



HAL
open science

Hémophilie : gestion et prise en charge bucco-dentaire

Thuy-Anh Dang

► **To cite this version:**

Thuy-Anh Dang. Hémophilie : gestion et prise en charge bucco-dentaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03633165

HAL Id: dumas-03633165

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03633165v1>

Submitted on 6 Apr 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2021

N° M049

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement le : 14 juin 2021

Par

Thuy-Anh DANG

Hémophilie : gestion et prise en charge bucco-dentaire

Dirigée par Mme le Docteur Pauline Viennet

JURY

M. le Professeur Bruno Gogly

Président

M. le Docteur François Ferré

Assesseur

Mme le Docteur Francesca Mangione

Assesseur

Mme le Docteur Pauline Viennet

Assesseur



Tableau des enseignants de l'UFR (Montrouge)

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DURSUN Mme VITAL	Mme BONNET M. COURSON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme LE NORCY	Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	M. PIRNAY	Mme GERMA Mme SMAIL-FAUGERON
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. BRUN (MCU associé) M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOÏ	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN Mme TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD (PR)	Mme ANDRIQUE (MCU associée) M. ARRETO Mme BARDET (MCF) M. BOUCHET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE Mme GORIN M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	Mme WULFMAN	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. DUPAGNE (MCU associé) M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIEAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAÏD Mme BENOÏT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION Mme FOLLIGUET M. LASFARGUES M. LAUTROU	M. LEVY M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Liste mise à jour le 25 mars 2021

Remerciements

À M. le Professeur Bruno Gogly ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Médecine bucco-dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur de siéger dans mon jury, je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

À M. le Docteur François Ferré ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale, Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Chef de service de l'hôpital Charles-Foix

Qui me fait l'honneur de siéger dans mon jury, je vous remercie pour votre disponibilité et votre gentillesse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À Mme le Docteur Francesca Mangione ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Sorbonne Paris Cité ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur de siéger dans mon jury, je vous remercie pour l'enseignement que vous avez apporté durant mon externat, votre disponibilité et votre gentillesse.

À Mme le Docteur Pauline Viennet, Docteur en Chirurgie dentaire ; Assistante Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie - Montrouge

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse d'exercice. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre pédagogie, et l'enseignement que vous m'avez apporté durant mon externat à Créteil. Veuillez recevoir mes respects les plus sincères.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

L'hémophilie est une maladie génétique constitutionnelle, héréditaire et récessive liée à X, à l'origine des troubles de l'hémostase. Elle entraîne des hémorragies spontanées plus ou moins sévères selon la gravité, liées à un déficit total ou partiel en facteurs de coagulation VIII (Hémophilie A) et IX (Hémophilie B). Plus fréquente chez le garçon que chez la fille, elle se distingue par son degré de sévérité : mineur, modéré, sévère. Elle peut être dépistée précocement, notamment par l'anamnèse et par la connaissance des antécédents familiaux, ou bien se manifester par des signes cliniques variés tels que des hématomes, hémarthroses et se compliquer par des arthropathies hémophiliques. Le risque hémorragique, non négligeable, est à prendre en compte pour toute acte de chirurgie orale ou soins dentaires à risque de saignement. Le chirurgien-dentiste doit pouvoir assurer la gestion et adapter la prise en charge du patient atteint d'hémophilie : une étroite relation avec l'hématologue s'avère au préalable indispensable.

Discipline ou spécialité :

Médecine buccale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Troubles de l'hémostase et de la coagulation ; Facteurs de la coagulation sanguine

Rameau : Hémophilie ; Maladies héréditaires

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Hemophilia is an X-linked, hereditary, recessive, constitutional genetic disease that causes hemostasis disorders. It leads to spontaneous hemorrhages of varying severity depending on the severity, linked to a total or partial deficiency in clotting factors VIII (Hemophilia A) and IX (Hemophilia B). It is more frequent in boys than in girls and is distinguished by its degree of severity: minor, moderate, severe. It can be detected at an early stage, notably by the medical history and knowing the family history, or it can manifest itself by various clinical signs such as hematomas, hemarthrosis and be complicated by hemophilic arthropathies. The risk of hemorrhage, which is not negligible, must be considered for any oral surgery or dental care where there is a risk of bleeding. The dental surgeon must be able to manage and adapt the care of the patient with hemophilia: a close relationship with the hematologist is essential.

Branches or specialty :

Oral Medicine

English keywords (MeSH) :

Blood Coagulation Disorders ; Blood Coagulation Factors

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor
- T-Pa: Tissue Plasminogen Activator
- ADP: Adénosine Di Phosphate
- PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor 1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène)
- PGDF: Platelet-Derived Growth Factor
- FGF: Fibroblast Growth Factor
- GP: Glycoprotéine
- ATP: Adénosine Tri Phosphate
- VWF : Facteur de Von de Willebrand
- TSP: Thrombospondine
- FP4: Facteur Plaquettaire 4
- TGF- β : Transforming Growth Factor
- PAF: Facteur d'Activation Plaquettaire
- F: Facteur
- a: Activé
- PGI 2: Prostacycline 2
- FT: Facteur Tissulaire
- ATIII: Antithrombine III
- KhPM : Kininogène de haut Poids Moléculaire
- CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
- PCa: Protéine C activée
- HCII : Heparin Cofactor II (second cofacteur de l'héparine)
- Scu-PA: Single chain urokinase Plasminogen Activator
- Tcu-PA: Two chains urokinase Plasminogen Activator
- PDF : Produits de Dégradation de la Fibrine
- U-PA : activateur urinaire du plasminogène
- HRG: Histidin Rich Glycoprotein
- TAFI: Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor

- TCA: Temps de Céphaline Activé
- TP : Taux de Prothrombine
- NFS : Numération Formule Sanguine
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HEK : Human Embryonic Kidney
- CHO : Chinese Hamster Ovary
- BHK : Baby Hamster Kidney
- UB : Unité Bethesda
- SA : Semaine d'Aménhorée
- CRC-MHC : Centre de Ressources et de Compétences - Maladies Hémorragiques Constitutionnelles
- CTH : Centre de Traitement de l'Hémophile
- CoMETH : Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles
- JCPA : Journée de Contact à l'Antigène
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ITI : Induction de Tolérance Immune
- ALD : Affection Longue Durée
- MECS : Maisons d'Enfants à Caractère Sanitaire
- HAD : Hospitalisation A Domicile
- SSR : Service de Soins de suite et Réadaptation
- CRMH : Centres de Référence de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles
- FMH : Fédération Mondiale de l'Hémophile
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- ASA : Acide Acétylsalicylique
- RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	4
1.1 LE DEROULEMENT DE L'HEMOSTASE ET INTERVENANTS	4
1.1.1 <i>La définition de l'hémostase</i>	4
1.1.2 <i>Les acteurs participant à l'hémostase</i>	5
1.2 L'HEMOSTASE PRIMAIRE.....	8
1.2.1 <i>Le temps vasculaire</i>	9
1.2.2 <i>Le temps plaquettaire</i>	9
1.3 LA COAGULATION PLASMATIQUE	12
1.3.1 <i>Les intervenants de la coagulation</i>	12
1.3.2 <i>La voie extrinsèque : initiation de la coagulation</i>	15
1.3.3 <i>La voie extrinsèque : formation du complexe prothrombinase</i>	16
1.3.4 <i>La voie extrinsèque : formation de la thrombine</i>	17
1.3.5 <i>La voie extrinsèque : formation de la fibrine</i>	17
1.3.6 <i>Le schéma récapitulatif de la coagulation</i>	17
1.4 LA REGULATION DE L'HEMOSTASE.....	18
1.4.1 <i>La régulation haute</i>	18
1.4.2 <i>La régulation basse ou fibrinolyse</i>	19
2 : LE DYSFONCTIONNEMENT DE L'HEMOSTASE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEMOPHILIE	23
2.1 LES CARACTERISTIQUES DES HEMOPHILIES A ET B	23
2.1.1 <i>Le rôle des facteurs VIII et IX dans l'hémostase</i>	23
2.1.2 <i>Aspects génétiques, aspects moléculaires</i>	24
2.2 MODE DE TRANSMISSION ET EPIDEMIOLOGIE	25
2.2.1 <i>Mode de transmission</i>	25
2.2.2 <i>Epidémiologie</i>	26
2.3 DIAGNOSTIC CLINIQUE	27
2.3.1 <i>Antécédents familiaux d'hémophilie</i>	28
2.3.2 <i>Diagnostic chez les femmes conductrices</i>	28
2.3.3 <i>Découverte fortuite</i>	29
2.3.4 <i>Manifestations cliniques</i>	30
2.3.5 <i>Manifestations orales</i>	38
2.3.6 <i>Examens complémentaires</i>	38
2.3.7 <i>Suivi</i>	40

2.4 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	41
2.4.1 <i>Diagnostic différentiel de l'hémophilie A</i>	41
2.4.2 <i>Diagnostic différentiel de l'hémophilie B</i>	42
2.5 TRAITEMENT MEDICAL, COMPLICATIONS	42
2.5.1 <i>Traitement médical</i>	42
2.5.2 <i>Complications</i>	48
3 : GESTION ET PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE.....	53
3.1 DEPISTAGE, DIAGNOSTIC, PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE	53
3.2 SOINS DE PREVENTION	54
3.2.1 <i>Le chirurgien-dentiste, acteur majeur de la prévention primaire</i>	54
3.2.2 <i>Gestes contrôlés et atraumatiques</i>	55
3.3 PRECAUTIONS VIS-A-VIS DE L'ANESTHESIE	55
3.3.1 <i>L'anesthésie locale</i>	55
3.3.2 <i>Anesthésie loco-régionale</i>	56
3.3.3 <i>Anesthésie générale</i>	56
3.4 PRECAUTIONS VIS-A-VIS DES MEDICAMENTS	57
3.4.1 <i>Gestion de la douleur</i>	57
3.4.2 <i>Anti-inflammatoires</i>	57
3.5 CONDUITE A TENIR FACE AUX SOINS A RISQUE HEMORRAGIQUE	57
3.5.1 <i>Evaluation du risque hémorragique</i>	57
3.5.2 <i>Soins conservateurs, endodontiques, prothétiques</i>	58
3.5.3 <i>Soins pédiatriques et orthodontiques</i>	59
3.5.4 <i>Soins parodontaux</i>	60
3.5.5 <i>Soins chirurgicaux : en pré opératoire</i>	61
3.5.6 <i>Soins chirurgicaux : conduite à tenir en per-opératoire</i>	62
3.5.7 <i>Les moyens d'hémostase locaux</i>	62
3.5.8 <i>Soins chirurgicaux : la phase post-opératoire</i>	66
CONCLUSION	68
BIBLIOGRAPHIE	69
TABLE DES FIGURES.....	74
TABLE DES TABLEAUX.....	75
ANNEXES.....	76

Introduction

L'hémophilie est une maladie génétique constitutionnelle, héréditaire et récessive liée à X, à l'origine des troubles de l'hémostase. Elle entraîne des hémorragies spontanées plus ou moins sévères selon la gravité, liées à un déficit total ou partiel en facteurs de coagulation VIII (Hémophilie A) et IX (Hémophilie B).

Plus fréquente chez le garçon que chez la fille, elle se distingue par son degré de sévérité : mineur, modéré, sévère. Touchant principalement les hommes, les femmes peuvent être conductrices et transmettre la maladie à la descendance.

Elle peut être dépistée précocement, notamment par l'anamnèse et par la connaissance des antécédents familiaux, ou bien se manifester par des signes cliniques variés : hématomes, hémarthroses, qui en l'absence de traitement ou en cas d'aggravation peut se compliquer par des arthropathies hémophiliques. Des examens complémentaires plus poussés permettront de cibler le diagnostic, d'adapter la prise en charge, pluridisciplinaire, et d'adresser le patient au centre de référence dans les meilleurs délais.

Le risque hémorragique, non négligeable, est à prendre en compte pour toute acte de chirurgie orale ou soins dentaires à risque de saignement.

Le chirurgien-dentiste doit pouvoir assurer la gestion et adapter la prise en charge du patient atteint d'hémophilie : une étroite relation avec l'hématologue s'avère au préalable indispensable.

Comment se déroule physiologiquement l'hémostase ? Quelles sont les caractéristiques de l'hémophilie, affection entraînant un trouble de la coagulation ? Quelle prise en charge bucco-dentaire pour ces patients ?

1 La physiologie de l'hémostase

1.1 Le déroulement de l'hémostase et intervenants

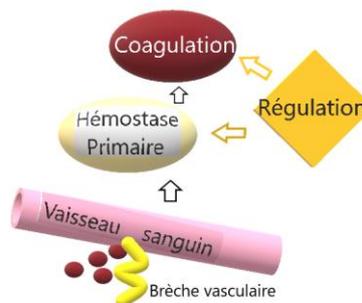
L'hémophilie est une maladie hématologique entraînant une dysrégulation de l'hémostase. Nous verrons dans un premier temps le fonctionnement physiologique de l'hémostase, avant de nous intéresser plus particulièrement à la pathologie.

1.1.1 La définition de l'hémostase

L'hémostase est une réaction inflammatoire consécutive à l'apparition d'une brèche vasculaire. L'objectif étant de limiter l'écoulement sanguin, d'oblitérer la plaie vasculaire. Pour l'organisme, elle reste un moyen de défense contre les éléments étrangers, lorsqu'elle fonctionne de manière physiologique. Elle se décline en trois grandes étapes : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique, et la régulation :

- L'hémostase primaire, nommée également temps endothélio-plaquettaire ou temps vasculo-plaquettaire, qui correspond à la première phase de la réaction inflammatoire. Elle aboutit à la formation d'un clou plaquettaire, ou thrombus blanc, ou clou de HAYEM¹.
- La coagulation plasmatique, par l'intermédiaire de différentes molécules, permet de « gélifier » cet agrégat plaquettaire initialement liquide, par le réseau de fibrine et de renforcer l'ensemble.
- Le système de régulation de l'hémostase, indispensable à tout processus inflammatoire afin d'empêcher son emballement.

Figure 1 : Schéma simplifié du déroulement physiologique de l'hémostase



Source : Auteur, 2020.

¹ Nizamaldin et al., « Hémostase locale en chirurgie orale. 1^{re} partie ».

1.1.2 Les acteurs participant à l'hémostase

L'hémostase prend place dès lors que le vaisseau sanguin présente une brèche vasculaire (cf. figure 1).

Cette réaction inflammatoire fait intervenir différents éléments :

- Les composants de la paroi vasculaire
- Une brèche vasculaire ou plaie vasculaire
- Les plaquettes
- Différents éléments (zymogènes, facteurs, cofacteurs...) entraînant une réaction en cascade et nécessaires pour la coagulation plasmatique.

1.1.2.1 Le vaisseau sanguin²

Le vaisseau sanguin de forme cylindrique a pour fonction principale de transporter le sang, l'oxygène, les protéines, nutriments, molécules nécessaires aux différents organes corporels. Le vaisseau comporte 3 couches, de l'interne à la plus externe : l'intima, la média, et l'adventice.

L'intima, couche la plus interne, présente une surface lisse athrombogène, tapissée par des cellules endothéliales, disposées en monocouche, de telle sorte qu'aucun thrombus ne peut se former à son contact. La membrane chargée négativement possède à la fois des propriétés actives et passives. La perméabilité sélective de l'endothélium favorise les flux entre le sang et le milieu extérieur. Elle produit divers éléments participant tout au long du processus physiologique d'hémostase (cf. tableau 1) :

- Des molécules aux propriétés thrombogènes : le collagène, fibronectine, laminine, Facteur de Von Willebrand, glycosaminoglycanes
- Des inhibiteurs de la coagulation : thrombomoduline, héparane sulfate, Tissu Factor Pathway Inhibitor ou TFPI
- Des activateurs de la fibrinolyse (activateur tissulaire du plasminogène ou t-Pa)
- Des molécules aux propriétés anti-agrégantes : l'ADPase (qui inactive l'ADP produite par les érythrocytes et les endothéliocytes), la prostacycline, et le monoxyde d'azote³.

² De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

³ Bellucci, « Physiologie de l'hémostase primaire ».

Tableau 1 : Éléments de synthèse de l'endothélium participant à l'hémostase

Hémostase primaire	Temps vasculaire : vasoconstriction	Endothéline : action vasoconstrictrice.
		Monoxyde d'azote : action vasoactive, vasodilatatrice.
		Thromboxane A ₂ : action vasoconstrictrice.
	Liaison endothélium - plaquettes	Thromboxane A ₂ : molécule pro-agrégante.
Coagulation	Formation de thrombine	Facteur tissulaire : Récepteur du facteur VII, intervenant dans la voie extrinsèque de la coagulation.
		Thrombomoduline : en présence de thrombine, elle active la protéine C qui inhibe la coagulation.
		Collagène : Protéine thrombogène.
		Facteur de Von de Willebrand.
	Fibrinolyse	T-PA : Activateur tissulaire du plasminogène.
	PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1.	

Source : Auteur, 2020.

À l'inverse de l'endothélium, le sous-endothélium est thrombogène. Cette couche comporte de nombreux éléments synthétisés par l'endothélium : le collagène de type III qui initie l'activation plaquettaire et la coagulation, des microfibrilles constituées de collagène de type VI et de thrombospondine⁴, de la fibronectine, de la laminine et des glycosaminoglycanes (héparane sulfate)⁵. La membrane basale est constituée de collagène non fibrillaire de type IV.

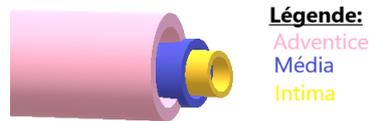
La média comporte des cellules musculaires lisses, sous le contrôle du système nerveux autonome, mais également des médiateurs tel que l'endothéline et le monoxyde d'azote qui sont vasoconstricteurs. La synthèse des cellules musculaires dépendent des facteurs de croissance Platelet Derived Growth Factor (PDGF) et Fibroblast Growth Factor (FGF). La média est l'un des éléments clés de la vasoconstriction (temps vasculaire), lors de l'hémostase primaire : elle participe à la diminution du calibre. Elle présente également des fibres élastiques.

⁴ Horellou, Flaujac, et Thibault, « Hémostase ».

⁵ Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

L'adventice, couche externe du vaisseau, comporte quant à elle des fibres collagéniques (type I, III et V) et du tissu fibreux⁶.

Figure 2 : Schéma des différentes tuniques composant le vaisseau sanguin



Source : Auteur, 2020.

1.1.2.2 La brèche vasculaire

L'initiation du processus physiologique d'hémostase débute par une brèche vasculaire. Ainsi, une discontinuité endothéliale, son exposition et son endommagement suffisent à déclencher la réaction inflammatoire.

1.1.2.3 Les plaquettes

Les plaquettes ou thrombocytes sont issues de la fragmentation des mégacaryocytes⁷. Indispensable à la formation du clou plaquettaire lors de l'hémostase primaire, les plaquettes proviennent de la moelle osseuse avant de pouvoir migrer et être sous forme circulante dans le sang. Environ un tiers des plaquettes sont stockées en permanence dans la rate⁸. La synthèse des mégacaryocytes est stimulée par la thrombopoïétine, hormone sécrétée par le foie et les reins, qui vont donner par la suite des plaquettes, à partir de leur cytoplasme. Les plaquettes ont une durée de vie de 7 à 10 jours, puis celles qui n'ont pas été utilisées pour la formation du caillot sont détruites. Les valeurs de référence s'élèvent à 150 – 400 Giga/L. La membrane de la plaquette est constituée d'une double couche lipidique stabilisée par des molécules de cholestérol, au sein de laquelle on retrouve des phospholipides en regard du feuillet interne, lorsque la plaquette est au repos. A l'inverse, lorsque la plaquette est activée, les phospholipides se trouvent sur le versant externe de la membrane, ce qui leur confère une fonction pro-coagulante. Des récepteurs à la surface de la membrane, de nature glycoprotéique, permettent une transduction du signal à la cellule, un changement morphologique⁹ et d'agir :

⁶ Bellucci, « Physiologie de l'hémostase primaire ».

⁷ Dunois-Lardé et Baruch, « Production de plaquettes in vitro ».

⁸ Kuter, « Revue générale des troubles plaquettaires ».

⁹ Marlu, « Physiologie de l'hémostase ».

- Le complexe gplb/IX, récepteur du Facteur de Von de Willebrand (VWF) permet aux plaquettes d'adhérer à l'endothélium.
- Le complexe gplIb/IIIa, récepteur du fibrinogène et de l'ion calcium Ca^{2+} joue également un rôle lors de l'hémostase primaire¹⁰.
- La glycoprotéine GPV permet de fixer la thrombine.

Le contenu intracellulaire des plaquettes se caractérise par la présence de deux types de granules :

- Les granules denses ou δ , qui contiennent de l'ADP, ATP, de la sérotonine, du calcium, du magnésium, phosphore et histamine
- Les granules α , capables de stocker certaines protéines : fibrinogène (facteur I), facteur V, facteur de Von Willebrand (VWF), fibronectine, thrombospondine (Tsp), facteur plaquettaire 4 (fP4), β -thromboglobuline (β -TG). On retrouve au niveau de la membrane des granules α , la P-sélectine, le complexe GplIb/IIIa, la GMP-140.

1.1.2.4 Le facteur de Von de Willebrand (VWF)

Synthétisé par les endothélicytes, et par les mégacaryocytes (granules α), le facteur de Von Willebrand, en se liant à GPIb plaquettaire¹¹, permet l'adhésion plaquettaire à la couche sous-endothéliale. D'autre part, ce facteur intervient lors de la coagulation plasmatique en tant que protéine transporteuse du facteur VIII, avec lequel il forme un complexe non-covalent¹² qui permet l'activation du facteur X par le facteur IX (cf. 1.3.3.3). La maladie de Von de Willebrand est une affection hématologique caractérisée par un déficit en VWF.

1.2 L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est la première étape du processus physiologique d'hémostase. Elle se caractérise par deux temps : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

Tableau 2 : Les différents temps de l'hémostase primaire

Temps vasculaire	Temps plaquettaire		
Vasoconstriction du vaisseau sanguin lésé	Adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire	Activation plaquettaire	Agrégation plaquettaire : formation du clou plaquettaire

Source : Auteur, 2020.

¹⁰ Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

¹¹ Horellou, Flaujac, et Thibault, « Hémostase ».

¹² Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

1.2.1 Le temps vasculaire

Le temps vasculaire se caractérise par une vasoconstriction du vaisseau lésé, afin de limiter la perte sanguine et de faciliter les étapes d'hémostase¹³. Cette réaction éphémère est possible par la présence des cellules musculaires lisses, et des fibres élastiques présentes au niveau de leurs tuniques sous-endothéliales ; mais également par la sollicitation des mastocytes. La stimulation est assurée le système nerveux autonome, les molécules de monoxyde d'azote, de sérotonine, de facteur d'activation plaquettaire (PAF), de noradrénaline, d'adrénaline, de thromboxane A₂ et d'endothéline¹⁴ sécrétées par les plaquettes ou l'endothélium. Parallèlement, la couche endothéliale joue un rôle non négligeable, puisqu'elle va sécréter des molécules indispensables pour la suite du processus d'hémostase : le facteur de Von Willebrand, la prostacycline (PGI₂), le facteur tissulaire (FT), l'antithrombine III (ATIII).

