prophylaxie systémique, celle-ci était maintenue. Seulement 4 patients ont présenté une complication hémorragique et ont nécessité une des injections de facteurs en suivant. La population étudiée comportait des patients atteints d'hémophilie mineure, modérée et sévère, et des patients atteints de maladie de Willebrand de type 1, 2 ou 3. Cependant, les auteurs affirmaient qu'au début de l'étude, les niveaux de base des facteurs de coagulation étaient tous inférieurs à 15% et que la plupart étaient situés en dessous de 5%.

Au vu des résultats, cela souligne comment une faible activité de coagulation résiduelle associée à l'utilisation d'antifibrinolytiques et d'autres moyens d'hémostase locale peut empêcher le saignement. Avant l'étude, les protocoles du centre Alfred prévoyaient d'augmenter les taux de facteurs entre 70 et 100 % avant une chirurgie bucco-dentaire,

puis à 30 % les jours suivants. Il y a eu une réduction significative de la quantité de facteurs utilisés pour les procédures après cette étude (78).

Les résultats de ces dernières études, particulièrement ceux obtenus dans l'étude de Hewson, sont susceptibles de faire évoluer les pratiques du CHU de BORDEAUX qui tendent déjà depuis les dernières années à la réduction des dosages et du nombre d'injections de facteurs.

1.2. Protocoles locaux

Concernant les mesures d'hémostase locale, les durées des bains de bouche par acide tranexamique étaient moins longues dans certaines études que dans le protocole proposé à Bordeaux, durant lequel ces soins devaient être réalisés pendant 10 jours. L'avantage d'une réduction de la durée des bains de bouche pourrait être un meilleur confort du patient. Cependant, certaines études ont relevé l'apparition de complications immédiatement à l'arrêt des bains de bouche d'acide tranexamique. Dans notre étude, la complication hémorragique ayant touché le patient n° 22 est apparue le lendemain de l'arrêt des bains de bouche à l'acide tranexamique. Il semble judicieux que les patients réalisent ces bains de bouche pendant une durée de 10 jours, le temps que la cicatrisation de la muqueuse et des autres tissus soit avancée. Le mode d'administration de l'acide tranexamique variait également selon les études, avec parfois un complément par voie orale. Cependant il a été montré que peu d'acide tranexamique était retrouvé au niveau salivaire lorsque celui-ci était ingéré par comprimés à avaler (60).

2. Gestion des hémorragies post-opératoires de l'étude

En cas de complication hémorragique, les patients ont pris contact avec le service du CRTH, ou se sont présentés en urgence, ou s'ils étaient hospitalisés ont été signalés auprès du personnel soignant. Cela met en évidence l'importance que le CRTH et le chirurgien-oral soient disponibles afin de mettre en œuvre rapidement un nouveau protocole de gestion de la complication hémorragique.

Une action locale a systématiquement été réalisée en cas d'apparition d'une hémorragie post-opératoire : curetage, mise en place d'un pansement intra-alvéolaire, sutures, avec plus ou moins de colle biologique, et nouvelle prescription de bain de bouche d'acide tranexamique.

Cette action locale s'est accompagnée du renouvellement du protocole systémique en fonction du taux de facteur résiduel mesuré par le biais d'une prise de sang. Si celui-ci était bas (inférieur aux 30% recommandés en post-opératoire), il y avait renouvellement des prescriptions systémiques. Des pulvérisations d'OCTIM spray ont été prescrites à l'un des patients atteint par l'hémophilie A mineure (la complication ayant apparue au 11^e jour post opératoire, les réserves de VWF avaient été refaites). De nouvelles injections de BETAFAC ont été réalisées chez l'hémophile B sévère, et de WILFACTIN chez le patient atteint de la maladie de von Willebrand de type 2. Un patient atteint d'hémophilie A mineure, n'a reçu aucun complément systémique.

3. Complication grave de l'étude : apparition d'un inhibiteur

L'apparition d'un inhibiteur observée dans notre étude, chez le patient n° 17, met en exergue l'importance de la balance bénéfique/risque concernant le choix des traitements odontologiques et hématologiques chez des patients atteints de pathologies de l'hémostase. L'apparition de cette complication constitue un risque grave et potentiellement mortel. L'intérêt d'une prise en charge odontologique préventive dès le plus jeune âge, chez les patients atteints de l'hémostase prend tout son sens. Par ailleurs, les patients hémophiles avec inhibiteur, présentent les mêmes problématiques concernant les posologies à adopter en cas d'intervention chirurgico-buccale. Franchon et al. ont proposé dans leur étude en 2005, une injection unique pré-opératoire de facteur rVIIa à 120mg/kg chez un patient avec une hémophilie A sévère avec inhibiteur.

4. Relations entre les complications hémorragiques de l'étude

L'effectif de notre étude était trop faible afin de pouvoir établir des liens quant aux caractéristiques démographiques de la population, au type d'intervention, et à la pathologie des patients touchés par les complications hémorragiques.

Cependant, nous avons pu relever que lorsque les protocoles prophylactiques sont mis en place, il est difficile de prédire l'apparition d'une complication hémorragique. Dans notre étude, les complications hémorragiques sont apparues chez des patients présentant des pathologies et sévérités diverses (2 patients atteints d'hémophilie A mineure, 1 patient atteint d'hémophilie B sévère, et 1 patient atteint d'une maladie de von Willebrand de type 2), et concernés par des interventions plus ou moins à risque hémorragique (2 patients concernés par l'avulsion d'une

dent permanente sur arcade sous anesthésie locale, 1 patient par une gingivectomie associée à une avulsion d'une dent permanente sur arcade et un détartrage, et 1 patient par les avulsions des quatre dents de sagesse retenues).

5. Développement d'outils de prise en charge en chirurgie orale de patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand

L'absence de consensus et l'hétérogénéité des études quant aux protocoles de prise en charge en chirurgie orale des patients atteints de pathologies de l'hémostase rend difficile l'évaluation du risque hémorragique et le choix des thérapeutiques pour les médecins du CRTH et les chirurgiens-oraux. Plusieurs outils doivent être développés afin de faciliter la prise en charge de ces patients.

5.1. Outil d'évaluation du risque et de gestion hémostatique : DeBRATT

Afin de cibler au mieux les indications des thérapies hémostatiques chez les patients atteints de troubles de l'hémostase dans le cadre d'interventions bucco-dentaires, **Rasaratnam et al.** ont proposé dans une étude en 2017 le développement d'un outil interdisciplinaire basé sur le risque, à partir de la littérature : le DeBRATT ou Dental Bleeding Risk Assessment and Treatment Tool.

