

Traitement de l'hémophilie 2004

Dr. med. Esther O. Meili, 2006 (Retranscription écrite de la conférence donnée le 28.11.2004 à la Journée zurichoise d'hémophilie à Albisgüetli)

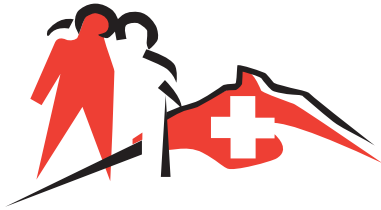
Fréquence de l'hémophilie, enregistrement des données

A l'échelle mondiale, on compte un cas d'hémophilie sur 10'000 naissances. Chez nous en Suisse, le registre d'hémophilie tenu par la Commission médicale de l'A. S. H. enregistrait en octobre 2004 un nombre de 560 hémophiles: 458 étaient atteints d'hémophilie A (nombre presque équivalent de cas d'hémophilie grave et de faible gravité, nombre de cas de moyenne gravité moins important) ; 102 étaient atteints d'hémophilie B (nombre de cas graves, de gravité moyenne et de faible gravité presque équivalent). Lors d'hémophilie grave, le facteur VIII, resp. IX est inférieur à 1% ; lors d'hémophilie moyenne, il s'élève de 1 à 5 % ; lors d'hémophilie de faible gravité, le facteur est supérieur à 5 % et inférieur à 40 %. Le registre fait apparaître les données suivantes : identité (anonyme sur demande), type d'hémophilie, consommation de préparations l'année précédente et date de la dernière consultation au centre de traitement de l'hémophilie. Ces données permettent une transmission des données relatives aux besoins en préparations coagulantes au niveau de l'ensemble de la Suisse. Les données de la dernière consultation permettent de savoir si les hémophiles ont reçu un traitement approprié à leurs besoins ou si ce dernier n'a été administré que de manière sporadique, ou est demeuré insuffisant. Tous les pays sont aujourd'hui tenus de disposer d'un tel registre comme instrument de garantie de la qualité du traitement de l'hémophilie.

Génétique moléculaire et transmission de l'hémophilie par voie d'hérédité

L'hémophilie résulte d'une mutation (altération génétique) dans le gène de facteur VIII (hémophilie A) resp. de facteur IX (hémophilie B). Il existe de nombreuses mutations que l'on peut aujourd'hui, dans la majeure partie des cas, identifier au moyen d'examen en génétique moléculaire. Les mutations connues aujourd'hui sont publiées dans différentes banques de données sur Internet. En considération du fait que la mutation permet, d'une part, des conclusions a posteriori sur le déroulement de l'hémophilie et sur le risque d'une formation d'anticorps et devrait, d'autre part, être connue pour le diagnostic de conductrice dans la généalogie d'hémophilie considérée, la mise en évidence d'une mutation est aujourd'hui obligatoire dans le diagnostic de l'hémophilie, pour le moins dans les cas d'hémophilies graves et de moyenne gravité. Cela dit, il suffit que la mutation soit examinée chez un seul hémophile dans la généalogie d'hémophilie considérée. Au sein d'une même généalogie, la mutation est en effet la même pour tous les individus concernés de la généalogie. Le gène de facteur VIII, resp. de facteur IX est situé sur le chromosome X, un hétérochromosome dont la femme porte deux exemplaires ; l'homme porte un chromosome X et un chromosome Y à la place du deuxième X. C'est la raison pour laquelle il peut arriver chez la femme qu'un deuxième chromosome X sur lequel est situé un gène normal de facteur VIII ou IX compense le gène d'hémophilie sur l'autre chromosome X. Ce qui n'est pas le cas chez l'homme. L'hémophilie sera donc manifeste chez ce dernier. On nomme ce type de message héréditaire X-chromosomique ou récessif hétérochromosomique (un gène se manifeste dans le phénotype à l'état homozygote).

Toutes les filles d'hémophiles sont, de par leur ascendance, conductrices (= transmetteuses) car elles ont hérité de leur père hémophile le seul chromosome X. C'est la raison pour laquelle on les nomme conductrices obligatoires. Les filles de conductrices ou les sœurs d'hémophiles risquent à 50 % d'être elles-mêmes conductrices. On les nomme conductrices potentielles. Pour savoir si elles le sont effectivement ou pas, il faut les examiner. Les mères d'hémophiles sporadiques (première apparition d'un cas d'hémophilie dans une famille) sont le plus souvent conductrices; c'est la raison pour laquelle on les nomme conductrices aléatoires. On connaît aujourd'hui certaines mutations qui font même d'une mère d'hémophile sporadique une conductrice obligatoire. Le diagnostic de conductrice est aujourd'hui effectué selon une technique de génétique moléculaire, par la mise en évidence de la mutation. Quand il n'est pas possible d'identifier une mutation dans une généalogie, ce qui peut aujourd'hui encore se produire, on applique une autre



méthode d'examen de génétique moléculaire qui implique d'ailleurs pour plusieurs membres de la famille l'obligation de participer audit examen (soi-disant examen indirect ou «linkage analysis»).