1.2.2 Le temps plaquettaire¹⁵

Le temps plaquettaire se décompose en trois étapes successives : l'adhésion plaquettaire, l'activation plaquettaire, pour aboutir à la formation du clou plaquettaire et l'obturation de la brèche vasculaire.

1.2.2.1 L'adhésion plaquettaire

L'adhésion plaquettaire inaugure le temps plaquettaire. Les plaquettes circulantes adhèrent aux structures sous-endothéliales, hautement thrombogènes exposées par la brèche vasculaire. Le VWF libéré par l'endothélium se fixe au collagène sous-endothélial, sa conformation tridimensionnelle est modifiée, ce qui lui permet de se fixer avec la plaquette avec son récepteur la glycoprotéine Ib¹⁶ située sur la membrane plaquettaire, et de l'activer. Cette interaction permet le recrutement et l'activation de d'autres cellules plaquettaires¹⁷, l'action du complexe GpIIb-IIIa et permet en parallèle la liaison de VWF et du fibrinogène au complexe. VWF interagit également avec d'autres glycoprotéines plaquettaires de surface telles que la glycoprotéine IX/V. GpVI et $\alpha 2\beta 1$ sont des glycoprotéines plaquettaires de surface permettant aux plaquettes de se lier au collagène sous-endothélial¹⁸. D'autres récepteurs glycoprotéiques interviennent également lors de l'adhésion plaquettaire, rendant possible la transduction de signal intracytoplasmique et l'activation plaquettaire.

¹³ Horellou, Flaujac, et Thibault, « Hémostase ».

¹⁴ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

¹⁵ Marlu, « Physiologie de l'hémostase ».

¹⁶ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

¹⁷ Horellou, Flaujac, et Thibault, « Hémostase ».

¹⁸ Nuyttens et al., « Platelet adhesion to collagen ».

1.2.2.2 L'activation plaquettaire

Les plaquettes changent de conformation : discoïdes au repos, elles deviennent sphériques lors de leur activation et émettent des prolongements intracytoplasmiques. Parallèlement des substances plaquettaires sont sécrétées et émises dans le plasma. Les granules denses présentes dans le cytoplasme de la plaquette vont libérer des protéines hors de la cellule, sous l'effet des stimuli : ADP, facteur de Von Willebrand, fibrinogène, facteurs V et XI, kininogène de haut poids moléculaire (KhPM), protéine S, plasminogène activateur inhibiteur-1 (PAI-1), inhibiteur du facteur XI, thrombospondine, fibronectine, vitronectine, sélectine P, albumine, FP4, EGF, α -thromboglobuline, et des facteurs de croissance, tels que PDGF, EGF, TGF, TGF- β . On y retrouve des substances favorisant l'agrégation plaquettaire, comme le fibrinogène, l'adénosine DiPhosphate (ADP) et la sérotonine, et des substances pro-coagulantes, telles que le facteur V, le facteur de Von de Willebrand, le fibrinogène. L'ADP est une substance pro-agrégante provenant des granules denses. Elle amplifie l'activation plaquettaire en se fixant sur les récepteurs plaquettaires; et induit une agrégation des plaquettes réversibles, puis irréversible avec la multiplication de la production de thromboxane A₂. D'autre part, cette molécule potentialise l'action de la thrombine¹⁹. La sérotonine, le monoxyde d'azote, et la thromboxane A₂ sécrétés par les plaquettes sont quant à eux vasomoteurs. L'acide arachidonique, sécrété par les plaquettes, donne de la thromboxane A₂, grâce à la phospholipase A₂ qui métabolise l'acide arachidonique présente au niveau des phospholipides de la membrane plaquettaire. Cette molécule présente des propriétés vasoconstrictrices et pro-agrégantes²⁰. Grâce à la glycoprotéine de surface GpIIb/IIIa, les plaquettes se lient aux molécules de fibrinogène circulantes, permettant l'agrégation entre les plaquettes. Lorsque la plaquette est activée, les phospholipides se trouvent sur le versant externe de la membrane, ce qui leur confère une fonction pro-coagulante : c'est le phénomène de « flip-flop ». La couche phospholipidique externe s'enrichit de phosphatidylsérines²¹, qui seront aptes à fixer des facteurs de coagulation vitamine-K dépendants, facilitant la suite des étapes de la coagulation, et déclenchant des réactions enzymatiques en cascade.

1.2.2.3 L'agrégation plaquettaire

Cette étape requiert également de l'ATP apportée par le métabolisme du glucose et nécessite des ions calcium Ca²⁺. Le fibrinogène relie les plaquettes entre elles par l'intermédiaire de ponts adhésifs interplaquettaires, et se liant à son récepteur membranaire spécifique, le gpIIb/IIIa²². Ces liaisons

¹⁹ Bellucci, « Physiologie de l'hémostase primaire ».

²⁰ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

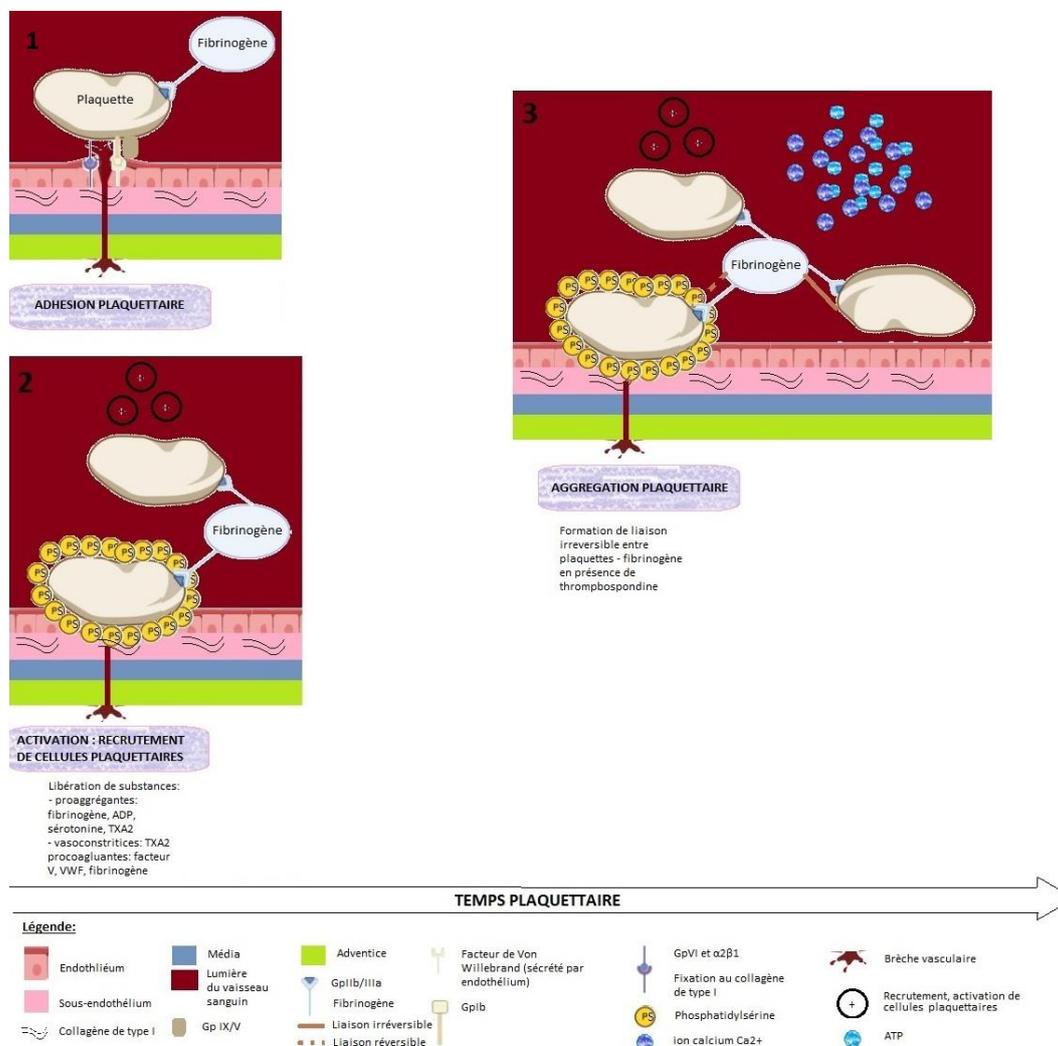
²¹ Horellou, Flaujac, et Thibault, « Hémostase ».

²² De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

restent réversibles jusqu'à l'intervention de la thrombospondine (Tsp) libérée par les granules α des plaquettes : cette dernière se lie à GPIIb (ou GP IV) par une liaison haute affinité dépendante du calcium irréversible. Cette étape s'achève par la formation du clou plaquettaire, résultant de la lyse et de la fusion cellulaire, accompagnées de la fuite des composants cytoplasmiques. La Tsp, protéine plaquettaire activée dès l'hémostase primaire, lors de la formation de l'agrégat plaquettaire, va engendrer la rétraction du réseau de fibrine. La fibrine se fixe aux plaquettes par l'intermédiaire du complexe $\alpha_{IIb}\beta_3$ ²³, le phénomène de rétraction du caillot se produit. En l'absence de ce complexe, ce phénomène n'existe pas : c'est le cas des patients atteints de la thrombasthénie de Glanzmann.

1.2.2.4 Schéma récapitulatif de l'hémostase primaire

Figure 3 : Le temps plaquettaire : adhésion, activation, agrégation plaquettaire



Source : Auteur, 2020.

²³ Bellucci, « Physiologie de l'hémostase primaire ».

1.3 La coagulation plasmatique²⁴

La coagulation plasmatique suit l'étape d'hémostase primaire, et consiste au passage du caillot de l'état liquide à l'état gel. Ceci fait intervenir deux voies, pour aboutir à une voie commune, ayant pour objectif final de produire de la thrombine.

- La voie intrinsèque ou endogène, impliquant le facteur XII, prékallibréine, kallibréine
- La voie extrinsèque ou exogène, la plus fréquente, impliquant divers facteurs, cofacteurs, zymogènes.

1.3.1 Les intervenants de la coagulation

La coagulation plasmatique fait intervenir de nombreuses molécules, entraînant une cascade de réactions enzymatiques. Elle permet de rendre insoluble la fibrine qui compose le clou plaquettaire. La thrombine joue un rôle majeur dans la coagulation, puisqu'elle initie la transformation enzymatique du fibrinogène en fibrine, amplifie le processus physiologique d'hémostase en stimulant aussi bien la coagulation que l'hémostase primaire. On distingue plusieurs facteurs de coagulation, qui sont synthétisés au niveau du foie par les hépatocytes, au nombre de 12, et trois catégories de protéines plasmatiques : les enzymes, les cofacteurs, les substrats. Les facteurs II, VII, IX et X sont dites Vitamine-K dépendantes, car leur sécrétion dépend de la teneur en vitamine K. Selon la nomenclature internationale, à chaque facteur de coagulation (F) correspond un numéro en chiffre romain, suivi du suffixe « a » si ce dernier est activé²⁵.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des facteurs intervenant dans la coagulation

	Etape	Facteurs intervenants
Voie extrinsèque	Initiation de la coagulation	Facteur VII : Proconvertine
Voie intrinsèque	Facteurs contacts	Prékallibréine, kallibréine
		Facteur XII : Facteur Hageman
		Facteur XI : Facteur Rosenthal
		Facteur IX : Facteur anti-hémophilique B

²⁴ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

²⁵ Bezeaud et Guillin, « Physiologie de la coagulation ».

	Formation du complexe prothrombinase	Facteur X : Facteur Stuart
		Facteur V : Proaccélélerine
		Facteur VI : Accélélerine
		Facteur VIII : Facteur anti-hémophilique A
	Formation de la thrombine	Facteur II : Prothrombine
	Formation de la fibrine	Facteur I : Fibrinogène
		Facteur XIII : Facteur stabilisant la fibrine

Source : Auteur, 2020.

1.3.1.1 Les proenzymes

Dans un premier temps, on retrouve les facteurs de coagulation à l'état inactif dans le plasma : on parle de proenzyme, zymogène, ou précurseur enzymatique inactif. C'est le cas des facteurs vitamine-K dépendants, mais également des facteurs XI, XII et prékalligréine qui sont des facteurs contacts.

Au niveau de la région C-terminale, ils présentent un site actif protéolytique qui est masqué tant que la molécule n'est pas activée. L'activation consiste en une hydrolyse partielle de la molécule démasquant le site sérine-protéase. Le facteur activé peut ainsi activer par hydrolyse d'autres facteurs au sein d'une cascade enzymatique. La vitamine K joue un rôle important dans l'activité des facteurs II, VII, IX, X. En effet, elle est responsable de la carboxylation, réaction indispensable à la fixation du calcium, permettant la fixation de la protéine à la surface lipidique plaquettaire ou tissulaire. En l'absence de vitamine K, les facteurs de coagulation décarboxylés libérés par le foie sont peu actifs.

1.3.1.2 Les facteurs contacts : la voie intrinsèque ou endogène

Les facteurs contacts, XI, XII, prékalligréine sont également des zymogènes de sérine-protéases, non vitamine-K dépendants²⁶. Ils peuvent être activés par le contact avec une surface non-mouillable (verre du tube) ou chargée négativement (sous-endothélium). Ils jouent un rôle lors de la fibrinolyse et de l'inflammation, deux phénomènes qui régulent le processus de coagulation. La voie intrinsèque ou endogène de la coagulation fait intervenir le facteur XII. Le facteur XII s'auto-active lors de contacts avec des surfaces chargées négativement. Le facteur XIIa active ensuite prékalligréine en kalligréine, qui active en retour le facteur XII, amplifiant ainsi l'activation, et ceci, est accélérée en présence de KhPM²⁷. Le facteur XIIa peut activer le facteur XI. Le facteur XIa active le facteur IX, impliqué dans le complexe Tenase et amplifiant ainsi la coagulation. Ainsi le complexe Tenase active à son tour le

²⁶ Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

²⁷ Marlu, « Physiologie de l'hémostase ».

facteur X impliqué dans le complexe prothrombinase (Xa, Va, Ca²⁺). Ce mécanisme à l'origine de la formation de la thrombine, intervient dans une moindre mesure. Un déficit en facteur contact ne se traduit pas par un risque hémorragique. Ils ne s'avèrent pas indispensables pour déclencher l'hémostase physiologique.

1.3.1.3 Les facteurs V et VIII

Les facteurs V et VIII sont initialement à l'état inactif. Sous l'action de la thrombine qui effectue une hydrolyse partielle de ces molécules, ces dernières démasquent alors les sites de liaison du cofacteur à l'enzyme et son substrat²⁸. Les facteurs Va et VIIIa sont les cofacteurs respectifs des complexes prothrombinase et tenase, permettant d'accélérer les complexes enzymatiques et leur substrats respectifs.

1.3.1.4 Le fibrinogène

Le fibrinogène, produit à partir du foie, est un substrat jouant un rôle prépondérant dans la coagulation. Il subit une hydrolyse enzymatique par la thrombine, permettant sa polymérisation, et donnant ainsi ce réseau de fibrine insoluble, constitué de chaînes polypeptidiques, sous forme de gel. Dans une situation physiologique, son taux plasmatique s'élève à 2 à 4 g/l, sauf en présence d'infection ou d'inflammation (le taux augmente), ou lors de pathologies (coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou fibrinogénolyse primitive)²⁹. La solidité du réseau de fibrine est liée à la présence du facteur XIII qui va former des liaisons covalentes intermoléculaires.

1.3.1.5 Le facteur tissulaire

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine transmembranaire que l'on retrouve au niveau de l'adventice, c'est-à-dire la couche externe des vaisseaux³⁰. Synthétisé par les fibroblastes, sa proximité avec les phospholipides est nécessaire à son activité. C'est un intervenant majeur lors de la coagulation par la voie extrinsèque. Il apparaît uniquement lors de lésion de l'endothélium, lorsque ce dernier est activé, ou bien dans des situations anormales³¹. Les phospholipides membranaires composant la membrane plaquettaire, s'adaptent et modifient de conformation : à l'état actif, les éléments du feuillet interne basculent au niveau du feuillet externe, notamment les phosphatidylsérines de charge négative. La plaquette se fixe au facteur tissulaire présent au niveau du sous-endothélium activé,

²⁸ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

²⁹ De Revel et Doghmi.

³⁰ Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

³¹ Horellou, Flaujac, et Thibault, « Hémostase ».

exprimé de façon inductible³²; et au facteur tissulaire exprimé de manière constitutive en regard du sous-endothélium (accessible lors d'une brèche vasculaire), des cellules musculaires lisses, des fibroblastes. La fixation des plaquettes sur le facteur tissulaire peut se faire grâce à la présence du récepteur du facteur VII ainsi activé par son ligand. La cascade de coagulation peut être activée, ainsi que les réactions enzymatiques qui en découlent.

1.3.1.6 Le facteur XIII

Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase, dont le site catalytique est démasqué lors de l'activation par la thrombine³³. Il intervient lors de la formation et la stabilisation du réseau de fibrine.

1.3.2 La voie extrinsèque : initiation de la coagulation

La voie extrinsèque ou exogène de la coagulation plasmatique comporte quatre événements majeurs :

- L'activation du facteur VII, qui inaugure la coagulation
- La formation du complexe prothrombinase, permise par l'activation du facteur X
- La formation de thrombine
- La formation du réseau de fibrine insoluble.

Tableau 4 : Les différentes étapes de la coagulation plasmatique par voie exogène

Première étape	Deuxième étape	Troisième étape	Quatrième étape
Activation du facteur VII : initiation de la coagulation	Activation de facteur X – formation du complexe prothrombinase	Formation de la thrombine	Formation du réseau de fibrine insoluble

Source : Auteur, 2020.

L'activation du facteur VII est nécessaire au préalable pour déclencher le processus de coagulation. Ceci est possible dès que la couche sous-endothéliale devient accessible, notamment par une brèche vasculaire. Le sang peut ainsi avoir accès aux structures sous-endothéliales. Ainsi le facteur tissulaire exprimé par les cellules musculaires lisses et les fibroblastes est capable de se fixer au facteur VII plasmatique. Cette interaction engendre la cascade enzymatique, mais également l'autoactivation du facteur VII, et permet en parallèle d'accroître l'activité du complexe FT-facteur VII.

³² De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

³³ Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

1.3.3 La voie extrinsèque : formation du complexe prothrombinase³⁴

Si les deux voies de la coagulation possèdent une voie commune et visent à obtenir la formation de thrombine pour transformer le fibrinogène en fibrine, la voie extrinsèque se distingue par la voie intrinsèque par les acteurs initiant de la coagulation. Dans la voie extrinsèque, c'est le facteur tissulaire associé au facteur VII qui vont initier le déclenchement de la cascade de la coagulation.

1.3.3.1 L'activation du facteur X par le complexe FT - facteur VII

Le complexe FT-facteur VII va permettre de rendre le facteur X à l'état inactif, à l'état actif (Xa) par protéolyse limitée. Xa active en retour le VII, un rétrocontrôle positif permet donc de rendre le complexe actif et d'accroître sa production. Ceci est possible lorsque la concentration en facteur tissulaire est importante. D'autre part, le facteur Xa active partiellement le facteur IX³⁵.

1.3.3.2 La formation du complexe prothrombinase à partir de Xa

D'autre part, un autre complexe enzymatique, le complexe prothrombinase, va activer la thrombine, en clivant la prothrombine à l'état inactif en thrombine. Ce complexe se compose du facteur Xa associé au calcium, au cofacteur Va, et aux phospholipides plaquettaires. Ce cofacteur, dénué d'activité enzymatique, va potentialiser l'action de Xa lorsqu'il se lie à ce dernier.

1.3.3.3 L'amplification du complexe prothrombinase par le complexe Tenase (voie endogène)

Le complexe Tenase, quant à lui, permet l'augmentation de la synthèse de l'enzyme prothrombinase, qui est activé grâce au complexe FT- facteur VII qui active lentement le facteur IX en facteur IXa. Lorsque la concentration en FT est moindre, le complexe FT-FVIIa active IX en IXa. Le complexe Tenase ou activateur intrinsèque du facteur Xa, comporte du facteur IXa, substrat activé grâce au complexe FT-FVII, des phospholipides plaquettaires, du calcium et du cofacteur VIIIa. Ce complexe enzymatique formé va pouvoir ainsi activer plus efficacement le facteur X en Xa, augmenter la synthèse de prothrombinase, et donc de thrombine. L'absence ou un déficit en cofacteur VIII ou en facteur IX se traduit cliniquement par des manifestations hémorragiques dans l'hémophilie A (pour le facteur VIII) et B (pour le facteur IX).

³⁴ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

³⁵ Marlu, « Physiologie de l'hémostase ».

1.3.4 La voie extrinsèque : formation de la thrombine³⁶

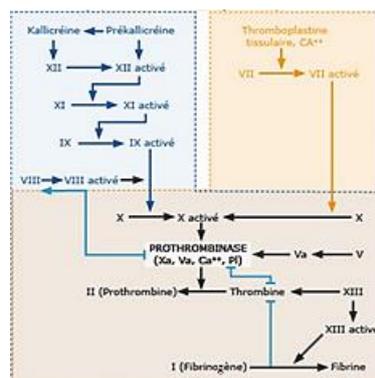
La formation de thrombine est assurée par l'action enzymatique de la prothrombinase qui va catalyser la prothrombine (II) en thrombine (IIa). La thrombine se forme in vivo en regard des couches phospholipidiques des membranes plaquettaires activées³⁷. Elle joue un rôle majeur dans coagulation puisqu'elle catalyse le fibrinogène en fibrine, contribuant à la stabilité du caillot. Parallèlement, elle va exercer un rétrocontrôle positif et amplifier sa production, en activant le facteur XI³⁸, les cofacteurs V et VIII, qui vont accélérer l'activité de prothrombinase (Va) et tenase (VIIIa). La thrombine recrute et active d'autres plaquettes, en se liant la glycoprotéine Ib³⁹. La quantité de thrombine produite préjuge de la qualité du caillot de fibrine qui sera formé.

1.3.5 La voie extrinsèque : formation de la fibrine

La fibrine est formée grâce à l'action enzymatique de la thrombine qui transforme le fibrinogène en fibrine. Les monomères de fibrine s'assemblent entre eux par des liaisons intermoléculaires faibles de nature hydrogène : on obtient un réseau de fibrine constitué de chaînes polypeptidiques. D'autre part, l'intervention du facteur XIIIa, au préalable activé par la thrombine, va stabiliser ce gel de fibrine grâce à la formation de liaisons covalentes aboutissant à la polymérisation des monomères de fibrine⁴⁰.

1.3.6 Le schéma récapitulatif de la coagulation

Figure 4 : Les facteurs intervenant dans la cascade de coagulation



Source : Pavic et Gérome, « Schéma simplifié de la coagulation », 2013.

³⁶ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

³⁷ Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

³⁸ Marlu, « Physiologie de l'hémostase ».

³⁹ Horellou, Flaujac, et Thibault, « Hémostase ».

⁴⁰ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

1.4 La régulation de l'hémostase

1.4.1 La régulation haute⁴¹

Une régulation fine du processus physiologique d'hémostase, de la coagulation s'avère indispensable afin que cette réaction soit limitée, localisée, non extensive. Plusieurs molécules permettent de limiter la fibrinoformation à distance.