Le DeBRATT stratifie en fonction de l'invasivité de l'acte bucco-dentaire et de la sévérité de la pathologie, les patients en 4 groupes de risque hémorragique. A chaque groupe, une gestion hémostatique était proposée (voir *annexe 8*). L'objectif de cet outil était de faciliter l'identification des patients à haut risque, et d'empêcher le traitement inutile chez les patients à plus faible risque.

A l'aide du DeBRATT, Rasaratnam et al. ont évalué rétrospectivement la pertinence des protocoles mis en œuvre chez 30 patients atteints de troubles de l'hémostase et ayant subi 200 procédures dentaires. Les résultats n'ont mis en évidence aucun patient sous-traité, en revanche, 59,1 % des procédures dentaires des patients présentant des troubles légers étaient surtraités (79).

Cet outil présente l'avantage que les recommandations prennent en compte de nombreux actes bucco-dentaires dans la stratification du risque. Selon leur classement, Rasaratnam et al.

distinguent des actes non invasifs (tels que le traitement endodontique, la prise d'empreinte dentaire, le détartrage), des actes minimalement invasifs (tels qu'une restauration dentaire avec mise en place de matrice de coffrage...), des actes modérément invasifs (tels que la préparation en prothèse fixée sous-gingivale...), des actes très invasifs (tels que les extractions et la chirurgie parodontale).

L'utilisation du DeBRATT permettrait ainsi d'augmenter la pertinence des choix thérapeutiques, et particulièrement de diminuer les sur-traitements des patients subissant des interventions à faible risque selon l'outil.

Cependant, cet outil présente une limite importante dans la mesure où Rasaratnam et al. classent les patients devant subir des extractions dentaires (peu importe le nombre, la localisation...), ou une chirurgie parodontale, dans une unique catégorie (la catégorie 4 à haut risque), pour laquelle il donne une seule gestion hémostatique n'apportant pas d'informations sur les dosages et le nombre d'injections qui peuvent varier, selon certains facteurs décisionnels.

5.2. Fiche synthétique de prise en charge, proposée à partir de la littérature et de notre étude menée dans le Pôle d'Odontologie du CHU de Bordeaux

A l'aide des thérapeutiques proposées par le CHU de Bordeaux dans cette étude, et de leur comparaison avec celles existantes dans la littérature, nous avons proposé une fiche synthétique de prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand (voir *annexe 9*). Cet outil répond à la problématique de notre étude rencontrée par les médecins hématologues et les chirurgiens-oraux quant aux choix des thérapeutiques à mettre en œuvre, particulièrement concernant les moyens systémiques et leur posologie.

Des gestions hémostatiques sont proposées, en fonction du risque hémorragique lié à l'acte (classé selon le *tableau 10*), et la pathologie et sa sévérité. Cependant, pour qu'un tel outil soit validé et puisse être utilisé en sécurité, il devrait être évalué par des essais contrôlés randomisés afin d'en vérifier l'efficacité et la pertinence.

CONCLUSION

Les protocoles de prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de maladie de von Willebrand utilisés au CHU de Bordeaux semblent au moins aussi efficaces que ceux proposés dans la littérature.

Les moyens locaux, et les règles hygiéno-diététiques mis en œuvre dans les protocoles du CHU de Bordeaux ne présentent pas de différences majeures avec les autres études publiées. En revanche, les protocoles systémiques restent très variables en fonction des études. Si le CHU de Bordeaux a présenté dans ses protocoles un usage relativement important des thérapies de remplacement de facteurs, de nombreux centres ont proposé des protocoles similaires.

La question d'une réduction des dosages et du nombre d'injections de facteurs est primordiale, car d'autres études ont présenté de bons résultats avec des dosages moindres, voire avec l'utilisation de traitements adjuvants locaux seuls. L'apparition d'un inhibiteur chez un patient de l'étude, suite à des injections de facteurs pour des avulsions de dents de sagesse, illustre précisément l'intérêt de toujours prendre en compte la balance bénéfique/risque lors du choix des thérapeutiques. La pratique du CHU de Bordeaux s'oriente de plus en plus vers une réduction de l'utilisation des moyens systémiques.

Les complications hémorragiques apparues au cours de l'étude ont pu être traitées rapidement et de manière efficace. Cela a été permis par le suivi rigoureux réalisé par le chirurgien-oral et les médecins du CRTH toujours joignables.

Enfin, une fiche de protocole récapitulative établie à partir des résultats de notre étude et de leur comparaison avec la littérature, a été proposée afin de faciliter la prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand. Cependant, l'utilisation d'un tel outil devrait être approuvée par la réalisation d'essais contrôlés. Il serait intéressant d'attirer l'attention des Agences Régionales de la Santé sur la problématique afin de pouvoir créer des groupes de réflexion, et de pouvoir disposer de nouveaux outils de prise en charge précis et pertinents.

Aussi, les protocoles proposés dans notre étude seront amenés à évoluer, avec la mise sur le marché de facteurs VIII ou IX à demi-vie prolongée qui vont entraîner des modifications dans la prise en charge des patients hémophiles.