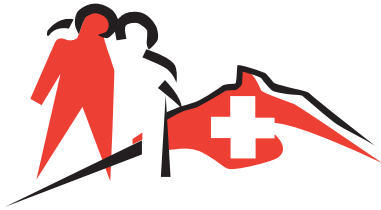
Les conductrices peuvent présenter un bilan excessivement bas de facteur VIII ou IX, lequel peut entraîner des hémorragies importantes lors d'opérations ou de blessures (surtout dans les zones de muqueuses). Le facteur VIII, resp. IX devrait donc toujours être mesuré chez une conductrice, au plus tard lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue ou au début d'une grossesse. Le facteur VIII augmente en cours de grossesse, si bien qu'une conductrice de l'hémophilie A présente jusqu'à la naissance un bilan normal de facteur VIII dans la plupart des cas. Lors d'hémophilie B, il n'en est pas de même : le facteur IX doit être mesuré au début et vers la fin de la grossesse ; pour la naissance, la conductrice doit être substituée avec un facteur IX inférieur à 50 %.

Lorsqu'une conductrice attend un garçon pour lequel il y a risque d'hémophilie, il faut prendre les mesures suivantes :

- ▶ La naissance doit avoir lieu dans une clinique. Lorsque du point de vue obstétrical, rien ne s'y oppose, on peut procéder à une naissance naturelle (vaginale). Les statistiques ont montré dans une large mesure que le risque d'hémorragie pendant une naissance naturelle n'est pas plus important que lors d'une césarienne. Il faut éviter l'utilisation de la ventouse ou du forceps.
- ▶ Pour le diagnostic de l'hémophilie, on effectue pendant la naissance un prélèvement de sang dans le cordon ombilical. Pour assurer la réussite de ce prélèvement, il faut au préalable bien s'entendre sur les pipettes nécessaires, une conservation à court terme du liquide prélevé (week-end !) et sur le mode d'envoi du sang à analyser au laboratoire de coagulation par les obstétriciens ou la clinique d'accouchement. Il est également important de déterminer à l'avance qui aura la responsabilité de faire connaître les résultats de l'examen aux parents. Ces résultats doivent être ultérieurement confirmés par l'analyse d'un prélèvement sanguin normal.
- ▶ Lors d'hémophilie grave ou moyenne, un examen radiologique de la tête doit être effectué dans les 12 à 24 heures qui suivent la naissance, afin d'exclure tout risque d'hémorragie cérébrale. En cas de doute, on procède immédiatement à une substitution puis à un examen magnétoscopique ou tomodensitométrie.
- ▶ Il faut avoir à disposition une préparation de substitution appropriée. Une substitution prophylactique chez un nouveau-né est discutée. D'une manière générale, on ne la recommande pas actuellement. En cas de soupçon d'hémorragie, il va de soi que l'on substitue immédiatement.
- ▶ La prophylaxie obligatoire de vitamine K chez les nouveau-nés est bien entendu aussi effectuée chez les bébés hémophiles. On ne doit pas procéder par injection dans les muscles mais on l'administre au moyen de gouttes comme cela se fait aujourd'hui également chez les nouveau-nés à coagulation sanguine normale.
- ▶ Il est recommandé à la clinique d'accouchement d'organiser juste après la naissance un rendez-vous pour le nouveau-né hémophile chez un spécialiste de l'hémophilie.

Traitement substitutif

Le traitement de base de l'hémophilie consiste en un traitement substitutif, c'est-à-dire en l'administration par voie intraveineuse du facteur de coagulation insuffisant, au moyen d'une préparation de facteur VIII, resp. IX. Ces préparations sont aujourd'hui produites à base de plasma sanguin ou selon une méthode de génie génétique. Le traitement a pour

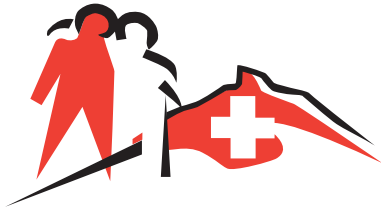


but l'hémostase, la prévention des lésions causées par les hémorragies et la prophylaxie de ces dernières. Le but étant bien sûr aussi de permettre à l'hémophile de s'intégrer dans une vie sociale normale. Dans le choix des préparations, les principaux critères sont la sécurité, surtout par rapport aux agents pathogènes, et l'efficacité.