1.4.1.1 L'antithrombine

L'antithrombine ou anciennement dénommée antithrombine III⁴², est une glycoprotéine synthétisée par le foie. C'est une sérine-protéase appartenant à la famille des serpins, et qui inhibe de manière irréversible les facteurs, à la manière d'un substrat suicide⁴³. Principal inhibiteur de la thrombine, en se liant à son récepteur situé sur l'endothélium, l'héparane sulfate, elle inhibe l'activité de la thrombine (IIa) ainsi que les complexes favorisant sa production, en inhibant les facteurs de coagulation telles que IIa, VIIa (complexe FT-VIIa), IXa (facteur augmentant la production du complexe Tenase), Xa (complexe prothrombinase), XIa, XII, kallicréine. Elle est capable de fixer l'héparine ainsi que d'autres glycosaminoglycanes.

1.4.1.2 Les protéines S et C

Les protéines S et C sont des protéines synthétisées dans le foie et vitamine-K dépendantes. Un déficit de ces protéines engendre un risque thrombose veineuse accru. La thrombine intervient indirectement dans le processus de régulation de la coagulation en activant les inhibiteurs, les protéines S et C. La membrane endothéliale exprime la thrombomoduline, protéine transmembranaire qui va fixer la thrombine : cette liaison active la protéine C (PCa). Parallèlement, la thrombine, par modification conformationnelle, n'est plus capable de coaguler le fibrinogène et d'activer les facteurs V et VIII. En présence de protéine S, la protéine C va éliminer les cofacteurs Va et VIIIa, diminuant ainsi la production de thrombine. Il existe « une résistance à la protéine C activée », due à une mutation du gène du facteur V, la rendant insensible à l'action de la protéine C.

1.4.1.3 α -2 macroglobuline

α -2 macroglobuline inhibe la thrombine (25%) et la kallicréine.

⁴¹ Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

⁴² Horellou, Flaujac, et Thibault, « Hémostase ».

⁴³ Marlu, « Physiologie de l'hémostase ».

1.4.1.4 Les serpins

Les serpins suivantes sont synthétisées par les hépatocytes : HCII ou second cofacteur de l'héparine, α_1 – antitrypsine, l'inhibiteur de la C1- estérase. La protéase nexine I, quant à elle, provient des fibroblastes, des cellules musculaires lisses, et des plaquettes. Le mécanisme d'action des serpins est identique à celui de l'antithrombine.

1.4.1.5 Tissu Pathway Factor Inhibitor (TFPI)

Sécrété par les endothélicytes, le TFPI se trouve dans le plasma circulant, lié aux lipoprotéines. L'héparine permet la synthèse de TFPI à partir de l'endothélium, et augmente son affinité pour le facteur Xa. Il est capable d'inactiver FT, Xa, et VIIa lorsqu'il forme le complexe FXa-TFPI-FVIIa-FT, inhibant ainsi la voie extrinsèque de la coagulation.

1.4.2 La régulation basse ou fibrinolyse^{44 45}

La fibrinolyse vise à réguler et éviter l'emballement du processus d'hémostase. Elle consiste en la dissolution du caillot de fibrine en parallèle de la réparation de la paroi vasculaire lésée. La protéine clé est la plasmine, provenant du plasminogène (état inactif), glycoprotéine d'origine hépatique. A l'état normal, on trouve peu de plasmine dans le sang circulant, l'activateur tissulaire du plasminogène ou t-PA présentant une affinité plus importante pour le plasminogène en présence de fibrine, et la pro-urokinase monocaténaire ou scu-PA étant peu actif. Lors de la coagulation fibrinoformatrice, le plasminogène est incorporé au réseau de fibrine en cours de polymérisation, conduisant à la formation du caillot. Le plasminogène interagit alors spécifiquement mais faiblement avec la fibrine. La fibrine est faiblement dégradée, ce qui lui permet de fixer davantage de plasminogène que la fibrine native. La plasmine est produite localement grâce à la fixation du plasminogène (précurseur inactif de la plasmine) sur la fibrine avec qui elle possède une grande affinité, par son récepteur spécifique, avec son activateur. Cette liaison démasque des sites protéolytiques. Le plasminogène se trouve essentiellement à la surface des endothélicytes, mais également libre dans le sang. La liaison des activateurs au plasminogène entraîne son activation et l'amplification du phénomène. La réaction catalytique impliquant la plasmine et ses substrats, le fibrinogène et la fibrine, va générer les produits de dégradation de la fibrine (PDF) : les D-dimères. On peut donc mesurer l'activation de la coagulation, et la fibrinolyse en s'intéressant au taux de D-dimères. Ces derniers présents dans le plasma, sont acheminés au niveau du foie et pris en charge par les macrophages.

⁴⁴ Gouault-Heilmann, *Aide-mémoire hémostase*.

⁴⁵ Alessi, « Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD ».

1.4.2.1 L'activation de la plasmine

1.4.2.1.1 L'activateur tissulaire du plasminogène ou t-PA

L'activateur tissulaire du plasminogène est une sérine protéase d'origine endothéliale, qui lorsqu'elle est adsorbée sur la fibrine, déclenche son activité protéolytique sur le plasminogène⁴⁶. Il présente une forme monocaténaire (sct-PA : single chain t-PA) ou bicaténaire (tct-PA : two chains t-PA). Elle est sécrétée et circulante dans le sang, stimulée par la thrombine, les cytokines pro-inflammatoires, l'anoxie ... provenant de l'endothélium. Le t-PA se fixe à la fibrine, multipliant ainsi par 100 son activité sur le plasminogène, aboutissant à la formation de plasmine.

1.4.2.1.2 L'activateur urinaire du plasminogène ou u-PA

La pro-urokinase, ou activateur urinaire du plasminogène est également un activateur du plasminogène. L'urokinase u-PA (urinary-plasminogen-activator) est une enzyme présente à la fois dans les urines et le plasma. Elle a une origine rénale, mais est également synthétisée par d'autres cellules. Son rôle semble moins important que la t-PA. L'urokinase est d'abord synthétisée sous forme de glycoprotéine pro-urokinase inactive monocaténaire, la scu-PA, qui ne se fixe ni à la fibrine, ni au plasminogène. Le scu-PA serait ensuite activé sous forme de tcu-PA (urokinase active) par des traces de plasmine active, ou encore de kalllicréine ou de XIIa, sur le site de fibrinolyse. L'urokinase active s'avère efficace en présence de fibrine.

1.4.2.1.3 Le système activateur facteur XII-dépendant

Le système activateur facteur XII-dépendant fait intervenir le facteur XIIa, le kininogène de haut poids moléculaire (KhPM) et la prékalllicréine. Le facteur XIIa est impliqué dans l'effet contact, et permet l'activation indirecte du plasminogène en plasmine. Il active la prékalllicréine en présence de kininogène de haut poids moléculaire (KhPM) en kalllicréine. Cette dernière active la pro-urokinase en urokinase (scu-PA en tcu-PA et le sct-PA en tct-PA). De même, le facteur XIIa active la pro-urokinase.

⁴⁶ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

1.4.2.2 L'inhibition de la plasmine⁴⁷

L'inhibition de la plasmine peut se faire selon deux modalités : en inhibant directement la plasmine, ou bien en inhibant son précurseur, le plasminogène. L'incorporation d'inhibiteurs dans le caillot en formation permet d'éviter la lyse prématurée du caillot.

1.4.2.2.1 L'inhibition de la plasmine : les antiplasmines

- L' α 2-antiplasmine (α 2-AP) est une glycoprotéine synthétisée par les hépatocytes, circulante dans le plasma. Elle agit rapidement sur la plasmine et plus lentement en regard des activateurs du plasminogène. Elle élimine la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine.
- L' α 2-macroglobuline (α 2-M) est une glycoprotéine inhibant lentement de nombreux composants du système fibrinolytique.
- La glycoprotéine riche en histidine ou HRG (histidin-rich-glycoprotein) est une glycoprotéine inhibant et diminuant le taux de plasminogène, lors de la coagulation. Elle se lie et forme un complexe réversible avec 50% du plasminogène plasmatique, via LBS-1.
- Le TAFI ou Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor, est activé par la thrombine afin d'inhiber la plasmine, et par conséquent la fibrinolyse⁴⁸.

1.4.2.2.2 Les inhibiteurs de l'activité du plasminogène

- Le PAI de type 1 ou PAI-1, principal inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI), produite par les endothéliocytes, va inhiber les activateurs de la plasmine, t-Pa et u-Pa, en formant un complexe covalent. Cette glycoprotéine située majoritairement dans les granules α des plaquettes, est libérée lors de l'activation plaquettaire dans le plasma lors de l'hémostase primaire. C'est une serpine qui bloque la fibrinolyse par formation d'un complexe d'abord réversible puis irréversible avec t-PA et l'urokinase, rendant les activateurs indisponibles pour cliver le plasminogène. Son rôle consiste donc à empêcher une activité fibrinolytique plasmatique trop importante.
- Le PAI de type 2 (PAI-2) provient du placenta, et son taux s'élève lors de la grossesse. Chez les sujets sains, son taux plasmatique est indétectable. Il interagit surtout avec l'urokinase, et n'intervient que dans des cas de grossesses, leucémies ou dans certains cas de tumeurs.

⁴⁷ De Revel et Doghmi.

⁴⁸ Marlu, « Physiologie de l'hémostase ».

La fibrinolyse va progressivement concentrer son action au niveau du thrombus en regard de la brèche vasculaire, afin d'obtenir sa cicatrisation. On note des dysfonctionnements par excès de fibrinolyse :

- Associée à un syndrome hémorragique, notamment lors d'interventions chirurgicales au sein d'organes riches en activateurs du plasminogène (t-PA et u-PA).
- Lors de CIVD se développant lors d'hétopathies d'états septiques sévères⁴⁹.

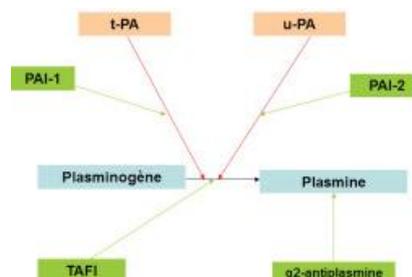
Tableau 5 : Tableau comparatif de la fibrinolyse physiologique versus la fibrinolyse pathologique

La fibrinolyse pathologique	La fibrinolyse physiologique
Réaction généralisée	Réaction locale
Quantité importante d'activateurs dans le sang engendrant une transformation massive du plasminogène en plasmine : action massive du plasminogène circulant, et non plus uniquement celui à l'intérieur du caillot.	Activation du plasminogène contenu à l'intérieur du caillot, dans les mailles de fibrine. Cette fibrinolyse est finement régulée de telle sorte à : <ul style="list-style-type: none"> - Limiter la formation du thrombus et de le dissoudre - Perméabiliser les portions de vaisseaux obturées par le thrombus - Permettre la réparation tissulaire.
L'inhibition de la plasmine par α 2-AP ne suffit plus. La quantité excessive de plasmine engendre une destruction du fibrinogène, mais également des facteurs I, V, VIII, XIII et du VWF	L'équilibre inhibiteur/ activateur est assurée par la présence dans la circulation sanguine de α 2-AP : inhibition de la plasmine.

Source : Auteur d'après Dr Pellat, « Un référentiel de la faculté de Montrouge », 2016.

1.4.2.3 Le schéma récapitulatif de la fibrinolyse

Figure 5 : Mécanisme d'action de la fibrinolyse



Source : Marlu, « Schéma de la fibrinolyse », 2015.

⁴⁹ De Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

2 : Le dysfonctionnement de l'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie

2.1 Les caractéristiques des hémophilies A et B

Les hémophilies A et B sont des anomalies génétiques constitutionnelles héréditaires liées à X entraînant des troubles de l'hémostase, caractérisées par un déficit partiel ou total en facteur VIII ou facteur anti-hémophilique A pour l'hémophilie A, et en facteur IX ou facteur anti-hémophilique B pour l'hémophile B. Les conséquences peuvent être graves, voire mortelles en l'absence de prise en charge médicale. La sévérité de la pathologie est caractérisée selon la quantité de facteur de coagulation⁵⁰.

Tableau 6 : Classification de l'hémophilie selon le degré de sévérité, selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH, 2001)

Classification de l'hémophilie A ou B			
Forme d'hémophilie	Mineure	Modérée	Sévère
Dosage du facteur VIII ou IX (%)	5-35	1 – 5	Inférieur à 1

Source : Auteur, 2020.

2.1.1 Le rôle des facteurs VIII et IX dans l'hémostase^{51 52}

Les facteurs VIII et IX jouent un rôle majeur dans la coagulation. Initialement à l'état inactif, ils sont activés par d'autres molécules, permettant ainsi l'expression de leur activité catalytique et la poursuite de la cascade de coagulation. Le facteur VIII dénué d'activité enzymatique est un cofacteur permettant d'accroître l'activité d'un facteur ; à l'inverse du facteur IX qui possède une activité catalytique. Malgré leurs différences, un déficit de ces deux facteurs aboutit à la même pathologie et des manifestations cliniques similaires. Il provoque un ralentissement de l'initiation de la coagulation avec réduction, voire l'absence de production de complexe Tenase qui diminue l'activation du facteur X à la surface des plaquettes. Le facteur X est à l'état inactif, bloqué par le TFPI, ATIII inhibe le facteur Xa et FIIa non liés à des phospholipides.

⁵⁰ Blanchette et al., « Definitions in hemophilia ».

⁵¹ Goudemand, « Hémophilies ».

⁵² Gillet et Trossaert, « Hémophilies ».

L'amplification de la production de thrombine n'est donc plus possible⁵³, le caillot est instable⁵⁴.

Tableau 7 : Rôle des facteurs anti-hémophiliques dans l'hémostase

Rôle du facteur	
Facteur anti-hémophilique A	Le cofacteur VIIIa joue un rôle majeur dans la coagulation. En effet, le facteur VIII à l'état inactif est activé grâce à la thrombine. FVIIIa participant au complexe Tenase, contribue à l'activité enzymatique du facteur IXa sur le facteur X. Son taux plasmatique est physiologiquement dépendant du WVF circulant, avec des valeurs de référence comprises entre 50 et 150 % (soit 0,5 à 1,5 UI/ml).
Facteur anti-hémophilique B	Activé par le facteur VIIa ou XIa, le facteur anti-hémophilique B ou facteur IXa est un facteur vitamine-K dépendant, produit au niveau du foie. Composant du complexe Tenase, il permet d'activer le facteur X et d'amplifier la coagulation. Ses valeurs de référence se situent entre 50 et 150 % (soit 0,5 à 1,5 UI/ml).

Source : Auteur, 2021.

2.1.2 Aspects génétiques, aspects moléculaires⁵⁵

2.1.2.1 Le facteur anti-hémophilique A ou facteur VIII

Le facteur VIII, coenzyme du facteur IXa, ne possède pas d'activité enzymatique et sa production dépend pas de la vitamine K, mais du gène F9 constitué de 26 exons. Sa production n'est pas exclusivement hépatique ; il est également produit au niveau de la rate et des poumons⁵⁶. Il présente un grand poids moléculaire (186 kb) et un faible taux plasmatique, s'élevant à 0,10-0,20 mg/l. Les mutations génétiques à l'origine de l'anomalie sont essentiellement :

- Des micro-inversions en regard des introns 1 ou 22 chez l'hémophile A de forme sévère (3 et 45 %)
- Des mutations ponctuelles (40 % des hémophiles A sévères et presque la majorité des hémophiles mineures ou modérées)
- Des délétions et/ou insertions de quelques paires de bases : hémophilies de sévérité variable
- Des délétions ou réarrangements de grande taille : 5 % des hémophiles sévères
- Aucune anomalie moléculaire identifiée par les méthodes actuelles : 3 % des formes sévères, 10 % des formes modérées/mineures.

⁵³ Monroe et Hoffman, « What does it take to make the perfect clot ? »

⁵⁴ Schved, « Hémophilie ».

⁵⁵ Schved.

⁵⁶ Wion et al., « Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues ».

2.1.2.2 Le facteur anti-hémophilique B ou facteur IX

Le facteur IX à l'inverse du facteur VIII présente une activité catalytique une fois activé. C'est un zymogène de faible poids moléculaire synthétisé par les hépatocytes, vitamine-K-dépendant, dont la production dépend du gène F9 de petite taille. Le taux plasmatique s'élève de 3 à 5 mg/l. Les mutations génétiques à l'origine de l'anomalie sont :

- La quasi-totalité des mutations sont des mutations ponctuelles⁵⁷, ou insertions/délétions de quelques paires de bases
- 5 % des cas d'hémophilie sévère : délétions de grande taille.

2.2 Mode de transmission et épidémiologie

2.2.1 Mode de transmission

L'hémophilie est une maladie génétique héréditaire, récessive liée à X. L'anomalie chromosomique se porte sur le bras long du chromosome X. Il existe plusieurs cas de figures de transmission.

Tableau 8 : Différents cas de figures de transmission de l'hémophilie

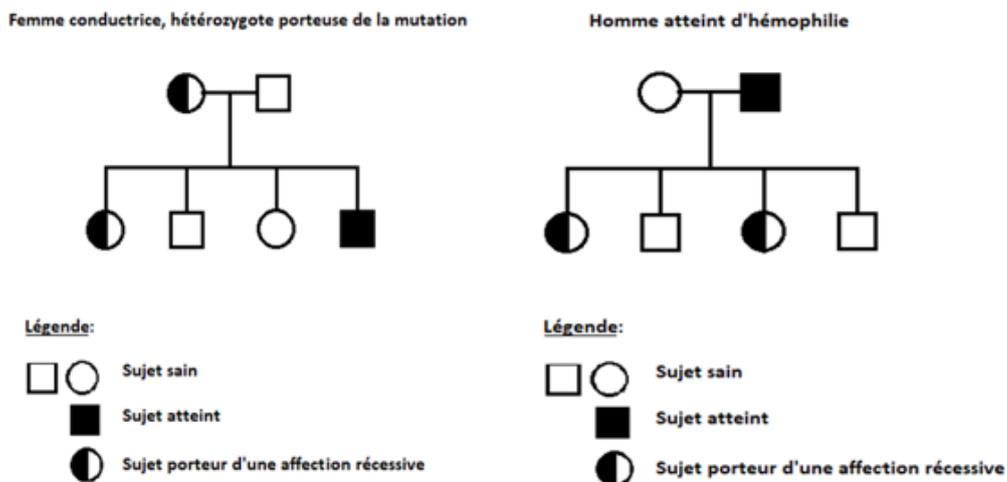
Cas d'une femme conductrice	Une femme conductrice hétérozygote pour l'allèle muté peut transmettre la maladie et le gène muté à la descendance (cf. figure 6). En cas de grossesse, il y a 50 % de risque que les filles soient atteintes, et 50 % de risque que les garçons soient atteints. Certaines conductrices peuvent être symptomatiques.
Cas d'un homme hétérozygote atteint d'hémophilie	Un homme atteint d'hémophilie est homozygote pour l'allèle muté. Ainsi, dans sa descendance, toutes les filles seront porteuses de la maladie, et donc conductrices, tandis que les garçons ne seront pas atteints, ces derniers héritant du chromosome Y (cf. figure 6).
Cas d'une affection sporadique	Dans 30% des cas, il n'existe pas d'antécédents familiaux, et la maladie est apparue à la suite de la mutation du gène codant pour le facteur VIII/IX sur le chromosome X : on parle alors de mutation de novo ou de néo-mutation. Cette mutation sera donc transmise par la suite à la descendance.
Cas exceptionnels	Il existe quelques cas exceptionnels d'hémophilie chez la femme : <ul style="list-style-type: none">- En cas d'union entre une femme conductrice et un sujet hétérozygote hémophile.

⁵⁷ Schved, « Hémophilie ».

chez la femme hémophile	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'inactivation du chromosome sain X chez une femme conductrice. - En cas de syndrome de Turner (45X), avec monosomie du chromosome X et porteur de l'anomalie génétique.
------------------------------------	--

Source : Auteur, 2021.

Figure 6 : Transmission de l'affection récessive chez une femme conductrice et chez un homme atteint d'hémophilie



Source : Auteur, 2020.

2.2.2 Epidémiologie

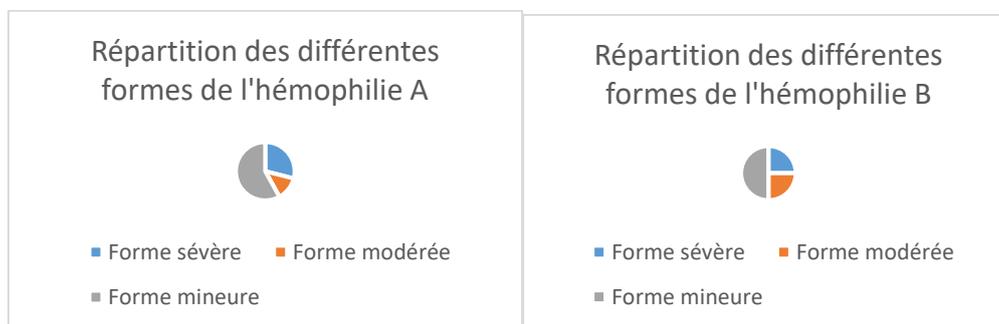
L'hémophilie est une maladie rare. Dans le monde, on recense une prévalence d'une naissance sur 5000 enfants de sexe masculin, pour l'hémophilie A et une naissance sur 30 000 enfants de sexe masculin pour l'hémophilie B⁵⁸. L'hémophilie A représente 80 % des hémophiles. Elle affecte toutes les ethnies confondues et présente une incidence similaire dans le monde.

En France, l'hémophilie est une maladie hémorragique grave fréquente, puisqu'on dénombre plus de 8472 personnes atteintes selon les données statistiques du Réseau FranceCoag en lien avec l'Institut de veille sanitaire (InVS) à la date du 3 mars 2021 :

- 6847 atteints d'hémophilie A (81 %) : 30 % de formes sévères, 13 % de formes modérées, 58 % de formes mineures.
- 1625 atteints d'hémophilie B (19 %) : 25 % de formes sévères, 25 % de formes modérées et 50 % de formes mineures.

⁵⁸ Meunier, « Enfant hémophile ».

Figure 7 : Diagramme de répartition des différentes formes de sévérité de l'hémophilie en France selon les données démographiques du Réseau FranceCoag, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille le 3 mars 2021

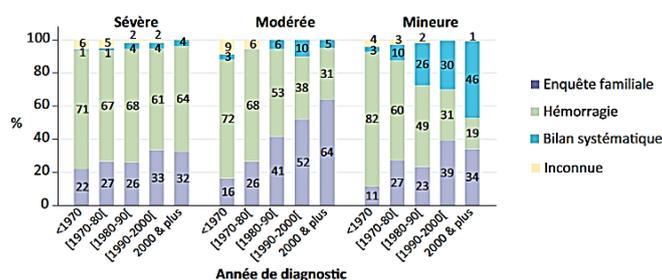


Source : Auteur, 2021.