Bibliographie

1. NIZAMALDIN Y, ABI NAJM S, EL HAGE M, SAMSON J. Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie : physiologie de l'hémostase. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2012 Apr;18(2):119–27.
2. MARLU R. Physiologie de l'hémostase. *Oxymag*. 2016 Jan;29(146):10–5.
3. GUILLET J. Grande question d'internat en chirurgie orale. *Cah Intern En Odontol*. 2010 Dec;(8):3–5.
4. DUBŒUF S, PILLON F. L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actual Pharm*. 2010 Dec;49(501):14–5.
5. Hémostase [Internet]. *Adhet*. [cited 2016 Oct 10]. Available from: <http://www.adhet.info/>
6. CLARAMUNT LOZANO A, SARRION PEREZ M, GAVALDA ESTEVE C. Dental management in patients with hemostasis alteration. *J Clin Exp Dent*. 2011;3(2):e120–6.
7. MENDEZ A, MARTINEZ M, HUBER AR, TSAKIRIS DA. Mise au point des hémorragies en 2014: quand, comment, chez qui? *Forum Med Suisse*. 2014;(14(29-30)):534–9.
8. LABORDE A, BARALLE MM, BIERNAT J, FERRI J. Prise en charge des patients atteints d'une pathologie de l'hémostase et d'avulsions dentaires : efficacité, tolérance et compliance. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2015 Apr;21(2):67–76.
9. MANCUSO ME, SANTAGOSTINO E. Dental surgery in inherited bleeding disorders with minimal factor support: commentary: COMMENTARY. *Haemophilia*. 2011 Jan;17(1):e183–4.
10. ZALIUNIENE R, PECIULIENE V, BRUKIENE V, ALEKSEJUNIENE J. Hemophilia and oral health. *Stomatol Balt Dent Maxillofac J*. 2014;16(4).
11. GUPTA A, EPSTEIN JB, CABAY RJ. Bleeding Disorders of Importance in Dental Care and Related Patient Management. *JCDA*. 2007 Feb;73(1):77–83a.
12. HAMON M, DUPRES M, WISNIEWSKI S. Produits pharmaceutiques à visée hémostatique : physiopathologie, propriétés et utilisation. *Pharm Hosp Clin*. 2016 Jun;51:3–18.
13. SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE. *Hématologie* [Internet]. 2e édition. Elsevier Masson; 2014. (E - LIBRARY - MEDECINE - Les Incontournables). Available from: <https://www-elsevierlibrary-fr.docelec.u-bordeaux.fr/pdfreader/hmatologie64425>
14. BEZEAUD A, GUILLIN M-C. Physiologie de la coagulation. *EMC - Hématologie*. 2001;11(1):1–7.
15. HUISSE M-G, FAILLE D, AJZENBERG N. Exploration de l'hémostase primaire. 2015 février;10(1):1–7.
16. DE REVEL T, DOGHMI K. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dent*. 2004 Feb;1(1):71–81.
17. PENCHE L. Peut on prédire le risque hémorragique par le biais d'un interrogatoire médical ? [Thèse d'exercice pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie-

- Dentaire]. TOULOUSE III - Paul Sabatier. Faculté de Chirurgie Dentaire.; 2015.
18. JOBIN F. L'hémostase. Edition Maloine. 1995. (Les Presses de l'Université Laval).
 19. BOMMAS T, TEUBNER P, VOSS R. Cours d'anatomie. De Boeck. 2008.
 20. CHBICHEB S, HAKKOU F, EL WADY W. Troubles de l'hémostase : manifestations buccales et prise en charge. EMC - Médecine Buccale. 2013 Dec;8(6):1-8.
 21. SCHVED JF. Physiologie de l'hémostase [Internet]. Cours d'hématologie. Faculté de Montpellier - Nîmes; 2007. Available from: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf
 22. GRANAT F, CHABANNE L, DIQUELOU A, TRUMEL C. Trouble de l'hémostase primaire. EMC - Vét. 2013;10(1):1-20.
 23. GREHCO, GROUPE DE RECHERCHE ET D'ETUDE DE L'HEMOPHILIE DU CENTRE ET DE L'OUEST. La maladie de Willebrand et son traitement. Lavoisier. 2004. (Médecine-Sciences, Flammarion).
 24. LEGRAND C. La famille des thrombospondines : protéines impliquées dans les mécanismes d'adhésion cellulaire. Hématologie. 1995 Jun 15;1(6):447-54.
 25. DROUET L. Voies d'activation de l'agrégation plaquettaire et mode d'action des antiagrégants anti-IIb/IIIa (α IIb/ β 3). Lett Pharmacol. 1998 Décembre;12(10).
 26. MEHTA AB, HOFFBRAND AV. Hématologie. De Boeck; 2003. (Sciences médicales).
 27. SAMAMA C. Les troubles graves de l'hémostase. Réanimation. 2007 Nov;16(7-8):673-7.
 28. LEEBEEK FWG, EIKENBOOM JCJ. Von Willebrand's Disease. Longo DL, editor. N Engl J Med. 2016 Nov 24;375(21):2067-80.
 29. RAHMI G. Angiodysplasies hémorragiques du tube digestif. POSTU - Assoc Fr Form Médicale Contin. 2014;1-8.
 30. GERARD E, MOIZAN H. Pratique odontologique au bloc opératoire. 2009.
 31. VARET B. Hématologie, 3ième édition. Medecine Sciences Publications-Lavoisier. 2012. (Le livre de l'interne).
 32. CHAPIN J, BAMME J, HSU F, CHRISTOS P, DESANCHO M. Outcomes in Patients With Hemophilia and von Willebrand Disease Undergoing Invasive or Surgical Procedures. Clin Appl Thromb. 2017 Mar;23(2):148-54.
 33. La maladie de Willebrand [Internet]. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2006. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Willebrand-FRfrPub3497v02.pdf>
 34. KUMAR R, CARCAO M. Inherited Abnormalities of Coagulation. Pediatr Clin North Am. 2013 Dec;60(6):1419-41.
 35. STUBBS M, LLOYD J. A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B. Aust Dent J. 2001 Mar;46(1):37-40.
 36. DE WEE EM, SANDERS YV, MAUSER-BUNSCHOTEN EP, VAN DER BOM JG, DEGENAAR-DUJARDIN MEL, EIKENBOOM J, ET AL. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease: Thromb Haemost. 2012 Aug 23;108(4):683-

92.

37. PEISKER A, RASCHKE G, SCHULTZE-MOSGAU S. Management of dental extraction in patients with Haemophilia A and B: A report of 58 extractions. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2014;e55–60.

38. SKINNER MW. Treatment for all: a vision for the future. *Haemophilia*. 2006 Jul;12(s3):169–73.

39. GIVOL N, HIRSCHHORN A, LUBETSKY A, BASHARI D, KENET G. Oral surgery-associated postoperative bleeding in haemophilia patients - a tertiary centre's two decade experience. *Haemophilia*. 2015 Mar;21(2):234–40.

40. UMAR D, BAROUDI K, KAUL R, SHASTRY S. Hemophilia A: Dental considerations and management. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2014;4(6):147.

41. ANDERSON JAM, BREWER A, CREAGH D, HOOK S, MAINWARING J, MCKERNAN A, ET AL. Guidance on the dental management of patients with haemophilia and congenital bleeding disorders. *BDJ*. 2013 Nov 22;215(10):497–504.

42. COPPOLA A, WINDYGA J, TUFANO A, YEUNG C, DI MINNO MND. Congenital bleeding disorders and dental surgery (abstracted from Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery). In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.

43. SMITH JA. Hemophilia : What the Oral and Maxillofacial Surgeon Needs to Know. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2016 Nov;28(4):481–9.

44. SONIS AL, MUSSELMAN RJ. Oral bleeding in classic hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982 Apr;53(4):363–6.