L'histoire du traitement de l'hémophilie peut être essentiellement résumée par l'histoire du traitement substitutif dont l'origine ne remonte qu'à 40 ans. C'est en 1961 qu'apparurent sur le marché les premières préparations coagulantes de facteur VIII et IX. En Suisse, nous avons d'abord disposé de l'AHG SRK ; cinq ans plus tard, on voyait apparaître une préparation un peu plus concentrée, l'AHF SRK ; pour ce qui est des préparations de facteur IX, nous avons eu la PPSB ou, plus tard, le concentré de facteur IX CRS. Dans les années 70, on a vu apparaître des préparations plus concentrées en petits volumes, provenant d'abord de l'étranger puis de la CRS. C'est malheureusement à cette époque que les préparations disponibles ont été infectées par le virus de l'hépatite, si bien que tous les patients traités pendant ces années souffrent aujourd'hui d'une hépatite C chronique. Dans les années 80, on a également constaté que le VIH avait aussi été transmis par les préparations coagulantes. C'est sur le fond de ce tableau attristant que l'on a découvert en 1981 une méthode de désactivation virale qui permettait d'entraver la nocivité des virus sans compromettre l'action des facteurs de coagulation d'une valeur chimique particulièrement labile : cette méthode a constitué une étape fondamentale dans le traitement de l'hémophilie. Les premières préparations désactivées viralemment de facteur VIII (F VIII HS® Behring, nommée plus tard Haemate® HS) ont été disponibles en Suisse à partir de 1982. D'autres méthodes de désactivation virale ont été développées. C'est ainsi qu'à partir de l'été 1986, nos patients suisses n'ont plus utilisé que des préparations désactivées viralemment, ce qui a eu pour conséquence de ne plus voir apparaître d'autres cas d'infections par le virus de l'hépatite C ou par le VIH.

Hépatite, infection par le VIH

Comme mentionné plus haut, plus de 90 % des hémophiles substitués avant 1986 avec des préparations non désactivées viralemment souffrent d'une hépatite C ; certains ont été infectés par le VIH. Les hémophiles atteints d'une hépatite C chronique doivent être contrôlés régulièrement (bilan sanguin, examen ultrasonographique). Lorsque l'examen hépatique annonce des valeurs trop élevées, il faut prescrire un traitement avec un interféron pégylé et de la ribavirine (Pegasys® /Copegus® ou PegIntron® /Rebetol®). Malheureusement, ce traitement n'aboutit aux résultats escomptés que dans bien 50 % des cas ; selon le type de virus, la durée de ce traitement est de six mois à un an et il s'accompagne malheureusement de très nombreux effets indésirables désagréables. Il est par conséquent nécessaire de bien informer le patient concerné sur le traitement et ses effets secondaires, de manière à ce qu'il n'ait pas de surprises désagréables et qu'il ne risque pas d'interrompre le traitement en raison d'une incompatibilité des effets secondaires avec sa vie quotidienne. Il doit en effet s'attendre à une diminution au moins partielle de ses capacités de rendement pendant le traitement. C'est la raison pour laquelle il faut démarrer le traitement dans un moment qui en rend la durée favorable : il est, par exemple, préférable d'éviter une phase de vie décisive pour la profession. Il est en outre recommandé de ne pas procréer d'enfant pendant la durée du traitement et les six mois qui suivent car des tests effectués sur les animaux ont, en effet, mis en évidence dans la ribavirine certains indices défavorables à la progéniture. Chez les patients pour lesquels on doit craindre des effets indésirables importants, par exemple, d'ordre psychique, une biopsie hépatique peut être souhaitable, pour une meilleure évaluation du profit à tirer du traitement ou de la nécessité de ce dernier. Lorsqu'il n'est pas question d'entreprendre le traitement bien qu'il soit opportun, des mesures visant à réduire les risques doivent être prises. Les facteurs de risque d'une mauvaise évolution de l'hépatite C chronique gravitent autour d'une consommation régulière d'alcool (facteur essentiel) et d'un excès pondéral. Le risque peut donc être réduit en s'abstenant de boire de l'alcool et en perdant du poids. Le traitement médicamenteux de l'infection par le VIH est encore en voie d'évoluer de manière si rapide qu'il doit dans tous les cas être effectué par un médecin spécialisé en infectiologie.