2.3 Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose essentiellement sur les signes cliniques : saignements à la suite d'un traumatisme, même minime, découverte fortuite à la naissance, dès l'apprentissage de la marche. Il est découvert de manière très précoce lorsque la forme est sévère ou lorsque les antécédents familiaux d'hémophilie sont déjà connus. Selon les données statistiques du Réseau FranceCoag⁵⁹, chez les hémophiles A pour les formes modérées à sévères, la découverte de la maladie se fait majoritairement lors d'un épisode hémorragique, puis lors d'une enquête familiale. A l'inverse, depuis les années 2000 dans les formes mineures, le diagnostic a été posé à la suite d'un bilan systématique dans 46 % des cas (cf. figure 8).

Figure 8 : Circonstances de diagnostic chez les patients atteints d'hémophile A selon le Réseau FranceCoag



Source : Institut de veille sanitaire, « Circonstances de diagnostic. Exemple des patients atteints d'hémophilie A », 2015.

⁵⁹ Institut de veille sanitaire, « Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2014. »

L'annonce du diagnostic est réalisée par le médecin spécialiste qui gère également la planification du suivi, du traitement avec les différents intervenants de l'équipe pluridisciplinaire.

2.3.1 Antécédents familiaux d'hémophilie

Un diagnostic d'hémophilie à la naissance peut être posé aisément dès la connaissance des antécédents d'hémophilie chez les parents, dans le cas où le père est atteint, ou lorsque la mère est conductrice. Chez la mère conductrice, un diagnostic en maternité à l'aide de dosage des facteurs anti-hémophiliques A et B peut s'effectuer ; cependant le dosage doit être interprété avec précaution en raison d'une surestimation du facteur à la naissance chez l'hémophile A mineure ; et à l'inverse, le facteur IX peut être bas à la naissance en raison de l'immaturation hépatique⁶⁰. L'établissement d'un arbre généalogique permet d'identifier les femmes conductrices, ainsi que les personnes à risque. Un conseil génétique peut être alors établi en cas de diagnostic ou de suspicion d'hémophilie au sein d'une famille. L'objectif est d'identifier les personnes conductrices de la pathologie, les complications et la prise en charge, de prévenir les risques lors de l'accouchement et d'orienter ces personnes vers le Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Constitutionnelles (CRC-MHC) anciennement appelé Centre de Référence de Traitement des Hémophiles (CRTH)⁶¹.

2.3.2 Diagnostic chez les femmes conductrices⁶²

2.3.2.1 Caractéristiques chez la femme conductrice

Souvent diagnostiquées ou prises en charge tardivement à la suite d'un épisode hémorragique, les femmes peuvent être conductrices de l'hémophilie et le transmettre à la génération suivante. Avec le phénomène de lyonisation, c'est-à-dire l'inactivation du chromosome X chez la femme, un tiers d'entre elles ont un taux de facteurs VIII et de facteurs IX inférieurs à 40 % : ce sont des conductrices à taux bas. Par conséquent, leur risque hémorragique équivaut à celui d'un hémophile de forme mineure ou modérée, et dans de rares cas, à une hémophilie de forme sévère. Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre le déficit en FVIII et FIX et les manifestations cliniques. Des conductrices peuvent également ne présenter aucun déficit. Il est désormais admis que ces personnes sont considérées comme hémophiles et nécessitent donc la même prise en charge spécialisée.

⁶⁰ Meunier, « Enfant hémophile ».

⁶¹ Schved, « Hémophilie ».

⁶² Gillet et Trossaert, « Hémophilies ».

2.3.2.2 Anticiper la naissance – diagnostic anténatal

Le diagnostic de conductrice est important à établir notamment chez la femme enceinte afin d'anticiper les événements hémorragiques qui pourraient survenir, les risques pour l'enfant à naître, le risque lié aux déficits en FVIII et IX et une prise en charge adaptée. Un conseil génétique est alors recommandé. Déterminer le sexe du fœtus est important afin d'anticiper les dispositions à prendre pour le nouveau-né. En France, les diagnostics anténataux ne sont pas proposés pour les formes mineures et modérés : il convient d'attendre la première échographie. Pour les formes sévères, une prise de sang maternelle dès six semaines d'aménorrhée (SA) est effectuée dans le cadre d'un diagnostic anténatal. En cas de suspicion d'hémophilie sévère, un diagnostic anténatal est proposé, selon deux techniques : ponction de trophoblastes (à 10 SA) ou amniocentèse (à partir de 15 SA). En cas de diagnostic positif, il faut informer les parents du diagnostic, de la pathologie, des moyens de prises en charge. Si les parents le souhaitent, ils peuvent avoir recours à l'interruption médicale de grossesse. Un diagnostic préimplantatoire peut être proposé à un couple ne souhaitant pas donner naissance à un enfant atteint d'hémophile sévère.

S'il s'agit d'une fille, il n'y a pas de précautions particulières à prendre en ce qui concerne le lieu et le mode d'accouchement. En revanche s'il s'agit d'un garçon, quelque soit la sévérité de l'hémophilie dans la famille, il convient à l'équipe obstétricale de choisir la voie d'accouchement. Un prélèvement sanguin au niveau du cordon ombilical permet de poser le diagnostic d'hémophilie s'il n'a pas été défini avant la naissance. Il s'avère cependant plus difficile à le poser dans le cas d'hémophilie mineure : le taux de FVIII étant augmenté à la naissance, les facteurs vitamine-K dépendants dont le FIX étant abaissés. C'est à l'âge de l'apprentissage de la marche que le diagnostic définitif peut se poser plus aisément.

2.3.3 Découverte fortuite^{63 64}

Une découverte fortuite de la pathologie est possible lorsque des signes cliniques évocateurs se présentent. On peut les observer très tôt, dès l'apprentissage de la marche. Chez l'enfant, toute symptomatologie hémorragique doit alerter les parents, car dans plus de 50 % des cas, elle constitue un signe évocateur. Selon la sévérité de l'hémophilie, cette symptomatologie sera plus ou moins précoce : les saignements peuvent survenir dans les formes sévères dès la période néo-natale (hématome intra ou extra-crânien). Avant l'âge de 3 ans, on peut noter la présence d'ecchymoses ou d'hématomes, voire d'hémarthroses secondaires liées à des traumatismes répétés. La présence

⁶³ Meunier, « Enfant hémophile ».

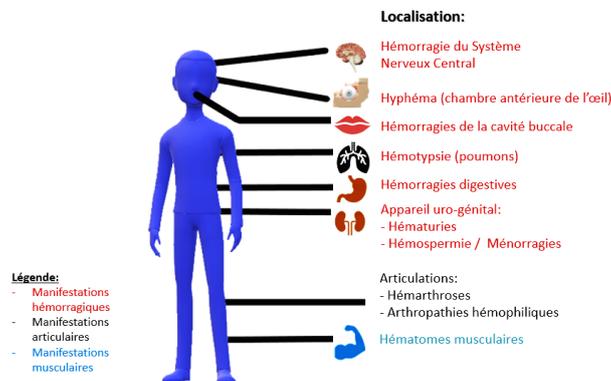
⁶⁴ Chambost et Meunier, « Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère ».

d'hémarthrose en l'absence de traumatisme doit faire suspecter d'une hémophilie sévère. D'autre part, la présence de ménorragies chez la femme peut laisser suspecter une hémophilie chez les femmes conductrices. La pathologie peut être également découverte plus tardivement, lors d'hémorragies per et post opératoires, alors que le diagnostic d'hémophilie était encore méconnu.

2.3.4 Manifestations cliniques⁶⁵

Les manifestations cliniques de l'hémophilie ne sont pas toujours spécifiques à la maladie, mais on retrouve de manière fréquente des hématomes, des hémarthroses, des manifestations hémorragiques nécessitant des examens approfondis en l'absence d'étiologie. La gravité est fonction de la localisation. Une prise en charge adaptée pour limiter les complications, risques et séquelles s'impose.

Figure 9 : Manifestations cliniques chez le patient hémophile



Source : Auteur, 2021.

2.3.4.1 Hématomes

L'hématome, deuxième manifestation hémorragique que l'on observe de manière récurrente chez le jeune patient hémophile, pendant la période néonatale, correspond à une collection sanguine au sein d'une cavité, d'un tissu, consécutive d'un traumatisme, d'un trouble de l'hémostase ou d'une rupture vasculaire. Un céphalhématome, ou un saignement intracérébral doit laisser suspecter une hémophilie sévère. De même, il faut être attentif aux saignements d'organes intra-abdominaux, ou l'apparition d'hématomes inhabituels à la suite d'une vaccination⁶⁶. La gravité est fonction de la localisation de l'hématome, de la capacité d'expansion, du risque de compression et de perte sanguine.

⁶⁵ Centre national de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles et Filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles), « Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) hémophilie ».

⁶⁶ Gillet et Trossaert, « Hémophilies ».

2.3.4.1.1 Hématomes superficiels

Les hématomes superficiels peuvent provoquer une douleur aiguë. Les hématomes superficiels correspondent à des saignements que l'on retrouve dans les espaces cellulaires sous-cutanés, souvent « en œuf de pigeon ». Ils apparaissent lors d'une pression par contact et peuvent laisser évoquer une suspicion de maltraitance. L'application de froid ou une compression d'une dizaine de minutes permet de traiter ces hématomes.

2.3.4.1.2 Hématomes musculaires⁶⁷

Les hématomes musculaires sont des saignements intra-musculaires résultant de la rupture de vaisseaux, capillaires sanguins. La cause des saignements est connue, parfois ils peuvent survenir de manière sporadique. Les signes cliniques rencontrés sont la raideur musculaire associée à une douleur provoquée au toucher, la chaleur et le gonflement. Si le saignement est proche du revêtement cutané, des ecchymoses peuvent se former. Une contracture réflexe de protection va se produire en réponse à l'hématome musculaire : c'est le spasme musculaire, avec perte de mobilité en regard des articulations dont le mouvement dépend des muscles affectés. Les localisations les plus fréquentes sont le muscle soléaire, la cuisse, le haut du bras, le muscle psoas, les muscles de l'avant-bras (cf. figure 9). Les hématomes musculaires peuvent être impressionnants (le grand fessier, le psoas), et la gravité est fonction de la localisation de l'hématome. Ils constituent également l'une des manifestations cliniques fréquentes de l'hémophilie. On peut également observer des hématomes rétropéritonéaux. Parmi les localisations les plus redoutées avec risques de séquelles et pronostic vital engagé, on retrouve le cou, le système nerveux central, le plancher buccal, la proximité avec un paquet vasculo-nerveux (muscles psoas, muscles de l'avant-bras). La pression des artères ou des nerfs peuvent se traduire cliniquement par des sensations de picotements et d'engourdissement. A long terme, un saignement intra-musculaire répété peut entraîner un affaiblissement musculaire, la formation de tissu cicatriciel. Ce processus est irréversible. L'apparition de pseudotumeurs est une complication rare des hématomes musculaires, caractérisée par un hématome chronique endommageant les structures adjacentes. On redoute également les rétractions tendineuses secondaires.

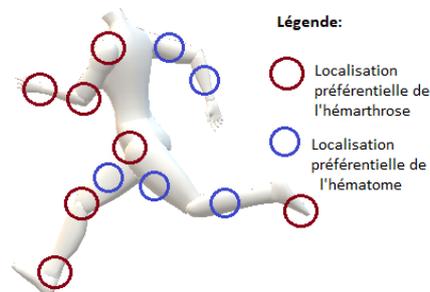
En raison du risque d'hématome expansif, les vaccinations, et injections par voie intra-musculaire sont contre-indiquées. La voie sous-cutanée est à privilégier.

⁶⁷ Gillet et Trossaert.

2.3.4.2 Hémarthroses⁶⁸

L'hémarthrose est une affection que l'on retrouve de manière récurrente chez les patients atteints d'hémophilie. Consécutives à des saignements intra-articulaires répétés, les symptômes évocateurs sont la douleur, la raideur, le gonflement, le picotement, et la chaleur⁶⁹. Dans les formes sévères, elle peut survenir dès l'apprentissage de la marche, lors de traumatismes minimes. Les localisations récurrentes sont les articulations dites « charnières » : le coude, les genoux, les chevilles (Cf. figure 9). Les articulations coxo-fémorales et les épaules sont moins sujettes aux saignements. On peut retrouver un saignement au niveau des orteils, des hanches également. Lorsque l'hémarthrose survient chez l'enfant, elle constitue une urgence fonctionnelle. Des saignements intra-articulaires répétés peuvent aboutir à un remaniement synovial, caractérisé par un gonflement de la synoviale, et une susceptibilité à saigner. Localement, le cartilage osseux et l'os peuvent être endommagés, en raison de la persistance et de la non-évacuation du sang de l'articulation. L'articulation devient de plus en plus instable au fur et à mesure que les muscles entourant l'articulation perdent en puissance. Ces modifications synoviales, articulaires et l'hypermévascularisation secondaire de l'articulation peuvent évoluer vers une destruction articulaire : c'est l'arthropathie hémophilique.

Figure 10 : Topographie des localisations préférentielles des hémarthroses et hématomes



Source : Auteur, 2020.

2.3.4.3 Arthropathies hémophiliques⁷⁰

L'arthropathie hémophilique correspond aux séquelles fonctionnelles de l'atteinte articulaire à la suite d'une hémarthrose et de saignements intra-articulaires répétés. On les retrouve dans les formes sévères, et parfois, chez l'hémophilie de forme modérée. La dégénérescence cartilagineuse et l'inflammation synoviale sont les deux mécanismes caractérisant cette affection, comparables par

⁶⁸ Leroy, Albert, et Guillet, « Atteintes ostéoarticulaires dans l'hémophilie ».

⁶⁹ Srivastava et al., « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ».

⁷⁰ Gillet et Trossaert, « Hémophilies ».

certaines aspects à d'autres pathologies articulaires, avec un pannus synovial (épaississement de la membrane synoviale). Elle se traduit par une hypertrophie synoviale qui devient acellulaire et fibreuse. Des anomalies osseuses peuvent en résulter lorsque l'arthropathie hémophilique continue de progresser : des dysrégulations de la formation osseuse ostéoblastique et de la résorption ostéoclastique, des anomalies tendino-musculaires (amyotrophie, rétraction tendineuse). Cette complication ostéoarticulaire avec aggravation peut aboutir à un handicap fonctionnel, au stade final de la déformation osseuse, de l'atrophie musculaire et de la douleur.⁷¹

Tableau 9 : Les différentes arthropathies

Arthropathie	Circonstances d'apparition	Caractéristiques
Arthropathie aiguë	Episode inaugural	Inflammation, hyperleucocytose, fièvre, limitation réflexe des mouvements.
Arthropathie subaiguë	À la suite de deux épisodes aigus	Épaississement des tissus mous périarticulaires. Limitation des mouvements d'origine cartilagineuse. Atrophie musculaire à la suite à une impotence fonctionnelle.
Arthropathie chronique	Plus de 6 mois après le stade subaigu	Destruction et raideur articulaires Parfois déformations articulaires.

Source : Auteur d'après Morillon et al., « Lésions musculosquelettiques dans l'hémophilie », 2004.

Les hémarthroses restent relativement rares chez l'enfant et concernent les formes sévères à modérées des personnes âgées qui n'ont pas pu débiter de traitement prophylactique durant l'enfance. Le diagnostic différentiel de l'hémarthrose peut être la poussée congestive d'arthropathie ; le diagnostic positif n'étant pas totalement aisé. Les symptômes ne sont pas forcément spécifiques à l'arthropathie hémophilique, et les données de la littérature sont pour le moment limitées⁷². Selon les recommandations de la HAS de 2007, les complications chroniques nécessitent une prise en charge en concertation avec le kinésithérapeute, le médecin, l'orthopédiste et le rhumatologue. Les arthropathies chroniques nécessitent un contrôle diététique, de la rééducation, plus ou moins associés à de la chirurgie conservatrice ou de l'arthroplastie. Le recours à des dispositifs médicaux type matériel orthopédique, orthèse, fauteuil roulant peut s'avérer nécessaire.

⁷¹ Roosendaal et Lafeber, « Pathogenesis of haemophilic arthropathy ».

⁷² Leroy, Albert, et Guillet, « Atteintes ostéoarticulaires dans l'hémophilie ».

2.3.4.4 Les pseudotumeurs hémophiliques ou kystes hémophiliques⁷³

Les pseudotumeurs ou kystes hémophiliques sont des complications rares des hématomes musculaires souvent associés à des antécédents traumatiques de la région. Les chiffres montrent moins de 2 % des cas chez les hémophiles sévères, jusqu'à 10 % chez les patients avec inhibiteurs, et pour les formes mineures ou modérées, quelques cas ont été rapportés. Il s'agit d'une masse kystique, d'un hématome encapsulé, fréquemment post-traumatique se développant au dépend des épisodes hémorragiques, pouvant avoir lieu au niveau des tissus osseux, sous-périostés ou mous. Leur évolution est variable : soit lentes, soit se rompre et être létales, ou engendrer des fractures osseuses. On distingue parmi les pseudotumeurs intra-osseuses :

- Les pseudotumeurs proximales : elles affectent les os longs et le pelvis, chez les adultes.
- Les pseudotumeurs distales : elles affectent les plaques de croissance épiphysaires chez l'enfant, les os immatures des mains et des pieds.

En regard des tissus mous, elles sont enveloppées d'une capsule fibreuse, mais ces régions sont rarement affectées. Selon les recommandations de la HAS de 2007, les complications chroniques nécessitent une prise en charge médicale. Les pseudotumeurs hémophiliques sont traitées par embolisation ou chirurgie.

2.3.4.5 Autres lésions associées à l'hémophilie

D'autres lésions peuvent être associées à l'hémophilie. Elles sont décrites dans le tableau 9.

Tableau 10 : Les lésions associées à l'hémophilie

Surinfections des tissus mous et articulaires	Le sang étant propice à la prolifération bactérienne.
Chondrocalcinose	Elle est caractérisée par le dépôt de cristaux de pyrophosphate de calcium dans les articulations.
Fractures	Les fractures sont consécutives des raréfactions osseuses et de l'atrophie musculaire. Il existe des possibilités de développement de pseudotumeurs à l'emplacement de la fracture.
Ossifications des tissus mous	A la suite d'un saignement inter ou intra musculaire, des ossifications périarticulaires (hanche, genoux), paravertébrales et aux cuisses peuvent survenir.

⁷³ Morillon et al., « Lésions musculosquelettiques dans l'hémophilie ».

Ostéonécroses	Les zones d'ostéonécrose de prédilection sont la tête fémorale et le talus, à la suite d'un saignement dans l'os sous-chondral, ou à une hémarthrose, associée à une occlusion vasculaire et une élévation de la pression intra-articulaire.
----------------------	--

Source : Auteur, d'après Morillon et al., « Lésions musculosquelettiques dans l'hémophilie », 2004.

2.3.4.6 Hémorragies gastro-intestinales

L'hémorragie digestive est une complication grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle est beaucoup plus fréquente chez les patients hémophiles que chez les patients non atteints, sans traitement par AINS, mais rare chez l'enfant. Les facteurs favorisants sont l'âge, une infection par *Helicobacter Pylori*, la prise d'AINS, une décompensation hépatique. Cliniquement, elle peut se traduire par des douleurs aiguës, épigastriques, abdominales, une hématomèse, un méléna (sang dans les selles), des rectorragies en cas d'hémorragies abondantes, une anémie. Chez l'adulte, l'ulcère gastro-duodénale semble être l'une des premières étiologies, plus ou moins accompagnée d'une infection à *Helicobacter Pylori*. L'hémorragie digestive peut survenir à la suite d'une gastrite (13 %) ou d'une œsophagite, de la rupture de varices œsophagiennes (13 %), d'une néoplasie, de polypes... Les hémorragies digestives idiopathiques sont rares (9 %) selon l'étude de Eyster et al en 2007⁷⁴. Chez l'enfant, elle est également secondaire à une pathologie (ulcère, gastrite) avec infection par *Helicobacter Pylori*. Des examens médicaux complémentaires et approfondis s'imposent (fibroscopie, coloscopie, vidéocapsule, angioscanner, artériographie) afin d'identifier l'étiologie. Avant toute exploration digestive, un traitement correctif doit être instauré dès que possible, et associé à un traitement par protecteur gastrique (inhibiteur de la pompe à protons, ou antihistaminiques) dans le cas d'une hémorragie digestive haute. L'acide tranexamique peut être utilisé en l'absence de contre-indication jusqu'à cicatrisation. L'hospitalisation s'avère nécessaire en cas de saignements actifs, après évaluation des paramètres cliniques, biologiques. En prévention, il faut écarter toute infection à *Helicobacter Pylori*, et la traiter afin de diminuer le risque d'hémorragie digestive ; surveiller et prendre en charge l'hypertension portale, les varices œsophagiennes. Après la survenue d'une hémorragie digestive, l'utilisation d'AINS est déconseillée⁷⁵.

⁷⁴ Eyster et al., « Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs ».

⁷⁵ Arachchilage et Makris, « Choosing and using non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilia ».

2.3.4.7 Hémorragies du système nerveux central

Une hémorragie intracrânienne est une complication grave la plus redoutée, puis qu'elle peut engager le pronostic vital : des études épidémiologiques mettent en évidence un taux de mortalité avoisinant les 20 %, associé à des séquelles plus ou moins sévères au début des années 2000, de type déficit neurologique, intellectuel, épilepsie. Une mise en place précoce et systématique de la prophylaxie pourrait réduire cette fréquence selon une étude multicentrique de Andersson et al en 2017⁷⁶. Une hémorragie cérébrale intracrânienne peut survenir à la suite à un traumatisme. La fréquence est plus importante :

- En période néo-natale, chez le jeune enfant : chutes du nourrisson, traumatisme obstétrical du nouveau-né.
- Chez le sujet âgé : hypertension artérielle.

Les signes d'alerte en faveur d'une atteinte neurologique et d'une hémorragie du système nerveux central sont multiples : céphalées, vomissements, troubles de la conscience, difficultés d'élocution, déficit neurologique sensitivo-moteur ou sensoriel, convulsions ... Chez un patient hémophile, le traitement d'urgence consiste en une correction du déficit du facteur de coagulation par un traitement de substitution, suivi d'une imagerie cérébrale.

Les hématomes épiduraux intrarachidiens, bien que rares (incidence estimée à 0,001 % chez les patients hémophiles), peuvent conduire à des conséquences graves, comme un déficit neurologique. On les retrouve plus chez l'enfant que l'adulte. Elles conduisent à des douleurs aiguës en regard du site hémorragique, irradiant vers les extrémités. La région cervico-thoracique est fréquemment touchée, et se peut traduire cliniquement par un torticolis. Ces hématomes peuvent être dus à la rupture de veines épidurales, et l'imagerie à résonance magnétique permet d'établir le diagnostic. Les facteurs favorisants sont l'élévation de la pression abdominale ou thoracique. Un traitement correctif substitutif doit être instauré dès que possible. Ce traitement nécessite parfois une association avec une chirurgie de décompression du canal médullaire en urgence afin d'éviter les séquelles neurologiques.

2.3.4.8 Hématuries

L'hématurie correspond à la présence de sang dans les urines, dont l'origine peut se situer sur tout le système urinaire. Elle peut être douloureuse, due aux caillots empruntant les voies urinaires. On

⁷⁶ Andersson et al., « Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B – the impact of prophylactic treatment ».

retrouve fréquemment l'hématurie chez les patients atteints d'hémophilie de forme sévère, souvent spontanée et récidivante, mais est rarement dangereuse. Dans une forme bénigne, l'hématurie peut être consécutive d'un exercice physique intense, associée à une lithiase, un adénome de prostate, une infection. L'hématurie peut révéler une cause maligne (cancer de la vessie, prostate, rein).