45. ISRAELS S, SCHWETZ N, BOYAR R, MCNICOL A. Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. *J Can Dent Assoc*. 2006 Nov;72(9):827.

46. WHITE GC, ROSENDAAL F, ALEDORT LM, LUSHER JM, ROTHSCHILD C, INGERSLEV J, ET AL. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Mar;85(3):560.

47. SEBAHOUN G. *Hématologie clinique et biologique*. 2e édition. Arnette; 2005.

48. TROSSAËRT M. *Etude phénotypique et génotypique de patients hémophiles A modérés ou atténués avec anomalie qualitative : rapports structure / fonction du facteur VIII [Thèse de doctorat en chimie-biologie]*. Université de Nantes; 2008.

49. AGUILAR-MARTINEZ P. Le conseil génétique : évaluer un risque personnel ou familial vis-à-vis de l'hémophilie. *Hémophilie*. 2007 juin;(178).

50. FRANCHINI M, MANNUCCI P. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):24.

51. FRANCHINI M, MANNUCCI PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice: Inhibitors of factors VIII, IX and XI. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;72(4):553–62.

52. SRIVASTAVA A, BREWER AK, MAUSER-BUNSCHOTEN EP, KEY NS, KITCHEN S, LLINAS

- A, ET AL. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1–47.
53. NIZAMALDIN Y, SAMSON J. Hémostase locale en Chirurgie orale. 2^{ème} partie : efficacité de la colle de fibrine. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2012 Aug;18(3):193–210.
54. SOCIETE FRANCOPHONE DE MÉDECINE BUCCALE ET CHIRURGIE BUCCALE. Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire. *Med Buccale Chir Buccale*. 2006;12(4).
55. DESTERNES E. Les matériaux et les médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale [Thèse d'exercice pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie-Dentaire]. Université de Nantes; 2008.
56. MAGRO-ERNICA N, MAGRO-FILHO O, RANGEL-GARCIA I. Histologic study of use of microfibrillar collagen hemostat in rat dental sockets. *Braz Dent J*. 2003;14(1):12–5.
57. SOCIETE FRANÇAISE DE CHIRURGIE ORALE. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. 2015.
58. HAS. Rapport d'évaluation technologique. Hémostatiques chirurgicaux. 2011.
59. CASAMAJOR P, DESCROIX V. La prescription ciblée en odontologie. Nouvelle édition entièrement revue et mise à jour. CDP; 2009.
60. SINDET-PEDERSEN S. Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol*. 1987 Dec;27(12):1005–8.
61. SINDET-PEDERSEN S, STENBJERG S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1986 Sep;44(9):703–7.
62. GROUPE DE RECHERCHE ET D'ETUDE DE L'HEMOPHILIE DU CENTRE ET DE L'OUEST, BEURRIER P. Le traitement de l'hémophilie. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2002.
63. CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT. Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B. Evaluation clinique. Evaluation pharmaco-économique. *Publ Bimest*. 2003 Juin-juillet;
64. SFCO SOCIETE FRANÇAISE DE CHIRURGIE ORALE, SOCIETE FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE ET GROUPE D'INTERET EN HEMOSTASE PERI-OPERATOIRE. Recommandations Juillet 2015. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. 2015.
65. CASTELLANOS-COSANO L, NUÑEZ-VAZQUEZ R-J, SEGURA-EGEA J-J, TORRES-LAGARES D, CORCUERA-FLORES J-R, MACHUCA-PORTILLO G. Protocol for Oral Implant Rehabilitation in a Hemophilic HIV-Positive Patient With Type C Hepatitis: *Implant Dent*. 2014 Oct;23(5):622–5.
66. PERNOD G, BARRO C, BLANC-JOUVAN F, POLACK B. Exploration pratique pré-opératoire de l'hémostase. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2003;104(2):91–7.
67. LOCKHART PB, GIBSON J, POND SH, LEITCH J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. *Br Dent J*. 2003 Oct 25;195(8):439–45.
68. WAINSTEIN J-P. Le Larousse médical. Nouvelle éd. Larousse. Vol. 1 vol. 2009.

69. CORNEBISE C. *Pathologie médicale et odontologie*. Paris; New York: Masson; 1986.
70. ZANON, MARTINELLI, BACCI, ZERBINATI, GIROLAMI. Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results. *Haemophilia*. 2000 Sep;6(5):533–6.
71. HERMANS C, ALTISENT C, BATOROVA A, CHAMBOST H, DE MOERLOOSE P, KARAFOLIDOU A, ET AL. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009 May;15(3):639–58.
72. FRANCHINI M, ROSSETTI G, TAGLIAFERRI A, PATTACINI C, POZZOLI D, LORENZ C, ET AL. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005 Sep;11(5):504–9.
73. PIOT B, SIGAUD-FIKS M, HUET P, FRESSINAUD E, TROSSAËRT M, MERCIER J. Extractions dentaires chez les patients porteurs d'un trouble de l'hémostase. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2003;104(2):73–6.
74. GOLDMANN G, BERENS C, MARQUARDT N, REICH R, OLDENBURG J, WENGHOEFER M. No increased bleeding risk for oral surgery in patients with severe congenital bleeding disorders due to intense perioperative management. *Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jun;19(2):195–200.
75. FRACHON X, POMMEREUIL M, BERTHIER A-M, LEJEUNE S, HOURDIN-EUDE S, QUERO J, ET AL. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Mar;99(3):270–5.
76. FEDERICI, SACCO, STABILE, CARPENEDO, ZINGARO, MANNUCCI. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia*. 2000 Mar;6(2):71–7.
77. LEE APH, BOYLE CA, SAVIDGE GF, FISKE J. Effectiveness in controlling haemorrhage after dental scaling in people with haemophilia by using tranexamic acid mouthwash. *Br Dent J*. 2005 Jan 8;198(1):33–8.
78. HEWSON I, MAKHMALBAF P, STREET A, MCCARTHY P, WALSH M. Dental surgery with minimal factor support in the inherited bleeding disorder population at the Alfred Hospital: DENTAL SURGERY WITH MINIMAL FACTOR SUPPORT. *Haemophilia*. 2011 Jan;17(1):e185–8.
79. RASARATNAM L, CHOWDARY P, POLLARD D, SUBEL B, HARRINGTON C, DARBAR UR. Risk-based management of dental procedures in patients with inherited bleeding disorders: Development of a Dental Bleeding Risk Assessment and Treatment Tool (DeBRATT). *Haemophilia*. 2017 Jan;