Préparations substitutives

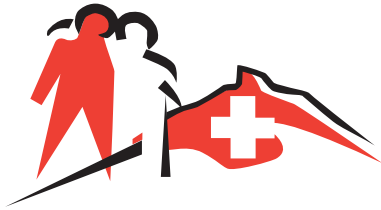
Pour la fabrication des préparations de facteurs VIII et IX à base de plasma sanguin, on prend les mesures de sécurité suivantes :

- ▶ Test du plasma de chaque donneur concernant le VIH, l'hépatite et la syphilis.
- ▶ Congélation du plasma et stockage de quarantaine de ce dernier jusqu'au prochain examen du donneur 60 jours après.
- ▶ Examen de petits groupes de donneurs au début de la fabrication concernant les hépatites A, B, C, le VIH et le parvovirus B19. Répétition dans des groupes de fractionnement plus importants.
- ▶ Désactivation virale spécifique au moyen de différentes techniques (chaleur, chimie, nanofiltration). Dans la préparation, on exige l'application de deux méthodes de désactivation virale indépendantes l'une de l'autre. Lorsque l'on met en évidence de nouveaux agents pathogènes, il faut immédiatement mettre à l'épreuve chacune des méthodes de désactivation virale, pour être sûr qu'elles sont en mesure de rendre ces agents inoffensifs.

Dans la fabrication selon une technologie de génie génétique, le facteur VIII, resp. IX, est produit dans une culture cellulaire provenant des tissus du hamster. Alors qu'au début on avait encore besoin de substances auxiliaires provenant de plasma humain ou animal, il n'en est plus de même aujourd'hui : les préparations de la 3^e génération n'ont plus besoin de telles substances auxiliaires, ni dans le milieu de culture intervenant dans la fabrication du facteur VIII, resp. IX, ni dans le produit final, en tant que stabilisateur. Advate® et BeneFIX® de Baxter sont des préparations de la troisième génération de ce type. En comparaison des préparations d'origine plasmatique, les préparations de génie génétique présentent les avantages suivants :

- ▶ Pour ce qui est de la pathogénie virale pour l'homme, la sécurité est encore plus grande, surtout au regard de tous les agents pathogènes encore inconnus aujourd'hui.
- ▶ Au plan théorique, les préparations peuvent être fabriquées en quantités illimitées car on ne dépend pas de la matière première limitée que constitue le plasma humain. Cela sera du reste le cas dès que les technologies futures autoriseront un rendement encore plus élevé dans la fabrication. Rappelons-nous encore qu'au niveau mondial, un très grand nombre d'hémophiles est encore loin d'avoir accès aux préparations substitutives.
- ▶ La technologie génétique offre une possibilité d'avenir qui consiste à modifier la molécule de facteur VIII, resp. IX de telle façon qu'elle ait de meilleures propriétés, c'est-à-dire :
 - a) une plus grande robustesse (rendement !),
 - b) une plus longue durée de vie (moins d'injections) et
 - c) qu'elle conduise à une formation d'anticorps plus rare. On nomme «genetic engineering» la modification génétique des molécules et «molécules-design» les molécules modifiées.

Les préparations fabriquées selon une technique de génie génétique ont encore aujourd'hui des inconvénients : les différences que présente la molécule FVIII, resp. IX modifiée par rapport à la molécule naturelle peuvent conduire à une altération de l'efficacité de la préparation et, en conséquence, à la nécessité d'un dosage plus élevé (ce qui est notamment valable pour BeneFIX®). Il s'avère que le développement d'une nouvelle préparation de génie génétique coûte



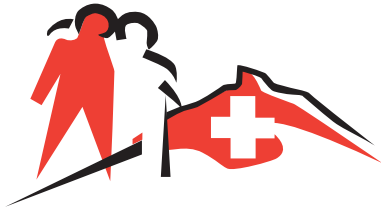
environ 800 millions US\$ et que le rendement dans la fabrication est encore insuffisant. En considération d'un tel état de fait, on doit bien reconnaître que les coûts de ces préparations sont encore beaucoup trop élevés.

En dépit de l'immense sécurité garantie actuellement, tant par les préparations de génie génétique que par les préparations plasmatiques, il faut encore et toujours faire valoir les principes suivants :

- ▶ Il faut pouvoir retrouver la provenance d'une charge de préparation et suivre son circuit. S'il arrive qu'une charge de préparation soit frappée d'un vice au niveau de sa fabrication, il faut pouvoir déterminer immédiatement quels sont les hémophiles qui ont reçu des préparations de cette charge.
- ▶ Les hémophiles doivent être vaccinés contre l'hépatite A et B.
- ▶ Les préparations coagulantes sont des médicaments : leur utilisation doit être basée sur une notion clairement en adéquation avec leur mode d'action. Elles ne doivent pas être employées lors de n'importe quelle indisposition non spécifique ou entrer en matière dans l'exercice d'activités absurdes.
- ▶ Les préparations de génie génétique représentent un progrès dont on pourra d'autant mieux apprécier la pertinence qu'elles seront disponibles dans des quantités plus élevées et à un prix plus abordable. Après des informations détaillées, l'hémophile décide avec son médecin s'il opte pour une préparation plasmatique ou génétique. Pour les enfants, on accorde une préférence aux préparations d'origine génétique.