2.3.4.9 Hémospermie

La présence de sang dans le sperme est une manifestation hémorragique qui a été rapportée chez des formes sévères d'hémophilie. Les étiologies sont variées : inflammatoires, infectieuses, tumorales, lithiasiques, cystiques, obstructives, vasculaires, iatrogéniques, systémiques, traumatiques, iatrogéniques, anatomiques (prostate, vessie, cordons spermatiques). Il faut éliminer en premier lieu une cause traumatique qui nécessiterait un traitement correctif/ substitutif dans les meilleurs délais. Un bilan et une consultation en urologie s'impose afin d'identifier la cause.

2.3.4.10 Hyphéma

Un hyphéma correspond à un saignement dans la chambre antérieure de l'œil. Cette manifestation hémorragique n'est pas fréquente et survient préférentiellement chez l'enfant. Un traitement correctif/substitutif s'impose ainsi qu'un avis ophtalmique pour évaluer la conduite thérapeutique à tenir.

2.3.4.11 Hémoptysie

Les hémoptysies sont rares chez les patients hémophiles d'après la littérature, souvent associées à une autre cause. Un traitement correctif, substitutif et un avis en pneumologie s'imposent.

2.3.4.12 Blessures, plaies et fractures

Un saignement à la suite d'une fracture, d'une plaie, d'une blessure nécessite une gestion appropriée pour le patient hémophile. Un traitement substitutif s'impose selon la profondeur de la plaie, et s'avère systématique après une fracture. La désinfection à l'aide d'antiseptiques est de mise pour les plaies, plus ou moins associée à une compression et à des sutures cutanées adhésives, ou un pansement compressif si nécessaire.

Les fractures sont moins fréquentes après instauration du traitement prophylactique. Elles s'avèrent fréquentes en regard des membres supérieurs. Les facteurs favorisants sont le sport chez l'enfant, l'arthropathie hémophilique, engendrant une limitation de la fonction articulaire, des chutes et de l'ostéoporose chez l'adulte.

2.3.5 Manifestations orales⁷⁷

2.3.5.1 Hémorragies de la cavité buccale

9 % des épisodes de saignements ont lieu dans la cavité buccale. Ils peuvent survenir à n'importe quel âge chez le patient hémophile, et la localisation est variable : frein de la langue, tissu muqueux ou gingival, langue, palais, pulpe dentaire, lèvres. Les épisodes hémorragiques sont souvent post-traumatiques (avulsions dentaires, exfoliation dent temporaire, coup...). Un mauvais contrôle de plaque est un facteur favorisant. Les saignements mineurs, localisés en regard des gencives ou de la pulpe dentaire peuvent être contrôlés par des moyens hémostatiques locaux (Cf. 3 Gestion et prise en charge bucco-dentaire) ; tandis que les hémorragies importantes nécessitent un traitement substitutif.

2.3.5.2 Atteinte de l'articulation temporo-mandibulaire et complications

De rares cas d'hémarthroses en regard de l'articulation temporo-mandibulaire conduisant à une arthropathie ont été décrites dans la littérature, avec limitation de la fonction. Elles nécessitent une prise en charge adaptée, alliant traitement substitutif, kinésithérapie plus ou moins associée à une chirurgie.

2.3.6 Examens complémentaires⁷⁸

Face à toute manifestation hémorragique non expliquée et devant toute suspicion d'un trouble de l'hémostase, il convient d'effectuer des examens complémentaires afin de pouvoir poser le diagnostic (Cf. figure 9). Ces examens complémentaires comportent :

Un bilan d'hémostase en première intention qui sera effectué :

- Une évaluation de la coagulation : Temps de Céphaline Activée (ou TCA) : qui explore la voie intrinsèque de la coagulation
- Le taux de prothrombine (TP) qui explore la voie extrinsèque de la coagulation. Ce taux s'exprime en pourcentage. Une valeur de TP inférieure à 50 % majore le risque hémorragique
- L'évaluation de l'hémostase primaire : Numération de la Formule Sanguine (ou NFS) : hémogramme, leucocytes, taux plaquettaire
- La recherche du groupe sanguin (ABO).

⁷⁷ Centre national de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles et Filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles), « Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) hémophilie ».

⁷⁸ Haute autorité de santé, « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ».

Un allongement de la TCA associé à un taux de prothrombine normal laisse suspecter une hémophilie et nécessite des examens plus approfondis.

Des tests spécifiques s'imposent afin d'établir le diagnostic positif et éliminer d'éventuels diagnostics différentiels :

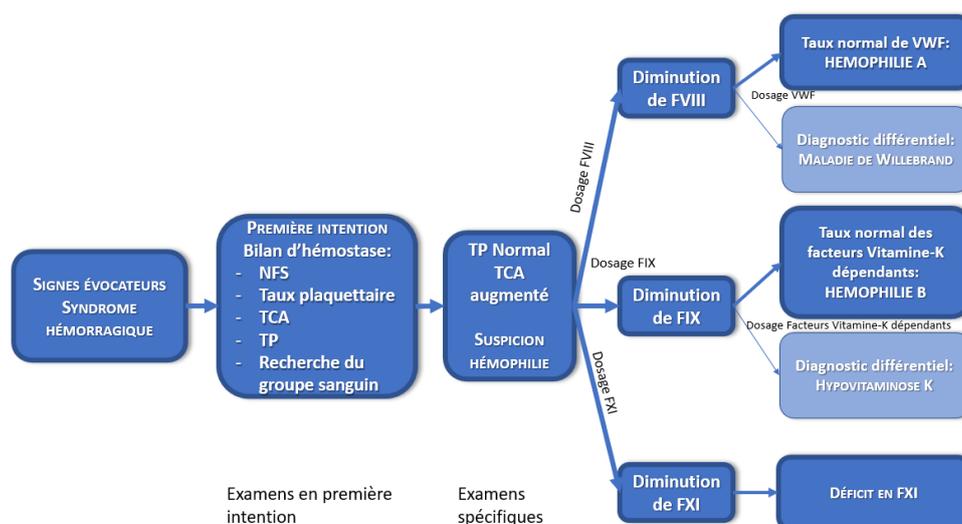
- Dosage en facteurs VIII, IX, et XI. L'hémophilie est définie lors d'un déficit supérieur à 40 %
- Recherche d'inhibiteurs spécifiques de facteurs et titrage
- Dosage immunologique et fonctionnel du facteur Willebrand : antigène du facteur Willebrand
- Dosage de l'activité de liaison au collagène
- Etudes des fonctions plaquettaires
- Etude des multimères du facteur de Willebrand
- Génotypage
- Sérologie virale : recherche de complications infectieuses liées aux transfusions de facteurs de coagulation
- Test thérapeutique à la desmopressine, dans le but d'évaluer la réponse du répondeur.

Des examens complémentaires ostéoarticulaires (IRM, d'échographie, de scanner, radiographie) permettront d'évaluer l'état des articulations. L'échographie permet d'évaluer l'état des muscles. Afin d'optimiser la prise en charge du patient, quelque soit la sévérité de l'hémophilie, il convient d'effectuer une analyse génétique moléculaire.

Face à un diagnostic d'hémophilie il sera nécessaire de refaire de nouveau un bilan biologique pour doser le facteur déficitaire, VIII ou IX, pour confirmer la sévérité de l'hémophilie avant d'informer la famille. Un diagnostic génétique est nécessaire, quelque soit la sévérité de l'hémophile, afin d'évaluer le risque d'apparition d'inhibiteurs, d'identifier les femmes conductrices, pour le diagnostic prénatal et présente un intérêt pronostique en ce qui concerne l'efficacité de l'induction de la tolérance immune, et la réponse au traitement par la desmopressine⁷⁹. Il faudra adresser le patient hémophile à une structure compétente, un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie qui établira un carnet d'hémophilie où seront répertoriés les traitements substitutifs, ainsi que les événements hémorragiques.

⁷⁹ Centre national de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles et Filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles), « Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) hémophilie ».

Figure 11 : Conduite à tenir, et examens complémentaires requis devant une suspicion d'hémophilie



Source : Auteur, 2020.

2.3.7 Suivi⁸⁰

Un examen systématique s'impose selon la sévérité d'hémophilie, 1 à 3 fois par an chez l'adulte, tous les 2 ans pour les formes mineures chez l'adulte ; la fréquence peut s'élever jusqu'à 4 fois par an chez l'enfant hémophile sévère, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007. La fréquence augmente en fonction des complications et de la récurrence des épisodes de saignements. Le médecin spécialiste aura l'occasion de faire un bilan comprenant :

- Un examen clinique avec analyse de l'appareil musculosquelettique (croissance chez l'enfant, complications articulaires, complications infectieuses pour les personnes contaminées par voie transfusionnelle)
- Bilan des différents accidents hémorragiques, des facteurs de substitution
- Analyse du carnet de traitement.

En fonction de la situation, d'autres acteurs de la santé peuvent intervenir dans le but d'améliorer la qualité de vie du patient (Cf. partie 3 Prise en charge bucco-dentaire).

⁸⁰ Haute autorité de santé, « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ».

2.4 Diagnostic différentiel⁸¹

2.4.1 Diagnostic différentiel de l'hémophilie A⁸²

Tableau 11 : Diagnostic différentiel de l'hémophilie A

Diagnostic différentiel	Caractéristiques
Maladie de Willebrand	<p>La maladie de Willebrand est une maladie autosomique affectant le processus d'hémostase. Elle est caractérisée par un déficit qualitatif ou quantitatif du VWF impliqué dans le transport du FVIII et dans l'adhésion plaquettaire. La sévérité de la maladie peut être différente au sein d'une même famille.</p> <p>Cliniquement, la maladie se traduit par des hémorragies digestives; les hématomes et hémarthroses sont en revanche rares, bien que la sémiologie radiologique soit identique à l'hémophilie. Le bilan d'hémostase révèle un temps de saignement allongé, une discrète augmentation de la TCA, un taux plaquettaire et un taux de prothrombine normaux.</p>
Hémophilie acquise	<p>Cette affection auto-immune non héréditaire et très rare est caractérisée par des auto-anticorps qui s'attaque au FVIII endogène chez le patient atteint d'hémophilie A acquise. Elle peut survenir à n'importe quel âge même si on l'observe plus fréquemment chez les personnes âgées de plus de 65 ans (85 %), à prédominance féminine (57 % des cas), et rarement dans les mois suivants l'accouchement (forme du post-partum). Parmi les étiologies, dans la moitié des cas, elle est idiopathique, sinon l'hémophilie acquise est due à une maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde), la grossesse, cancers.</p> <p>Cliniquement, elle diffère de l'hémophilie congénitale par ses manifestations cliniques : hémorragies en nappes sous-cutanées, et abondantes, ecchymoses spontanées sans facteur favorisante. La mortalité par accident hémorragique reste faible (5 %), mais les complications hémorragiques viscérales sont redoutées. Le traitement consiste en la prise de corticoïdes et immunosuppresseurs (le risque infectieux est à prendre en compte).</p>

⁸¹ Morillon et al., « Lésions musculosquelettiques dans l'hémophilie ».

⁸² Gillet et Trossaert, « Hémophilies ».

Déficit combiné en facteur V et VIII	Un dosage en facteur V permet de ne pas écarter un déficit combiné en facteur V et VIII. Cette affection autosomique récessive comporte une anomalie protéique dans les molécules impliquées dans le transport intracellulaire LMAN1 ou MCFD2.
---	--

Source : Auteur d'après Gillet et Trossaërt, « Hémophilies », 2017.

2.4.2 Diagnostic différentiel de l'hémophilie B

Tableau 12 : Diagnostic différentiel de l'hémophilie B

Diagnostic différentiel	Caractéristiques
Hémophilie acquise	De rares cas d'hémophilie B acquise ont été décrits chez des patients atteintes de maladies auto-immunes, ainsi que chez des patients ayant subi une transplantation hépatique. Elle se traduit cliniquement par des hématomes parfois profonds. La thérapeutique consiste en une prise de corticoïdes et de FVIIIa recombiné en cas de saignement.
Hypovitaminose K	Les diagnostics différentiels de l'hémophilie B mineure sont l'hypovitaminose K et la prise d'anticoagulants. En effet, le facteur IX est un facteur vitamine K dépendant.

Source : Auteur d'après Gillet et Trossaërt, « Hémophilies », 2017.

2.5 Traitement médical, complications

2.5.1 Traitement médical^{83 84 85 86}

Les principaux traitements qui concernent l'hémophilie sont les traitements substitutifs et les traitements prophylactiques. Les traitements par facteurs visent à prévenir et gérer les épisodes hémorragiques, ainsi que leur complication à court et long terme. Ce traitement peut être :

- Ambulatoire : à domicile, il nécessite une éducation thérapeutique, une évaluation et un suivi par un centre spécialisé. Ce traitement peut se présenter sous la forme d'un dispositif veineux central.

⁸³ Meunier, « Enfant hémophile ».

⁸⁴ Gillet et Trossaërt, « Hémophilies ».

⁸⁵ Haute autorité de santé, « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ».

⁸⁶ Centre national de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles et Filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles), « Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) hémophilie ».

- En établissement de santé : soit au sein de centre de traitement spécialisé, ou en concertation. On parle de traitement à la demande lorsque le traitement est effectué de manière ponctuelle à la suite d'un épisode hémorragique, ou bien lors d'une intervention chirurgicale à risque hémorragique et consiste en l'administration de facteurs VIII ou IX. Il s'agit d'un traitement curatif, à distinguer du traitement préventif ou prophylactique, visant à contrôler les épisodes hémorragiques qui ne peuvent être suffisamment contrôlés par les moyens hémostatiques locaux ; ou qui n'est pas un traitement par antifibrinolytique ou desmopressine.

2.5.1.1 Traitement substitutif

Le traitement substitutif consiste en une correction du facteur déficitaire par injection de facteur protéique concentré, afin d'arrêter le saignement et d'obtenir une hémostase normale. La correction de la coagulation est cependant temporaire, étant donné la brièveté de la demi-vie biologique. Il permet de traiter toutes les formes et types d'hémophilies. La dose à administrer dépend du poids du patient, ainsi que de la situation clinique. L'unité de mesure est UI/kg. Une dose de 1 UI/kg de FVIII augmente de 2% le taux plasmatique ; une dose de 1 UI/kg de FIX augmente de 1 % le taux plasmatique.

Tableau 13 : Différentes origines des facteurs de substitution

<p>Produits plasmatiques</p>	<p>Les produits plasmatiques dérivent d'un pool de plasma donneurs : pdFVIII et pdFIX. Ces produits vont ensuite subir un traitement par un solvant / détergent, puis l'utilisation d'une chromatographie à échangeuse d'ions afin d'en extraire les facteurs déficitaires et de limiter la transmission d'agents pathogènes. Le risque minime de transmission d'un agent infectieux ne peut pas être totalement exclu, selon l'ANSM.</p>
<p>Produits recombinants</p>	<p>Les produits recombinants sont le résultat d'une technique introduisant un gène dans une lignée cellulaire, in vitro : ainsi les protéines FVIII et FIX sont synthétisées par ces cellules ayant reçu le gène. Elles sont purifiées de sorte qu'aucune trace de protéine d'origine animale ne soit retrouvée (Produits de troisième génération). Les cellules peuvent être d'origine humaine (human embryonic kidney (HEK) ou de mammifères (chinese hamster ovary (CHO), baby hamster kidney (BHK)). Les premiers recombinants rFVIII et rFIX ont été respectivement commercialisés en 1992 et 1997. On distingue les produits recombinants à « demi-vie classique », des produits recombinants « à demi-vie allongée » ; ces derniers permettant de diminuer le nombre d'injections.</p>

Source : Auteur d'après Gillet et Trossaert, « Hémophilies », 2017.

Tableau 14 : Indications et posologie des spécialités des facteurs de substitution FVIII et FIX

Spécialités	FVIII	FIX
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement prophylactique, à court et long terme - Traitement à la demande, traitement des épisodes hémorragiques ou traitement chirurgical - Chez un hémophile A/B sans inhibiteur, ou avec taux d'inhibiteur inférieur à 5 Unités Bethesda (UB/ml) : en cas d'épisode hémorragique, ou en prévention lors d'une chirurgie. - Chez les femmes conductrices d'hémophilie à taux de FIX bas pour l'hémophilie B ; chez les hémophiles A conductrices à taux bas de FVIII, lorsque la desmopressine est contre-indiquée, ou le traitement ne s'avérant pas efficace. 	
Posologie	Le choix de la posologie s'effectue en fonction des objectifs de substitution à atteindre, de la durée de traitement, et varie en fonction de la gravité de l'accident hémorragique, de l'acte chirurgical ou de risque de saignement. L'administration de ces concentrés de facteurs VIII et FIX se font par voie intraveineuse. Une éducation thérapeutique est requise pour se familiariser avec ce mode d'administration dans les CRC-MCH. Par ailleurs, les premières injections sont à effectuer dans une structure hospitalière, en raison du risque d'allergie.	
	Une augmentation d'environ 2 % du taux de FVIII circulant, s'obtient avec une injection d'1 UI/kg de FVIII.	Une augmentation d'environ 0,8-1 % du taux de FIX circulant, s'obtient avec une injection d'1 UI/kg de FVIII.

Source : Auteur d'après Centre national de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles et Filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles), « Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) hémophilie », 2019.

2.5.1.2 Traitement non substitutif : Desmopressine ou DDAVP^{87 88 89}

La desmopressine ou trihydrate acétate est un analogue synthétique de l'hormone antidiurétique, dérivé de l'adrénaline, qui engendre la sécrétion des facteurs de Von de Willebrand et de FVIII stockés dans les endothéliocytes. La desmopressine trouve son indication chez les patients atteints d'hémophilie A de forme mineure ou chez les femmes conductrices d'hémophilie A à risque

⁸⁷ Gillet et Trossaert, « Hémophilies ».

⁸⁸ Haute autorité de santé, « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ».

⁸⁹ Schved, « Traitements de l'hémophilie ».

hémorragique, en traitement préventif ou curatif, notamment lors d'interventions chirurgicales, ou de traumatisme, et peut être une alternative au traitement substitutif. Ce médicament permet d'augmenter le taux plasmatique de FVIII en mobilisant les réserves de facteurs anti-hémophiliques A contenues dans les corps de Weibel-Palade, granules de stockage des endothéliocytes. Ses avantages sont le coût plutôt faible, et sa disponibilité.

On distingue 2 voies galéniques :

- La voie intraveineuse, ou Minirin[®], dont la posologie s'élève à 0,3 µg/kg dilué dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9 % chez l'adulte, administré en intraveineuse en 15 à 30 minutes. En cas d'augmentation du FVIII estimée suffisante, les prises seront espacées de 12 heures jusqu'à arrêt de la prophylaxie.

Chez l'enfant, la personne âgée ou présentant des atteintes cardiovasculaires, la posologie est réduite à 0,2 µg/kg dilué dans 50 à 100 ml de NaCl 0,9 % chez l'adulte, administré en intraveineuse en 15 à 30 minutes.

- La voie nasale, ou Octim[®] dont l'administration consiste chez la personne de moins de 50 kg, en une pulvérisation nasale de 150 µg dans chaque narine.

Chez les patients de plus de 50 kg, 300 µg sont à pulvériser dans chaque narine. L'administration ne doit pas dépasser 48 heures.

Ce médicament nécessite des précautions d'emploi, notamment chez les personnes atteintes de pathologies neurologiques, cardiologiques, thrombotiques, et chez les personnes aux âges extrêmes (<2 ans et > 70 ans). Une restriction hydrique lors de la prise du traitement est imposée en raison du risque d'hyponatrémie lié à l'activité antidiurétique de la desmopressine. Le traitement ne doit pas excéder plus de 3 jours d'affilée, en raison du risque de tachyphylaxie lié à un épuisement des stocks, associé à une réduction de l'activité biologique. Une surveillance de la tension artérielle, du pouls s'impose. D'autre part, il nécessite au préalable un test thérapeutique auprès d'une structure hospitalière (CRC-MCH) afin d'évaluer la réponse à ce traitement et permet d'éviter le recours aux facteurs de substitution chez les personnes présentant une réponse positive au traitement.

2.5.1.3 Traitement non substitutif : Acide tranexamique

L'acide tranexamique ou acide ε-aminocaproïque (EACA) s'avère efficace dans la gestion des saignements grâce à son activité antifibrinolytique qui réduit la nécessité d'une thérapie de remplacement de facteur^{90 91}. Il existe sous plusieurs formes galéniques : comprimé, solution buvable, ou injectable. Utilisé en prévention ou en curatif pour traiter les épisodes hémorragiques en regard

⁹⁰ Srivastava et al., « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ».

⁹¹ Forbes et al., « Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and christmas disease ».

des tissus à activité fibrinolytique importante (sphère orale, muqueuses, gynécologique), il agit sur le mécanisme physiologique d'hémostase, en assurant la stabilité du caillot, et en inhibant l'activité fibrinolytique de la plasmine. Ce médicament ne possède pas de contre-indications absolues excepté en cas d'antécédents de convulsions à prendre en compte pour les chirurgies cardiaques. Néanmoins, il existe un risque d'obstruction des voies excrétrices chez les patients atteints d'hématurie.

Tableau 15 : Différentes formes galéniques d'acide tranexamique et posologie selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins

Forme galénique	Spécialité	Posologie
Ampoule (Intraveineuse)	Exacyl®	Chez l'enfant : 20 mg/kg/jour à partir de 1 an, cependant contre-indiqué dans les formes graves d'insuffisance rénale et adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. Les données sont pour le moment limitées. Chez l'adulte : 0,5 à 1 g par injection intraveineuse lente, 2 à 3 fois par jour en cas de fibrinolyse locale. Si fibrinolyse généralisée, 1g par injection intraveineuse lente toutes les 6 à 8 heures.
Ampoule buvable	Exacyl® Spotof®	Chez l'enfant : 20 mg/kg/jour à partir de 1 an en 2 ou 3 prises et adaptation des doses si insuffisance rénale. Bain de bouche pendant 2 à 3 minutes en cas d'épisode de saignement dans la cavité buccale. Chez les plus jeunes, application d'une compresse imbibée d'acide tranexamique sur le site de saignement. Chez l'adulte : 2 à 4 g par jour à répartir en 2 ou 3 prises.
Comprimé		

Source : Auteur d'après Centre national de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles et Filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles), « Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) hémophilie », 2019.