ANNEXES

Troubles de l'hémostase primaire	Troubles vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Héréditaires : <ul style="list-style-type: none"> ● Maladie de Rendu-Osler ● Syndrome de Ehlers-Danlos ▫ Acquis : <ul style="list-style-type: none"> ● Scorbut, purpura (sénile ou rhumatoïde) ● Origine iatrogène : hypercorticisme
	Troubles plaquettaires	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Héréditaires : <ul style="list-style-type: none"> ◇ <i>Troubles qualitatifs, thrombopathies :</i> <ul style="list-style-type: none"> ● Thrombasthénie de Glanzmann ● Syndrome de Bernard-Soulier ● Maladie du pool vide ▫ Congénitaux : <ul style="list-style-type: none"> ◇ <i>Troubles quantitatifs, thrombocytopénie :</i> <ul style="list-style-type: none"> ● Thrombocytopénie congénitale due à l'anémie aplasique congénitale ou une infection congénitale (exemples rubéole, cytomégalovirus) ▫ Acquis : <ul style="list-style-type: none"> ◇ <i>Troubles qualitatifs, thrombopathies :</i> <ul style="list-style-type: none"> ● Affections myeloprolifératives ● Origine iatrogène : médicaments (aspirine, AINS...) ◇ <i>Troubles quantitatifs, thrombocytopénie :</i> <ul style="list-style-type: none"> ● Thrombocytopénie auto-immune (suite à une infection virale...) ● Origine iatrogène : chimiothérapie, médicaments (héparine)
Troubles de l'hémostase secondaire	Déficits en facteurs de la coagulation	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Héréditaires : <ul style="list-style-type: none"> ● Hémophilie A (déficit en facteur VIII) ● Hémophilie B ou maladie de Christmas (déficit en facteur IX) ● <i>Autres déficits rares de la coagulation, déficits :</i> en fibrinogène ; en FII ; en FV ; combiné en facteurs V et VIII ; en FVII ; combiné en facteurs vitamine K-dépendants II, VII, IX et X ; en FX ; en FXI ou maladie de Rosenthal; en FXII ; en FXIII. ▫ Acquis : <ul style="list-style-type: none"> ● Insuffisance hépato-cellulaire (II, V, VIII, X, XI et PC, PS, antithrombine), carence en vitamine K (malnutrition, trouble de l'absorption), amyloïdose ● Origine iatrogène : médicaments antivitamine K
Troubles de la fibrinolyse	Fibrinogénolyse primaire ou isolée (rare)	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Héréditaires : <ul style="list-style-type: none"> ● Déficit de l'alpha-2-antiplasmine ▫ Acquis : <ul style="list-style-type: none"> ● Morsure : venin du crotalus atrox ● Origine iatrogène : streptokinase, urokinase...
Troubles combinés	Hémostase primaire et secondaire	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Héréditaire : <ul style="list-style-type: none"> ● Maladie de von Willebrand
	Trois étapes	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Acquis : <ul style="list-style-type: none"> ● Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) due à des causes traumatiques, obstétricales, infectieuses, tumorales malignes...

Annexe 1 : Liste non exhaustive des différentes pathologies de l'hémostase (7, 11, 26, 18)

Annexe 2

Trouble de l'hémostase héréditaire	Fréquence
Thrombasthénie de Glanzmann	1 : 1 million
Syndrome de Bernard-Soulier	1 : 1 million
Déficit en fibrinogène	1 : 1 million
Déficit en facteur II	1 : 2 millions
Déficit en facteur V	1 : 1 million
Déficit combiné facteurs V et VIII	1 : 1 million
Déficit en facteur VII, homozygote	1 : 0,5 million
Déficit en facteur VII, hétérozygote	1 : 700
Hémophilie A, (Déficit en facteur VIII)	1 : 10 000
Hémophilie B (Déficit en facteur IX)	1 : 50 000
Déficit en facteur X	1 : 1 million
Déficit en facteur XI	1 : 1 million
Déficit en facteur XIII	1 : 2 millions
Maladie de von Willebrand, type 3	1 : 250 000-1 million
Maladie de von Willebrand, type 1 ou 2	1 : 200-300

Annexe 2 : Prévalence estimée des pathologies de l'hémostase héréditaire (liste non exhaustive), selon Méndez et coll. en 2014 (7)

Annexe 4

Symptôme	Score*			
	0	1	2	3
Epistaxis	Absente ou banale	Présente	Tamponnement/cautérisation nécessaires	Etat post-administration de produits sanguins ou facteurs de coagulation
Troubles cutanés	Absents ou banals	Pétéchies/suffusions	Hématomes	Prise en charge médicale nécessaire
Arrêt du saignement	Absent ou banal	Présent (1x à 5x/an)	Prise en charge médicale nécessaire	Prise en charge médicale et chirurgicale nécessaire
Hémorragies gingivales	Absentes ou banales	Présentes	Prise en charge médicale nécessaire	Prise en charge chirurgicale nécessaire/administration de produits sanguins
Hémorragie gastro-intestinale	Absente ou banale	Présente	Prise en charge médicale nécessaire	Prise en charge chirurgicale nécessaire/administration de produits sanguins
Hémorragie secondaire après extractions dentaires	Absente ou banale	Présente	Suture ou tamponnement nécessaire	Administration de produits sanguins nécessaire
Hémorragie secondaire post-opératoire	Absente ou banale	Présente	Suture ou ré-opération	Administration de produits sanguins nécessaire
Ménorragie	Absente ou banale	Présente	Prise en charge médicale nécessaire, administration de la pilule, supplémentation en fer	Administration de produits sanguins nécessaire, hystérectomie, curetage
Hémorragie post-partum	Absente ou banale	Présente, supplémentation en fer	Administration de produits sanguins, curetage, suture	Hystérectomie
Hématomes musculaires	Absents ou banals	Présents	Prise en charge médicale nécessaire	Administration de produits sanguins ou intervention chirurgicale
Hémarthrose	Absente ou banale	Présente	Prise en charge médicale nécessaire	Administration de produits sanguins ou intervention chirurgicale

* ≥3 symptômes présents ou score ≥3 chez les hommes et ≥5 chez les femmes: probabilité élevée de syndrome de von Willebrand (sensibilité d'env. 70%, spécificité d'env. 98%).