Régime des substitutions

Chez les hémophiles adultes, on continue à appliquer la règle du traitement en fonction des besoins lors d'hémorragies ou de soupçon d'hémorragie. Le traitement doit être effectué dès que possible, donc de préférence dans le cadre d'un autotraitement à la maison, contrôlé médicalement. Lors d'un risque d'hémorragie élevé (maladie, situations de stress), on passe à une substitution prophylactique. Chez les enfants et les adolescents hémophiles présentant un bilan factoriel VIII. resp. IX < 2 %, on s'accorde aujourd'hui à prescrire une substitution prophylactique (substitution permanente). Cela dit, il est important de conscientiser qu'en dépit de l'efficacité des dosages recommandés de nos jours, une prophylaxie n'empêche pas le bilan factoriel de demeurer trop bas lors d'activités professionnelles inappropriées ou de disciplines sportives liées à des risques d'hémorragies. C'est la raison pour laquelle une substitution prophylactique n'épargne pas à l'hémophile concerné et à sa famille la confrontation avec l'hémophilie : il est important d'adapter sa vie à ce principe de réalité. On ne rencontre que trop fréquemment aujourd'hui des cas d'hémophiles pratiquant une prophylaxie coûteuse qui ne leur épargne toutefois pas les douleurs articulaires : lors d'activités inappropriées, la prophylaxie diffère les maux, mais ne les prévient pas. Pour ce qui est du point de départ, du régime des dosages et de l'arrêt de la substitution, les discussions vont encore bon train. En raison des problèmes posés par les veines chez les nourrissons et les enfants en bas âge, il serait souhaitable de retarder le point de départ de la substitution, de manière à renoncer si possible à la pose d'un Port-a-Cath. Par ailleurs, il est recommandé de démarrer la substitution avant l'apparition de dommages articulaires. La solution proposée par Pia Petrini de Stockholm me semble pertinente : elle démarre la prophylaxie entre le premier et le deuxième anniversaire. Si l'enfant souffre déjà d'hémorragies articulaires avant ce stade, ce qui est rare, elle fait démarrer la substitution prophylactique plus tôt. Elle commence par une injection une fois par semaine et augmente jusqu'au régime de la prophylaxie complète (trois fois par semaine lors d'hémophilie A, deux fois par semaine lors d'hémophilie B) lorsque l'état des veines s'améliore. Ses observations rapportent que 21 des 29 enfants ainsi traités n'ont pas souffert d'hémorragies articulaires jusqu'à ce que le plein régime soit atteint et que _ des enfants n'ont pas eu besoin de Port-a-Cath. Avec un tel régime, on recense également environ



10 % d'enfants qui ne souffrent que très rarement d'hémorragies, en dépit d'un bilan factoriel VIII, resp. IX < 2 % et qui n'ont pas du tout besoin d'une prophylaxie complète.

L'hémophile en tant que «cas d'urgence»

Lorsqu'on adresse un hémophile aux urgences, un point fondamental est à observer dans tous les cas : il a besoin sans retard d'une substitution, avant même que toute démarche diagnostique soit engagée. La substitution ne peut que faciliter le diagnostic : elle ne masque jamais l'état de fait d'une maladie. Lors de toute situation douteuse, il faut substituer. Les symptômes équivoques qui ont contribué à ce que l'on adresse l'hémophile au centre médical sont presque toujours liés à une hémorragie ou à un risque d'hémorragie. La dose à administrer immédiatement doit se situer entre 30 et 50 UI de facteur VIII par kilogramme de poids du corps lors d'hémophilie A, entre 50 et 70 UI / kg de facteur IX lors d'hémophilie B. Il est préférable d'administrer cette première substitution à la maison ou, le cas échéant, sur le lieu de l'accident, avant le transport au centre. L'hémophile qui dispose d'un stock de préparations à la maison doit l'apporter au centre d'urgence. Ce qui permet d'éviter un temps d'attente inutile dû à la recherche de préparations.

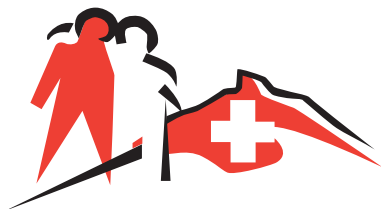
Traitements complémentaires à la substitution ou autres moyens thérapeutiques hémostatiques

Lors d'hémorragies dans les zones muqueuses (cavité buccale, interventions dentaires, nez, gorge, etc.), on complète le traitement substitutif par l'administration de Cyklokapron®, un inhibiteur de la fibrinolyse, qui peut même intervenir en tant que seule mesure thérapeutique dans certaines situations. Cyklokapron® existe sous forme de comprimés à avaler, de comprimés effervescents, d'ampoules à administrer par voie intraveineuse ou de solution buccale 5 %. L'application de Cyklokapron® lors de soins dentaires est l'un des traitements qui a le plus grand succès parmi les hémophiles.

Lors d'hémophilie A légère (facteur VIII >10 %), on applique pour des hémorragies légères et de moyenne gravité ou avant des interventions chirurgicales un DDAVP (Minirin®, Octostim®), ceci lorsque la coagulation n'a besoin d'être améliorée que pendant quelques jours. Le DDAVP est un médicament synthétique qui peut mobiliser les dépôts de facteur VIII dans l'organisme.

Lutte contre les douleurs

Lors d'hémorragies, on peut utiliser des médicaments analgésiques, mais toujours en complément de la substitution. La substitution est souvent le meilleur antalgique. Les médicaments à base d'acide acétylsalicylique (type aspirine) sont interdits (voir liste de médicaments) car ils conduisent à des hémorragies. Cette interdiction est strictement valable lors d'hémophilie grave et de moyenne gravité. Lors d'hémophilie légère caractérisée par une faible carence en facteur VIII, resp. IX, il faut évaluer individuellement la pertinence de l'aspirine dans des situations où l'on peut le prescrire. Cela peut être le cas en présence d'affections cardiaques et cardiovasculaires, accompagnées d'un risque d'occlusion vasculaire. La controverse relative aux soi-disant NSAR (antiinflammatoires; Vioxx®, Voltaren®) a fait l'objet d'un compte rendu dans le bulletin. On considère actuellement que la pertinence du choix de l'antalgique ou de l'antiinflammatoire doit être absolument discutée avec le médecin du centre de traitement de l'hémophilie. Les NSAR Flector-Tissugel® ou Olfen Patch® ont, en administration locale, une bonne action analgésique ou antiinflammatoire. Ce sont surtout les vieux hémophiles souffrant de douleurs articulaires qui dépendent le plus d'un traitement analgésique efficace. Lors de douleurs inflammatoires ne dépendant souvent pas d'hémorragies, l'administration d'un médicament antiinflammatoire combinée avec des mesures physiothérapeutiques soulageantes et certaines techniques de relaxation a fait ses preuves.



Problèmes spécifiques et traitements complémentaires lors de certains types d'hémorragies

Les hémorragies les plus fréquentes chez les hémophiles sont les hémorragies articulaires (hémarthrose). Le sang s'écoule dans la synovie qui constitue en quelque sorte la muqueuse de l'articulation. Lorsque l'hémorragie n'est pas limitée à ce niveau par une substitution effectuée à temps, elle envahit l'articulation proprement dite : il en résulte une tuméfaction et une hyperthermie. L'hémorragie entraîne une inflammation de la synovie que l'on nomme synovite. Les cartilages et les os sont lésés par la synovite et par le sang présent dans l'articulation. Une synovite chronique conduit rapidement à d'autres hémorragies qui réagissent mal au traitement substitutif et entraînent avec le temps des douleurs articulaires que l'on connaît sous le nom d'arthropathie hémophile.

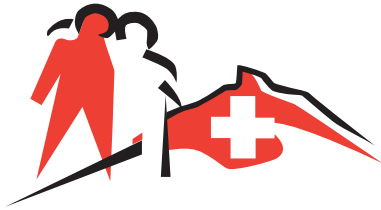
Le traitement d'une hémorragie doit interrompre ce cercle vicieux, voire même l'enrayer complètement, ce qui est le cas idéal. Ceci est possible :

- ▶ grâce à une substitution effectuée à temps, à un traitement substitutif de longue durée pendant l'enfance = substitution prophylactique.
- ▶ Grâce à une immobilisation pendant au moins une courte durée, favorisée par l'utilisation de béquilles.
- ▶ Grâce à la cryothérapie : on fabrique soi-même des compresses avec de la glace prise dans le congélateur (à base d'eau salée pour que le linge utilisé ne durcisse pas et que l'on puisse le modeler). L'enveloppement glacé doit être retiré au bout de 20 minutes et renouvelé six fois par jour.
- ▶ Lors d'une hémorragie importante due le plus souvent à un traumatisme, on procède à une ponction pour soulager l'articulation.

Pour le traitement de l'hémarthrose chronique avec synovite, on procède à une substitution de longue durée qui comporte l'injection de 30 à 40 UI /kg trois fois par semaine lors d'hémophilie A et deux fois par semaine lors d'hémophilie B, auquel s'ajoutent un traitement antiinflammatoire qui commence de préférence par une injection unique de cortisone dans l'articulation, éventuellement suivie par un autre traitement antiinflammatoire à base de comprimés ou de Flector-Tissugel, et de la cryothérapie conséquente. Si ce traitement conservateur reste sans succès au bout de six mois, il faut discuter l'éventualité d'une intervention chirurgicale visant l'ablation de la membrane synoviale inflammée.

Lors d'une arthropathie hémophile avancée avec douleurs chroniques, déficits fonctionnels et malpositions, la prothèse articulaire est le traitement qui s'impose. Les expériences que nous avons avec les prothèses articulaires du genou sont bonnes. Il en est de même des prothèses articulaires de la cheville et du coude, bien que nous n'ayons pas une très longue expérience de ces articulations avec les hémophiles. On est en droit d'attendre que le remplacement de l'articulation détruite par une prothèse aboutisse après l'opération à l'absence de douleurs et d'hémorragies. Avec une prothèse articulaire du genou, la station debout est stable et l'étirement des jambes est bon. La flexibilité peut augmenter après l'opération ; elle peut toutefois aussi rester identique et même diminuer, ce que l'on ne peut pas prévoir et qui ne dépend pas non plus de la flexibilité existante avant l'opération. C'est un point très important à discuter avec l'hémophile avant l'opération, pour qu'il ne soit pas déçu : si la bicyclette était, avant l'opération, son moyen de transport favori, il peut arriver que l'angle de fléchissement ne soit plus suffisant pour actionner le pédalier et qu'après l'opération, il ne puisse plus faire de bicyclette.

Les hémorragies musculaires sont aussi fréquentes chez les hémophiles. Une localisation d'hémorragie spéciale et typique est le muscle psoas qui va de la crête iliaque sur la face interne du bassin à la face postérieure de la cuisse et



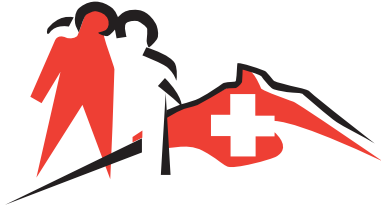
qui permet la flexion et l'abduction de la jambe dans l'articulation de la hanche. Il ne faut en aucun cas procéder à des ponctions lors d'hémorragies musculaires (risque d'infection, de formation de fistule)! Le traitement a pour but d'éviter essentiellement trois complications évolutives :

- ▶ les hémorragies musculaires évoluent souvent en deux temps ou se répètent peu de temps après. C'est la raison pour laquelle il faut substituer pendant une durée suffisante et respecter le principe de l'immobilisation. Après quoi, la remise en mouvement doit être effectuée prudemment, compte tenu d'une bonne protection offerte par la substitution.
- ▶ De nombreux muscles sont enveloppés d'une gaine tendue et solide (fascia), irriguée par des vaisseaux sanguins et sillonnée de nerfs. L'hémorragie engendre une pression sur ces vaisseaux et ces nerfs. Ce qui peut conduire à des troubles circulatoires sérieux ou à des paralysies nerveuses (syndrome de la loge = «compartiment syndrome»). Les localisations préférées de ces troubles sont les mollets et la partie antérieure du bras. Lorsque le symptôme de la loge (p. ex. fourmillements) ne diminuent pas dans les deux à trois heures qui suivent l'administration d'une forte dose de substitution, il faut intervenir chirurgicalement.
- ▶ Une hémorragie musculaire peut devenir chronique. Au centre du muscle, il peut se produire une cicatrisation mais, à la périphérie du muscle, l'hémorragie peut continuer à se développer comme de la pelure d'oignon. Ce qui conduit à la formation de la soi-disant pseudotumeur hémophile. Les pseudotumeurs peuvent devenir énormes et léser les structures environnantes. Pour prévenir une telle dégradation, il est important que la durée de la substitution soit suffisante (contrôles d'évolution ultrasonores). On observe l'apparition de pseudotumeurs surtout chez les hémophiles présentant des anticorps ou traités de manière insuffisante. L'opération comme seule possibilité de traitement est difficile et liée à de nombreuses complications.

