

## Urgences hémorragiques chez l'hémophile

J. GOUEMAND

### 1. Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle à transmission récessive liée au sexe résultant d'un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) (1). C'est une maladie rare touchant 1 individu sur 10 000 soit 1 individu masculin sur 5 000. Il y a donc en France environ 6 000 hémophiles. L'hémophilie A est beaucoup plus fréquente (80 % des cas) que l'hémophilie B (20 %). Il n'y a pas de différence établie dans l'expression clinique entre hémophilie A ou B bien que certains auteurs estiment que le risque hémorragique serait moindre dans l'hémophilie B. Le tableau clinique est en revanche totalement conditionné au taux de FVIII ou IX mesuré chez ces patients. Les taux de FVIII et IX chez les sujets normaux varient entre 50 et 150 %. Selon le taux de FVIII ou IX on distingue ainsi les hémophilies sévères (FVIII ou IX < 1 %), modérées (FVIII ou IX : 1 et 5 %) et mineures (FVIII ou IX : 6 et 40 %). Les formes sévères représentent environ la moitié des cas, les formes modérées 15 % et les formes mineures 35 %, ces proportions pouvant varier selon l'exhaustivité de la connaissance des formes mineures dont beaucoup peuvent longtemps passer inaperçues. La gravité de la maladie est en effet proportionnelle à l'importance du déficit (Tableau 1). Finalement donc l'hémophilie est une maladie de gravité variable même si son tableau clinique le plus fréquent reste celui d'une maladie hémorragique sévère.

Correspondance : Pôle d'Hématologie-Transfusion, Hôpital Cardiologique, CHRU de Lille, Bd du Pr Leclercq, 59000 Lille. Tél. : 03 20 44 48 45. Fax : 03 20 44 68 50. E-mail : j-goudemand@chru-lille.fr

**Tableau 1** – Classification des hémophilies

Taux de FVIII ou FIX (% de la normale)	Définition	Symptomatologie hémorragique
< 1 %	Sévère	Hémorragies spontanées en particulier musculaires et articulaires Saignements prolongés après contusions, traumas, chirurgies ou actes invasifs
1-5 %	Modérée	Hémorragies musculaires ou articulaires après traumas minimes Saignements prolongés après chirurgies, actes invasifs, extractions dentaires
6-40 %	Mineure	Peu ou pas d'hémorragies musculaires ou articulaires sauf traumas importants Saignements prolongés après chirurgies, actes invasifs, extractions dentaires.

## 2. Hémophilie : espérance de vie, causes de décès

Avant l'introduction des fractions coagulantes, l'espérance de vie des hémophiles n'atteignait pas 30 ans. Dès leur apparition dans le début des années 1960, l'espérance de vie s'est rapidement accrue compromise toutefois par l'infection par le virus VIH. Un travail récent mené au Royaume-Uni chez les hémophiles demeurés VIH négatif (plus de 6 000 patients suivis entre 1977 et 1999) retrouve pour les hémophiles sévères une médiane d'espérance de vie de 63 ans, réduite de 15 ans par rapport à celle de la population masculine normale (78 ans) et de 12 ans par rapport à celle des patients atteints d'hémophilie modérée et mineure (75 ans) (2). Il apparaît que chez l'hémophile sévère la réduction de l'espérance de vie est surtout liée au syndrome hémorragique alors qu'elle est surtout le fait des affections hépatiques associées chez les hémophiles modérés et mineurs (près de 80 % des hémophiles traités avant 1992 ont été infectés par le virus de l'hépatite C (3)). Chez l'hémophile sévère sans inhibiteur anti-FVIII, il n'y a pas de modification sensible du taux des décès entre 1977 et 1999 montrant que même de nos jours les manifestations hémorragiques demeurent graves chez ces patients. Chez l'hémophile avec inhibiteur, les progrès accomplis ces dernières années dans la prise en charge thérapeutique de cette complication ont en revanche significativement réduit le taux des décès (4).

## 3. Description clinique de l'hémophilie

### 3.1. Manifestations hémorragiques les plus fréquentes en cas d'hémophilie sévère

#### 3.1.1. Hémarthroses

Les saignements intra-articulaires (hémarthroses) sont observés dans 80 à 90 % des cas. Elles apparaissent chez l'enfant dès l'âge de l'apprentissage de la

marche et se répètent jusque l'âge adulte. Elles touchent de préférence les articulations peu protégées par les masses musculaires (genoux, chevilles, coudes), plus rarement les épaules, poignets, hanches, doigts. L'hémarthrose débute par une sensation de gêne et de limitation modérée de l'amplitude fonctionnelle. En l'absence de traitement le tableau se complète en quelques heures par une **douleur vive voire intolérable, un gonflement de l'articulation, une chaleur cutanée et une impotence fonctionnelle plus ou moins totale.** À l'examen l'articulation est tuméfiée, liquidienne ; sa mobilisation est réduite avec attitude antalgique en flessum (genou, hanche, coude). Sous l'effet du traitement l'amélioration des signes est rapide mais l'hémarthrose peut facilement récidiver *in situ*. Si plusieurs hémarthroses surviennent consécutivement au sein de la même articulation la récupération devient de moins en moins complète entre deux épisodes. Le risque est alors grand que des modifications articulaires irréversibles apparaissent peu à peu (synovite chronique, destruction du cartilage) créant au stade ultime l'arthropathie hémophilique (5). Les dépôts répétés d'hémosidérine sur la membrane synoviale induisent une prolifération cellulaire et des phénomènes de néo-vascularisation qui expliquent les saignements de plus en plus répétés. Il apparaît ensuite une érosion de l'os sous chondral et des remaniements importants des extrémités osseuses (démérialisation épiphysaire, pincement de l'interligne, irrégularité des surfaces). Le handicap fonctionnel est alors important. Toute la stratégie thérapeutique de l'hémophilie élaborée depuis ces 20 dernières années consiste à prévenir l'apparition de l'arthropathie hémophilique par un traitement rapide de toutes les hémarthroses apparaissant dès le plus jeune âge voire à prévenir leur apparition en mettant en place un traitement préventif par injection régulière de 1 à 3 fois par semaine de FVIII ou de FIX. Ces traitements prophylactiques sont maintenus de l'enfance à l'adolescence et parfois continués chez l'adulte.

En cas d'hémarthrose **constituée, la ponction n'est généralement pas faite en première intention sauf en cas de non réponse au traitement substitutif, de douleur non contrôlée par les antalgiques et d'un risque d'atteinte cutanée ou neurovasculaire.** Dans le cas des hémarthroses de hanche la pression intra-articulaire peut augmenter le risque de nécrose de la tête fémorale même si cette complication apparaît assez rare (6).