2.5.1.4 Traitement prophylactique

Le traitement prophylactique vise à diminuer les épisodes hémorragiques, de prévenir des hémarthroses spontanées et de l'arthropathie hémophilique. On distingue la prophylaxie primaire, mise en place précoce dès le plus jeune âge, avant l'âge de 3 ans et avant la survenue de la 2^e hémarthrose⁹² de la prophylaxie secondaire, dans les autres situations, lorsqu'elle est mise en place à

⁹² Haute autorité de santé, « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ».

la suite à des atteintes articulaires, qui vise à prévenir les épisodes hémorragiques lors de soins invasifs ou de chirurgie en fonction de la sévérité du déficit et du risque hémorragique. Depuis les recommandations du CoMETH (Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des maladies Hémorragiques constitutionnelles), la France a suivi le modèle canadien, en instaurant un traitement prophylactique intensif et précoce. L'instauration d'une prophylaxie, même secondaire chez l'adulte permet une amélioration de la qualité de vie et d'empêcher l'évolution des complications articulaires⁹³. C'est un régime dit de substitution, consistant en des injections intra-veineuses répétées à intervalles réguliers de concentrés de facteur VIII dans l'hémophilie A et de facteur IX dans l'hémophilie B, dans le but de transformer une hémophilie de forme sévère en une forme modérée. Ce régime est recommandé précocement chez tous les patients atteints d'hémophilie A ou B sans inhibiteur actif et/ou de titre élevé⁹⁴. Il s'agit du traitement de référence chez les enfants atteints d'hémophilie de forme sévère et parfois modérée, afin d'assurer une prise en charge optimale. Dès lors qu'un traitement prophylactique est mis en place chez l'enfant, un suivi tous les 3 mois est nécessaire. Néanmoins, toutes les formes sévères d'hémophilie n'ont pas tous recours au traitement prophylactique, car le traitement substitutif précoce à domicile permet de réduire les séquelles. En cas d'hémarthrose, une prophylaxie systématique permettrait de limiter l'arthropathie chronique, et a déjà été mis en place dans quelques pays. Ce traitement possède toutefois plusieurs inconvénients, notamment la forme galénique : l'injection est intraveineuse, ce qui nécessite une coopération et motivation de l'enfant.

Les personnes sous traitement anticoagulant ou anti-agrégant au long cours, dont le traitement constitue un cofacteur de risque hémorragique, une prophylaxie peut s'avérer nécessaire chez les hémophiles de forme mineure ou modérée afin de prévenir d'épisodes hémorragiques. Cette nécessité s'évalue en tenant compte du dosage en FVIII et FIX, du ratio bénéfice/risque.

Chez les patients avec inhibiteurs, la mise en place récente d'une prophylaxie avec emicizumab a permis d'améliorer la qualité de vie du patient, ainsi que les événements hémorragiques⁹⁵.

2.5.1.5 Analgésie

La douleur est souvent le prodrome d'un accident hémorragique chez le patient hémophile ; elle doit faire l'objet d'un traitement substitutif. Dans le cas de l'hématome ou l'hémarthrose, elle est liée à l'épanchement sanguin qui s'atténue avec l'immobilisation et le traitement de substitution. Néanmoins, si l'épanchement est de volume important, il peut en résulter une douleur persistante et

⁹³ Manco-Johnson et al., « Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status ».

⁹⁴ Centre national de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles et Filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles), « Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) hémophilie ».

⁹⁵ Oldenburg et al., « Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors ».

intense. Il est nécessaire d'avoir recours à des antalgiques, adaptés en fonction de l'intensité de la douleur. Le paracétamol (voie orale ou intraveineuse) est la molécule de choix associée ou non à de la codéine (contre-indiqué chez l'enfant). On peut également avoir recours à des antalgiques de palier II. En de douleur sévère persistante, malgré le traitement substitutif mis en place, nécessite une hospitalisation immédiate, plus ou moins associée à la prise d'un traitement morphinique adapté. Des corticoïdes per os ou par voie intraveineuse peuvent également être utilisés. L'acide acétylsalicylique est contre-indiqué. L'utilisation d'AINS est à éviter car elle risque d'aggraver le risque hémorragique. L'utilisation de codéine est à discuter, en raison des conséquences hépatotoxiques à forte dose, et du risque de dépendance. L'avis d'un médecin est nécessaire qui doit sensibiliser au risque d'automédication. Chez l'enfant, des patchs ou anesthésiques locaux sous forme de crème peuvent être utilisés, ces formes galéniques favorisent la compliance.

2.5.2 Complications⁹⁶

2.5.2.1 Inhibiteurs des facteurs de coagulation

Les inhibiteurs sont des anticorps dirigés contre les éléments considérés comme étrangers pour l'organisme, reconnus comme éléments du non-soi. Ils agissent notamment contre les facteurs de substitution de l'hémophilie, et représente une complication relativement fréquente chez l'hémophilie A de forme sévère. Par conséquent, les traitements perdent en efficacité lorsque la concentration en inhibiteur est importante. Dans les formes modérées à sévères, l'inhibiteur peut neutraliser le facteur de coagulation injecté ou endogène. On considère qu'un titre d'inhibiteur supérieur à 5 UB/ml rend le traitement par injection de facteurs de substitution inefficace, et que d'autres traitements thérapeutiques doivent être employés. Le risque d'apparition d'inhibiteur est plus important dans les formes sévères d'hémophilie chez l'enfant, lors des premières journées de contact à l'antigène (JCPA) FVIII ou FIX. Les facteurs de risque démontrés ou suspectés sont :

- Les facteurs de risque modifiables :
 - Traitement de substitution intensif
 - Régime de traitement
 - Type de FVIII utilisé
 - Première substitution à l'occasion d'une chirurgie
- Les facteurs de risque génétiques :
 - Antécédents familiaux
 - Ethnie

⁹⁶ Meunier, « Enfant hémophile ».

- Type de mutation

Lors de l'initiation du traitement, on doit évaluer les différents facteurs de risque avant d'entreprendre un choix thérapeutique. Il existe des tests de dépistage des inhibiteurs, qui sont recommandés de mettre en place avant toute intervention chirurgicale, y compris la chirurgie dentaire.

Un traitement d'immunosuppresseur peut être indiqué chez les patients avec inhibiteur⁹⁷. Des immunoglobulines et rituximab (hors AMM) sont utilisés dans ces indications lors de protocoles thérapeutiques temporaires, dans le cadre d'un essai clinique (avec le consentement du patient). Les cyclophosphamides, mycophénolates, corticoïdes, épurations extra-corporelles sur protéine A sepharose sont également indiqués pour les patients avec inhibiteurs.

2.5.2.2 Transmission d'infections liée à l'injection de facteurs

L'immunogénicité des facteurs utilisés reste controversée : il existerait une différence selon la provenance des cellules, ainsi que l'origine plasmatique, ou de dérivés recombinés. L'affaire du sang contaminé et des contaminations post-transfusionnelles a marqué les années 1980⁹⁸. 7 % des patients hémophiles étaient séropositifs pour le VIH selon les données du réseau FranceCoag en 2011, liée à une contamination antérieure par facteurs, 28% des patients hémophiles séropositifs pour le virus de l'hépatite C. Pour les patients atteints d'infections, ayant reçu des facteurs avant 1985 (pour le VIH) et 1987 (pour l'hépatite C) liées à l'injection des facteurs VIII et IX de substitution, un suivi médical s'avère nécessaire.

2.5.2.3 Risque allergique lié aux facteurs de substitutions

Le risque d'allergie, bien que rare, avec les concentrés actuels ne peut être exclu, et c'est pourquoi les premières injections de facteurs se font sous surveillance en milieu hospitalier. Le patient peut être confronté à des réactions d'hypersensibilité, et des signes évocateurs doivent alarmer le patient : crise d'urticaire, oppression thoracique, nausées, hypotension, anaphylaxie, qui nécessitent un arrêt immédiat du traitement, plus ou moins associé à un traitement médical pour traiter l'allergie. Dans le cas du facteur IX, en présence de signes d'allergie ou de réaction anaphylactique, on doit rechercher la présence d'inhibiteurs, ces derniers pouvant être présents avant ou après la réaction allergique. Chez les personnes hémophiles B, après induction de tolérance immune quelque soit l'origine du traitement de substitution, un syndrome néphrotique peut survenir. Cet évènement est fréquent chez

⁹⁷ Haute autorité de santé, « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ».

⁹⁸ Larousse, « Archive Larousse ».

les personnes ayant eu une réaction anaphylactique. Il disparaît normalement après arrêt du traitement par facteur IX.

2.5.2.4 Risque thromboembolique et microangiopathie thrombotique

- Dès lors qu'un traitement par facteur correctif par FVIII ou IX est mis en place, il existe un risque d'accident thrombo-embolique. Une surveillance biologique s'impose, notamment lorsqu'il s'agit d'un traitement prolongé, ainsi qu'une adaptation de la posologie pour prévenir du risque et du surdosage.
- Le risque thromboembolique est faible chez les patients prenant des agents by-passants⁹⁹. Cependant en cas de prise d'agent by-passant et emicizumab simultanée, un événement thromboembolique ou une microangiopathie thrombotique peut survenir. Ce risque est d'autant plus important que la dose cumulée moyenne de FEIBA[®] s'avère supérieure à 100 U/kg/24 heures. Chez les personnes présentant des microangiopathies thrombotiques, et face à un saignement, FEIBA[®] est à éviter à forte dose et il est recommandé de privilégier le Novoseven[®] (Cf. partie 2.5.2.5.2 Agents by-passants).

2.5.2.5 Traitement face aux inhibiteurs des facteurs de coagulation

Lorsqu'on détecte un faible titre d'inhibiteur, les facteurs de substitution seront utilisés à une posologie plus importante pour maintenir la fonction coagulante. En première intention, l'induction de tolérance immune (ITI) est mise en place. A forte dose d'inhibiteur, d'autres moyens sont employés. Il existe des traitements visant à court-circuiter l'action des inhibiteurs : les agents by-passants et emicizumab.

2.5.2.5.1 L'induction de tolérance immune

Ce traitement consiste à injecter des facteurs VIII ou IX de manière régulière, par voie intraveineuse, dans le but de restaurer la tolérance au FVIII ou IX. Long et coûteux, il vise à neutraliser l'inhibiteur afin d'améliorer l'efficacité du traitement par FVIII ou FIX. C'est par un mécanisme d'apoptose que les inhibiteurs sont neutralisés, par des anticorps anti-idiotypes¹⁰⁰. On initie l'ITI dès lors que l'inhibiteur est détecté. En cas d'échec du traitement, l'ITI est interrompue, et on peut avoir recours à emicizumab en prophylaxie, ou les agents by-passants. Seule Factane[®] possède une AMM pour cette indication.

⁹⁹ Ehrlich, Henzl, et Gomperts, « Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA[®]) ».

¹⁰⁰ Gilles, « Role of anti-idiotypic antibodies in immune tolerance induction ».

Depuis la mise sur le marché de emicizumab en 2018 (HEMLIBRA[®]), il n'existe pour l'instant aucun consensus quant à l'initiation d'une ITI chez les patients hémophiles A de forme sévère, avec inhibiteurs ; ni de données quant à la prise concomitante des deux traitements.

2.5.2.5.2 Agents by-passants

Il existe deux spécialités pharmaceutiques disponibles en France : FEIBA[®] d'origine plasmatique, et Novoseven[®] d'origine recombinant qui sont des agents by-passants.

- FEIBA[®] : Il s'agit d'un complexe prothrombique activé d'origine plasmatique, comprenant FII, FVII, FXI, et des traces du cofacteur FVIII. Son indication thérapeutique se trouve dans la gestion des épisodes de saignements et lors de situations chirurgicales, chez les patients ayant développé l'inhibiteur contre le FVIII et FIX. Il peut également être utilisé en tant que traitement prophylactique afin de prévenir ou réduire les épisodes hémorragiques, lorsque la fréquence s'avère importante chez les hémophiles, ainsi que les hémophiles A et B ayant développé des inhibiteurs, et après échec par le facteur VIIa pour l'hémophile B.
- Novoseven[®] : cette spécialité d'origine recombinante (provenant des cellules CHO) constituée de facteur VII activé vise à gérer et prévenir les épisodes de saignements survenant lors de soins invasifs ou de procédures chirurgicales. Il est indiqué chez les patients présentant une hémophilie congénitale avec inhibiteur dirigé contre FVIII et FIX de titre supérieur à 5 UB/ml. Il concerne également les hémophiles congénitaux où une réponse forte à l'injection de FVIII et FIX est prédictible. Enfin en recommandation temporaire d'utilisation (RTU), il est indiqué en prophylaxie, chez les hémophiles A et B avec inhibiteur en l'absence d'alternative thérapeutique lors de situations invasives ou hors situations chirurgicales.

2.5.2.5.3 Emicizumab^{101 102}

Actuellement mis sur le marché sous le nom de HEMLIBRA[®] depuis 2018, il s'agit d'un anticorps monoclonal spécifique qui va reproduire l'action du FVIIIa afin de permettre l'interaction entre FIXa et FX, et de permettre à Xa de produire de la thrombine. Il constitue un traitement prophylactique dans le but de prévenir les épisodes hémorragiques chez l'hémophile A avec inhibiteur, et en cas d'échec de l'ITI selon l'avis de la Commission de la Transparence de la HAS en 2018. Il peut être utilisé quelque soit l'âge ; cependant nous n'avons pas de données chez l'enfant de moins de 1 an. La voie d'administration est sous cutanée, à raison de 3 mg/kg chaque semaine pendant un mois, suivie d'une

¹⁰¹ Susen, Gruel, et Négrier, « Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra[®]) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie ».

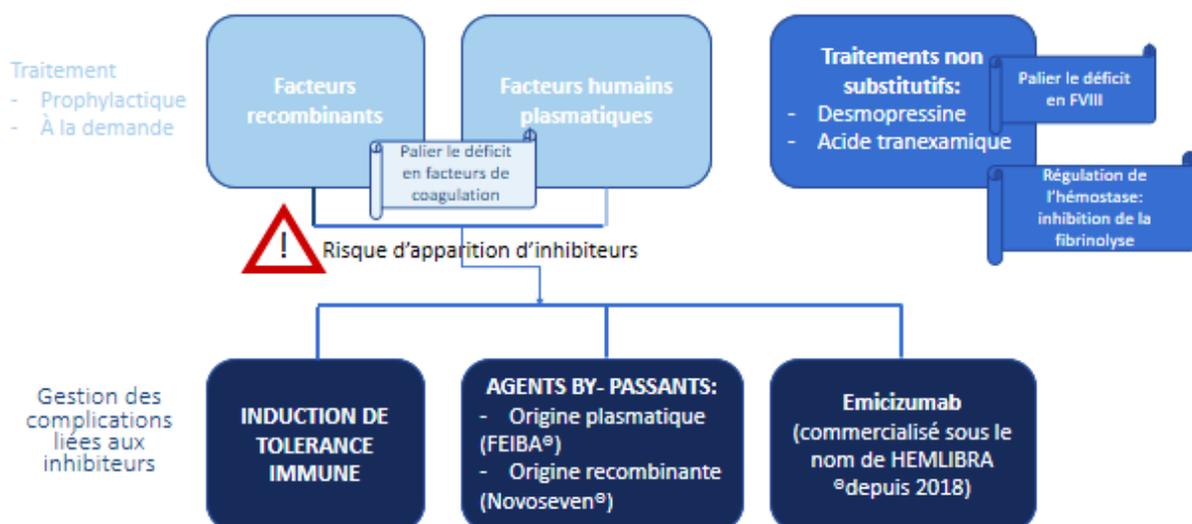
¹⁰² Gillet et Trossaërt, « Hémophilies ».

dose de 1,5 mg/kg hebdomadaire. Elle possède une demi-vie d'élimination de 30 jours. La présence d'anticorps anti-médicament (ADA) est à suspecter devant une réapparition d'épisodes hémorragiques. Des épisodes hémorragiques aigus peuvent survenir chez ces patients, le plus souvent traumatiques, devant être gérés par traitement chirurgical ou procédure invasive en urgence. Dans ce cas, ce médicament ne doit pas être utilisé dans un contexte d'urgence.

Un accident hémorragique chez un patient sous emicizumab nécessite une prise en charge adaptée. Un contact avec le CRC-MHC s'impose. Les épisodes hémorragiques mineurs peuvent être traités par acide tranexamique, ou bien une surveillance suffit. En revanche, en cas d'épisode hémorragique sévère, des rFVIIa seront indiqués en première intention ou des FVIII humain en seconde intention, si le taux d'inhibiteur est inférieur à 5 UB/ml et en cas d'inefficacité des rFVIIa. En cas d'échec, de taux d'inhibiteurs supérieur à 5 UB/ml, ou de non-disponibilité de FVIII humain, un traitement au CCPa sera indiqué.

Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation distingue les chirurgies à risque hémorragique mineur, et les chirurgies à risque hémorragique majeur. La prise en charge de ces chirurgies s'évalue en fonction de la sévérité de l'acte effectué et nécessite en premier lieu un contact avec le CRC-MCH (cf. Annexe).

Figure 12 : Schéma récapitulatif : traitements médicaux chez le patient hémophile A ou B



Source : Auteur, 2021.

3 : Gestion et prise en charge bucco-dentaire

3.1 Dépistage, diagnostic, prise en charge pluridisciplinaire

Le patient hémophile dispose d'une carte d'hémophilie, médicale et internationale comportant des éléments renseignant sa santé, le type d'hémophilie, les traitements associés, les allergies dont il est atteint, et les coordonnées de la structure à contacter en cas d'urgence. En France, le patient possède la carte nationale de soins et d'urgence du ministère de la santé, ainsi que la liste des associations de patients et professionnels, pour aiguiller le patient, coordonner les soins à caractère urgent, lors d'une consultation non programmée en dehors du centre de traitement des hémophiles (CRC-MCH)¹⁰³. Il dispose également d'un carnet où sont répertoriées toutes les injections de facteurs de coagulation effectuées, associées au motif d'administration. L'hémophilie est répertoriée parmi les 30 maladies reconnues comme Affection Longue Durée (ALD 11 : Hémophilie et affections l'hémostase graves). Le patient atteint est exonéré du ticket modérateur du fait de leur maladie et la prise en charge de leur pathologie est assurée à 100 %.

Figure 13 : Carnet de suivi des personnes concernées par une maladie hémorragique rare



Source : Auteur, Photographie personnelle, 2021.

Avant tout acte dentaire, il est indispensable de se mettre en collaboration étroite avec l'hématologue afin d'adapter la prise en charge. Une éducation thérapeutique s'avère indispensable, pour informer le patient de sa maladie, le conseiller, lui donner des informations concernant son traitement à domicile, et les risques associés. Une prise en charge multidisciplinaire s'impose en concertation avec

¹⁰³ Haute autorité de santé, « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ».

les différents acteurs de la santé dans le cadre du centre de traitement de l'hémophilie, et coordonnée par le médecin du centre de traitement de l'hémophilie¹⁰⁴ :

- Paramédicaux : kinésithérapeutes, infirmiers/infirmières, psychologues, psychomotricien(ne)s, podologues, orthopédistes, podo-orthésistes, assistant(e) social(e)
- Les professions médicales : biologistes, hématologues, généticien(ne)s, rééducateurs/rééducatrices, rhumatologues, pédiatres, infectiologues, hépatologues, radiologues, pharmacien(ne)s hospitaliers/hospitalières, dentistes.

Cette prise en charge peut s'effectuer en coopération, et coordination avec d'autres structures telles que les maisons d'enfants à caractère sanitaire (MECS), le réseau de soins, l'hospitalisation à domicile (HAD), le service de soins de suite et réadaptation (SSR). En France, on dénombre un réseau de 35 centres de traitement de l'hémophilie afin de répondre à la demande et de permettre aux patients de bénéficier d'une prise en charge spécialisée. Des plans nationaux « maladies rares » ont contribué à ce réseau de soins, depuis 2005, avec le centre de référence de l'hémophilie et des autres maladies hémorragiques constitutionnelles (CRMH) dans le cadre d'une filière maladie rare (MHEMO).

3.2 Soins de prévention

3.2.1 Le chirurgien-dentiste, acteur majeur de la prévention primaire

Le rôle du chirurgien-dentiste dans la prévention primaire est important, afin d'éviter l'apparition de problèmes dentaires, les traitements invasifs, la nécessité d'une chirurgie dentaire majeure. Il est important de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire pour prévenir toute maladie carieuse, dentaire, parodontale, limiter les conséquences psychosociales (faible estime de soi), orales (halitose, douleurs dentaires, pertes dentaires, difficultés de mastication, altération des fonctions), limiter le nombre d'injections, procédures invasives et d'interventions chirurgicales. D'autre part, les maladies parodontales peuvent provoquer des saignements importants chez les personnes atteintes d'hémophilie de forme sévère ou modérée. La Fédération Mondiale de l'Hémophile (FMH) recommande des dispositions relatives à l'accès à la prévention régulière bucco-dentaire dans le cadre d'une prise en charge globale de l'hémophilie, chez l'adulte comme chez l'enfant.

Selon les recommandations de 2020 de World Federation of Hemophilia¹⁰⁵ :

- Une visite régulière de contrôle chez le dentiste, des soins préventifs
- Un enseignement et une motivation à l'hygiène orale
- Un contrôle de plaque rigoureux au moyen d'un brossage biquotidien pendant 2 à 3 minutes

¹⁰⁴ Gillet et Trossaërt, « Hémophilies ».

¹⁰⁵ Srivastava et al., « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ».

- L'utilisation d'une brosse à dent souple, manuelle ou électrique selon le niveau de dextérité
- L'usage d'un dentifrice fluoré, fluoration adaptée à l'âge
- Le nettoyage des espaces interdentaires par l'utilisation de brossettes interdentaires est vivement recommandé et doit être encouragé afin d'assurer l'élimination complète de la plaque dentaire
- Chez l'enfant de moins 6 ans, un brossage sous la supervision d'un adulte.

3.2.2 Gestes contrôlés et atraumatiques

Afin de limiter au maximum de léser les muqueuses, il faut faire preuve de vigilance, notamment lors des gestes effectués en soin dentaire :

- Privilégier l'utilisation de cotons lors de clichés radiographiques, pour protéger le plancher buccal
- Utiliser les canules d'aspiration avec précaution
- Retirer correctement et avec précaution le porte-empreinte
- Protéger les tissus mous à l'aide d'une digue
- L'acide tranexamique est systématiquement prescrit, en per os et bain de bouche.

3.3 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie¹⁰⁶

Chez l'enfant, notamment après une anesthésie, il est indispensable de prévenir du risque de traumatisme de la muqueuse (mordillement), qui pourrait engendrer un saignement. Après les soins, il faut proposer systématiquement la prise d'anti-fibrinolytiques de type acide tranexamique.

3.3.1 L'anesthésie locale

Pour la plupart des soins dentaires, une anesthésie locale est nécessaire afin d'obtenir le silence clinique, gérer la douleur et l'anxiété. Les anesthésies para-apicale, intra-ligamentaire ou du nerf buccal sont des alternatives efficaces aux bloc du nerf alvéolaire inférieur, et permettent de s'affranchir d'une anesthésie loco-régionale, dans le cas d'extractions de molaires mandibulaires. Les anesthésies locales avec vasoconstricteur (articaine, lidocaïne avec 1/100 000 à 1/200 000 d'adrénaline) telles que les anesthésies para-apicales peuvent être réalisées sans correction du déficit pour les formes à risque hémorragique modéré ou mineur. Pour les formes sévères, un contact avec

¹⁰⁶ Alantar et al., « Avulsions dentaires et kystectomies chez les patients présentant un déficit constitutionnel en facteurs de l'hémostase ».

l'hématologue s'avère indispensable. Il n'y a pas de contre-indication à effectuer d'anesthésie intra-osseuse, intra-pulpaire¹⁰⁷.