Les hémorragies cérébrales sont pour les hémophiles les hémorragies les plus graves. Elles peuvent survenir spontanément ou à la suite d'un traumatisme. Elles exigent une forte dose de substitution aussi rapide que possible. A la suite d'un traumatisme ou en présence de maux de tête persistants en dépit de l'administration d'antalgiques, il faut administrer une forte dose de substitution avant d'introduire toute mesure diagnostique, même si les signes d'hémorragie ne sont pas manifestes. Le reste de la procédure (au plan conservateur et chirurgical) ne se différencie pas de celle que l'on suit avec les patients qui ont une coagulation normale. Dès confirmation de l'hémorragie, il faut substituer tous les jours à forte dose, pendant au moins deux semaines. Après une première hémorragie cérébrale, on recommande d'introduire une substitution permanente car près d'un tiers des hémophiles concernés rechutent.

L'hémorragie rénale est une autre forme d'hémorragie fréquente. Elle est en règle générale sans gravité, mais elle épouvante ceux qui en souffrent car ils perdent soudain du sang dans les urines sans aucun préavis. La perte de sang est d'ailleurs le plus souvent réduite. Des caillots peuvent se former dans les voies urinaires et provoquer des coliques. C'est la raison pour laquelle on substitue à faible dose et l'on conseille de boire beaucoup. Il ne faut pas administrer de Cyklokapron® car ce médicament durcit les caillots, peut conduire à des coliques, voire même obstruer les voies urinaires. L'hémorragie peut être déclenchée par un calcul rénal.

Lors d'hémorragies gastro-intestinales, il faut toujours chercher la source de l'hémorragie et la traiter. Les pertes de sang peuvent être très importantes. La substitution est combinée avec l'administration de Cyklokapron®. Chez les hémophiles qui souffrent d'hépatite C chronique et de cirrhose, il peut se produire des hémorragies provenant des varices de l'œsophage (hémorragie des varices de l'œsophage). De telles hémorragies entraînent de grosses pertes de sang.



Hémorragies de la muqueuse, épistaxis : un traitement avec Cyklokapron® produit déjà les résultats escomptés. Les hémorragies qui se situent dans les zones de la langue, du plancher de la bouche et de la gorge sont dangereuses car elles peuvent étouffer. Il faut donc procéder à une substitution fortement dosée, en plus de l'administration de Cyklokapron®. Lors de soins dentaires conservateurs (uniquement les travaux à la fraise) ou pour une hygiène dentaire exempte de complications, Cyklokapron® est suffisant. Mais, lorsqu'une anesthésie (piqûre) est nécessaire ou quand il s'agit d'une extraction de dent ou d'une intervention plus importante, il faut ajouter la substitution.

Formation d'anticorps

30 à 50 % des hémophiles A produisent des anticorps contre le facteur VIII, comme réaction au traitement substitutif. Cette formation d'anticorps est dans la plupart des cas observée pour la première fois entre le 11^e et le 16^e jour de traitement. Chez un tiers des patients à anticorps, le volume d'anticorps est bas ; chez un autre tiers des patients, c'est un phénomène passager. Dans ces deux cas, la poursuite du traitement avec des préparations de facteur VIII est efficace. Chez le troisième tiers de patients, le volume d'anticorps est élevé ; continuer à administrer du facteur VIII ne sert à rien. La formation d'anticorps contre le facteur IX dans l'hémophilie B est beaucoup plus rare. A la différence des symptômes qui apparaissent dans l'hémophilie A, la formation d'anticorps est liée ici à des réactions de non-tolérance (frissons, éruptions cutanées, asthme). L'examen régulier relatif aux anticorps a lieu dans le cadre du contrôle annuel (lors des premières substitutions et généralement plus fréquemment chez les enfants), avant les opérations et lorsqu'on a l'impression que la substitution a soudain une action moins importante. Chez un hémophile qui produit des anticorps, le traitement hémostatique et le traitement visant à bloquer la formation d'anticorps (traitement de tolérance immunitaire) doivent être confiés à un médecin expérimenté.

Le traitement de l'hémophilie exige des connaissances spécialisées qui n'existent que dans les centres de traitement de l'hémophilie. La Commission médicale de l'A. S. H. est l'association des médecins spécialisés dans le traitement de l'hémophilie. Elle a pour tâche d'élaborer des lignes directrices de traitement ainsi que des critères de qualité visant à améliorer le traitement de l'hémophilie. Tout hémophile devrait se rendre une fois par an dans un centre de traitement de l'hémophilie et prendre contact avec celui-ci lors de toute situation incertaine, même lorsque celle-ci ne semble a priori pas liée à une hémorragie.