Annexe 4 : Anamnèse ciblée relative à l'hémostase avec les scores hémorragiques validés par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (scores ISTH) (7)

Annexe 5

	Troubles de l'hémostase primaire (déficit plaquettaire, ou en facteur von Willebrand)	Troubles de la coagulation	Trouble de la fibrinolyse
Examens de première ligne Diagnostic de base : Tests globaux de la coagulation	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Numération plaquettaire <i>évaluation quantitative des plaquettes</i> ▫ Temps de saignement (méthode d'Ivy) <i>évaluation quantitative et qualitative des plaquettes, du facteur von Willebrand et de l'état du sous-endothélium</i> ▫ Temps d'occlusion plaquettaire (mesuré sur PFA-100®) <i>très sensible aux déficits en VWF, faible sensibilité quant aux thrombopathies</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Temps de Céphaline + Activateur (consiste à activer la voie intrinsèque) <i>exploration des facteurs du système contact (FXII, et FXI, HMWK), du complexe antihémophilique (FIX, FVIII), du complexe de la prothrombinase (FX, FV), la prothrombine (FII) et le fibrinogène</i> ▫ Temps de Quick, et Taux de prothrombine (consistent à activer la voie extrinsèque) <i>exploration des facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène</i> ▫ Dosage du fibrinogène et temps de thrombine <i>anomalie quantitative ou qualitative du fibrinogène</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Temps de lyse des euglobulines ou test de von Kaulla <i>(dans le but du diagnostic d'une hyperfibrinolyse)</i> ▫ Dosage du plasminogène sanguin (sans grand intérêt ; déficits pourraient être associés à des thromboses) ▫ Produits de dégradation du fibrinogène <i>(ne permet pas la différenciation de la dégradation de fibrine ou fibrinogène)</i> ▫ Dosage des D-dimères <i>(si présents en excès, il y a coagulation et fibrinolyse ; cela permet diagnostic d'exclusion des thromboses veineuses...)</i>
Examens de deuxième ligne Tests spécifiques	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosage du facteur Willebrand : <ul style="list-style-type: none"> - méthode immunologique : taux VWF : Ag - méthode fonctionnelle : taux VWF : RCo (et rapports entre ces dosages) 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosages séparés des facteurs de la coagulation avec des méthodes fonctionnelles et immunologiques <i>(exemples : dosage FVIII pour hémophilie A ou la maladie de Willebrand, dosage FIX hémophilie B)</i> 	
Examens de troisième ligne Tests discriminatifs et spécialisés	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Agrégométrie photométrique <i>(étude des fonctions plaquettaires, aide au diagnostic de thrombopathies)</i> ▫ Cytométrie en flux <i>(permet d'identifier les récepteurs membranaires plaquettaires, ou de mesurer l'état d'activation plaquettaire)</i> ▫ Etude de la distribution des multimères VWF ▫ Tests génétiques / biologiques moléculaires pour identifier des pathologies connues ou rares <i>(étude du gène VWF)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosage des inhibiteurs de la coagulation avec une méthode fonctionnelle ou immunologique <i>(dosage de l'antithrombine, PC, PS)</i> ▫ Tests génétiques/biologiques moléculaires pour identifier des pathologies connues ou rares <i>(recherche de mutations responsables d'hémophilie A et B...)</i> 	

Annexe 5 : Tableau non exhaustif des examens biologiques diagnostics des pathologies de l'hémostase en fonction des phases atteintes et par étapes (7, 15, 17, 23)

Annexe 6

Type of surgery	Haemophilia A		Haemophilia B	
	Desired factor level in %	Duration (days)	Desired factor level in %	Duration (days)
Major surgery				
Pre-op	80 – 100		60 – 80	
Post-op	60 – 80	1 – 3	40 – 60	1 – 3
	40 – 60	4 – 6	30 – 50	4 – 6
	30 – 50	7 – 14	20 – 40	7 – 14
Minor surgery				
Pre-op	50 – 80		50 – 80	
Post-op	30 – 80	1 – 5	30 – 80	1 – 5

Annexe 6 : Taux plasmatiques de facteurs et durée de la thérapie de remplacement nécessaires en fonction du type de chirurgie chez les patients atteints d'hémophilie.

Annexe 7

Tableau 11 : Descriptif de la population étudiée (voir légende à la fin du tableau)

N° P.	Sexe	Age	Type de la pathologie et sa sévérité	Date des interventions	Types d'interventions	Traitements spécifiques par voie générale (IV ou spray nasal)	Utilisation de colle biologique	Prescription d'Exacyl®	H*	Complication hémorragique	Autres complications
1	H	49	Willebrand Type 2M	30/01/2014	Avulsions 14 dents AG	WILFACTIN®	Oui	EXACYL®	72h	0	1 prothèse immédiate douloureuse
				05/05/2014	Détartrage	Aucun	Non	EXACYL®	0	0	1 malaise vagal
				02/06/2014	Détartrage	Aucun	Non	EXACYL®	0	0	0
2	H	21	Hémophile B sévère	15/09/2014	Pose de 2 implants AL	BENEFIX®	Oui	EXACYL®	48h	0	0
3	H	50	Hémophile B sévère	17/11/2014	Avulsions 1 dent AL	BETAFACT®	Oui	EXACYL®	0	1 (à 7 jours)	0
4	H	35	Hémophile A sévère	30/03/2015	Avulsions 2 dents	FACTANE®	Oui	EXACYL®	0	0	0
5	H	34	Hémophile A sévère	22/06/2015	Avulsion 3 dents permanentes	ADVATE®	Oui	EXACYL®	0	0	0

				29/07/2015	Détartrage	ADVATE®	Non	EXACYL®	0	0	0
6	H	55	Willebrand Type 2A	20/04/2015	Détartrage Avulsion 1 dent	MINIRIN® Puis OCTIM® spray	Non	EXACYL®	0	0	1 alvéolite suppurée
7	F	49	Willebrand Type 2A	18/01/2016	Extraction-implantation immédiate	WILFACTIN®	Non	EXACYL®	48h	0	0
8	H	24	Hémophile B sévère	08/06/2015	Avulsion 1 DDS AL	BENEFIX®	Non	EXACYL®	0	0	0
9	H	55	Hémophile B modéré	19/10/2015	Avulsion 2 DDS	BETAFACT®	Oui	EXACYL®	0	0	0
10	H	59	Willebrand type 1 sévère	05/10/15	Avulsion 2 dents AL	MINIRIN®	Oui	EXACYL®	0	0	1 CBS iatrogène objectivée
11	H	30	Hémophile A sévère	01/06/2015	Avulsion 2 dents AL	ADVATE®	Oui	EXACYL®	0	0	0
12	H	46	Hémophile A sévère	08/02/2016	Avulsion 1 dent AL	ADVATE®	Oui	EXACYL®	0	0	0
13	H	7	Hémophilie A mineure	15/02/2016	Avulsion 2 dents lactéales AL	MINIRIN® Puis OCTIM® spray	Oui	EXACYL®	0	0	0

14	H	27	Hémophilie B modérée	04/04/2016	Avulsion 2 DDS AL	BETAFACT®	Oui	EXACYL®	72h	0	0
15	H	53	Willebrand Type 2M	02/05/2016	Détartrage Avulsion 1 dent AL	WILFACTIN®	Oui	EXACYL®	72h	0	0
16	H	9	Willebrand Type 1 modéré	25/10/2016	Avulsion 2 dents surnuméraires Avulsion 1 dent lactéale AG	MINIRIN® Puis OCTIM® spray	Non	EXACYL®	24h	0	0
17	H	33	Hémophile A modérée	05/04/2016	Avulsion 3 DDS AG	FACTANE®	Oui	EXACYL®	48h	0	1 complication grave : développement d'inhibiteur anti-FVIII
18	H	25	Hémophile A sévère	01/09/2015	Avulsion 4 DDS AG	ADVATE®	Oui	EXACYL®	72h	0	0
19	F	46	Willebrand Type 1 modéré	08/05/2016	Avulsion 2 dents AL	OCTIM® spray	Oui	EXACYL®	0	0	0
20	H	43	Willebrand Type 1 sévère	06/06/2016	Détartrage Avulsion de 2 dents AL	WILFACTIN®	Oui	EXACYL®	48h	0	0

21	H	18	Hémophilie B mineure	05/07/2016	Avulsion de 4 DDS retenues ou à l'état de germe AG	BETAFACT®	Oui	EXACYL®	48h	0	0
22	H	19	Hémophilie A mineure	10/10/2016	Avulsion 1 dent AL	MINIRIN®	Non	EXACYL®	0	1 (à 10 jours)	0
23	H	24	Hémophilie A mineure	27/06/2016	Avulsion 3 DDS AL	FACTANE®	Oui	EXACYL®	48h	0	0
24	F	66	Willebrand Type 2B	24/10/2016	Avulsion 3 dents AL	WILFACTIN®	Oui	EXACYL®	24h	0	0
25	H	15	Willebrand Type 2A	08/11/2016	Avulsion 4 DDS AG	MINIRIN®	Oui	EXACYL®	48h	0	1 revenu aux urgences car peur infection, mais rien à signaler
26	H	48	Willebrand Type 2	21/11/2016	Détartrage Avulsion 1 dent Gingivectomie en regard d'une dent AL	WILFACTIN®	Oui	EXACYL®	48h	1 (liée à la gingivectomie, à 24h post-opératoire)	0
27	H	32	Hémophilie A sévère	05/12/2016	Avulsion 3 dents AL	ADVATE®	Oui	EXACYL®	24h	0	0

28	H	43	Hémophilie A sévère	12/12/2016	Avulsion 2 DDS retenues AL	FACTANE®	Oui	EXACYL®	48h	0	1 per-opératoire : un débris radiculaire laissé en place car inaccessible
29	H	46	Hémophilie A modérée	02/01/2017	Avulsion 4 dents AL	ADVATE®	Oui	EXACYL®	0	0	0
30	H	35	Hémophilie A mineure	07/02/2017	Avulsion de 4 DDS retenues AG	MINIRIN®	Oui	EXACYL®	48h	0	0
31	H	18	Hémophilie A mineure	07/02/2017	Avulsion de 4 DDS retenues AG	MINIRIN®	Oui	EXACYL®	24h	1 (persistance d'un saignement à 48h)	0

Légende : N° P. numéro d'anonymat attribué au patient ; *H durée d'hospitalisation initiale ; AG anesthésie générale ; AL anesthésie locale ; DDS dent de sagesse ; 0 absence de complication ; 1 présence de complication.

 Patients ayant présenté une complication hémorragique

 Patient ayant présenté une complication type apparition d'inhibiteur anti facteur-VIII

Annexe 8

		Severity of bleeding disorder		
		<i>Mild Bleeding disorder</i>	<i>Moderate bleeding disorder</i>	<i>Severe bleeding disorder</i>
Invasiveness of dental procedure	Non-invasive	Periodontal probing	No routine intervention is required If there is bleeding, 5% TXA MW 10 ml, QDS for a few days	TXA tablets 1gm TDS (5-7 days) or Post procedure: 5% TXA MW 10 ml, QDS, (5-7 days) for mucosal procedures
		Scale and polish		
		Impression making		
		Root canal treatment		
	Minimally invasive	Restorations requiring rubber dam clamp/matrix band +/- infiltration anaesthesia*	TXA tablets 1gm TDS (5-7 days) or Post procedure: 5% TXA MW 10 ml, QDS, (5-7 days)	Pre-op: raise factor levels with factor concentrate or DDAVP > 30% For mucosal procedures, post procedure: 5% TXA MW 10 ml, QDS, (5-7 days) or TXA tablets 1gm TDS (5-7 day)
		Non-surgical periodontal debridement (subgingival) +/- infiltration anaesthesia*		
	Moderately invasive	Crown & bridge preparations involving gingival trauma (sub gingival)	Pre-op: raise factor levels with factor concentrate or DDAVP > 30% For mucosal procedures, post procedure: 5% TXA MW 10 ml, QDS, (5-7 days) or TXA tablets 1gm TDS (5-7 day)	
		Procedures requiring inferior alveolar nerve block &/or lingual infiltration		
	Highly invasive	Dental extraction	Pre-op: Mild patients: raise factor levels with factor concentrate or DDAVP Moderate and severe patients: one dose of factor concentrate one to two hours' pre-procedure Peri-op: Minimise trauma to mucosa. Place oxidised cellulose pack in extraction socket. Suture all extraction sockets. Post-op: 5% TXA MW 10 ml, QDS, (5-7 days) and TXA tablets 1gm TDS (5-7 days) Moderate and severe patients may require a second dose of factor concentrate	
		Periodontal surgery		

*infiltration anaesthesia includes buccal infiltration and intra-ligamentary injections which by themselves do not merit haemostatic cover and treatment is like non-invasive procedures.

Annexe 8 : Outil DeBRATT (Dental Bleeding Risk Assessment and Treatment Tool) proposé dans l'étude de Rasaratnam et al. Il stratifie les patients selon l'invasivité perçue de la procédure dentaire (non invasive, légère, modérée et hautement invasive) et la gravité du trouble hémorragique (doux, modéré et sévère) en quatre groupes de risque de saignement : pas de risque (bleue), risque faible (vert), risque modéré (jaune) et risque élevé (rouge), corrélant ainsi l'invasivité du traitement dentaire contre le risque de saignement et la couverture hémostatique requise. (79)

Annexe 9

	Hémophilie A ou B mineure Maladie de Von Willebrand légère à modérée	Hémophilie A ou B modérée à sévère Maladie de Von Willebrand sévère
Actes à faible risque hémorragique (anesthésie locale, détartrage...)	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Moyens locaux SEULS : compression locale +/- acide tranexamique¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Moyens locaux SEULS : compression locale +/- acide tranexamique¹
Actes à risque hémorragique modéré (avulsions en secteur localisé, avulsions multiples dans un même quadrant, pose d'implant unitaire, surfaçage...)	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Moyens locaux SEULS : pansement intra-alvéolaire en cas d'extraction, colle biologique, sutures, acide tranexamique¹ 10 jours 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Moyens locaux : pansement intra-alvéolaire en cas d'extraction, colle biologique, sutures, acide tranexamique¹ 10 jours ▫ Moyens systémiques : <u>Taux cibles pré-opératoires de VWF, FVIII ou FIX > 30%</u> INJECTION UNIQUE PRE-OPERATOIRE² de VWF, FVIII ou FIX³ à H-1 ▫ +/- Hospitalisation 24h
Actes à haut risque hémorragique (avulsions de plus de 3 dents, dans différents secteurs, implants multiples, anesthésie générale, anesthésie loco-régionale ...)	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Moyens locaux : pansement intra-alvéolaire en cas d'extraction, colle biologique, sutures, acide tranexamique¹ 10 jours ▫ Moyens systémiques : <u>Taux cibles pré-opératoires de VWF, FVIII ou FIX > 50 %</u> <ul style="list-style-type: none"> - Patients répondeurs à la DDVAP² : administration à H-1 +/- répétée 1 à 4 fois toutes les 12H - Sinon INJECTIONS PRE et POST-OPERATOIRES³ de VWF, FVIII ou FIX² : à H-1, H24 +/- H12 et 48H ▫ +/- Hospitalisation entre 24 et 48h 	<ul style="list-style-type: none"> ▫ Moyens locaux : pansement intra-alvéolaire en cas d'extraction, colle biologique, sutures, acide tranexamique¹ 10 jours ▫ Moyens systémiques : <u>Taux cibles pré-opératoires de VWF, FVIII ou FIX > 50 %</u> INJECTIONS PRE et POST-OPERATOIRES³ de VWF, FVIII ou FIX³ : à H-1, H12, H24, H36 et H48 ▫ Hospitalisation 48h

Légende complémentaire : 1- posologie de l'acide tranexamique : rinçages buccaux, 1g à réaliser 3 fois par jour ; 2- dosage de la DDVAP (voir tableau 9 dans partie Matériel et Méthodes) ; 3 – Dosage des injections préopératoires de VWF, FVIII ou FIX en fonction des taux cibles pré- opératoires à atteindre. Pour FVIII et VWF : dosage (unités) = poids (kg) x augmentation de taux de facteur voulue (IU/dL) x 0,5 ; Pour FIX : dosage (unités) = poids (kg) x augmentation de taux de facteur voulue (IU/dL). En cas d'injection(s) post-opératoire(s), dosage égal ou inférieur à la dose injectée en pré-opératoire.

Annexe 9 : Fiche synthétique de prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand, proposée à partir de la littérature et de notre étude menée au CHU de Bordeaux. Outil à valider par des essais contrôlés afin de pouvoir être utilisé de manière sûre.

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honorée à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Vu, le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Elodie Mastail

Le 04 juillet 2017

Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE 2017 – n°

Discipline : Chirurgie Buccale – Pathologie et thérapeutique

**Etude descriptive rétrospective
sur la prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles
ou atteints de la maladie de Von Willebrand
dans le Pôle d'Odontologie du CHU de Bordeaux**

Résumé : Des recommandations ou protocoles standardisés de prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de von Willebrand font encore défaut dans la littérature. **Objectif** : L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la pertinence des protocoles proposés par le CHU de Bordeaux. **Matériel et méthodes** : Pour cela, une étude descriptive rétrospective a été menée sur la prise en charge en chirurgie orale des patients hémophiles ou atteints de la maladie de Willebrand entre juin 2014 et février 2017 au CHU de Bordeaux. **Résultats** : 20 patients hémophiles et 11 patients atteints de la maladie de von Willebrand ont subi au cours de 34 séances de soins invasifs : 6 détartrages, 84 extractions, 3 poses d'implants, et 1 gingivectomie. 4 patients ont présenté des complications hémorragiques, et 1 patient a présenté une complication grave : l'apparition d'un inhibiteur anti-FVIII. **Conclusion** : Les protocoles de prise en charge proposés à Bordeaux sont au moins aussi efficaces que ceux proposés dans la littérature. Cependant, la pratique va vers une réduction de l'utilisation des médicaments systémiques pour les actes de chirurgie buccale mineure afin d'éviter l'apparition d'inhibiteurs.

Mot-clés : Pathologie de l'hémostase, hémophilie, maladie de von Willebrand, chirurgie orale, complication hémorragique

**Retrospective study
of oral surgical management in patients with
hemophilia or von Willebrand's disease
at the Bordeaux's hospital dental department**

Summary : Standardized protocols for the management of surgical dental procedures in patients with hemophilia or von Willebrand's disease are not described in the litterature. **Objective** : The main purpose of the study was to evaluate the effectiveness of Bordeaux's hospital dental department protocols. **Material and methods** : For that purpose, a retrospective study about the management of oral surgery procedures in patients with von Willebrand disease or hemophiliacs between june 2014 and february 2017, was realised at Bordeaux's hospital. **Results** : 20 patients with hemophilia and 11 patients with von Willebrand's disease sustained during 34 interventions : 6 scales, 84 dental extractions, 3 dental implants, and 1 gingivectomy. 4 patients had bleeding complications, and 1 developed factor VIII inhibitors. **Conclusion** : Protocols proposed in Bordeaux's hospital dental department are at least as effective as those proposed in the literature. However, the practice is evolving towards a reduction in the use of systemic drugs for minor oral surgery to avoid emergence of inhibitors.

Key-words : Bleeding disorders, hemophilia, von Willebrand's disease, oral surgery, bleeding complication

Universié de Bordeaux – Collège des Sciences de la Santé UFR des Sciences Odontologiques
16-20 Cours de la Marne
33082 BORDEAUX CEDEX