3.3.2 Anesthésie loco-régionale

Les injections orales intramusculaires à haut risque peuvent nécessiter des moyens hémostatiques systémiques. Au préalable, ces mesures doivent être établies avant l'intervention, sous l'avis d'un hématologue. En cas d'injection intra-musculaire à haut risque, type anesthésie du bloc alvéolaire inférieur, injections dans le plancher de la bouche, des tissus linguaux vasculaires, le bloc dentaire supérieur, il sera nécessaire d'établir des moyens hémostatiques en concertation avec l'hématologue¹⁰⁸. Les anesthésies loco-régionales du nerf alvéolaire inférieur sont contre-indiquées selon les recommandations de 2015 de la Société Française de Chirurgie Orale, car il existe un risque d'hématome expansif dans l'espace rétromolaire ou ptérygoïdien qui peut être potentiellement léta^{109 110 111}.

3.3.3 Anesthésie générale¹¹²

Il existe un risque important d'hémorragie et d'hématome lors d'anesthésie générale, en raison du risque de traumatisme et de saignement lors de l'intubation. C'est pourquoi l'anesthésie générale est déconseillée, et à envisager uniquement en cas d'échec et d'impossibilité des anesthésies loco-régionales, ou locales. En cas d'actes à haut risque hémorragique (avulsions multiples, avulsions de dents incluses ectopiques...), l'anesthésie générale peut être indiquée. Une correction des facteurs de coagulation s'avère nécessaire en préopératoire afin de prévenir les saignements lors de l'intubation nasotrachéale ou orotrachéale. Les mesures d'hémostase locale à appliquer sont identiques à celles effectuées lors de l'anesthésie locale. En raison du risque hémorragique lié à une vascularisation importante des muqueuses nasales, l'intubation par voie orotrachéale sera à privilégier à l'intubation nasotrachéale. Une prescription d'antibiotiques sera indiquée en préopératoire (2 g), puis à 6 heures post-opératoire et à poursuivre pendant 8 jours. En cas d'allergies aux bêta-lactamines, il convient d'utiliser de la gentamycine/clindamycine.

¹⁰⁷ Kumar et al., « Specialty dentistry for the hemophiliac ».

¹⁰⁸ Srivastava et al., « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ».

¹⁰⁹ Johnson et Leary, « Management of dental patients with bleeding disorders ».

¹¹⁰ Shastry et al., « Hemophilia a ».

¹¹¹ Société Française de Chirurgie Orale, « Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale ».

¹¹² Nizamaldin et Samson, « Hémostase locale en Chirurgie orale. 2^e partie ».

3.4 Précautions vis-à-vis des médicaments

3.4.1 Gestion de la douleur

Le paracétamol ou acétaminophène sont les médicaments de choix pour gérer la douleur dentaire à court terme.

3.4.2 Anti-inflammatoires

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est déconseillée en raison du risque de saignement et de son effet sur l'agrégation plaquettaire. Toute utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) nécessite au préalable l'avis d'un médecin spécialiste. D'autre part, pour atténuer la douleur, l'utilisation d'aspirine (ASA) est proscrite.

3.5 Conduite à tenir face aux soins à risque hémorragique¹¹³

Tout soin dentaire à risque de saignement ou invasif (avulsions, implantation, chirurgie parodontale) nécessite l'avis de l'hématologue. Les saignements prolongés lors de soins dentaires peuvent engendrer des complications et engager le pronostic vital. Une prise en charge de ces patients dans des centres de référence de traitement de l'hémophilie et la gestion selon des protocoles basés sur des preuves s'avère indispensable¹¹⁴.

3.5.1 Evaluation du risque hémorragique

3.5.1.1 En fonction de l'acte à réaliser¹¹⁵

Tableau 16 : Évaluation du risque hémorragique en fonction de l'acte à réaliser, selon les recommandations de 2015 de la Société Française de Chirurgie Orale

Acte sans risque hémorragique	- Soins conservateurs	- Anesthésie para-apicale, intra-
	- Soins prothétiques supra- gingivaux	ligamentaire, intra-septale
		- Détartrage supra-gingival

¹¹³ Association française des hémophiles, « Prise en charge bucco-dentaire des personnes atteintes de maladies hémorragiques ».

¹¹⁴ Srivastava et al., « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ».

¹¹⁵ Société Française de Chirurgie Orale, « Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale ».

Acte à risque hémorragique modéré	<ul style="list-style-type: none"> - Avulsion en secteur localisé - Pose d'implant unitaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Détartrage sous-gingival - Surfaçage
Acte à haut risque hémorragique	<ul style="list-style-type: none"> - Avulsion de plus de 3 dents - Avulsions dans différents quadrants - Chirurgie parodontale, mucogingivale - Désinclusion avec traction orthodontique - Avulsion de dents temporaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Avulsions de dents au parodonte amoindri - Avulsion de dents incluses - Pose d'implants multiples - Enucléations kystiques et chirurgie apicale - Biopsie

Source : Auteur d'après Société française de chirurgie orale, « Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale », 2015.

3.5.1.2 Cofacteurs de risque hémorragique

Une hygiène buccodentaire insuffisante, une inflammation gingivale, des médicaments tels que les anti-coagulants, anti-agrégants plaquettaires et des comorbidités (insuffisance hépatique) sont des cofacteurs à prendre en compte pour évaluer le risque hémorragique. Il est possible de réduire l'inflammation locale à l'aide de mesures d'hygiène, bains de bouche et détartrage afin de limiter le risque en per et post-opératoire.

3.5.1.3 Evaluation du risque hémorragique en fonction du type de pathologie, de la sévérité, et du déficit en facteurs de coagulation VIII et IX

En fonction du déficit en facteurs de coagulation VIII et IX, plus le déficit est important, plus le risque hémorragique augmente que ce soit pour l'hémophilie A ou B. (Cf. partie 2.1, tableau 6)

3.5.2 Soins conservateurs, endodontiques, prothétiques

- Les soins conservateurs, prothétiques respectueux des tissus muco-gingivaux, et les restaurations sont des soins à faible risque hémorragique qui peuvent s'effectuer en l'absence de thérapie de substitution du facteur. Il est nécessaire de prendre contact avec l'hématologue avant tout acte à risque de saignement : par exemple, la pose du champ opératoire à l'aide de matrice ou crampons est un acte à risque hémorragique.

- Les soins endodontiques sont à faible risque. L'utilisation de digue pour protéger les tissus mous est conseillée. En cas de saignement lors de la mise en place du champ opératoire (matrice, crampon, coin de bois) l'application d'agents topiques (antifibrinolytique) permet de contrôler le saignement. La mesure, le contrôle et le respect de la longueur de travail à l'aide de la radiographie rétro-alvéolaire et de localisateurs d'apex s'imposent pour tout traitement endodontique. En cas de saignement persistant dans le canal, il est recommandé de désinfecter le canal à l'aide de l'hypochlorite de sodium, suivi de l'utilisation d'hydroxyde de calcium CaOH. Le traitement endodontique présentant un faible risque hémorragique, est une solution thérapeutique à privilégier dans la mesure du possible, à l'extraction.

Tableau 17 : Évaluation du risque hémorragique en fonction du traitement restaurateur, endodontique, prothétique effectué

Risque hémorragique	Aucun	Mineur	Mineur à modéré
Soins	Carie	- Traitement endodontique - Pose de clamp, matrice - Actes prothétiques supra-gingivales	- Actes prothétiques infra/juxta-gingivales
Conduite à tenir	X	Contact avec le médecin spécialiste	
		Traitement substitutif pour les formes sévères (sauf si traitement endodontique) Discuter au cas par cas pour les autres formes.	- Traitement substitutif - Moyens locaux d'hémostase

Source : Auteur, d'après Association française des hémophiles, « Prise en charge bucco-dentaire des personnes atteintes de maladies hémorragiques », 2018.

3.5.3 Soins pédiatriques et orthodontiques

L'enfant hémophile doit être orienté vers un centre de soins dentaires désigné au moment de l'éruption dentaire, aux alentours de 6 mois, à l'âge d'un an, dans le but de diminuer les complications, morbidités, impacts dus aux maladies bucco-dentaires. Une évaluation orthodontique doit être effectuée chez les patients âgés de 10 à 14 ans afin de prévenir, traiter ou intercepter toute malocclusion, rétentrice de plaque qui pourrait provoquer une maladie parodontale en l'absence de traitement. Les traitements orthodontiques peuvent être effectués en l'absence de maladie

parodontale active, et en présence d'un bon contrôle de plaque. Il faudra veiller à ce que le matériel orthodontique (bagues, fils, attachements...) ne lèse pas les tissus gingivaux et muqueux¹¹⁶.

3.5.4 Soins parodontaux

L'instauration d'une hygiène buccale et un contrôle de plaque satisfaisants s'avèrent indispensables afin de prévenir des parodontopathies. Le détartrage peut s'effectuer si nécessaire avec l'utilisation d'antifibrinolytiques afin de limiter le saignement¹¹⁷. Dans le cadre de suivi et de soins préventifs, il n'est pas nécessaire de mettre en place un traitement substitutif, même pour les formes sévères d'hémophilie. Après les soins préventifs, il est recommandé d'avoir recours à des bains de bouche d'eau glacée, plus ou moins associés à de l'acide tranexamique pendant 24 heures minimum. Dans les autres cas, il faudra consulter l'hématologue afin de planifier le protocole à mettre en place. En cas d'antécédents de saignements rapportés par le patient, il convient de consulter le médecin spécialiste.

Tableau 18 : Evaluation du risque hémorragique en fonction de l'acte parodontal effectué

Risque hémorragique	Mineur	Modéré	Modéré à important
Acte parodontal	Détartrage	Débridement sous-gingival	Chirurgie parodontale
Conduite à tenir	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de traitement substitutif sauf si antécédents - Bains de bouche d'eau glacée et acide tranexamique en post-soins 	Contact avec le médecin spécialiste	
		Formes sévères : traitement substitutif nécessaire Autres formes : évaluation en fonction du cas	Evaluation du risque et du traitement à mettre en place

Source : Auteur d'après Association française des hémophiles, « Prise en charge bucco-dentaire des personnes atteintes de maladies hémorragiques », 2018.

¹¹⁶ Gupta, Epstein, et Cabay, « Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management ».

¹¹⁷ Srivastava et al., « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ».

3.5.5 Soins chirurgicaux : en pré opératoire¹¹⁸

Pour l'hémophilie de forme sévère, une hospitalisation et la prise en charge en centre spécialisé sont recommandées¹¹⁹. Dans les cas d'urgence, les soins à risque de saignement se feront après contact de l'hématologue, afin de choisir le traitement substitutif. Toutes les mesures visant à réduire le risque d'infection (administration d'antibiotiques, bains de bouche antiseptiques topiques) doivent être mises en place¹²⁰, en tenant compte de l'état de santé général du patient, de l'état infectieux du site opératoire. La prescription d'antibiotiques est systématique, lors d'alvéolectomie, de kystectomie ou de mise en place de gouttière(s) de compression hémostatique(s).

Les AINS sont proscrits 48 heures avant intervention. L'acide tranexamique en rinçage et per os est à prendre à compter du jour d'intervention, pendant une semaine.

Tableau 19 : Évaluation du risque hémorragique en fonction de l'acte chirurgical et conduite à tenir

Risque hémorragique	Mineur	Modéré	Important
Acte chirurgical	<ul style="list-style-type: none"> - Avulsion simple - Implant unitaire - Chirurgie endodontique 	Chirurgie (un sextant) Enucléation kystique	Chirurgie dans plusieurs quadrants, étendues Avulsions multiples Implants multiples Greffe gingivale
Conduite à tenir	Contact avec le médecin spécialiste		
	<ul style="list-style-type: none"> - Formes sévères : traitement substitutif - Autres formes : selon le cas 	Formes sévères : traitement substitutif Evaluation du risque et traitement à mettre en œuvre	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement substitutif - Moyens locaux d'hémostase

Source : Auteur d'après Association française des hémophiles, « Prise en charge bucco-dentaire des personnes atteintes de maladies hémorragiques », 2018.

¹¹⁸ Alantar et al., « Avulsions dentaires et kystectomies chez les patients présentant un déficit constitutionnel en facteurs de l'hémostase ».

¹¹⁹ Gupta, Epstein, et Cabay, « Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management ».

¹²⁰ Shastry et al., « Hemophilia a ».

3.5.6 Soins chirurgicaux : conduite à tenir en per-opératoire

- Les avulsions multiples dans différents quadrants devront être réalisées en plusieurs séances. Ce procédé permet de diminuer le risque hémorragique.
- La préservation des tissus gingivaux (gencive attachée) et osseux périphériques est importante. Les extractions dentaires devront être les plus atraumatiques possibles, en veillant à privilégier autant que possible la séparation des racines que l'alvéolectomie, avec parage rigoureux de la plaie. En cas de lambeau, les lambeaux muco-périostés de pleine épaisseur doivent être réalisés, en évitant les incisions de décharge.

3.5.7 Les moyens d'hémostase locaux^{121 122}

À la suite d'une avulsion dentaire, il est nécessaire d'assurer une hémostase chirurgicale conventionnelle, des moyens hémostatiques locaux doivent être utilisés.

3.5.7.1 Facteurs de substitution pour l'intervention chirurgicale

Une concertation avec l'hématologue est au préalable indispensable. Le recours aux facteurs de coagulation se fait en concertation avec le médecin spécialiste du centre de traitement de l'hémophile, selon un protocole planifié. Les directives internationales conseillent l'utilisation du traitement de remplacement du facteur de coagulation pour toutes les interventions chirurgicales invasives chez les patients hémophiles¹²³. L'utilisation de desmopressine peut être indiquée chez les hémophiles A de forme mineure avec une réponse positive à ce médicament. En fonction du type d'intervention chirurgicale, de la sévérité du déficit, du degré de compliance du patient, du profil psychosocial, une hospitalisation pourra être indiquée.

Tableau 20 : Prescription préopératoire de facteurs de substitution avant une chirurgie chez le patient hémophile

Déficit en facteurs de coagulation	Conduite à tenir concernant les facteurs de substitution, non substitutifs
Mineure à modérée	Réponse au test de desmopressine positive chez les hémophiles A : prescription de Minirin® par voie intraveineuse, ou voie nasale (Cf. partie 2.5.1.2).

¹²¹ Nizamaldin et Samson, « Hémostase locale en Chirurgie orale. 2^e partie ».

¹²² Alantar et al., « Avulsions dentaires et kystectomies chez les patients présentant un déficit constitutionnel en facteurs de l'hémostase ».

¹²³ Stubbs et Lloyd, « A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B ».

Sévère sans inhibiteur	<p>Une dose unique de concentré de facteur de coagulation est injectée une heure avant l'intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémophile A : 20-50 UI/kg de FVIII en 5 à 10 minutes. • Hémophile B : 30-60 UI/kg de FIX en 5 à 10 minutes.
Hémophile avec inhibiteur	<p>Prescription d'agents by-passants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • NovoSeven® : 90 µg/kg avant l'intervention en 5 à 10 minutes • Feiba® : 60-100 U/kg avant l'intervention en 30 à 45 minutes.

Source : Auteur d'après Alantar et al., « Avulsions dentaires et kystectomies chez les patients présentant un déficit constitutionnel en facteurs de l'hémostase : conduite à tenir », 2005.

3.5.7.2 La suture après avulsions dentaires¹²⁴

La suture après une extraction consiste à rapprocher les berges muqueuses au moyen d'un fil résorbable ou non, afin d'éviter la contamination du site opératoire par les débris alimentaires, de favoriser la cicatrisation, l'hémostase et d'empêcher l'échappement du matériau hémostatique. Dans le cas de patient à risque hémorragique, les points séparés, simples, sutures en O avec fils résorbables seront à privilégier, se dégradant par hydrolyse enzymatique. Les fils synthétiques ont pour avantage d'être biocompatibles, et les fils monofilaments ont une adhésion bactérienne moindre. L'inconvénient des fils résorbables reste leur vitesse de résorption qui peut être retardée ou prématurée. L'essor du laser CO₂ permet de s'affranchir de la mise en place de sutures grâce à ses effets pro-coagulants.

3.5.7.3 Recours à des agents hémostatiques locaux

Tableau 21 : Caractéristiques des agents hémostatiques locaux

Cellulose oxydée régénérée ou oxycellulose	<p>Issue de la pâte de bois, il s'agit d'une gaze résorbable et non friable, assurant une hémostase locale grâce à son action mécanique. La liaison entre l'oxycellulose et l'hémoglobine permet la saturation du pansement et la formation d'une masse gélatineuse favorable à l'arrêt du saignement. D'autre part, cet agent possède des propriétés bactéricides grâce à son pH acide. La résorption s'effectue en 1 à 2 semaines.</p>
Produits hémostatiques	<p>Fabriqués à partir de peaux animales, les agents hémostatiques locaux à base de gélatine ont des propriétés absorbantes, résorbables (en 4 à 6 semaines) et forment au contact du sang un bouchon gélatineux permettant d'arrêter le</p>

¹²⁴ Colat-Parros et Jordana, « Fils de suture et colles chirurgicales ».

à base de gélatine	saignement, et facilitent la formation du caillot. Néanmoins, ils interfèrent avec le processus de cicatrisation en chirurgie orale.
Produits hémostatiques à base de collagène	Produits à partir de collagène d'origine bovine, les formes galéniques sont variées : poudre, cône, compresse... Le collagène agit mécaniquement en contribuant à l'arrêt du saignement, l'adhésion plaquettaire et à la formation du caillot sanguin. Résorbable (2 à 8 semaines), il possède également des propriétés absorbantes permettant de gérer les épisodes hémorragiques mineurs. Néanmoins, ils interfèrent avec le processus de cicatrisation en chirurgie orale.

Source : Auteur d'après Nizamaldin et Samson, « Hémostase locale en chirurgie orale. 2ème partie : efficacité de la colle de fibrine », 2012.

Figure 14 : Oxycellulose dans les sites d'extractions de 73 et 83 chez un patient hémophile A de forme sévère



Source : Auteur, 2021.

3.5.7.4 Les colles tissulaires

L'usage de colles tissulaires est possible en chirurgie dentaire afin de conforter la plaie opératoire. Visant à assurer l'herméticité de la plaie opératoire, les colles synthétiques et les colles biologiques peuvent être utilisées.

- Les cyanoacrylates sont des colles synthétiques polymérisantes, conditionnées dans des ampoules en plastique, présentant des propriétés d'adhésion aux tissus et bactériostatiques. Elles présentent l'inconvénient d'être difficiles à manipuler, et nécessitent une surface sèche pour pouvoir être utilisées de manière optimale. D'autre part, leur dégradation est lente. Lors d'une avulsion dentaire, on obture l'alvéole dentaire à l'aide de gaze résorbable, puis la colle est appliquée sur la surface de la gencive. Cette technique permet d'obtenir un pansement étanche pendant 2 ou 3 jours.
- Les colles de fibrine sous forme de solution, ont l'avantage d'être à la fois biodégradables et biocompatibles. Composées de thrombine mélangée à du fibrinogène et du facteur XII et de l'aprotinine, elles permettent de renforcer le caillot sanguin une fois en contact avec la brèche vasculaire. Il existe les colles dites naturelles où le fibrinogène est obtenu à partir de sang

humain (autologue ou homologue), et l'aprotinine est d'origine bovine. Elles ne sont pas fréquemment utilisées en raison de leur protocole qui s'avère complexe. Les colles commerciales possèdent des composants provenant de pool de plasma donneurs, à l'exception de l'aprotinine.

3.5.7.5 Les gouttières de compression hémostatiques en silicone ou résine

Cette ancienne technique d'hémostase nécessite une gouttière à mettre en place après avulsions dentaires, afin de comprimer la plaie et de protéger le caillot pendant plusieurs jours. Le patient doit mordre pendant 20 minutes sur la gouttière en cas de saignement. Les inconvénients sont le contrôle de plaque, la nécessité de faire une empreinte avant l'intervention, et la persistance d'une suffusion hémorragique pouvant altérer la cicatrisation. Les gouttières doivent être atraumatiques, légèrement compressives et stables, sans altérer les fonctions d'alimentation et de phonation. L'utilisation d'une colle et d'agent hémostatique résorbables peuvent être indiquées en cas d'impossibilité de mise en place de gouttières. En cas de blessure, de mobilité, ou de saignement prolongé malgré le port de la gouttière, le patient doit se rendre en consultation pour reprise de l'hémostase, puis scellement de la gouttière avec ciment chirurgical ou confection d'une nouvelle gouttière. Un rendez-vous de contrôle s'impose à 1 semaine afin de contrôler l'hémostase, la cicatrisation et réaliser la dépose des gouttières.

Figure 15: Gouttière de compression hémostatique en silicone après extractions de 73 et 83 chez un patient hémophile A de forme sévère



Source : Auteur, 2021.

3.5.7.6 L'usage d'antifibrinolytiques locaux : l'acide tranexamique¹²⁵

Selon les directives de la Fédération Mondiale de l'Hémophile, l'usage d'acide tranexamique ou acide ϵ -aminocaproïque (EACA) (par compression, ou bain de bouche passif) comme traitement d'appoint dans la gestion de l'hémostase, non spécifique, lors d'interventions dentaires en pré et post-opératoire, est vivement recommandée afin de réduire le besoin en facteur de substitution. Une compression à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'acide tranexamique 5 % pendant 5 à 20

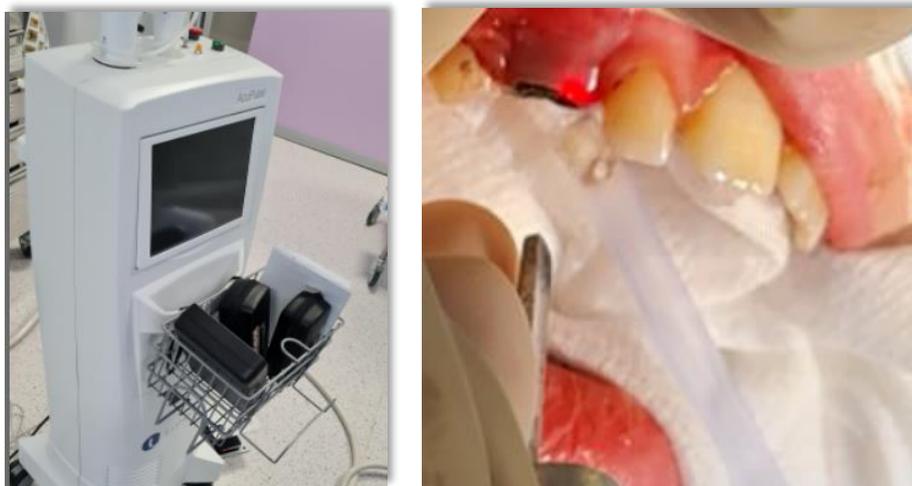
¹²⁵ Srivastava et al., « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ».

minutes après avulsion est indiquée. On veillera à l'absence d'hémorragie dans les 5 minutes qui suivent la compression hémostatique.

3.5.7.7 Le laser CO₂

Ce dispositif permet d'obtenir un confort per et post opératoire en améliorant la visibilité et une hémostase instantanée selon *Kaddour et al*¹²⁶, permise par la diffusion thermique, ce qui engendre un effet de coagulation. Grâce à ses propriétés hémostatiques, antibactériennes, le laser CO₂ a également l'avantage d'offrir une analgésie per-opératoire permettant parfois de s'affranchir d'une anesthésie, de sutures, la désinfection du site opératoire et des suites opératoires quasi-nulles.

