

# LA PRISE EN CHARGE DES HÉMARTHROSES CHEZ LES PATIENTS HÉMOPHILES. PARTIE 1: PATHOPHYSIOLOGIE ET DIAGNOSTIC

**Sébastien Lobet et Cédric Hermans**

Centre de traitement de l'hémophilie, Unité d'hématologie et d'hémostase, Clin Univ Saint-Luc, UCL, Bruxelles

*Keywords:* haemarthrosis - haemophilia – haemophilic arthropathy

Si l'hémophilie est une maladie hématologique caractérisée par un déficit partiel ou complet du facteur VIII ou IX de la coagulation, ses complications hémorragiques affectent avant tout le système musculo-squelettique. Les hémarthroses représentent en effet les principales complications de cette maladie. A long terme, elles sont responsables d'une arthropathie chronique particulièrement invalidante. Outre l'administration de concentré de facteur de la coagulation généralement confiée à l'hématologue, la prise en charge des hémarthroses aiguës et surtout l'arthropathie chronique requièrent une étroite collaboration avec le chirurgien orthopédiste et/ou le physiothérapeute. Ce binôme entre le spécialiste du sang et de l'appareil locomoteur est indispensable pour prévenir efficacement les hémarthroses, gérer les épisodes aigus, apprécier l'état articulaire des patients hémophiles, et surtout traiter l'arthropathie chronique. Cet article se propose de fournir une revue pratique destinée aux hématologues, chirurgiens orthopédistes et physiothérapeutes abordant la physiopathologie, les manifestations cliniques et le traitement des hémarthroses et de l'arthropathie chronique liées à l'hémophilie.

## INTRODUCTION: L'HÉMOPHILIE ET SON TRAITEMENT

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire responsable de saignements affectant essentiellement les muscles et les articulations. L'hémophilie est due à l'absence ou à la réduction de la concentration du co-facteur VIII (hémophilie A) ou du facteur IX (hémophilie B) de la cascade de la coagulation sanguine. Ce déficit altère la génération de thrombine, enzyme indispensable à la conversion du fibrinogène en fibrine et à la formation d'un caillot sanguin stable et résistant à la destruction par le système de la fibrinolyse.

L'hémophilie est une maladie rare qui affecte tout au plus 1.000 patients dans notre pays. Près de 85% des hémophiles sont atteints de l'hémophilie A et 15% de l'hémophilie B. L'hémophilie est une maladie héréditaire dont la transmission est récessive et liée au chromosome X. Ce sont donc les garçons qui présentent des saignements alors que la maladie est transmise par les femmes, appelées conductrices ou porteuses. En fonction de l'activité résiduelle du FVIII ou du FIX présente dans le sang, on distingue divers degrés de sévérité de l'hémophilie. Chez un sujet sain, l'activité des FVIII et FIX est voisine de 100% avec des variations comprises entre 50 et 150% de la normale. La sévérité de la maladie est fonction de la concentration

Figure 1: Hémarthrose aiguë du genou droit chez un enfant hémophile A sévère.



sanguine résiduelle de FVIII ou FIX. L'hémophilie sévère est caractérisée par un taux basal de FVIII ou FIX inférieur ou égal à 1%, l'hémophilie modérée par un taux compris entre 1 et 5% et l'hémophilie mineure entre 6 à 30%. Particulièrement symptomatiques sont les hémophiles sévères qui présentent des hémorragies spontanées, essentiellement au niveau du système locomoteur (muscles et grosses articulations).

Le traitement de l'hémophilie consiste à corriger le déficit en FVIII ou FIX par l'injection intraveineuse du FVIII ou FIX déficient. Le traitement peut être administré à la demande, de façon plus ou moins fréquente, pour traiter ou prévenir ponctuellement les épisodes hémorragiques. Chez les patients sévèrement affectés, le traitement est administré de manière préventive ou prophylactique c'est-à-dire généralement à raison de 2 à 3 fois par semaine (1). Le but de la prophylaxie est de maintenir une quantité minimale de FVIII ou FIX dans la circulation afin de prévenir les hémorragies spontanées.

En l'absence de traitement, la majorité des hémophiles sévères développent des hémarthroses entre l'âge de 1 et 5 ans, dont la répétition est responsable d'une arthropathie à l'âge adulte. Ce traitement est donc instauré précocement et poursuivi pendant l'enfance, l'adolescence et souvent à l'âge adulte. Compte tenu de la grande variabilité de l'ex-

pression phénotypique de l'hémophilie, le traitement substitutif (posologie, fréquence des injections) doit être individualisé. L'administration par perfusion continue de FVIII ou FIX permet quant à elle de garantir des concentrations stables. Cette modalité de traitement est encouragée lors de gestes chirurgicaux ou de challenges hémostatiques importants (2).

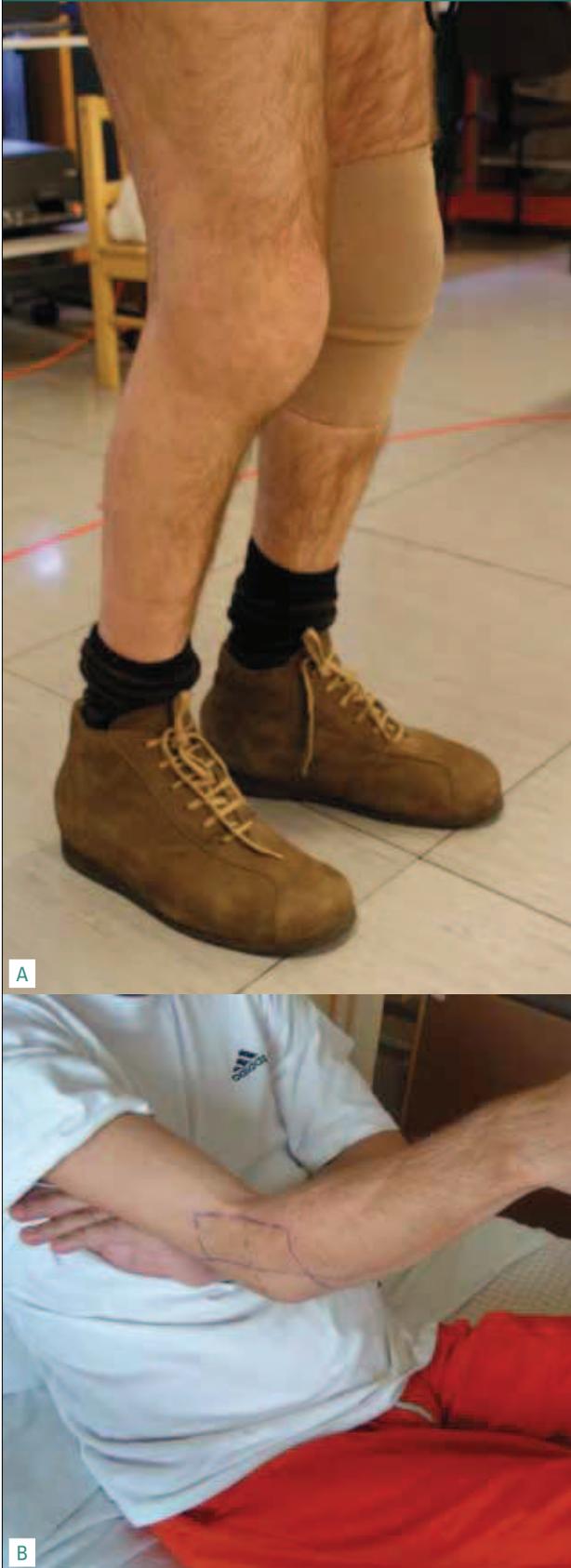
Outre les hémorragies et l'arthropathie qui en résulte, le développement d'anticorps dirigés contre le FVIII, appelés inhibiteurs, représente une des complications les plus redoutables de l'hémophilie. Ces anticorps se développent chez certains patients, généralement au début du traitement, dans le cadre d'une réaction immunitaire dirigée vis-à-vis du facteur VIII reconnu comme une protéine étrangère ou différente. Ces anticorps réduisent ou abolissent l'efficacité du traitement substitutif. Les conséquences sont majeures: hémarthroses plus fréquentes et difficiles à maîtriser, augmentation du coût du traitement suite au recours à d'autres agents hémostatiques court-circuitant le facteur VIII ou IX, diminution de la qualité de vie (3). Le développement d'inhibiteurs affecte surtout les patients hémophiles A et exceptionnellement les patients hémophiles B.

#### LES COMPLICATIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES DE L'HÉMOPHILIE: DE L'HÉMARTHROSE À L'ARTHROPATHIE CHRONIQUE

Contrairement aux troubles de l'hémostase primaire (thrombopathie, thrombopénie, déficit en facteur von Willebrand) caractérisés par des hémorragies essentiellement cutanées et muqueuses, le patient hémophile développe des hémorragies profondes, affectant notamment les muscles et les grosses articulations. En cas d'hémophilie sévère, 90% des épisodes hémorragiques concernent le système musculo-squelettique et 80% les articulations (4). Ces hémarthroses sont généralement qualifiées de spontanées parce qu'elles se produisent sans qu'aucune cause ne puisse être clairement identifiée et touchent habituellement une articulation à la fois. Chez les hémophiles sévères, les premières hémarthroses se manifestent à partir du moment où le système locomoteur est très sollicité, c'est-à-dire à l'apprentissage de la marche. En cas d'hémophilie sévère et en l'absence de traitement, les patients peuvent présenter jusqu'à plus de 30 hémarthroses par an.

La fréquence et la localisation de ces saignements varient en fonction de l'âge du patient. En effet, si les genoux et les coudes sont effectivement les plus fréquemment touchés chez les hémophiles âgés de plus de 30 ans, les atteintes de la cheville sont quant à elles, le plus souvent observées chez les adolescents et les jeunes adultes et ce, malgré un traitement substitutif bien suivi (5).

Figure 2: (A) Flession bilatérale des genoux causé par une arthropathie sévère du genou droit (notez l'aspect tuméfié de l'articulation causé par la synovite chronique) et persistant après la mise en place d'une prothèse totale de genou à gauche. (B) Flession du coude droit avant la mise en place d'une prothèse totale de coude.



Sur base de la présentation clinique, on distingue divers tableaux (6). L'hémarthrose aiguë, régressive sous traitement, ne laisse généralement aucune séquelle cliniquement décelable grâce à une rééducation bien conduite. Les hémarthroses subaiguës surviennent après la répétition des épisodes d'hémarthrose au niveau d'une même articulation. A cette phase, l'articulation et les tissus mous avoisinants ne récupèrent pas totalement et des signes cliniques d'atteinte articulaire persistent et sont décelables entre les saignements. La répétition de ces épisodes hémorragiques au niveau des articulations et des tissus mous entraîne l'apparition progressive d'une arthropathie chronique associée à une perte de fonction musculaire importante et à l'apparition de rétractions musculo-tendineuses.

### L'HÉMARTHROSE AIGUË

L'apparition d'une douleur et d'une gêne locale est le signe habituel indiquant au patient hémophile qu'une hémorragie vient de débiter. Si un traitement substitutif par administration de facteur de coagulation n'est pas rapidement administré, l'hémarthrose progresse rapidement et en quelques heures, la simple gêne fonctionnelle passagère évolue vers une articulation douloureuse, chaude et gonflée (**Figure 1 et 6B**). Le membre impliqué adopte souvent une attitude antalgique en flexion afin de réduire la pression intra-capsulaire, la mise en charge devient impossible et la perte de mobilité est immédiate. L'administration des facteurs de coagulation diminue la douleur rapidement bien que l'inflammation et la gêne fonctionnelle vont persister plus ou moins longtemps en fonction de la quantité de sang présente dans l'articulation.

### L'HÉMARTHROSE SUBAIGUË

Les hémarthroses subaiguës surviennent après répétition des épisodes d'hémarthroses sur une même articulation. A cette phase, l'articulation ne récupère pas totalement et elle devient une «articulation cible» (*target joint*). Des signes cliniques d'atteinte articulaire sont décelables entre les saignements, avec diminution de la mobilité et gonflement articulaire dans lequel peuvent intervenir un épanchement liquidien articulaire chronique, une hypertrophie synoviale identifiable à la palpation (**Figure 2B**) et des rétractions musculaires, ligamentaires et capsulaires (**Figure 2A**).

### L'ARTHROPATHIE CHRONIQUE

Les épisodes répétés d'hémarthrose engendrent une synovite chronique proliférative et destructrice aboutissant à une destruction progressive de l'articulation, désignée sous le terme d'arthropathie hémophilique.

L'arthropathie chronique du genou se manifeste au début par une hypertrophie de l'articulation, due à la synovite chronique et à l'épanchement, contrastant avec une

amyotrophie quadricipitale. Ensuite, l'hypertrophie irrégulière des épiphyses déforme l'articulation et limite l'amplitude articulaire, avec une tendance au flessum. Dans les formes prononcées, des troubles statiques (genu valgum, sub-luxation externe et postérieure du tibia, troubles rotatoires) s'installent, aboutissant à une invalidité sévère.

L'arthropathie chronique de la cheville se manifeste par une atteinte de l'articulation tibio-talienne et/ou sous-talienne. La mise en charge devient douloureuse et nécessite un dérouillage matinal. Les mouvements en flexion dorsale et plantaires deviennent limités ainsi que les mouvements d'inversion-éversion. Des attitudes vicieuses peuvent s'installer, en équin ou en planus-valgus du pied (**Figure 3**).

L'arthropathie chronique du coude s'installe insidieusement et conduit à une perte de la flexion-extension et de la pro-supination, à une instabilité articulaire et parfois à des complications neurologiques («impigement» du nerf ulnaire par un ostéophyte).

Dans les stades d'arthropathie les plus avancés, un pincement puis un collapsus des surfaces épiphysaires avec perte de congruence des articulations, instabilité et dégradation des surfaces articulaires restantes peuvent être observés. Des remaniements osseux avancés (aplatissement des condyles fémoraux, nécrose aseptique du dôme du talus,...) et la présence de géodes et kystes sous-chondraux sont caractéristiques de l'arthropathie hémophilique.

#### PATHOPHYSIOLOGIE DE L'ARTHROPATHIE HÉMOPHILIQUE

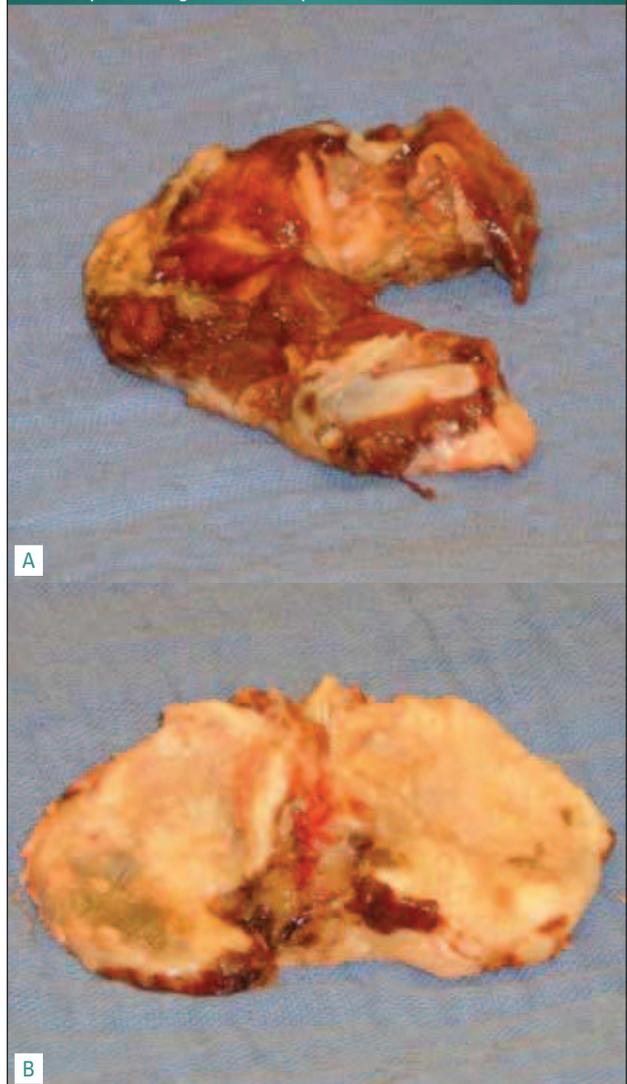
Les hémarthroses constituent des manifestations hémorragiques typiques de l'hémophilie sévère. En effet, les hémarthroses ne sont classiquement pas observées chez les patients présentant des troubles de l'hémostase primaire telles que les maladies plaquettaires et le déficit en facteur von Willebrand. Seuls les patients présentant un déficit complet en facteur von Willebrand sont à risque d'hémarthrose dont l'apparition est favorisée par le déficit en facteur VIII qu'entraîne l'absence de facteur von Willebrand.

Sur base des données disponibles, c'est l'absence de facteur tissulaire (*Tissue Factor*) au niveau des articulations et des muscles qui semble rendre compte du tropisme articulaire des hémorragies chez les patients hémophiles (7). Le facteur tissulaire est une protéine présente à la surface des cellules extravasculaires. En cas de brèche vasculaire, le facteur VIIa (dont le rôle peut être comparé à une allumette), présent en faibles concentrations dans le sang, est mis au contact du facteur tissulaire (l'équivalent

Figure 3: Arthropathie sévère de l'articulation talo-crurale et sous-talienne du pied droit caractérisée par une déformation en plano-valgus.



Figure 4: Photos prises lors de la pose d'une PTG chez un patient hémophile A sévère. (A) déposition importante d'hémosidérine dans la synoviale hypertrophique. (B) dégâts cartilagineux importants causés par les saignements à répétition.



d'une boîte d'allumettes). Ce contact suscite «l'étincelle» qui enclenche le processus de coagulation, la génération de thrombine et la conversion du fibrinogène en fibrine. Une boucle d'amplification à laquelle participent les facteurs VIII, IX et XI contribue à la formation d'une quantité explosive de thrombine. Chez les patients hémophiles, cette boucle d'amplification – dont le bon fonctionnement est critique au niveau des tissus pauvres en facteur tissulaire – n'est pas efficace et la génération de thrombine est totalement insuffisante. Il en résulte des hémorragies plus ou moins importantes. Les hémorragies surviennent de façon privilégiées dans les grosses articulations (genoux, coudes, chevilles), davantage à risque de traumatisme.

Le mécanisme pathologique rendant compte du développement de l'arthropathie hémophilique est complexe et n'est pas entièrement compris. Ce mécanisme est considéré comme multifactoriel et caractérisé par une dégradation cartilagineuse ainsi qu'un état inflammatoire de la membrane synoviale, conséquence de la toxicité des épanchements sanguins (8,9). Les épisodes répétés d'hémarthrose conduisent à une synovite inflammatoire et hypertrophique, avec dépôt d'hémosidérine dans des macrophages synoviaux (**Figure 4A**). Cette membrane synoviale hypertrophique et hyperhémique est plus sensible aux microtraumatismes, ce qui mène à un cercle vicieux d'hémorragie, suivi de synovite et encore suivi d'une nouvelle hémorragie. Des enzymes et cytokines impliqués dans la dégradation de l'hémosidérine, libérés dans l'articulation, contribuent à l'inflammation synoviale et sont impliqués dans la destruction du cartilage, à côté d'autres facteurs, comme l'élévation de la pression intra-capsulaire. La fibrose se développant sous la membrane synoviale est précoce, se traduisant plus tard par une fibrose intra-articulaire et capsulaire, avec enraidissement voire ankylose de l'articulation. Conjointement à cette importante réaction inflammatoire, un deuxième mécanisme pathogène agit. Il s'agit de la présence de sang à l'intérieur de l'articulation, qui a également un effet direct sur le cartilage en induisant une apoptose des chondrocytes et donc en altérant la matrice cartilagineuse. Les saignements articulaires engendrent donc une arthropathie hémophilique présentant des caractéristiques d'une atteinte articulaire inflammatoire (comme dans le cas de l'arthrite rhumatoïde) mais aussi dégénérative (comme dans le cas de l'arthrose) (**Figure 4B**).

Toutes les articulations des membres supérieurs et inférieurs sont susceptibles d'être le siège d'une hémarthrose. Cependant, l'atteinte de la hanche, de l'épaule, des carpes, des petites articulations des mains et des pieds est nettement moins fréquente. Plus de 80% des hémarthroses surviennent dans le genou, le coude ou la cheville. Compte tenu que l'origine des saignements intra-articulaires est

localisée au niveau du plexus synovial, une hypothèse biomécanique peut être avancée. Il s'agit d'articulations de type «diarthrose trochléenne» qui présentent des contraintes en rotation importantes ainsi qu'une surface convexe avec une surface réceptrice concave qui permettrait l'insinuation et la lésion de la synoviale hypertrophiée, avec apparition de saignements par phénomène de pincement (impingement) de la synoviale.

Les articulations qui ont tendance à saigner fréquemment (articulations-cibles) sont celles qui évoluent le plus fréquemment vers l'arthropathie chronique. Cette théorie de causalité est cependant remise fréquemment en question par le fait que certains patients présentant des lésions articulaires importantes n'ont présenté que peu d'hémarthroses cliniquement patentes alors qu'ils ont néanmoins développé des arthropathies mises en évidence par imagerie telle que la RMN (10). Il est fort probable que l'hémophilie est associée à des saignements intra-articulaires infra-cliniques répétés, même chez les patients sévères intensivement traités.

#### LES COMPLICATIONS MUSCULAIRES: LES HÉMATOMES

Les hématomes constituent l'autre grande complication de l'hémophilie (6). Ces hématomes ne sont pas spontanés mais font généralement suite à un traumatisme, parfois minime. La constitution de l'hématome se fait progressivement et son diagnostic est souvent retardé. La gravité des hématomes tient à leur taille et à leur localisation. La taille de l'hématome dépend souvent de la région anatomique dans laquelle il se développe: ainsi, un hématome sous-cutané atteint rarement une taille importante puisqu'il se développe dans un espace limité. A l'inverse un hématome d'une loge musculaire large (fessier, mollet) peut atteindre une taille importante car le saignement se produit dans un espace extensible, qui tolère de fortes augmentations de volume avant de donner des signes cliniques.

Les hémorragies dans les muscles à grande gaine (cuisse, fessiers) peuvent entraîner une anémie grave. Dans les muscles à petite gaine (face antérieure de l'avant-bras, paume de la main et mollet), les hémorragies peuvent entraîner des compressions vasculo-nerveuses. Certains hématomes peuvent être dangereux par leur localisation. La localisation d'un hématome à proximité d'une racine ou d'une terminaison nerveuse ou d'un paquet vasculaire peut compromettre le pronostic fonctionnel. Il en va ainsi des hématomes de la fesse ou du creux poplité, avec possible atteinte sciatique. Les hématomes de la loge antérieure de l'avant-bras sont dangereux, soit du fait d'une atteinte du nerf médian ou ulnaire, soit parce qu'ils peuvent entraîner un syndrome de Volkmann avec rétraction tendineuse.

Figure 5: Pseudotumeur hémophilique.



Figure 6: (A) Patient présentant une arthropathie sévère du genou gauche. Le score clinique de Gilbert est de 8/12 (présence d'un flossum, limitation de la mobilité en flexion, atrophie musculaire importante, crépitations lors de la mobilisation et instabilité). (B) Le score clinique ne peut être calculé lorsque le même patient présente un épisode d'hémarthrose aiguë.



L'hématome du muscle psoas est fréquent. Au début, il s'agit d'une douleur modérée au niveau du pli inguinal avec une attitude vicieuse en flexion de hanche et rotation interne. Les signes cliniques peuvent être trompeurs, ajoutant au retard diagnostique. C'est la raison pour laquelle le diagnostic n'est souvent fait qu'au stade de complication: atteinte neurologique par compression du nerf crural ou anémie sévère. Dans de rares cas, les hématomes peuvent se collectionner et développer une pseudotumeur encapsulée (**Figure 5**).

#### DIAGNOSTIC CLINIQUE ET IMAGERIE DE L'ARTHROPATHIE HÉMOPHILIQUE

Un bilan musculo-squelettique complet doit être réalisé chez tout patient hémophile en vue d'établir un état de la fonction articulaire et musculaire et de permettre son suivi en consultation (2). Il est recommandé que les articulations d'un patient hémophile soient évaluées tous les six mois chez l'enfant et au minimum tous les ans chez l'adulte. Plusieurs scores cliniques ont été proposés. Nous citons le score de Gilbert (11) pour les adultes. Il s'agit d'un score additif permettant de quantifier le déficit sur base de différents aspects fonctionnels et structurels de l'articulation: douleur, fréquence de saignement, déformation dans le plan frontal, présence d'un flessum, limitation de l'amplitude articulaire, instabilité, amyotrophie, présence de craquements et gonflement de l'articulation (**Figure 6**). Malgré un manque de qualités psychométriques (reproductibilité, sensibilité et sensibilité au changement) (12), ce score est toujours utilisé en pratique quotidienne pour évaluer les patients présentant des signes évidents d'arthropathie car il permet notamment de systématiser l'examen clinique. Récemment, l'*International Prophylaxis Study Group* a développé et validé un nouveau score clinique pédiatrique plus sensible, le «*haemophilia joint health score*» (HJHS) (13,14). Ce score est également recommandé afin d'évaluer les adultes présentant des arthropathies au stade débutant. Parallèlement à l'évaluation clinique, il est également recommandé d'évaluer les aspects tels que les limitations d'activité (scores HAL et FISH) ainsi que l'impact des atteintes articulaires sur la qualité de vie (scores CHO-KLAT, Haemo-QOL). Ces scores sont décrits et téléchargeables sur le site officiel de la fédération mondiale de l'hémophilie (<http://www.wfh.org>).

#### LA RADIOGRAPHIE

Elle reste l'examen de base accessible à tous et peut fournir des renseignements utiles sur l'état du squelette et sur les parties molles. Des systèmes de classification des arthropathies hémophiliques ont été proposés, visant à préciser la gravité de l'arthropathie hémophilique. Deux d'entre eux sont retenus principalement. La classification d'Arnold et Hilgartner (15) et le score de Pettersson (16) (**Figure 7**).

Figure 7: Score radiologique de Pettersson (max. 13 points représentant une arthropathie sévère) chez un sujet hémophile A sévère de 27 ans présentant une cheville normale à gauche (A) et une arthropathie modérée à droite (A bis). (B) Arthrose au stade ultime (nécrose avasculaire du dome du talus, ostéophytes multiples, disparition complète de l'interligne articulaire et fusion naturelle de l'articulation).



Une limite de ces systèmes basés sur la radiographie est qu'à un stade précoce, l'atteinte cartilagineuse, ostéochondrale, et l'hypertrophie synoviale échappent très souvent aux radiographies. Ils ne sont donc pas adaptés pour détecter les premiers signes de l'arthropathie hémophilique chez les enfants.

### L'IRM

Lorsque des radiographies conventionnelles détectent des dégâts articulaires, l'arthropathie est déjà souvent à un stade avancé et irréversible. L'IRM peut donc être considérée comme le *gold standard* pour identifier les premiers signes d'arthropathie. Elle supplante également toutes les autres techniques, à la fois pour la détection de l'hémarthrose aiguë et subaiguë, de la synovite hypertrophique chronique, de la destruction cartilagineuse, et des géodes sous-chondrales. L'IRM permet d'apporter des précisions sur l'état de la synoviale aux phases débutantes de l'arthropathie hémophilique et permet la recherche de dépôts d'hémossidérine. Son accessibilité limitée, son coût et la nécessité de la réaliser sous sédation chez les jeunes enfants constituent cependant des inconvénients majeurs.

Malgré son excellente sensibilité, l'IRM ne permet donc que difficilement le monitoring fréquent des épisodes hémorragiques aigus. L'*International Prophylaxis Study Group* (IPSG) a récemment développé un score IRM (13).

### L'ÉCHOGRAPHIE

Accessible, non-invasive et peu coûteuse, elle peut être proposée pour distinguer l'épanchement articulaire, la synovite hypertrophique et les hématomes des tissus mous. Elle est très utile pour suivre l'évolution au jour le jour d'une hémarthrose aiguë, de récurrences de saignements et d'une synovite chronique et permettre ainsi d'adapter le dosage du facteur de coagulation en permanence. Certaines équipes évaluent actuellement son intérêt pour détecter à un stade précoce et infra-clinique d'éventuelles lésions articulaires chez les enfants traités par prophylaxie.

La deuxième partie de cet article paraîtra dans Ortho-Rhumato 10/2.

Références disponibles dans la version électronique ([www.ortho-rhumato.be](http://www.ortho-rhumato.be)).

# Découvrez à nouveau votre mobilité!



## artilane®

### ARTILANE®: l'ampoule buvable pour la santé de vos articulations.

De quoi les articulations ont-elles besoin?  
Acide hyaluronique + Collagène + Antioxydants

Avez-vous des questions concernant ARTILANE®?  
Demandez conseil à votre médecin ou informez-vous sur notre site internet  
[www.trbchemedica.be](http://www.trbchemedica.be)

ARTILANE® est disponible en pharmacie Code APB 2550-739.  
15 ampoules 19,45 Euro.



# LA PRISE EN CHARGE DES HÉMARTHROSES CHEZ LES PATIENTS HÉMOPHILES PARTIE 2: TRAITEMENT

**Sébastien Lobet et Cédric Hermans**

Centre de traitement de l'hémophilie, Unité d'hématologie et d'hémostase, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles

*Keywords:* haemarthrosis - haemophilia – haemophilic arthropathy

Si l'hémophilie est une maladie hématologique caractérisée par un déficit partiel ou complet du facteur VIII ou IX de la coagulation, ses complications hémorragiques affectent avant tout le système musculosquelettique. Les hémarthroses représentent en effet les principales complications de cette maladie. A long terme elles sont responsables d'une arthropathie chronique particulièrement invalidante. Outre l'administration de concentré de facteur de la coagulation généralement confiée à l'hématologue, la prise en charge des hémarthroses aiguës et surtout l'arthropathie chronique requièrent une étroite collaboration avec le chirurgien orthopédiste et/ou le physiothérapeute. Ce binôme entre le spécialiste du sang et de l'appareil locomoteur est indispensable pour prévenir efficacement les hémarthroses, gérer les épisodes aigus, apprécier l'état articulaire des patients hémophiles et surtout traiter l'arthropathie chronique. Cet article se propose de fournir une revue pratique destinée aux hématologues, chirurgiens orthopédistes et physiothérapeutes abordant la physiopathologie, les manifestations cliniques et le traitement des hémarthroses et de l'arthropathie chronique liées à l'hémophilie.

## LA GESTION DE L'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE AIGU

En phase aiguë, la première mesure thérapeutique consiste en l'injection de facteur de coagulation dans les deux heures suivant le début de l'épisode hémorragique. La dose de facteur classiquement recommandée est de 25 à 40UI/kg de FVIII et de 50UI/Kg en cas d'hémarthrose sévère (2). Plusieurs injections espacées sont généralement requises. L'articulation sera immobilisée en position fonctionnelle durant les 2-3 premiers jours.

Une compression par bandage élastique pour limiter le gonflement et l'application locale de cryothérapie à intervalle répété sont des mesures efficaces. La cryothérapie induit une vasoconstriction et par conséquent réduit l'extension du saignement et diminue la douleur. Il est

recommandé de laisser la poche de glace 5 à 10 minutes, 3-4 fois par jour, en évitant le contact direct avec la peau.

Un bilan par imagerie n'est pas systématiquement requis, sauf en cas de traumatisme. L'angiographie avec embolisation a été exceptionnellement proposée en cas d'hémarthrose majeure ne répondant pas bien au traitement (17). Elle permet parfois de mettre en évidence une anomalie vasculaire locale qui peut être embolisée. Le recours aux antalgiques est nécessaire et fait appel au paracétamol (avec prudence en cas d'insuffisance hépatique fréquente chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C), éventuellement aux opioïdes, les AINS COX-2 sélectifs (sans effet sur l'hémostase primaire). Telle que récemment revue (2), la prise en charge d'une hémarthroses repose

sur des recommandations peu validées compte tenu du nombre limité d'études et de l'absence d'études randomisées.

La mise en charge précoce doit être impérativement évitée. Une récente étude animale (18) indique qu'une mise en charge forcée d'une articulation lors d'une hémarthrose induit une inhibition plus prononcée de l'activité métabolique des chondrocytes entraînant des dégâts de la matrice cartilagineuse. Il est donc conseillé d'éviter toute mise en charge durant la première semaine et des aides à la marche (béquilles, cadre de marche) permettront une mise en charge progressive à partir du 7<sup>e</sup> jour.

La kinésithérapie trouve toute son importance lors de la phase subaiguë afin de prévenir au maximum les séquelles fonctionnelles. Cette phase commence dès que l'hémostase est corrigée. Le premier objectif est le retour à des mobilités préhémorragiques, par un traitement de mobilisation douce. Après les premières 24 heures, des exercices isométriques de faible intensité peuvent être initiés en deçà du seuil douloureux afin d'entretenir la fonction musculaire. Après 4 à 7 jours, des mobilisations passives et activo-passives permettront de récupérer progressivement la mobilité (19). L'hydrothérapie offre un environnement approprié à cette revalidation. La récupération de la fonction musculaire représente également une part importante du traitement. Des exercices de renforcement concentriques puis excentriques en chaîne cinétique ouverte s'ajouteront progressivement aux exercices isométriques. Des exercices en chaîne cinétique fermée trouveront ensuite progressivement leur place, conjointement à des exercices proprioceptifs (19).

Dans un petit nombre de cas (souvent dans un contexte post-traumatique), l'hémarthrose peut être massive et exposer le cartilage à une quantité importante de sang. Cet épisode hémorragique sera bien sûr interrompu par l'administration de facteurs de coagulation. Un délai de temps est nécessaire pour que la membrane synoviale réabsorbe cette grande quantité de sang. Durant ce processus, le cartilage est exposé à du sang en grande concentration. Compte tenu du fait qu'une relation de dépendance existe entre la quantité et le temps d'exposition au sang d'une part et le degré d'apoptose des chondrocytes d'autre part (20), une ponction de l'articulation peut être recommandé le plus rapidement possible et si possible endéans les 48 heures de survenue. La ponction est indiquée en cas de saignement majeur, lorsque l'articulation reste tendue, tuméfiée et douloureuse (21). Elle permettra d'atténuer la douleur et le spasme ainsi que d'accélérer la rééducation fonctionnelle. L'aspiration (avec lavage et corticothérapie locale) est réalisée sous couverture de facteur de coagulation en milieu chirurgical et n'est recommandée que pour les hémarthroses sévères avec tension intra-articulaire et

douleur qu'elle permet de soulager. Le recours systématique aux aspirations ne doit pas être privilégié compte tenu du risque d'infection et d'autres complications. La ponction est formellement indiquée en cas d'hémarthrose aigue de hanche (rare) afin d'éviter la survenue d'une ostéonécrose aseptique (21).

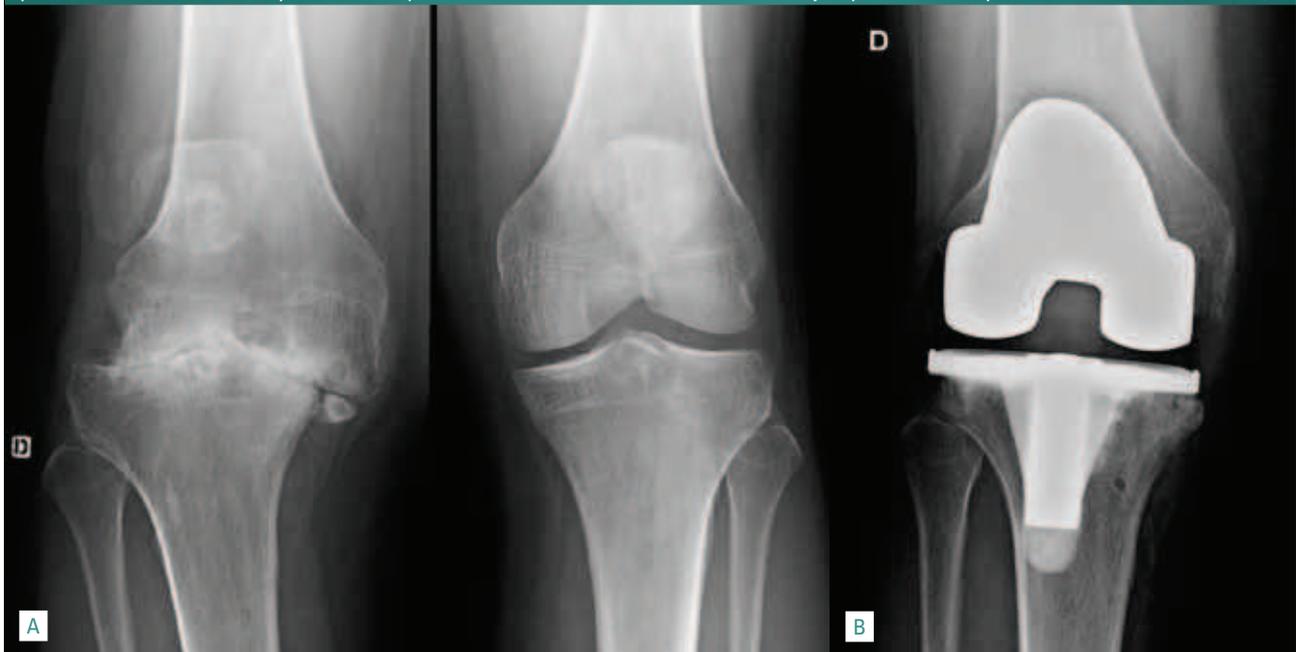
#### LA PRISE EN CHARGE DE L'ARTHROPATHIE HÉMOPHILIQUE CHRONIQUE

Les procédures chirurgicales doivent être réservées aux patients présentant une atteinte articulaire sévère et pour lesquels les mesures conservatrices ont échoué. En outre, les bénéfices de la chirurgie doivent supplanter les complications qu'elles peuvent susciter (infections, neuropathies et hémorragies). Dans de nombreux cas, l'acte chirurgical sera retardé compte tenu du jeune âge des patients ainsi que compte tenu de difficultés techniques liées à l'hémostase. Des séances de kinésithérapies à visée d'entretien articulaire, de lutte contre les attitudes vicieuses et l'atrophie musculaire pourront être proposées dans le cadre d'une prise en charge hebdomadaire (19). Les semelles et chaussures orthopédiques permettent également une diminution des symptômes douloureux chez le patient présentant une arthropathie hémophile de la cheville (22). Les patients hémophiles sont également encouragés à exercer régulièrement des activités sportives. Durant de nombreuses années, les personnes atteintes d'hémophilie et d'autres troubles de la coagulation n'ont pas été encouragées à la pratique de sports ou d'activités physiques, afin de minimiser la survenue d'accidents hémorragiques. L'avènement des traitements substitutifs par facteurs de coagulation ainsi que la généralisation de la prophylaxie a permis de réduire la fréquence des saignements chez les hémophiles plus âgés. La marche, la natation, le vélo, pour ne citer que ces dernières, permettent de fortifier la masse musculaire, ce qui rend les articulations moins vulnérables aux hémorragies. Les sports de contact et compétitifs entraînent des risques plus importants d'hémorragie à propos desquels les patients doivent être informés.

#### LA CHIRURGIE

La chirurgie chez le patient hémophile requiert des précautions qu'il est impératif de respecter. Elle doit être faite sous couverture d'un traitement substitutif, par un chirurgien expérimenté, dans un centre disposant de compétences spécifiques en hémophilie afin de gérer au quotidien et adapter le traitement de substitution. Cette multidisciplinarité est indispensable pour garantir le succès de l'acte chirurgical.

Figure 8: Arthropathie sévère du genou droit chez un patient hémophile sévère âgé de 32 ans (A gauche). Notez que le genou gauche n'a jamais présenté d'hémarthrose et ne présente donc pas d'atteinte articulaire (A droite). Le même sujet après la mise en place d'une PTG du côté droit (B).



La répétition des hémarthroses dans une même articulation, avec le risque de synovite et de développement d'une arthropathie chronique, peut justifier la réalisation d'une synovectomie ou d'une synoviorthèse. Ces techniques sont destinées à réséquer partiellement ou totalement une membrane synoviale hypertrophiée réfractaire au traitement. Ces interventions sont indiquées lorsque les saignements se répètent et ne peuvent être maîtrisés. Elles doivent toutefois être pratiquées avant le développement de lésions articulaires trop importantes (23). Quelles que soient les techniques utilisées, elles ne préviennent pas la dégradation des articulations déjà détériorées et l'amélioration de la fonction articulaire est quasi nulle.

La synoviorthèse consiste en l'injection dans l'articulation d'un produit chimique ou radioisotopique. La synoviorthèse empêche l'inflammation en facilitant la formation d'un tissu fibreux qui inhibe la formation de vaisseaux et réduit le risque de saignement intra-articulaire. Cette procédure, très peu invasive, peut être réalisée en ambulatoire et ne nécessite pas de couverture importante en facteurs de coagulation. Cette procédure est envisagée lorsque le traitement substitutif ne permet pas de contrôler des saignements.

La synovectomie chirurgicale consiste en l'exérèse chirurgicale la plus complète possible de toute la membrane synoviale pathologique. Elle permet en même temps de laver l'articulation et d'extraire des corps étrangers. Elle peut se pratiquer soit à ciel ouvert soit par arthroscopie. L'arthroscopie permet cependant d'éviter de larges incisions, est associée à des pertes fonctionnelles moins importantes, permet une rééducation plus précoce ainsi qu'une excision plus importante du tissu synovial que la procédure à

ciel ouvert (24). La synovectomie nécessite cependant une plus grande consommation de facteurs de coagulation que la synoviorthèse.

L'arthroplastie est la solution chez de nombreux patients. Elle est envisagée lorsqu'il existe une détérioration articulaire avancée préjudiciable à une bonne fonction articulaire. La prothèse totale de genou (PTG) est devenue le traitement de choix pour les patients hémophiles souffrant d'arthropathie sévère du genou (**Figure 8**). La PTG permet de supprimer la douleur et corrige certaines déformations. Le gain de mobilité est généralement appréciable. Cependant, sa réalisation peut être difficile en raison de la présence d'une fibrose articulaire et de déformations osseuses importantes au stade pré-opératoire. Les déficits de mobilité post-opératoire de la prothèse demeurent une des complications fréquentes et ce, malgré un programme de rééducation bien conduit (19). La hanche étant rarement le siège d'une arthropathie hémophilique, le recours à une arthroplastie totale est moins fréquent. Le gain d'amplitude de mouvement est habituellement meilleur que dans la PTG.

Dans les cas d'arthropathies sévères du coude, on peut noter la présence fréquente de déformations des surfaces articulaires, dont un élargissement de la tête du radius limitant les mouvements de pro-supination. Une des solutions chirurgicales consiste donc à réséquer cette tête radiale et à pratiquer en même temps une synovectomie et un lavage articulaire (25). La procédure est simple à réaliser, comporte très peu de complications, permet de réduire la survenue des épisodes hémorragiques et de diminuer les

**Principes de prise en charge d'une hémarthrose aiguë chez le patient hémophile A**

Traitement substitutif	25 à 40UI/Kg de FVIII 50UI/Kg si hémarthrose sévère ou post-traumatique 2-3 injections toutes les 12 heures généralement nécessaires
Immobilisation	Pas de plâtre circulaire
Mise en décharge	Indispensable en phase aiguë
Glace / cryothérapie	Poche de glace à appliquer 5 à 10 minutes, 3-4 fois par jour, en évitant le contact direct avec la peau
Imagerie	Rarement requise sauf si trauma
Antalgie	Paracétamol (prudence si hépatite C), opioïdes, AINS COX-2 sélectifs
Aspiration	Hémarthrose sévère sous tension après correction du déficit, en milieu chirurgical
Revalidation	A débiter rapidement

phénomènes douloureux. Si cette chirurgie permet d'améliorer immédiatement l'amplitude articulaire, principalement en prosupination, elle ne permet cependant pas d'améliorer la mobilité en flexion-extension du coude.

L'indication d'une prothèse totale de coude doit être envisagée lorsque l'arthropathie ne permet plus la réalisation des gestes de la vie courante. Cependant, les arthropathies du coude sont souvent longtemps bien tolérées et lorsque se pose l'indication d'une prothèse, les remaniements osseux sont tels qu'ils ne permettent pas la pose d'une prothèse dans de bonnes conditions. L'absence de large expérience publiée de suivi de prothèses totales de coude ne nous permet toujours pas à l'heure actuelle de considérer cette intervention chirurgicale comme le traitement de référence pour les arthropathies sévères du coude. Ces indications doivent donc être discutées au cas par cas.

Lors de la présence d'une arthrose importante de la cheville, l'arthrodèse de l'articulation tibio-talienne et/ou sous-talienne reste la solution chirurgicale de choix pour ces arthropathies sévères généralement associées à des douleurs importantes, des déformations en valgus ainsi que des saignements fréquents (26). L'intervention apporte l'indolence au prix d'un sacrifice de la mobilité. La prothèse de cheville reste, à ce jour, une option thérapeutique incertaine car le recul est encore insuffisant. Les premiers résultats de telles prothèses obtenus sur des patients hémophiles semblent cependant donner des résultats satisfaisants, tant de point de vue de la diminution des phénomènes douloureux que de l'amélioration de la mobilité de la cheville (27). Cependant, il semble qu'une telle intervention ne puisse être envisagée que pour des patients ayant préservé une certaine mobilité de l'articulation tibio-tarsienne.

**L'ANALGÉSIE ET L'UTILISATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES**

Comme explicité ci-dessus, le recours aux antalgiques et anti-inflammatoires est recommandé lors de la survenue d'une hémarthrose aiguë. La symptomatologie douloureuse de l'arthropathie chronique est soulagée par les AINS. Les AINS COX-2 sélectifs qui n'entraînent pas de trouble de l'hémostase primaire sont particulièrement indiqués chez les patients hémophiles (28).

**SUIVI MÉDICAL MULTIDISCIPLINAIRE**

Il est souhaitable que tout patient présentant une hémophilie sévère soit suivi par un spécialiste de l'hémophilie à raison d'une à deux consultations par an. Pour les patients présentant un déficit modéré ou mineur, des visites de contrôle annuelles sont également indispensables. L'hémophilie est une maladie rare et complexe. De multiples compétences assurées conjointement sont nécessaires pour offrir une prise en charge globale et cohérente. Spécialistes de la coagulation, infirmières qualifiées, chirurgiens orthopédistes et kinésithérapeutes doivent travailler en étroite collaboration pour prendre en charge le patient hémophile et ses complications orthopédiques. Pour cette raison, le suivi des patients doit idéalement être centralisé au sein de centres multidisciplinaires de l'hémophilie collaborant étroitement avec les hôpitaux de proximité et les médecins traitants. L'évaluation de l'état articulaire, son évolution, l'impact sur la qualité de vie font partie intégrante de la consultation d'hémophilie.

**Hémophile en salle d'urgence – gestes et traitement indiqués****CE QU'IL NE FAUT PAS FAIRE CHEZ UN PATIENT HÉMOPHILE ADMIS EN URGENCE**

Faire attendre un hémophile ou  
Attendre le résultat d'un examen morphologique ou biologique avant de traiter  
Sauf si suspicion d'anticorps anti-facteur  
Considérer que toute symptomatologie/signe clinique est la conséquence d'une hémorragie

En cas d'urgence vitale, ne pas attendre que le produit habituellement utilisé par le patient soit disponible

Les ponctions autres que veineuses périphériques sans correction du déficit par du facteur anti-hémophilique

Les voies veineuses centrales si possible

Les injections intramusculaires

La prise de température rectale

L'acide acétylsalicylique et dérivés OU les anti-inflammatoires non stéroïdiens (sauf les anti-COX-2)

La mobilisation brutale d'un membre

Les contentions circulaires complètes

**CE QU'IL FAUT FAIRE CHEZ UN PATIENT HÉMOPHILE ADMIS EN URGENCE**

Toujours prélever un dosage de facteur et une recherche d'anticorps anti facteur avant toute perfusion de facteur anti-hémophilique

En cas d'urgence vitale, injecter le produit équivalent disponible sur place

Pour une première injection privilégier un produit recombinant

Toujours substituer en cas de traumatisme important (crânien, vertébral, abdominal)  
MIEUX VAUT SUBSTITUER PAR EXCES (sauf les très jeunes enfants au début leur traitement par facteur VIII)

Corriger le déficit de la coagulation avant tout examen complémentaire (radio, écho, TDM)

Toujours substituer avant un geste invasif (suture simple, PL, ponction artérielle, endoscopie)

Toujours faire une compression des points de ponction (10 minutes + pansement compressif)

**Références**

- Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010 Jul;16 Suppl 5:181-8.
- Hermans C, DE MP, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011 May;17(3):383-92.
- Brown TM, Lee WC, Joshi AV, Pashos CL. Health-related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):911-7.
- Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal Complications of Hemophilia. *HSS J* 2009 Nov 17.
- Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009 Nov;15(6):1210-4.
- Schved JF. Physiopathologie et bases moléculaires. *hematologie* 2008 Jan 1;13-021-B-10, 2008.
- Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Jun;24(6):1015-22.
- Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006 Jul;12 Suppl 3:117-21.
- Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010 Sep;8(9):1895-902.
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007 Aug 9;357(6):535-44.
- Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol* 1993 Jul;30(3 Suppl 2):3-6.
- Silva M, Luck JV, Jr., Quon D, Young CR, Chin DM, Ebrahimzadeh E, et al. Inter- and intra-observer reliability of radiographic scores commonly used for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2008 May;14(3):504-12.
- Feldman BM, Funk S, Lundin B, Doria AS, Ljung R, Blanchette V. Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). *Haemophilia* 2008 Jul;14 Suppl 3:162-9.
- Hilliard P, Funk S, Zourikian N, Bergstrom BM, Bradley CS, McLimont M, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia* 2006 Sep;12(5):518-25.
- Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977 Apr;59(3):287-305.
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980 Jun;(149):153-9.
- Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V. The role of selective angiographic embolization of the musculo-skeletal system in haemophilia. *Haemophilia* 2009 Jul;15(4):864-8.
- Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2005 May;11(3):227-32.
- Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, Defalque A, Lambert C, Pothén D, et al. The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2008 Sep;14(5):989-98.
- Roosendaal G, Jansen NW, Schutgens R, Lafeber FP. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia* 2008 Nov;14 Suppl 6:4-10.
- Rodriguez-Merchan EC, Jimenez-Yuste V, Aznar JA, Hedner U, Knoke K, Lee CA, et al. Joint protection in haemophilia. *Haemophilia* 2011 Sep;17 Suppl 2:1-23.
- Lobet S, Detrembleur C, Lantin AC, Haenecour L, Hermans C. Functional impact of custom-made foot orthoses in patients with haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia* 2011 Dec 19.
- Rodriguez-Merchan EC. Radionuclide synovectomy (radiosynoviorthesis) in hemophilia: a very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost* 2003 Feb;29(1):97-100.
- Verma N, Valentino LA, Chawla A. Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia* 2007 Nov;13 Suppl 3:38-44.
- Silva M, Luck JV, Jr. Radial head excision and synovectomy in patients with hemophilia. *Surgical technique. J Bone Joint Surg Am* 2008 Oct;90 Suppl 2 Pt 2:254-61.
- Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, Mortazavi SM, Silva M, Mulder K, et al. Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. *Haemophilia* 2008 Jul;14 Suppl 3:170-6.
- Barg A, Elsner A, Hefti D, Hintermann B. Haemophilic arthropathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. *Haemophilia* 2010 Jul 1;16(4):647-55.
- Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia* 2006 Sep;12(5):514-7.