### 3.1.2. Hématomes

Les hématomes superficiels sont localisés aux espaces cellulaires sous-cutanés en particulier des parois thoracique, abdominale, lombaire. La simple pression ou contact un peu appuyé provoque l'apparition de ces hématomes. Chez l'enfant, ceci ne doit pas être confondu avec les manifestations de maltraitance. Les hématomes profonds sont en général musculaires faisant suite ou non à un traumatisme reconnu entraînant douleurs et œdème. Les muscles fléchisseurs (quadriceps, psoas...) sont plus souvent concernés que les muscles extenseurs. Très volumineux, ils sont associés à une anémie aiguë, un œdème qui pour certaines localisations des membres peut entraîner des compressions vasculaires ou

neurologiques avec douleurs et paresthésies en cas de lésion du plexus brachial (creux axillaire), du nerf médian ou cubital (loge antérieure de l'avant bras), du nerf sciatique (hématomes de la fesse ou du creux poplité). Certains de ces hématomes peuvent faire suite à des ponctions veineuses ou artérielles inappropriées. En cas de pâleur et de refroidissement des extrémités, un geste de fasciotomie peut se révéler nécessaire sous couvert d'une substitution intensive.

**L'hématome du psoas** est une manifestation classique. Il survient après un traumatisme minime et se traduit par des douleurs abdominales, un flessum de la hanche, des cruralgies par atteinte du nerf fémoral. Si l'hématome est à droite il peut ainsi simuler une crise appendiculaire. Par ailleurs, il peut parfois être difficile de distinguer devant une douleur de l'aîne, une hémarthrose de la hanche et un hématome du psoas. La rotation de la hanche est possible et non douloureuse en cas d'hématome de psoas. En cas de doute, l'échographie permet en général de faire la différence (7). Traités insuffisamment, ces hématomes peuvent se compliquer secondairement de pseudo tumeurs hémophiliques, masse fibreuse adhérant aux structures osseuses environnantes dont le traitement est particulièrement complexe (8). Exceptionnellement, ces pseudo tumeurs peuvent se rompre créant une hémorragie massive.

Des traumatismes abdominaux parfois discrets sont susceptibles de créer des atteintes viscérales de la rate, du foie, des reins, du pancréas, de la paroi intestinale ; il peut se constituer une hémorragie sous capsulaire évoluant ensuite vers une hémorragie intrapéritonéale plus importante. Le traitement substitutif précoce et intensif permet en général d'éviter la chirurgie (9). **L'existence d'une douleur abdominale chez l'hémophile est toujours suspecte même en l'absence de traumatisme abdominal clairement identifié** (10). L'échographie et le scanner permettent d'établir le diagnostic. On se méfiera aussi des tableaux occlusifs ou sub-occlusifs qui peuvent être le fait d'hématomes intramuraux de la paroi de l'intestin grêle et cèdent uniquement après la mise en place du traitement substitutif.

Les hématomes de la bouche, de la langue, du plancher buccal, péri laryngés ou rétro pharyngés peuvent rapidement créer des troubles de la déglutition et une obstruction des voies respiratoire (11). Très compressifs, ils peuvent nécessiter une corticothérapie (type 1 mg/kg/j) en sus du traitement substitutif. Ces hématomes peuvent faire suite à des extractions dentaires traumatiques ou des manœuvres d'intubation insuffisamment couvertes.

### 3.1.3. Hémorragies des cavités naturelles

**Les hématuries** sont fréquentes chez l'hémophile, spontanées et récidivantes, parfois associées à des **coliques néphrétiques** par migration d'un caillot dans les voies urinaires. Les causes habituelles (infection urinaire, lithiase rénale, polypose vésicale ou lésion de l'arbre urinaire) sont systématiquement recherchées mais souvent aucune cause particulière n'est retrouvée et les hématuries disparaissent parfois spontanément en quelques jours.

**Les hémorragies buccales** sont communes chez le jeune enfant et constituent très fréquemment un des premiers motifs de traitement : hémorragies du frein de la langue ou de la lèvre supérieure, plaie de muqueuse, morsure de langue.

**Les hémorragies digestives** hautes responsables d'hématémèse ou de melæna sont de 5 à 10 fois plus fréquente chez les patients hémophiles comparés à une population non hémophile non exposée aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (12). Le risque augmente en cas de prise d'AINS (même pour une période < 1 mois), souvent utilisés en cas d'arthropathie. Le risque augmente également en fonction de l'âge, en cas de décompensation hépatique et de façon non significative selon la sérologie à *Helicobacter pylori* (12). Les causes les plus fréquentes d'hémorragies sont les ulcères duodénaux, gastrite, varices œsophagiennes. Un syndrome de Mallory-Weiss est également souvent retrouvé (13). Il peut aussi exister des hémorragies digestives plus basses entraînant un melæna massif. Ces saignements peuvent être liés à des formations télangiectasiques ou des ruptures de malformations artério-veineuses. Ce type de manifestations est toutefois beaucoup plus fréquent dans la Maladie de Willebrand, en particulier de type 2 (14).

### 3.1.4. **Hémorragies du système nerveux central**

Le risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) est 20 à 50 fois plus élevé chez le patient hémophile par rapport à la population normale (15). Dans l'analyse des causes de décès faite au Royaume-Uni le risque de décès par HIC est multiplié par 39 chez l'hémophile sévère et par 9 chez l'hémophile modéré ou mineur. Si l'on restreint l'analyse de la population aux enfants de moins de 5 ans ce risque est multiplié par plus de 1 500 (2). La mortalité par HIC a décliné progressivement de 70 % avant les années 1960 jusque 20-30 % dans les années 1970-1980 mais elle demeure à ce taux (environ 20 %) dans les études les plus récentes (15). En outre les survivants présentent un risque majeur de séquelles puisque celles-ci sont observées dans près de 75 % des cas (16). Les HIC constituent donc l'accident hémorragique le plus grave de l'hémophilie.

La fréquence des HIC néonatales a été longtemps sous-estimée sans doute du fait de la mauvaise prise en compte des nombres de décès et de l'absence de diagnostic d'hémophilie posé dans ces circonstances. D'après les études les plus récentes, on peut estimer que 3 à 4 % des nouveaux-nés hémophiles développent une HIC en période néonatale (15). Le risque hémorragique (HIC et/ou cephal hématome) est majoré par les manœuvres instrumentales d'extraction (forceps, ventouse) à éviter chez les femmes dont les antécédents d'hémophilie sont connus. La difficulté est que ces antécédents sont inconnus à la naissance dans près de la moitié des cas soit parce que le nouveau-né est authentiquement le premier hémophile de la famille soit par méconnaissance des antécédents familiaux (15, 16). En dehors de la période néonatale, les HIC peuvent survenir à tout âge. Dans une étude rétrospective française portant sur la période 1991-2001 (106 patients, 123 épisodes d'HIC) plus de la moitié des patients sont des sujets de plus de 50 ans (Tableau 2) (17). Il faut souligner que dans cette série,

**Tableau 2** – Caractéristiques des hémorragies intracrâniennes chez l'hémophile en France (17)

Âge	Nombre (%)	Traumatisme céphalique
0-1 mois	10 (8 %)	70 % *
1 mois ≤ 2 ans	22 (18 %)	64 %
2 ≤ 15 ans	26 (21 %)	81 %
15 ≤ 50 ans	45 (37 %)	53 %
> 50 ans	20 (16 %)	30 %
Total des patients	123 (100 %)	

\* possible traumatisme observé dans 7 cas sur 10 : forceps : 4, ventouse : 2, manœuvre de reversion : 1

le tiers des patients ne sont pas atteints de formes sévères mais de formes modérées ou mineures. Si la notion d'un traumatisme céphalique est retrouvée dans la grande majorité des cas chez l'enfant, près de 70 % des cas d'HIC survenant chez l'adulte de > 50 ans sont spontanés. Chez l'adulte il existe un facteur de risque retrouvé dans la moitié des cas : un épisode antérieur d'HIC (25 %), une thrombopénie < 100 000/mm<sup>3</sup> (13 %), une hypertension (12 %), une épilepsie (9 %), un traitement concomitant par antiprotéases ou AINS (5 %), une malformation vasculaire (3 %). Les hémorragies sont le plus souvent intraparenchymateuses ou sous durales, plus rarement sous arachnoïdiennes ou épidurales (15,17). De façon non exceptionnelle, il peut y avoir plusieurs sites hémorragiques.

Chez le jeune enfant, les signes d'appel les plus fréquents sont l'apathie, les troubles du comportement, les vomissements, le coma, la pâleur. Ces signes apparaissent entre 1 et 6 jours après la naissance en cas d'hémophilie sévère (15). La symptomatologie se complète par des troubles moteurs, des troubles neuro-végétatifs, l'augmentation du périmètre crânien, des convulsions. Au delà de l'âge de 2 ans, les signes d'appel les plus fréquents sont les céphalées, le coma, les vomissements complétés par les troubles moteurs et neurovégétatifs, les convulsions, l'aphasie. Dans la série française, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est supérieur à 24 heures dans environ 30 % des cas, conduisant à des retards de prise en charge thérapeutique (17). L'HIC est identifiée au scanner dans la très grande majorité des cas, plus rarement l'IRM ; chez le nouveau-né ces explorations sont souvent précédées par une échographie transfontanellaire, mais celle-ci ne permet pas d'identifier tous les cas d'HIC. Dans une étude réalisée aux USA entre 1994 et 2005, un scanner de contrôle a été systématiquement réalisé chez tout enfant hémophile hospitalisé pour traumatisme céphalique (période néonatale exclue). Ceci a concerné 97 enfants d'un

âge médian de 3,5 ans et 374 visites. Les traumatismes céphaliques les plus souvent rapportés étaient les chocs contre objet (33 %), les chutes de la hauteur (25 %), les chutes à partir de plans surélevés (24 %). Neuf cas d'HIC (dont 7 hématomes sous duraux) ont été identifiés chez 7 enfants dont 5 n'avaient aucune manifestation clinique évocatrice lorsqu'ils avaient été examinés soit 1 à 10 heures suivant le traumatisme. Les 4 autres enfants avec symptomatologie clinique évocatrice avaient été examinés plus tardivement (17 à 60 heures suivant le traumatisme) (18). Si l'on analyse l'évolution de ces épisodes d'HIC, 58 % des patients étudiés dans la série française ont totalement récupéré (en général en 1 mois), 20 % présentent des séquelles persistantes (séquelles motrices, psychologiques, épileptiques), 22 % des patients sont décédés. Les facteurs de mauvais pronostic sont une thrombopénie, une infection hépatite C, la localisation de l'HIC (intraparenchymateuse et intraventriculaire) (17). Le retard de la mise en place du traitement substitutif d'au moins 24 heures après le début des premiers symptômes a certainement participé à la sévérité de l'évolution. En cas d'hémorragie néonatale, les conséquences peuvent être plus lointaines et ne se traduire qu'au moment de la vie scolaire par des difficultés motrices, visuelles ou d'apprentissage (19).

Les hématomes périmédullaires peuvent entraîner un phénomène de compression médullaire irréversible. Le traitement substitutif intensif et prolonger peut permettre d'éviter la chirurgie (laminectomie) (20).

### 3.2. Manifestations hémorragiques observées dans l'hémophilie modérée et mineure

Les hémophilies modérées et mineures se caractérisent par une moindre fréquence des manifestations hémorragiques à type d'hémarthroses et d'hématomes proportionnée à l'importance du déficit. Dans une étude menée en Hollande en 2001 sur plus de 1 000 hémophiles âgés de 6 à 64 ans, la médiane annuelle du nombre d'hémarthroses est de 3 (de 0 à 15) chez les hémophiles sévères, 0 (de 0 à 6) chez les hémophiles modérés et 0 (aucune hémarthrose) chez les hémophiles mineurs. (21). La proportion de malades n'ayant déclaré aucun saignement durant l'année est de 8 % chez les hémophiles sévères, 27 % chez les hémophiles modérés et 61 % chez les hémophiles mineurs. Il peut toutefois exister de grandes variétés de situation chez ces patients. Le risque d'hémorragies posttraumatiques demeure toutefois bien réel chez ces malades. Lorsque le contexte familial n'est pas connu, ce sont les hémorragies postopératoires qui peuvent constituer la circonstance diagnostique (risque majeur en cas de certaines interventions type amygdalectomie). Par ailleurs comme mentionné précédemment, le risque d'hémorragie intracrânienne, s'il n'atteint pas celui des hémophiles sévères, reste néanmoins augmenté par rapport à la population non hémophile (2).

Finalement les circonstances d'hémorragies aiguës les plus fréquentes pouvant justifier l'admission des patients hémophiles dans les services d'urgence sont résumées dans les **tableaux 3 et 4**.



**Tableau 3** – Principes du traitement substitutif (FVIII/FIX) ou par fractions activées en cas de manifestations hémorragiques aiguës susceptibles de compromettre le pronostic vital chez l'hémophile

	FVIII	FIX	Fractions activées
<p><b>Hémorragies du système nerveux central</b> Hémorragies intracrâniennes Hématomes médullaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 60-100 U/kg toutes les 8 heures</li> <li>– atteindre 100 % FVIII</li> <li>– maintenir &gt; 80 % 1<sup>e</sup> semaine, &gt; 50 % 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> semaine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 70-110 U/kg toutes les 12 heures</li> <li>– atteindre 100 % FIX</li> <li>– maintenir &gt; 80 % 1<sup>e</sup> semaine, &gt; 50 % 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> semaine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FEIBA : 80-100 U/kg toutes les 8-12 heures sans dépasser 240 U/kg/24 h</li> <li>ou</li> <li>– Novoseven : 90-120 mcg/kg toutes les 2 heures</li> <li>– Réévaluer au moins toutes les 4 heures le 1<sup>er</sup> jour</li> </ul>
<p><b>Hémorragies digestives</b> Hématémèses ou mélèna par ulcère gastrique ou duodénal ou rupture de varices œsophagiennes Mélèna ou rectorragies par télangiectasies, polypes</p> <p><b>Hématomes intra ou rétro péritonéaux</b> Traumatismes abdominaux entraînant rupture splénique, contusion rénale ou hépatique Hématomes de la paroi de l'intestin entraînant un tableau subocclusif Ruptures appendiculaires Ruptures spontanées de pseudo tumeurs</p> <p><b>Hématomes compressifs</b> Conduisant à l'obstruction des voies aériennes Hématomes rétro pharyngés Hématome du plancher buccal Hématome de la langue Conduisant à une compression vasculo nerveuse : syndrome de loge Hématomes de l'avant bras, du poignet, de la main, du mollet</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 50-60 U/kg toutes les 8 heures</li> <li>– maintenir &gt; 80 % FVIII les 2-3 premiers jours, &gt; 50 % ensuite jusqu'à arrêt du saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 60-70 U/kg toutes les 12 heures</li> <li>– maintenir &gt; 80 % FIX les 2-3 premiers jours, &gt; 50 % ensuite jusqu'à arrêt du saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– FEIBA : 80 U/kg toutes les 8-12 heures sans dépasser 240 U/kg/24 h</li> <li>ou</li> <li>– Novoseven : 90-120 mcg/kg toutes les 2 heures</li> <li>– Réévaluer au moins toutes les 12 heures le 1<sup>er</sup> jour</li> </ul>

**Tableau 4** – Prise en charge thérapeutique initiale d’une hémarthrose ou d’un hématome chez le patient hémophile

	FVIII	FIX	Fractions activées
Hémarthroses ou hématomes de moyenne importance	20-30 U/kg à renouveler éventuellement 8 heures plus tard selon évolution	20-40 U/kg à renouveler éventuellement 12 heures plus tard selon évolution	Feiba 70-80 U/kg à renouveler éventuellement 12 heures plus tard selon évolution ou Novoseven – soit 270 mcg/kg 1 injection – soit 90 mcg/kg : 3 injections espacées de 2 heures
Hémarthroses sévères ou hématomes volumineux	30-50 U/kg à renouveler toutes les 8 heures jusqu’à disparition de la douleur	40-60 U/kg à renouveler toutes les 12 heures jusqu’à disparition de la douleur	Feiba 70-80 U/kg à renouveler toutes les 12 heures jusqu’à disparition de la douleur ou Novoseven 90 mcg/kg à renouveler toutes les 2-3 heures jusqu’à disparition de la douleur
Pour toute hémarthrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pas de ponction systématique sauf si hémarthrose très douloureuse et très volumineuse non rapidement améliorée par le traitement substitutif : dans ce cas la ponction doit être faite juste après injection de FVIII ou IX ou fractions activées</li> <li>– Immobilisation par attelle postérieure (jamais de plâtre circulaire) et mise en décharge obligatoire pour hémarthrose de hanche</li> <li>– Traitement antalgique</li> </ul>		

## 4. Autres affections hémorragiques constitutionnelles

### 4.1. La maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est souvent confondue avec l’hémophilie A. La maladie de Willebrand est liée à un **déficit en Facteur Willebrand** (VWF), molécule hautement polymérisée qui, outre son rôle essentiel dans l’hémostase primaire, joue aussi le rôle de support du FVIII. Sans VWF le FVIII disparaît très vite de la circulation. Une diminution du VWF entraîne donc secondairement une diminution du FVIII. Le VWF est dosé par son antigène (VWF:Ag) et son activité biologique (activité cofacteur de la ristocétine ou VWF:RCo). La maladie de Willebrand est très **hétérogène** dans sa présentation (**Tableau 5**). Elle se caractérise surtout par des manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses. Il existe des déficits complets de synthèse (Maladie de Willebrand de type 3) très rares (< 5 cas par million) qui vont se traduire par une symptomatologie hémorragique sévère liée au déficit profond portant à la fois sur le VWF et le FVIII (22). Le défaut de synthèse n’est habituellement que partiel (Maladie de Willebrand de type 1) avec des taux n’entraînant qu’une symptomatologie hémorragique discrète. Ces formes sont les

Tableau 5 – Classification de la maladie de Willebrand

VWF:RCo	Sévérité	Fréquence	Symptomatologie hémorragique
< 10 %	Formes sévères (type 3, certains types 1, certains type 2)	Très rare Type 3 : < 5/million	Hémorragies cutanéo-muqueuses sévères (épistaxis, gingivorragies, échy-moses, ménorragies, hémorragies digestives) Hémorragies du postpartum et postchirurgicales Hématomes, hémarthroses, risque d'hémorragie intracrânienne
10-30 %	Formes intermédiaires (type 1, type 2)	Rare 40-100/million	Hémorragies cutanéo-muqueuses apparentes (épistaxis, gingivorragies, échy-moses, ménorragies, hémorragies digestives) Hémorragies du postpartum et postchirurgicales
40-50 %	Formes modérées (Type 1, certains types 2)	Très fréquente 1 %	Hémorragies cutanéo-muqueuses discrètes (épistaxis, gingivorragies, échy-moses, ménorragies) Renforcement du risque hémorragique postchirurgical

plus fréquentes (23, 24). Il existe aussi des anomalies de structure (Maladie de Willebrand de type 2). On distingue les types 2A (diminution de l'affinité aux plaquettes et anomalies de multimérisation), les types 2B (hyperaffinité aux plaquettes), les types 2M (diminution de l'affinité aux plaquettes sans anomalies de multimérisation), les types 2N (diminution de l'affinité du VWF au FVIII) (24). Certains types 2 (2A en particulier) peuvent avoir un risque hémorragique sévère.

#### 4.2. Autres déficits rares des facteurs de coagulation

Il existe également des déficits sévères (< 10 %) en d'autres facteurs de la coagulation (Facteurs II, V, VII, X, XI, XIII ou afibrinogénémie) susceptibles d'induire des manifestations hémorragiques graves (dont en particulier hémorragies intracrâniennes). Ces déficits sévères sont extrêmement rares (1 cas par million ou par 500 000). Ils relèvent d'un traitement par le concentré correspondant s'il existe (concentrés de FVII, XI, XIII, I, PPSB en cas de déficit en FX) ou à défaut de plasma frais congelé (PFC).

## 5. L'hémophilie acquise

L'hémophilie acquise est définie par le développement d'un auto anticorps anti-FVIII chez une personne jusque-là indemne de toute coagulopathie. Ces sujets

ont alors un déficit plus ou moins complet en FVIII associé à la présence d'un inhibiteur anti-FVIII dont le titre peut être très élevé. Il s'y associe des manifestations hémorragiques profuses dominées par des hématomes sous-cutanés extensifs et confluents souvent spectaculaires. Il peut exister aussi des hématomes intramusculaires ou rétropéritonéaux, des hématuries, des hémorragies digestives et un risque d'hémorragie intracrânienne. En revanche, il n'y a quasiment jamais d'hémarthroses contrairement à l'hémophilie constitutionnelle. Le traitement de ces malades est difficile. À la phase aiguë des manifestations hémorragiques, ils sont à traiter comme un hémophile avec inhibiteur par fractions activées en débutant rapidement un traitement immunosuppresseur basé en général en première intention sur la corticothérapie. Néanmoins le taux de décès lié aux complications hémorragiques reste élevé (8 %) (25, 26). L'hémophilie acquise est rare (environ 1,5 par million) mais plus fréquente chez le sujet âgé (15 cas par million) que chez l'enfant (0,05 cas par million) (25). Dans la moitié des cas, on retrouve un facteur de risque associé (connectivite, cancer, grossesse dans l'année précédente). Le retard au diagnostic constitue le principal facteur de risque dans cette pathologie qui doit être systématiquement évoqué chez le sujet âgé présentant des manifestations hémorragiques inhabituelles (dosage de FVIII et recherche d'anticorps anti-FVIII).

## 6. Prise en charge au long cours des hémophiles en France

Les patients atteints d'hémophilie sont suivis en France par des structures identifiées en 1997 par une circulaire de la DGS sous l'appellation de Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH). Il en existe un par région, localisé en général dans les CHU. Le plan Maladies Rares élaboré depuis 2004 a aussi identifié des centres nationaux de référence pour l'hémophilie et la maladie de Willebrand ainsi que des centres de compétence qui regroupent la plupart des CRTH préexistants. Ces centres sont chargés de la prise en charge thérapeutique au long cours de ces patients, de l'information et de l'aide aux autres structures de soins, de l'enseignement de l'information et conseil aux patients et leurs familles. En général, les hémophiles sévères et modérés y sont suivis très régulièrement. Le suivi des hémophiles mineurs est plus épisodique car le retentissement de l'hémophilie sur leur vie quotidienne est moindre. Par extension, ces centres suivent également les patients atteints d'autres coagulopathies sévères type maladie de Willebrand ou déficits rares. C'est lors des consultations régulières que sont discutés les options thérapeutiques type choix du type de concentrés en FVIII ou IX, traitements à la demande ou prophylaxie, tolérance immune s'il y a lieu et que sont dépistées les principales complications type anticoagulants circulants. Chaque hémophile est muni d'une carte élaborée sur le modèle des cartes maladies rares. Il existe aussi une carte maladie de Willebrand. Ces cartes sont en 2 volets comportant un livret résumant les caractéristiques essentielles de la maladie et un autre volet précisant le type et la sévérité de l'affection, les résultats du test à la desmopressine, le type de concentré habituellement reçu,

les coordonnées du centre suivant régulièrement le patient et un n° d'appel d'urgence. Les patients se traitant régulièrement à domicile sont munis également d'un carnet d'autotraitement dans lequel toutes les injections de produits antihémophiliques sont reportées ainsi que leurs circonstances d'utilisation. Il est régulièrement rappelé aux hémophiles qu'ils doivent toujours se munir de ces documents en particulier lors d'une hospitalisation en urgence. Inversement, il est aussi rappelé aux services d'urgence que ces documents doivent impérativement être rendus au patient à sa sortie.

## 7. Les principes de prise en charge des hémorragies aiguës

### 7.1. Traitement substitutif

Le principe du traitement substitutif est d'apporter à un patient qui manque d'un facteur de coagulation (FVIII, IX, VWF...) le facteur manquant sous forme de concentré. Les modalités se basent :

- sur le taux de récupération : taux du facteur qui va effectivement recirculer dans le plasma après injection ; en l'absence d'inhibiteur la récupération est d'environ 2 % /Unité injectée/kg pour le FVIII (ex : chez un hémophile A sévère le taux de FVIII va passer de 0 à 100 % après une injection de 50 U/kg), de 1 %/U/kg pour le FIX, de 2 %/U/kg pour le VWF ; la récupération guide donc la dose à injecter
- sur la demi-vie du produit injecté : après un pic d'activité (observé entre 15 et 30 min), l'activité décroît progressivement selon la demi-vie ; en l'absence d'inhibiteur celle-ci est d'environ 10-12 heures pour le FVIII, 15-20 heures pour le FIX, 12-14 heures pour le VWF ; la demi-vie guide la périodicité des injections qui est (selon la situation) de 1 injection toutes les 8 à 12 heures pour le FVIII, 1 injection toutes les 12 à 24 heures pour le FIX et le VWF.

Plusieurs variétés de concentrés en FVIII, en FIX, en fractions activées et VWF sont disponibles en France (**tableau 6**). Hormis les concentrés en VWF qui sont exclusivement d'origine plasmatique, les autres concentrés se répartissent en deux catégories : produits préparés par génie génétique dans des cellules de mammifères type CHO (cellules d'ovaire de hamster) ou BHK (cellules de rein de hamster) ou issus du fractionnement plasmatique. Quelle que soit leur origine, tous les produits disponibles en France sont parfaitement sécurisés. Globalement leur efficacité est identique. Le choix d'utiliser l'un plutôt que l'autre relève de choix faits sur le traitement à long terme prenant en compte plusieurs paramètres dont celui du risque d'inhibiteur. Ce choix fait partie d'une des premières décisions thérapeutiques prises avec le malade et doit, dans la mesure du possible, être respecté. Il est évidemment difficile à un établissement hospitalier accueillant peu souvent de malades hémophiles de disposer en urgence de la totalité des concentrés. Lorsque le pronostic vital est engagé, le concentré disponible dans l'établissement doit être utilisé. Plusieurs présentations permettent en général une adaptation des doses. Néanmoins si la quantité d'unités contenues dans le

**Tableau 6** – Concentrés en FVIII, en FIX, en VWF ou fractions activées disponibles en France

	Nom (Industriel)	Origine	Présentation
Concentrés en FVIII	Advate (Baxter)	Recombinant (CHO)	250 U en 5 ml 500 U en 5 ml 1000 U en 5 ml 1500 U en 5 ml
	Factane (LFB)	Plasmatique	250 U en 2,5 ml 500 U en 5 ml 1000 U en 10 ml
	Helixate Nexgen* (CSL Behring)	Recombinant (BHK)	250 U en 2,5 ml 500 U en 2,5 ml 1000 U en 2,5 ml
	Kogenate Bayer* (Bayer)	Recombinant (BHK)	250 U en 2,5 ml 500 U en 2,5 ml 1000 U en 2,5 ml 2000 U en 2,5 ml
	Octanate (Octapharma)	Plasmatique	250 U en 5 ml 500 U en 10 ml 1000 U en 10 ml
	Refacto (Wyeth)	Recombinant (CHO)	250 U en 4 ml 500 U en 4 ml 1000 U en 4 ml 2000 U en 4 ml
Concentrés FIX	Benefix (Wyeth)	Recombinant (CHO)	500 U en 5 ml 1000 U en 5 ou 10 ml 2000 U en 5 ml
	Betafact (LFB)	Plasmatique	250 U en 5 ml 500 U en 10 ml 1000 U en 20 ml
	Octafix (Octapharma)	Plasmatique	500 U en 5 ml 1000 U en 10 ml
	Mononine (CSL Behring)	Plasmatique	500 U en 5 ml 1000 U en 10 ml
Concentrés en VWF	Wilfactin (LFB)	Plasmatique	1000 U en 10 ml
	Wilstart (LFB)	Plasmatique	1000 U en 10 ml + 500 U en 5 ml
Fractions activées	Feiba (baxter)	Plasmatique	500 U en 20 ml 1000 U en 20 ml
	Novoseven (Novonordisk)	Recombinant (BHK)	1 mg en 1 ml 2 mg en 2 ml 5 mg en 5 ml

\* Les molécules de FVIII dans Kogenate Bayer et Helixate Nexgen sont strictement identiques.

flacon est supérieure à la dose calculée, il n'y a pas d'inconvénient à injecter la totalité du flacon (pas de risque de surdosage).

## 7.2. Le cas particulier de l'hémophile avec **inhibiteur**

Environ 20 à 30 % des hémophiles A sévères développent à la suite des traitements reçus un anticorps anti-FVIII susceptible de neutraliser l'activité biologique du FVIII injecté. Cette complication est précoce, survenant chez l'enfant au décours des premières expositions au FVIII. Le risque est environ 4 fois moindre en cas d'hémophilie modérée ou mineure et 5 fois moindre en cas d'hémophilie B (27). L'activité neutralisante est dosée en unités Bethesda (quantité d'inhibiteur capable de neutraliser 50 % de l'activité FVIII d'un plasma normal). Cet inhibiteur peut demeurer en permanence à un titre faible (< 5 UB) permettant parfois de continuer à utiliser les concentrés de FVIII ou IX en augmentant toutefois les doses injectées (inhibiteur « faible répondeur »). Lorsque l'inhibiteur dépasse 5 UB il n'est plus possible de continuer à utiliser les concentrés de FVIII ou IX pour traiter les manifestations hémorragiques car l'activité coagulante est rapidement neutralisée par l'anticorps. Si l'on interrompt l'exposition à l'antigène immunisant (FVIII ou IX) on constate une diminution du titre de l'inhibiteur qui peut même devenir indétectable. Toutefois la réexposition au FVIII et FIX est rapidement suivie d'une relance du titre de l'inhibiteur. Cette réponse dite anamnésitique caractérise l'inhibiteur « fort répondeur ». Ces patients alors sont à traiter par fractions dites « activées » car elles contiennent des formes activées des facteurs de la coagulation (VIIa dans Novoseven, VIIa, IXa, Xa dans le Feiba) et des phospholipides (Feiba) capables d'activer la coagulation par des mécanismes alternatifs. L'efficacité de ces fractions est en général satisfaisante mais leur effet peut néanmoins être variable et impose, essentiellement en cas d'hémorragie sévère d'évaluer périodiquement leur effet clinique (28). Les posologies sont basées sur des schémas type mais il peut être nécessaire d'augmenter les doses, varier le rythme voire passer d'un produit à l'autre (29). Ces ajustements thérapeutiques nécessitent impérativement l'avis d'un centre d'hémophilie. L'utilisation de Feiba (qui contient de faibles traces de FVIII:Ag) peut relancer la production d'un anticorps anti-FVIII contrairement au Novoseven. Ce risque est à prendre en compte si le patient a, au moment du traitement, un inhibiteur de titre faible. La complication potentielle de ces traitements est d'activer la coagulation de façon incontrôlée voire de provoquer des thromboses veineuses ou artérielles (30). Une surveillance clinique et biologique attentive est de mise lors de l'utilisation de ces concentrés.

On peut tenter chez ces patients de faire disparaître à long terme la présence de l'inhibiteur par des procédés type induction de tolérance immune (ITI) basés sur l'injection régulière (généralement quotidienne) de fortes doses FVIII ou de FIX destinées à moduler la réponse immunitaire et à éradiquer l'anticorps. Ces traitements sont contraignants, surtout chez le jeune enfant chez lequel des dispositifs type Port A Cath sont souvent nécessaires. Les succès des protocoles d'induction de tolérance immune dépendent de nombreux facteurs dont le titre

de l'inhibiteur anti-FVIII ou IX au moment du début de l'induction. Les chances de succès sont d'autant plus élevées que le titre initial est faible (< 5UB). Pour cette raison chez un patient hémophile considéré comme « fort répondeur » il faut toujours éviter au maximum de relancer la production d'un anticorps anti-FVIII ou IX par un traitement intempestif par concentrés de FVIII ou IX qui pourrait retarder de plusieurs mois la mise en place d'une ITI.

### 7.3. Utilisation des concentrés en Facteur Willebrand

Le concentré de VWF disponible en France (Wilfactin) ne contient pratiquement que du VWF (dosé en VWF:RCo) et très peu de FVIII (moins de 10 U pour 100 U de VWF:RCo). Après injection de Wilfactin le taux de FVIII du patient n'est pas immédiatement corrigé (contrairement au taux de VWF:RCo) mais ne s'élève qu'après un délai de 6 à 12 heures délai nécessaire pour que le VWF injecté stabilise l'activité FVIII endogène (31). Ce délai est trop long s'il faut traiter en urgence un malade atteint d'une forme sévère de maladie de Willebrand (type 3 par exemple) pour une manifestation hémorragique liée clairement à l'hypo-coagulabilité induite par le déficit en FVIII (hémarthroses, hématomes, hémorragies intracrâniennes). Chez ces malades et dans cette situation la première injection de Wilfactin (50-60 U/kg) doit être immédiatement suivie d'une injection complémentaire de FVIII (20-30 U/kg) pour corriger rapidement à la fois le déficit en VWF mais aussi en FVIII. Ultérieurement il n'est plus utile ensuite de répéter cet apport complémentaire de FVIII exogène puisque le patient va corriger spontanément sa concentration en FVIII sous l'effet de la correction du déficit en VWF. N'importe lequel des concentrés de FVIII disponibles peut être utilisé en association avec Wilfactin. Le produit Wilstart qui associe dans la même boîte un flacon de 1 000 U de Wilfactin et 1 flacon de 500 U de FVIII peut également être utilisé pour cette première injection et le traitement ensuite poursuivi par le Wilfactin seul.

### 7.4. Les alternatives au traitement substitutif

Les patients atteints d'hémophilie A mineure ou de certaines formes de maladie de Willebrand (types 1 ou 2 sauf 2B) peuvent être traités par la desmopressine qui induit un relargage du FVIII et du VWF hors de ses sites de stockage permettant d'élever transitoirement la concentration du FVIII ou du VWF (32). Au delà de 4 à 5 injections (espacées en général de 12 heures) l'effet s'épuise lorsque tous les stocks ont été libérés. La desmopressine ne peut donc être utilisée que pour des accidents hémorragiques a priori modérés pour lesquels la durée du risque hémorragique est brève (2 à 3 jours). L'effet de la desmopressine doit avoir été au préalable testé chez le patient (les résultats essentiels sont reportés sur la carte d'hémophile ou de maladie de Willebrand) car il peut exister des variations individuelles de la réponse. Si le test n'a pas été réalisé, il vaut mieux ne pas recourir à cette thérapeutique pour un accident hémorragique sévère traité en urgence. Si le malade est considéré bon répondeur la desmopressine peut néanmoins permettre d'éviter aux patients hémophiles mineurs d'être trai-

tés par FVIII et de développer secondairement un inhibiteur anti-FVIII (risque très faible mais néanmoins observé au décours des traitements intensifs).

## 8. L'hémophile aux urgences en pratique

La plupart des patients atteints d'hémophilie sévère et modérée connaissent en général très bien leur pathologie ce qui peut surprendre et dérouter le personnel de santé qui les prend en charge. La plupart des manifestations hémorragiques les plus courantes sont traitées à domicile et leur venue dans un service d'urgence est souvent motivée par un problème dépassant ce cadre. Les patients atteints d'hémophilie mineure ou d'autres coagulopathies sont généralement moins bien informés.

À l'arrivée d'un patient se déclarant hémophile :

1) Consulter les documents dont il est muni (carte, carnet) pour confirmer le diagnostic, connaître le type A ou B, la sévérité, le type de concentré habituellement utilisé, vérifier s'il existe ou non un anticoagulant circulant ; en cas de doute appeler le correspondant régional.

2) Prélever (uniquement par voie veineuse en comprimant ensuite le point d'injection) les bilans biologiques requis par la situation dont le bilan de coagulation (comportant FVIII ou IX ou VWF et anticorps anti-FVIII ou IX) s'il apparaît le moindre doute quant au diagnostic ou au suivi régulier. Bien évidemment les résultats de ces examens ne seront pas attendus avant de débiter s'il y a lieu le traitement substitutif. Ils serviront ultérieurement à réajuster le traitement si cela était nécessaire.

3) Évaluer le risque hémorragique en distinguant :

– les situations de grande urgence : traumatisme crânien suspecté ou avéré, les hématomes de localisation dangereuse (plancher de la bouche, cou, œil, creux axillaire, creux poplité, pli de l'aîne, face antérieure de l'avant bras, face latéro externe de la jambe, mollet, fesse, paume de la main, psoas et traumatismes abdominaux), les hémorragies digestives et tableaux douloureux intestinaux,

– les situations d'urgence : hématomes d'autres localisations, hémarthroses, plaies de la bouche,

– les situations ne nécessitant pas forcément de traitement immédiat : epistaxis modérés, hématurie récente et de faible abondance, plaies cutanées superficielles, hématomes sous cutanés superficiels, chute de dents de lait.

4) Si le diagnostic d'hémophilie n'est pas connu, l'évoquer systématiquement devant :

– toute hémorragie intracrânienne de l'enfant en particulier en période néonatale, même s'il n'y a aucun antécédent familial. Par extension on peut aussi doser le taux des facteurs du complexe prothrombinique (FVII en particulier) et le FXIII (dont le déficit n'allonge pas le TCA). Dans ces circonstances il est impératif de

savoir si l'enfant a déjà reçu des produits sanguins (type PFC) avant son admission ce qui peut complètement fausser l'interprétation des bilans. Il ne faut pas hésiter à refaire ces dosages quelques heures plus tard en cas de déficits apparemment modérés,

- un hématome ou une hémarthrose d'importance inhabituelle pour un traumatisme minime, une hémorragie cutanée ou muqueuse qui ne tarit pas (frein de la langue, morsure de langue, plaie de la lèvre), épistaxis d'importance inhabituelle,
- des hématomes profus chez un sujet âgé (hémophilie acquise).

5) Débuter le traitement substitutif en recourant, dans la mesure du possible, au type de concentré habituellement utilisé pour le traitement à domicile en utilisant les schémas thérapeutiques adaptés à la situation (**Tableaux 3 et 4**). On peut prévoir un contrôle régulier (toutes les 8 à 12 heures) du taux des FVIII ou IX dits résiduels sur un prélèvement toujours effectué juste avant l'injection suivante c'est-à-dire au taux le plus bas pour maintenir ce taux minimum dans les fourchettes thérapeutiques fixées. En cas de traitement par fractions activées, la surveillance des taux de FVIII ou IX est inutile et les bilans se bornent à la surveillance de signes d'activation de la coagulation.

6) Ce n'est que lorsque le traitement est mis en place que les gestes invasifs éventuellement nécessaires (ponctions artérielles, intubation, endoscopie...) peuvent être réalisés et que le bilan d'imagerie (échographie, scanner, IRM...) peut être entrepris. Tout traumatisme céphalique chez l'hémophile, en particulier chez l'enfant, nécessite un scanner systématique, même s'il n'existe pas de signes d'appel.

7) S'il existe des antécédents d'inhibiteur, le prélèvement pour titrage de l'inhibiteur avant début du traitement est indispensable même si les résultats n'en seront pas immédiatement connus. Le contact avec le centre de traitement de l'hémophilie référent est impératif pour connaître les antécédents précis du patient (titrage le plus récent, statut établi de faible ou fort répondeur, projets thérapeutiques etc.). Dans l'absolu, si au moment du traitement le titre d'anticorps anti-FVIII est supérieur à 5 UB, le patient peut être traité indifféremment par Novoseven ou Feiba. Si au moment du traitement, le titre d'anti-FVIII est inférieur à 5 UB et sans certitude sur le caractère faible ou fort répondeur du patient ou les projets éventuels d'ITI, il est préférable d'utiliser le Novoseven en première intention pour ne pas relancer la production de l'anticorps. Même si le titre d'anti-FVIII ou anti-FIX est très faible voire indétectable il faut éviter de re-exposer le patient à l'antigène immunisant (FVIII ou IX) et le traiter par fractions activées (sauf urgence vitale et indisponibilité des produits).

## Références bibliographiques

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003 ; 361 : 1801-9.
2. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with haemophilia A or B in the United Kingdom who are not infected with HIV. *Blood* 2007 ; 110 : 815-25.
3. Makris M, Garson JA, Ring CJ et al. Hepatitis C viral RNA in clotting factor concentrates and the development of hepatitis in recipients. *Blood* 1993 ; 81 : 1898-902.
4. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 1047-54.
5. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006 ; 12 Suppl 3 : 117-21.
6. Gilbert MS. Musculoskeletal manifestations of hemophilia. *Mt Sinai J Med* 1977 ; 44 : 339-58.
7. Heim M, Varon D, Strauss S, Martinowitz U. The management of a person with haemophilia who has a fixed flexed hip and intractable pain. *Haemophilia* 1998 ; 4 : 842-4.
8. Magallon M, Monteagudo J, Altisent C et al. Hemophilic pseudotumor: multicenter experience over a 25-year period. *Am J Hematol* 1994 ; 45 : 103-8.
9. Terry NE, Boswell WC. Nonooperative management of delayed splenic rupture in a patient with hemophilia B. *J Pediatr Surg* 2006 ; 41 : 1607-9.
10. Jones JJ, Kitchens CS. Spontaneous intra-abdominal hemorrhage in hemophilia. *Arch Intern Med* 1984 ; 144 : 297-300.
11. Bogdan CJ, Strauss M, Ratnoff OD. Airway obstruction in hemophilia (factor VIII deficiency): a 28-year institutional review. *Laryngoscope* 1994 ; 104 : 789-94.
12. Eyster EM, Asaad SM, Gold BD et al. Upper gastrointestinal bleeding in haemophilics: incidence and relation to use of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Haemophilia* 2007 ; 13 : 279-86.
13. Ladner E, Pechlaner C, Mayr A et al. Mallory-Weiss syndrome in a patient with hemophilia A and chronic liver disease. *Ital J Gastroenterol* 1995 ; 27 : 73-4.
14. Makris M. Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Res* 2006 ; 118 Suppl 1 : S13-7.
15. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *British Journal of Haematology* 2007 ; 140 : 378-84.
16. Klinge J, Auberger K, Auerswald G et al. Prevalence and outcome of intracranial haemorrhage in haemophiliacs – a survey of the paediatric group of the German Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 Suppl 3 : S162-5.
17. Stieltjes N, Calvez T, Demiguel V et al. Intracranial haemorrhages in French haemophilia patients (1991-2001): clinical presentation, management and prognosis factors for death. *Haemophilia* 2005 ; 11 : 452-8.
18. Witmer CM, Raffini LJ, Manno CS. Utility of computed tomography of the head following head trauma in boys with haemophilia. *Haemophilia* 2007 ; 13 : 560-6.
19. Bladen M, Khair K, Liesner R, Main E. Long-term consequences of intracranial haemorrhage in children with haemophilia. *Haemophilia* 2008.
20. Narawong D, Gibbons VP, McLaughlin JR, et al. Conservative management of spinal epidural hematoma in hemophilia. *Pediatr Neurol* 1988 ; 4 : 169-71.

21. Den Uijl I, Fischer K, JG VDB et al. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemophilia* 2008.
22. Weiss H, Ball A, Mannucci PM. Incidence of severe von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 127.
23. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the von Willebrand's disease. *Blood* 1987 ; 69 : 454-9.
24. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JCJ et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006 ; 4 : 2103-14.
25. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom : a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007 ; 109 : 1870-7.
26. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 1463-7.
27. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003 ; 9 : 418-35.
28. Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003 ; 9 : 464-520.
29. Teitel J, Berntorp E, Collins P et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007 ; 13 : 256-63.
30. Aledort LM. Comparative thrombotic event incidence after infusion of recombinant factor VIIa versus factor VIII inhibitor bypass activity. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 1700-8.
31. Goudemand J, Scharrer I, Berntorp E et al. Pharmacokinetic studies on Wilfactin, a von Willebrand factor concentrate with a low factor VIII content treated with three virus-inactivation/removal methods. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 2219-27.
32. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997 ; 90 : 2515-21.