Figure 16 : Usage de laser CO₂ après avulsion de 63 chez un patient hémophile A de forme sévère



Source : Auteur, 2021.

3.5.8 Soins chirurgicaux : la phase post-opératoire¹²⁷

3.5.8.1 Consignes post-opératoires

Le patient hémophile doit être attentif à tout événement anormal : saignement prolongé, difficulté d'élocution, de respiration et de déglutition à la suite d'une intervention chirurgicale et le signaler sans délai à l'hématologue, car le pronostic vital peut être engagé. Les personnes qui ne sont pas hospitalisées doivent se rendre immédiatement dans une structure d'urgence la plus proche¹²⁸. Les suintements et les saignements persistants après l'intervention nécessitent une consultation avec un

¹²⁶ Kaddour Brahim et al., « Extractions dentaires chez l'enfant présentant une maladie hémorragique constitutionnelle ».

¹²⁷ Alantar et al., « Avulsions dentaires et kystectomies chez les patients présentant un déficit constitutionnel en facteurs de l'hémostase ».

¹²⁸ Srivastava et al., « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ».

hématologue et un traitement hémostatique systémique supplémentaire. Certaines recommandations post-opératoires restent identiques à toute intervention chirurgicale. Un respect des consignes post-opératoires édictées à l'oral et écrit s'avère indispensable, afin de ne pas compromettre la stabilité du caillot sanguin, obtenir une cicatrisation dans les meilleures conditions :

- Régime alimentaire doux : mou, liquide, semi-liquide, tiède, froid pendant 2 à 8 jours.
- Brossage à l'aide d'une brosse à dent post-chirurgicale, afin d'éviter de perturber le caillot et la cicatrisation de la plaie dans l'alvéole dentaire.
- Le tabac et l'alcool sont proscrits pendant la phase de cicatrisation.
- Bain de bouche proscrit pendant 48 heures après l'intervention.
- Eviter de cracher, de boire à la paille.
- L'application de froid, à l'aide d'une poche de glace, afin de réduire l'œdème et l'inflammation.

3.5.8.2 Prescriptions post-opératoires

- La poursuite du traitement correctif de facteurs de coagulation est à décider en concertation avec l'hématologue qui tiendra compte de la sévérité du type de déficit, de la nature de l'acte.
- Le paracétamol est l'antalgique de choix pour soulager la douleur.
- L'hémostase locale est assurée par l'acide tranexamique à prendre en rinçage (pendant 3 minutes toutes les 6 heures) et en per os (2 à 4 g par jour) pendant 7 jours. En cas de saignement, il faut imbiber une compresse d'antifibrinolytique et mordre pendant 20 minutes, et renouveler la procédure si nécessaire.
- L'antibiothérapie est systématiquement indiquée lorsqu'une gouttière de compression hémostatique est mise en place afin de prévenir le risque infectieux ou en présence d'un foyer infectieux (pénicilline/acide clavulanique ou macrolides/métronidazole) pendant 8 jours.

Conclusion

À ce jour, il n'existe pas de traitement pour guérir de la maladie, mais des traitements afin de limiter les risques et les conséquences de l'hémophilie. Le diagnostic précoce permet d'anticiper la prise en charge, afin d'améliorer la qualité de vie du patient, et de limiter les complications.

Le chirurgien-dentiste mène un rôle important parmi tous les professionnels de santé intervenant dans le parcours de soin du patient hémophile : la prévention primaire doit être mise en place le plus tôt possible, afin de limiter les soins dentaires, qui peuvent s'avérer contraignants. D'autre part, il doit prendre toutes les précautions nécessaires, prendre connaissance du type d'hémophilie, de la sévérité, des antécédents médicaux et des traitements médicamenteux ; se mettre en relation avec le centre de traitement de l'hémophile dès qu'un soin doit être envisagé, pour prévenir des complications hémorragiques. Face à des épisodes hémorragiques dans la cavité buccale sans cause apparente, il joue également un rôle dans le diagnostic de l'hémophilie, et doit prescrire des examens complémentaires tel qu'un bilan d'hémostase. La difficulté sera d'évaluer le caractère pathologique de la symptomatologie hémorragique.

La récente revue systématique de Cochrane¹²⁹ (Sharma and al., avril 2020) ne met pas en évidence d'essais cliniques randomisés portant sur la thérapie génique dans le traitement de l'hémophilie. Par la suite, il faudrait mener davantage d'investigations cliniques portant sur la thérapie génique pour mesurer l'efficacité et la tolérance dans le traitement de l'hémophilie. Emicizumab, initialement utilisé chez les hémophiles A sévère avec inhibiteur devrait, dans les prochaines années être utilisé en prophylaxie chez les formes sévères d'hémophilie A sans inhibiteur.

¹²⁹ Sharma et al., « Gene therapy for haemophilia ».

Bibliographie

- Alantar, A., D. Ginisty, M. Hassin, A. Lafuma, G. Princ, N. Stieltjes, M-M. Baralle, et al. « Avulsions dentaires et kystectomies chez les patients présentant un déficit constitutionnel en facteurs de l'hémostase : conduite à tenir ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 11, n° 3 (2005): 121-43. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2005011>.
- Alessi, M. C. « Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD ». *Réanimation* 11, n° 8 (2002): 8.
- Andersson, N. G., G. Auerswald, C. Barnes, M. Carcao, Amy L. Dunn, K. Fijnvandraat, M. Hoffmann, et al. « Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B – the impact of prophylactic treatment ». *British journal of haematology* 179, n° 2 (2017): 298-307. <https://doi.org/10.1111/bjh.14844>.
- Arachchillage, D. R. J., et M. Makris. « Choosing and using non-steroidal anti-inflammatory drugs in haemophilia ». *Haemophilia* 22, n° 2 (2016): 179-87. <https://doi.org/10.1111/hae.12805>.
- Association française des hémophiles. « Prise en charge bucco-dentaire des personnes atteintes de maladies hémorragiques », 2018. https://afh.asso.fr/wp-content/uploads/2018/09/3_-_AFH_-_Brochure_dentiste.pdf.
- Bellucci, S. « Physiologie de l'hémostase primaire ». In *EMC. Hématologie*. [13-019-A-05]. Elsevier Masson, 2002. <https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/12816/resultatrecherche/10>.
- Bezeaud, A., et M. Guillin. « Physiologie de la coagulation ». In *EMC. Hématologie*. [13-019-A-20]. Elsevier Masson, 2001. <https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/851/resultatrecherche/8>.
- Blanchette, V. S., N. S. Key, L. R. Ljung, M. J. Manco-Johnson, H. M. Van Den Berg, et A. Srivastava. « Definitions in hemophilia : communication from the ssc of the isth ». *Journal of thrombosis and haemostasis* 12, n° 11 (2014): 1935-39. <https://doi.org/10.1111/jth.12672>.
- Centre national de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles, et Filière MHEMO (maladies hémorragiques constitutionnelles). « Protocole national de diagnostic et de soins (PDNS) hémophilie », 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf.

- Chambost, H., et S. Meunier. « Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère ». *Archives de pédiatrie* 13, n° 11 (2006): 1423-30.
<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.06.020>.
- Colat-Parros, J., et F. Jordana. « Fils de suture et colles chirurgicales », 2011.
<http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap221/site/html/2.html#2>.
- De Revel, T., et K. Doghmi. « Physiologie de l'hémostase ». In *EMC. Chirurgie orale et maxillo-faciale*. [22-009-D-20]. Elsevier Masson, 2003.
<https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/23662/resultatrecherche/2>.
- Dunois-Lardé, C., et D. Baruch. « Production de plaquettes in vitro ». *Transfusion clinique et biologique* 8, n° 2 (2011): 158-64. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2011.02.007>.
- Ehrlich, H. J., M. J. Henzl, et E. D. Gomperts. « Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA®) : 10-year compilation of thrombotic adverse events ». *Haemophilia* 8, n° 2 (2002): 83-90.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00532.x>.
- Eyster, M. E., S. M. Asaad, B. D. Gold, S. E. Cohn, et J. J. Goedert. « Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs : incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs ». *Haemophilia* 13, n° 3 (2007): 279-86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01453.x>.
- Forbes, C. D., R. D. Barr, G. Reid, C. Thomson, C. R. M. Prentice, G. P. M. Nicol, et A. S. Douglas. « Tranexamic acid in control of haemorrhage after dental extraction in haemophilia and christmas disease ». *British medical journal* 2, n° 5809 (1972): 311-13.
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.5809.311>.
- Gilles, J. G. « Role of anti-idiotypic antibodies in immune tolerance induction ». *Haemophilia* 16, n° 102 (2010): 80-83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02226.x>.
- Gillet, B., et M. Trossaërt. « Hémophilies ». In *EMC. Hématologie*. [13-021-B-10]. Elsevier Masson, 2017. <https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/1128928/resultatrecherche/1>.
- Gouault-Heilmann, M. *Aide-mémoire hémostase*. Médecine-Sciences Flammarion., 2006.
- Goudemand, J. « Hémophilies ». In *EMC. Hématologie*. [13-021-B-10]. Elsevier, 1997. <https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/860/resultatrecherche/37>.
- Gupta, A., J. B. Epstein, et R. B. Cabay. « Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management ». *Journal (Canadian dental association)* 7, n° 1 (2007): 73-83.
- Haute autorité de santé. « Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare », 2007.
https://www.orpha.net/data/patho/PNDS/Hemophilies_FR_fr_PNDS.pdf.
- Horellou, M.-H., C. Flaujac, et I. G. Thibault. « Hémostase : physiologie et principaux tests d'exploration ». In *EMC Traité de médecine AKOS*. [1-1269]. Elsevier Masson, 2012.
<https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/689865/resultatrecherche/9>.

- Institut de veille sanitaire. « Réseau FranceCoag : la prise en charge des patients atteints d'une maladie hémorragique héréditaire. Le point en 2014. », 2015.
https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/Plaquette_03-2015.pdf.
- Johnson, W. T., et J. M. Leary. « Management of dental patients with bleeding disorders: review and update ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology* 66, n° 3 (1988): 297-303.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(88\)90235-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(88)90235-6).
- Kaddour Brahim, A., N. Stieltjes, V. Roussel-Robert, F. Yung, et D. Ginisty. « Extractions dentaires chez l'enfant présentant une maladie hémorragique constitutionnelle : protocole thérapeutique et résultats ». *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale* 107, n° 5 (2006): 331-37.
- Kumar, J. N., R. A. Kumar, R. Varadarajan, et N. Sharma. « Specialty dentistry for the hemophiliac : is there a protocol in place ? » *Indian journal of dental research* 18, n° 2 (2007): 48.
<https://doi.org/10.4103/0970-9290.32419>.
- Kuter, D. J. « Revue générale des troubles plaquettaires ». Le manuel MSD, 2019.
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/thrombop%C3%A9nie-et-dysfonctionnement-des-plaquettes/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-plaquettaires>.
- Larousse, Éditions. « Archive Larousse : Journal de l'année Édition 2000 - dossier - L'affaire du sang contaminé : trois ministres en accusation, La question de la responsabilité politique ». Consulté le 19 janvier 2021.
https://www.larousse.fr/archives/journaux_annee/2000/15/l_affaire_du_sang_contamine_trois_ministres_en_accusation.
- Leroy, M., J.-D. Albert, et B. Guillet. « Atteintes ostéoarticulaires dans l'hémophilie ». In *EMC. Appareil locomoteur*. [14-280-A-10]. Elsevier Masson, 2017. <https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/1135568/resultatrecherche/6>.
- Manco-Johnson, M. J., B. Lundin, S. Funk, C. Peterfy, D. Raunig, M. Werk, C. L. Kempton, et al. « Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status : a randomized trial ». *Journal of thrombosis and haemostasis* 15, n° 11 (2017): 2115-24. <https://doi.org/10.1111/jth.13811>.
- Marlu, R. « Physiologie de l'hémostase ». *Oxymag* 29, n° 146 (2015): 10-15.
<https://doi.org/10.1016/j.oxy.2015.12.002>.
- Meunier, S. « Enfant hémophile ». In *EMC. Pédiatrie*. [4-080-B-20]. Elsevier Masson, 2020.
<https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/1363790/resultatrecherche/6>.
- Monroe, D. M., et M. Hoffman. « What does it take to make the perfect clot ? » *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 26, n° 1 (2006): 41-48.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000193624.28251.83>.

- Morillon, D., N. Boutry, X. Demondion, B. Duquesnoy, et A. Cotten. « Lésions musculosquelettiques dans l'hémophilie ». In *EMC. Radiologie et imagerie médicale*. Elsevier Masson, 2004. <https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/26120/resultatrecherche/8>.
- Nizamaldin, Y., S. A. Najm, M. E. Hage, et J. Samson. « Hémostase locale en chirurgie orale. 1^{re} partie : physiologie de l'hémostase ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 18, n° 2 (2012): 119-27.
- Nizamaldin, Y., et J. Samson. « Hémostase locale en chirurgie orale. 2^e partie : efficacité de la colle de fibrine ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 18, n° 3 (2012): 193-210. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012028>.
- Nuyttens, B. P., T. Thijs, H. Deckmyn, et K. Broos. « Platelet adhesion to collagen ». *Thrombosis research* 127 (2011): S26-29. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(10\)70151-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(10)70151-1).
- Oldenburg, J, J. N. Mahlangu, B. Kim, C. Schmitt, M. U. Callaghan, G. Young, E. Santagostino, et al. « Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors ». *New england journal of medicine* 377, n° 9 (2017): 809-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068>.
- Roosendaal, G., et F. P. Lefeber. « Pathogenesis of haemophilic arthropathy ». *Haemophilia* 12, n° s3 (2006): 117-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01268.x>.
- Schved, J.-F. « Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires ». In *EMC. Hématologie*. [13-021-B-10]. Elsevier Masson, 2008. <https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/163673>.
- . « Traitements de l'hémophilie ». In *EMC. Hématologie*. [13-021-B-20]. Elsevier Masson, 2009. <https://www-em-premium-com.ezproxy.u-paris.fr/article/201184/resultatrecherche/4>.
- Sharma, A., M. E. Mathew, V. Sriganesh, et U. M. Reiss. « Gene therapy for haemophilia ». *Cochrane database of systematic reviews*, n° 4 (2020). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010822.pub4>.
- Shastri, S. P., R. Kaul, K. Baroudi, et D. Umar. « Hemophilia A : dental considerations and management ». *Journal of international society of preventive & community dentistry* 4, n° Suppl 3 (2014): S147-52. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.149022>.
- Société française de chirurgie orale. « Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale », 2015. https://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf.
- Srivastava, A., E. Santagostino, A. Dougall, S. Kitchen, M. Sutherland, S. W. Pipe, M. Carcao, et al. « WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition ». *Haemophilia* 26, n° S6 (2020): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.

- Stubbs, M., et J. Lloyd. « A protocol for the dental management of von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B ». *Australian dental journal* 46, n° 1 (2001): 37-40.
<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2001.tb00272.x>.
- Susen, S., Y. Gruel, et C. Négrier. « Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie ». *Société française d'anesthésie et de réanimation (blog)*, 2019. <https://sfar.org/prise-en-charge-personne-hemophile-a-avec-inhibiteur-traitee-par-emicizumab-dans-contexte-chirurgie-ou-hemorragie/>.
- Wion, K. L., D. Kelly, J. A. Summerfield, E. G. Tuddenham, et R. M. Lawn. « Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues ». *Nature* 317, n° 6039 (1985): 726-29.
<https://doi.org/10.1038/317726a0>.

Table des figures

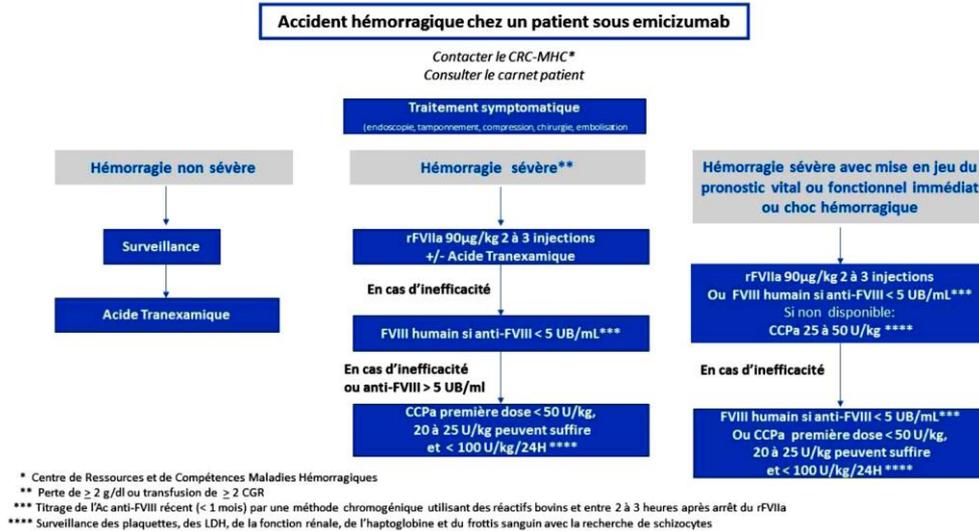
Figure 1 : Schéma simplifié du déroulement physiologique de l'hémostase.....	4
Figure 2 : Schéma des différentes tuniques composant le vaisseau sanguin	7
Figure 3 : Le temps plaquettaire : adhésion, activation, agrégation plaquettaire.....	11
Figure 4 : Les facteurs intervenant dans la cascade de coagulation	17
Figure 5 : Mécanisme d'action de la fibrinolyse.....	22
Figure 6 : Transmission de l'affection récessive chez une femme conductrice et chez un homme atteint d'hémophilie.....	26
Figure 7 : Diagramme de répartition des différentes formes de sévérité de l'hémophilie en France selon les données démographiques du Réseau FranceCoag, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille le 3 mars 2021.....	27
Figure 8 : Circonstances de diagnostic chez les patients atteints d'hémophile A selon le Réseau France Coag.....	27
Figure 9 : Manifestations cliniques chez le patient hémophile.....	30
Figure 10 : Topographie des localisations préférentielles des hémarthroses et hématomes	32
Figure 11 : Conduite à tenir, et examens complémentaires requis devant une suspicion d'hémophilie	40
Figure 12 : Schéma récapitulatif : traitements médicaux chez le patient hémophile A ou B	52
Figure 13 : Carnet de suivi des personnes concernées par une maladie hémorragique rare.....	53
Figure 14 : Oxycellulose dans les sites d'extractions de 73 et 83 chez un patient hémophile A de forme sévère	64
Figure 15: Gouttière de compression hémostatique en silicone après extractions de 73 et 83 chez un patient hémophile A de forme sévère	65
Figure 16 : Usage de laser CO ₂ après avulsion de 63 chez un patient hémophile A de forme sévère..	66

Table des tableaux

Tableau 1 : Éléments de synthèse de l'endothélium participant à l'hémostase	6
Tableau 2 : Les différents temps de l'hémostase primaire	8
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des facteurs intervenant dans la coagulation	12
Tableau 4 : Les différentes étapes de la coagulation plasmatique par voie exogène	15
Tableau 5 : Tableau comparatif de la fibrinolyse physiologique versus la fibrinolyse pathologique ...	22
Tableau 6 : Classification de l'hémophilie selon le degré de sévérité, selon les recommandations de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH, 2001)	23
Tableau 7 : Rôle des facteurs anti-hémophiliques dans l'hémostase	24
Tableau 8 : Différents cas de figures de transmission de l'hémophilie.....	25
Tableau 9 : Les différentes arthropathies	33
Tableau 10 : Les lésions associées à l'hémophilie	34
Tableau 11 : Diagnostic différentiel de l'hémophilie A	41
Tableau 12 : Diagnostic différentiel de l'hémophilie B	42
Tableau 13 : Différentes origines des facteurs de substitution	43
Tableau 14 : Indications et posologie des spécialités des facteurs de substitution FVIII et FIX.....	44
Tableau 15 : Différentes formes galéniques d'acide tranexamique et posologie selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins.....	46
Tableau 16 : Évaluation du risque hémorragique en fonction de l'acte à réaliser, selon les recommandations de 2015 de la Société Française de Chirurgie Orale	57
Tableau 17 : Évaluation du risque hémorragique en fonction du traitement restaurateur, endodontique, prothétique effectué	59
Tableau 18 : Evaluation du risque hémorragique en fonction de l'acte parodontal effectué	60
Tableau 19 : Évaluation du risque hémorragique en fonction de l'acte chirurgical et conduite à tenir	61
Tableau 20 : Prescription préopératoire de facteurs de substitution avant une chirurgie chez le patient hémophile.....	62
Tableau 21 : Caractéristiques des agents hémostatiques locaux	63

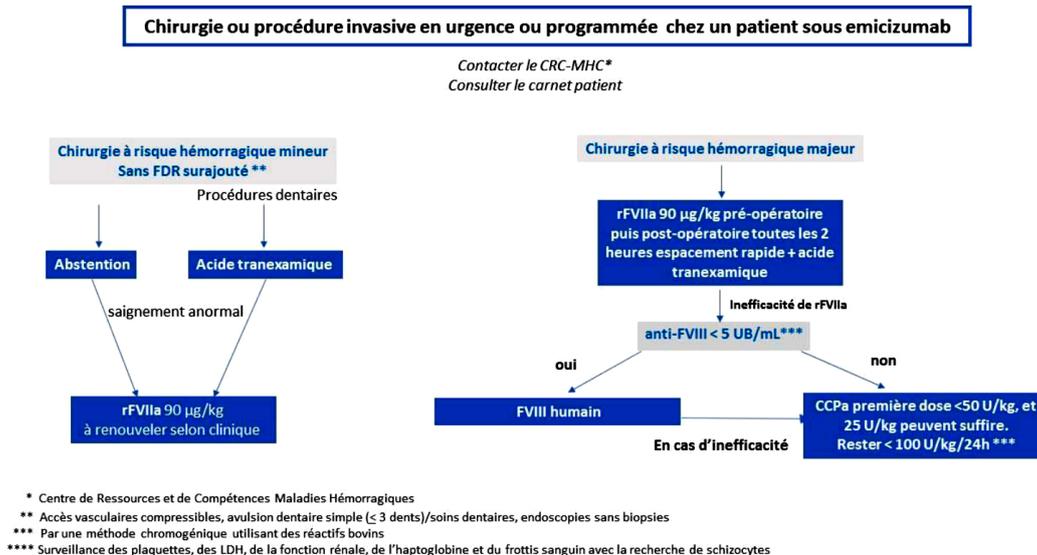
Annexes

Annexe 1 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte d'hémorragie



Source : Société française d'anesthésie et de réanimation, 2019.

Annexe 2 : Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophilie A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie



Source : Société française d'anesthésie et de réanimation, 2019.

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Pauline VIENNET

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Hémophilie : gestion et prise en charge bucco-dentaire

Thuy-Anh Dang. Hémophilie : gestion et prise en charge bucco-dentaire. 2021. 76 p.:
ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 69-73

Sous la direction de Mme le Docteur Pauline Viennet

Université de Paris
UFR d'Odontologie – Montrouge
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge