

Hémophilie

Introduction

- L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle à transmission récessive liée au sexe résultant d'un déficit en FVIII (hémophilie A) ou en FIX (hémophilie B)
- L'hémophilie B est environ cinq fois moins fréquente que l'hémophilie A
- La notion d'antécédents hémorragiques manque totalement dans le tiers des cas lors du diagnostic car l'hémophilie résulte souvent d'une néo-mutation (formes sporadiques)

Historique

Il y a près de 2000 ans, le Talmud babylonien stipulait que si deux frères étaient décédés de complications hémorragiques après circoncision, le troisième enfant devait en être dispensé. Cette observation généralement considérée comme se rapportant à l'hémophilie permet d'apprécier tout à la fois la gravité et l'ancienneté de la maladie. La première description date de 1793 mais c'est John Otto qui publie réellement en 1803 à Philadelphie la première revue détaillée de la maladie : An account of a haemorrhagic disposition existing in certain families. Le terme même d'hémophilie est introduit en 1823 par Schonlein et son mode de transmission liée au sexe est établi en 1813 par Hay. L'hémophilie est connue sous le nom de la « maladie des rois » car affectant à la fin du XIX^e siècle les familles royales d'Angleterre, de Prusse, de Russie et d'Espagne

On distingue deux types d'hémophilies : L'hémophilie A et l'hémophilie B. Les manifestations cliniques et les principes de prévention et de traitement de l'hémophilie sont identiques pour les deux types d'hémophilies

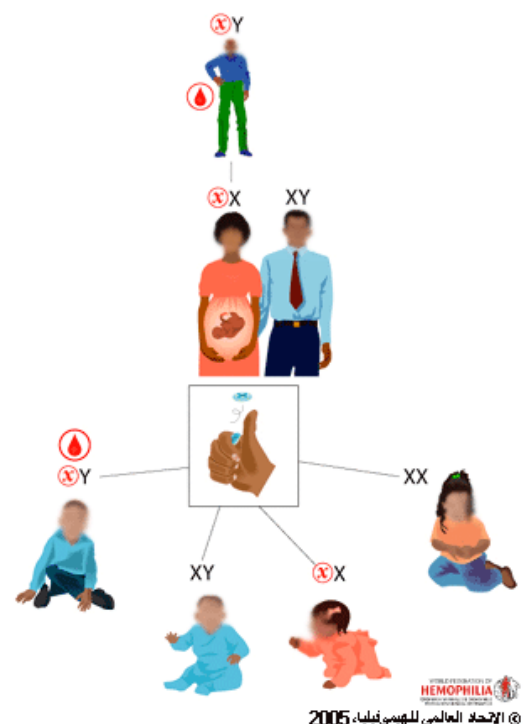
Epidémiologie

- **Prévalence** : 10,4/100.000 aux USA, l'Iran 5,4 et en Algérie le nombre de cas est de 1435 en 2009 avec une prévalence de 4.1/100.000

Physiopathologie - Génétique

Mode de transmission : Cette maladie se transmet par mode récessif et lié au sexe. Conséquemment, seuls les garçons seront affectés. Par contre, ce sont les femmes qui transmettent la maladie à leurs fils, Les femmes porteuses de l'hémophilie peuvent avoir des manifestations hémorragiques. Bien que leur taux de facteur VIII ou IX est, en général, de 50% il peut parfois être plus bas. Les méthodes modernes de dépistage génétiques permettent d'établir qu'elles sont porteuses. En moyenne, une fille sur deux née d'une porteuse sera elle-même porteuse de l'hémophilie. Exceptionnellement, les femmes peuvent être atteintes d'hémophilie, un couple parental constitué par un homme hémophile et une femme conductrice (du même type d'hémophilie)

Nature de l'anomalie moléculaire : l'hémophilie résulte d'une mutation sur le chromosome X qui crée soit une absence de synthèse de la molécule de facteur VIII ou IX, soit une synthèse de molécules anormales ne possédant pas l'activité biologique coagulante.



Gravité de la maladie

Taux de facteur VIII	Gravité de la maladie	Manifestations hémorragiques
0 - 1 %	Sévère	Dès l'enfance ; spontanées
1 - 5 %	Modérée	Habituellement après un traumatisme parfois spontanées
5 - 25 %	Légère	Après un traumatisme ou si lésions locales ou ingestion d'aspirine

Physiopathologie de l'atteinte articulaire : l'atteinte articulaire constitue à la fois la caractéristique clinique de l'hémophilie et l'élément clé du pronostic fonctionnel. Les hémarthroses, qui peuvent être révélatrices de la maladie, surviennent le plus souvent à l'apprentissage de la marche. Les constatations cliniques déjà anciennes distinguent trois tableaux.

- **Hémarthrose aiguë** : régressive sous traitement, ne laisse aucune séquelle cliniquement décelable
 - **Hémarthroses subaiguës** : surviennent après répétition des épisodes d'hémarthroses sur une même articulation. À cette phase, l'articulation ne récupère pas totalement ; des signes cliniques d'atteinte articulaire sont décelables entre les saignements, avec diminution de mobilité et gonflement articulaire dans lequel peuvent intervenir un épanchement liquidien articulaire chronique, une hypertrophie synoviale et des atteintes ligamentaires
 - **Arthropathie chronique** : avec déformations articulaires évoluant vers la destruction articulaire. Anatomiquement, deux éléments sont constitutifs et caractéristique l'atteinte synoviale avec synovite hypertrophique, constituant un pannus hyper-vascularisé favorisant la répétition des saignements et la destruction cartilagineuse
- Il a été montré que le liquide synovial contenait des microparticules ayant une activité pro-coagulante, d'origine monocytaire ou granulocytaire. Ces microparticules sont pauvres en annexine V, mais riches en Facteur Tissulaire, et sont capables de générer de la thrombine selon un mécanisme dépendant du FVII. Dans l'articulation normale, le complexe FT-FVIIa active la coagulation, probablement par un mécanisme dépendant de la ténase intrinsèque. L'absence chez l'hémophile de FVIII ou de FIX ne permet pas la formation intra-articulaire de cette ténase.
 - La faible quantité de thrombine générée ne permet pas l'hémostase, ce qui favorise la poursuite du saignement intra-articulaire
 - Le processus physiopathologique de l'arthropathie hémophilique est le suivant : lors des premières hémarthroses, le sang épanché dans la cavité articulaire se résorbe. Lorsque les épanchements se répètent, la synoviale s'épaissit, s'hyperplasia et s'organise en villosités néo-vascularisées. La couche bordante se colore en brun sous l'action de l'hémosidérine. Le fer capté par les macrophages et chondrocytes provoque la mort des cellules et le relargage d'enzymes protéolytiques. Des médiateurs chimiques de l'inflammation sont produits par la synoviale (collagénases, cathepsines D, prostaglandines) participant à l'entretien de la synovite, d'abord réversible puis chronique, avec érosions de l'os sous-chondral et formation de kystes sous-chondraux ce qui témoigne des capacités très limitées de la synoviale à éliminer le fer. La présence de dépôts d'hémosidérine dans la synoviale de l'articulation hémophile a fait suspecter le rôle pathogène du fer dans la genèse de l'arthropathie

Clinique

L'importance des manifestations hémorragiques est en concordance avec le taux de facteur retrouvé dans le plasma du malade. Les manifestations hémorragiques commencent dès l'enfance dans la forme grave : elles sont sévères et surviennent spontanément. La première manifestation hémorragique de l'hémophilie sévère peut survenir à la circoncision. Toutefois, chez d'autres, la maladie ne se révélera qu'au moment des premiers pas de l'enfant. De façon caractéristique, on observe des hémarthroses et des hémorragies intramusculaires ; celles-ci peuvent provoquer des handicaps locomoteurs importants et permanents s'ils ne sont pas traités. L'hématurie et l'hémorragie rétro-péritonéale (qui peut mimer une appendicite aiguë) s'observent aussi spontanément.

Quant aux formes modérées et légères, les hémorragies spontanées y sont beaucoup plus rares : elles surviendront toutefois s'il existe une lésion locale (par exemple un ulcus peptique), ou si une maladie ou l'administration de médicaments (par exemple l'aspirine) a provoqué une anomalie additionnelle de l'hémostase. En dehors de ces circonstances, ces malades saigneront surtout lors d'une intervention

chirurgicale ou d'un traumatisme. La complication caractéristique est l'hématome profond et volumineux qui peut survenir jusqu'à quelques heures après le facteur déclenchant. Ces hématomes sont dangereux surtout parce qu'ils peuvent exercer une compression de structures vitales : nerfs, voies respiratoires, vaisseaux, cerveau.

- **Hémarthroses** : les hémorragies intra-articulaires (hémarthroses) existent dans 70 à 90 % des cas d'hémophilie sévère. Elles apparaissent chez l'enfant à l'apprentissage de la marche et se répètent jusqu'à l'âge adulte
 - **Hémarthroses aiguës** : les hémarthroses touchent de préférence les articulations peu protégées par les masses musculaires (genoux, chevilles, coudes) ou les articulations porteuses (membres inférieurs). Par ordre décroissant de fréquence, les sites concernés sont les suivants : genoux 45%, coudes 30%, chevilles 15%, épaules 4%, poignets 3%, hanches 2%, autres (doigts, mains, pieds) 1 %.
 - L'hémarthrose débute par une sensation de gêne et de limitation modérée du mouvement. En l'absence de traitement, le tableau se complète en quelques heures par une douleur (en général vive parfois intolérable exacerbée par le mouvement), un gonflement, une chaleur cutanée, une impotence fonctionnelle plus ou moins totale. A l'examen, l'articulation est tuméfiée, liquidienne, sa mobilisation est réduite avec une attitude antalgique en flessum (genou, hanche, coude). En l'absence de traitement, l'évolution spontanée se fait vers la régression des symptômes en 8 à 10 jours mais la récupération fonctionnelle n'est totale que 3 à 4 semaines plus tard.

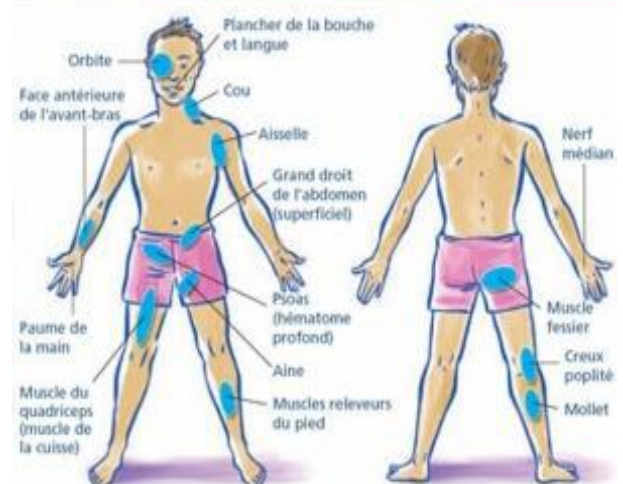


- **Arthropathie hémophilique** : une première hémarthrose prédispose l'articulation atteinte à la répétition *in situ* de nouveaux épisodes. Si plusieurs hémarthroses surviennent consécutivement en quelques semaines au sein de la même articulation (articulation cible), la récupération devient de moins en moins complète entre deux épisodes. L'empâtement articulaire se résorbe mal, la douleur diminue mais l'articulation s'enraidit, des déformations ostéo-articulaires apparaissent, créant l'arthropathie hémophilique. L'arthropathie hémophilique du genou est fréquente et sévère. Elle se traduit par une hypertrophie articulaire, une amyotrophie du quadriceps, des troubles de la statique. L'arthropathie de la cheville est probablement encore plus fréquente surtout chez l'enfant. Elle induit des attitudes vicieuses (équin, varus, cavus). L'arthropathie du coude provoque une perte progressive des fonctions de flexion et de supination, des douleurs, une ankylose. Les lésions de la hanche et de l'épaule sont plus rares

- **Hématomes** : sont une autre des caractéristiques de l'hémophilie. On distingue les hématomes superficiels et profonds

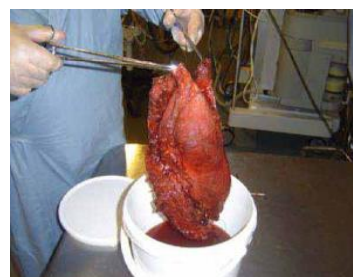
- **Hématomes superficiels** : restent localisés aux espaces cellulaires sous-cutanés et siègent le plus souvent sur les parois abdominale, thoracique, lombaire ; ils sont souvent multiples, pouvant par leur répétition, surtout chez l'enfant, contribuer à un état de carence martiale et à une anémie chronique ; la simple pression, palpation un peu appuyée peut entraîner de tels hématomes

Localisations "dangereuses" de certains saignements musculaires ou hématomes



- **Hématomes profonds** : sont généralement musculaires, post-traumatiques, entraînant des douleurs et un œdème ; leur gravité est fonction de leur importance et de leur localisation. Les muscles fléchisseurs sont davantage touchés que les muscles extenseurs. Les hématomes très volumineux entraînent une anémie aiguë, un sub-ictère, un œdème important avec risque de nécrose cutanée. Certaines localisations sont particulièrement redoutables :

- **Hématome du psoas** : survient après un traumatisme généralement minime et se traduit par des douleurs abdominales, un flessus de la hanche, des cruralgies par atteinte du nerf fémoral ; il existe une masse palpable de la fosse iliaque ; si l'hématome est localisé à droite, ce tableau associé à des vomissements, une fièvre légère, une hyperleucocytose peut évoquer un syndrome appendiculaire qu'il importe évidemment d'éliminer par l'échographie ou le scanner ; la paresthésie du nerf fémoral peut persister des semaines, voire des mois après rétablissement de la mobilité ; un suivi échographique est préférable car ces hématomes peuvent se compliquer par des pseudotumeurs intra-pelviennes
 - **Hématomes compressifs des membres** (syndrome de loge) : entraînent des compressions vasculaires (tableaux de type phlébitique en cas d'hématome du mollet) ou neurologiques avec douleurs, paresthésies, atrophie musculaire en cas de lésion du plexus brachial (creux axillaire), du nerf médian ou cubital (loge antérieure de l'avant-bras), du nerf sciatique (fesse, creux poplité) ; d'autres hématomes par leur localisation au plancher de la bouche ou péri-laryngé peuvent entraîner des troubles de la déglutition, une asphyxie. L'hématome sublingual avec constitution d'une masse bleutée sous la langue, peut créer une obstruction respiratoire par extension pharyngée
 - **Hématomes entraînant des rétractions tendineuses** : hématome de la loge antérieure de l'avant-bras suivi d'un syndrome de Volkmann, hématome du mollet déterminant un raccourcissement du tendon d'Achille et une position en équin
 - **Hématome péri- ou rétro-orbitaire** : peut se compliquer d'une atteinte du nerf optique et de cécité
- **Hémorragies** :
 - **Hémorragies intrabuccales** : très fréquentes chez le jeune enfant, elles constituent fréquemment une des premières causes de traitement. Il s'agit d'hémorragies du frein de la langue, de morsure de langue. La chute des dents de lait est en général peu hémorragique. L'hémorragie est entretenue par l'activité fibrinolytique de la salive.
 - **Hémorragies digestives** : les hémorragies de type hématomèse, méléna, rectorragie sont fréquentes, en général, liées à des causes organiques sous-jacentes qui n'ont rien de spécifique, et qui imposent un bilan étiologique systématique à la recherche d'un ulcère, d'hémorroïdes... Certains tableaux occlusifs ou sub-occlusifs peuvent être liés à des hématomes intra-muraux du tube digestif. Les hémorragies rétro-péritonéales sont particulièrement graves du fait de la rapidité de l'évolution et de l'extension prise par l'hémorragie
 - **Hémorragies du système nerveux central** : les hémorragies intracrâniennes sont assez fréquentes (en particulier chez l'enfant) et font généralement suite à un traumatisme évident ou léger. Le pronostic demeure extrêmement sévère : la moitié des sujets qui en ont été atteints présentent des séquelles neurologiques même après traitement prolongé ; les hémorragies intracérébrales ou intra-cérébelleuses ont un pronostic extrêmement défavorable ; les hématomes extra- ou sous-duraux nécessitent une évacuation chirurgicale rapide les hémorragies du canal spinal sont rares mais peuvent entraîner des tableaux de compression médullaire
- **Pseudotumeurs hémophiliques** : chez l'adulte, les pseudotumeurs hémophiliques se constituent primitivement aux dépens d'hématomes musculaires peu ou mal traités et mal résorbés. L'hématome s'entoure d'une coque fibreuse adhérente aux structures environnantes et dont la masse croît progressivement en érodant les structures osseuses sous-périostées situées à proximité. La tumeur contient du sang plus ou moins bien coagulé. Les sites habituellement concernés sont adjacents au squelette proximal : fémur (35%), pelvis (29%), tibia (13%) c'est-à-dire des zones musculaires fréquemment concernées par des hématomes et situées au contact de larges surfaces osseuses



- **Cliniquement** : il s'agit d'une tumeur non douloureuse, ferme, adhérente aux plans sous-jacents et dont la croissance est lente. La notion d'antécédents traumatiques n'est pas toujours claire, en particulier pour les pseudotumeurs iliaques qui peuvent faire suite à des hématomes du psoas non diagnostiqués
- Les pseudotumeurs iliaques sont palpables au-dessus de la crête iliaque et peuvent totalement éroder l'os iliaque lui-même
- La tumeur peut s'ouvrir à la peau, s'infecter. L'apparition d'une douleur peut être secondaire à une fracture
- **Radiologiquement** : on constate des images lacunaires, multi-loculées, avec élévation du périoste. Les tumeurs des parties molles sont habituellement calcifiées et ossifiées. L'échographie, le scanner, l'IRM sont indispensables pour apprécier l'extension de la tumeur
- **Traitement** : consiste en l'exérèse de la tumeur car la radiothérapie donne peu de résultats favorables à long terme. La dissection chirurgicale est cependant extrêmement délicate du fait de l'adhérence aux structures osseuses, vasculaires, nerveuses ou viscérales avoisinantes. Il s'agit d'une intervention à haut potentiel hémorragique et qui peut être compliquée de phénomènes infectieux. Ces tumeurs doivent donc être ôtées le plus précocement possible avant que leur volume ne soit trop important
- Chez l'enfant, le phénomène est plus rare. La tumeur fait suite à une hémorragie intra-osseuse du squelette distal (mains, pieds) post-traumatique. Elle est chaude et tendue. Sa progression est rapide. Le traitement est non-chirurgical par immobilisation prolongée et traitement substitutif.
- **Hémophilie B Leyden** : un cas particulier, il s'agit d'une forme tout à fait particulière d'hémophilie B sévère au cours de laquelle le taux de FIX (FIX : C et FIX : Ag) s'élève progressivement de 4 à 5 % par an aboutissant à l'âge adulte à des taux presque normaux de 30 à 60 % la tendance hémorragique franche chez l'enfant s'estompe ainsi avec l'âge.



Biologie

Le temps de saignement est normal, de même que le temps de thrombine et le temps de Quick. Le temps de céphaline activé est allongé, Le dosage spécifique des facteurs précise le type de l'hémophilie et sa gravité le taux de l'activité coagulante du facteur VIII ou IX est diminué

Radiologie

Au stade d'arthropathie chronique, les examens radiographiques montrent des lésions importantes à type de remaniement des extrémités osseuses : déminéralisation épiphysaire, irrégularités des surfaces, pincement de l'interligne. Plusieurs classifications ont été proposées pour tenter de mesurer ces lésions :

- **Classification d'Arnold ou de Pettersson** : Cette dernière est la plus connue et reprise dans les travaux de la World Federation of Haemophilia. Elle tient compte des éléments suivants : ostéoporose 0-1 ; élargissement épiphysaire 0-1 ; irrégularité de la surface sous-chondrale 0-2 ; formation de kystes sous-chondraux 0-2 ; pincement de l'interligne 0-2 ; érosion des berges articulaires 0-1 ; incongruence des surfaces articulaires 0-2 ; déformations, dislocations et/ou angulation 0-2. Le score maximal est de 13

Echographie, scanner et surtout imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet d'étudier l'hypertrophie synoviale jusque-là mal appréciée et de détecter précocement la destruction cartilagineuse

Diagnostic positif

Clinique + Biologie + Enquête familiale côté maternel

Diagnostic différentiel

- Maladie de Willebrand (avec hémophilie A)
- Anticoagulant anti-facteur Circulant VIII
- Appendicite si hématome du psoas à droite

Traitement

Principes de traitement

Il y a deux composantes au traitement

- **Prévention des accidents hémorragiques** (prophylaxie) : les répercussions socio-économiques et psychologiques de l'hémophilie grave sont considérables, et l'équipe médicale et paramédicale doit assumer ses responsabilités globales auprès du malade, et non pas que le traitement des épisodes hémorragiques. En dépit des absences fréquentes de l'école, l'éducation de l'hémophile est des plus importantes, et l'orientation professionnelle doit chercher à le diriger vers un travail adapté à sa condition. Lorsque l'enfant est très jeune, il faut prévenir les traumatismes majeurs surtout cérébraux. Ultérieurement, l'enfant doit être encouragé à pratiquer les sports ne comportant pas de contact physique. L'hygiène dentaire préventive est très importante également.
- **Traitement des saignements aigus** : doit être précoce, viser l'obtention de niveaux sériques de facteur (VIII ou IX) adéquats en fonction de la sévérité du saignement, être complété par un traitement local approprié.

Traitement systémique

- En règle générale, les hémorragies légères survenues spontanément sont contrôlées lorsque le taux de facteur manquant (VIII ou IX) dans le plasma du malade est augmenté au-dessus de 40% de la normale. D'autre part, l'activité du facteur doit être portée à 80% à 100% de la normale avant une intervention chirurgicale majeure, lors d'hémorragies importantes survenant après un traumatisme, et lorsque le saignement se produit dans un endroit dangereux
- Dans l'hémophilie A légère, on peut souvent utiliser le DDAVP (DesmopressineRx) qui augmente temporairement le facteur VIII endogène
- Chez les patients avec une bonne réponse à cette médication, les niveaux de base du patient peuvent doubler à tripler suite à la libération des réserves endothéliales de facteur VIII et vWF
- En cas d'atteinte modérée ou sévère, on doit utiliser des concentrés de facteur VIII
- Les premiers concentrés de facteur VIII étaient sous forme de fractions plasmatiques très pures et très concentrées. Le facteur VIII recombinant est maintenant disponible. Il est entièrement synthétique et non dérivé de plasma humain
- Le temps de demi-disparition plasmatique du facteur VIII est d'environ 8 à 12 heures *in vivo*, Facteur IX 18 heures. Les injections de facteur VIII doivent donc être répétées lorsque nécessaire à toutes les 8 à 12 heures selon la gravité des hémorragies.

Traitement local

Les principes du traitement local sont :

- **Immobilisation du membre en position de confort**
- **Prévention de nouveaux traumatismes et de l'ankylose** : physiothérapie progressive dès la disparition de la douleur ; attelle orthopédique de protection temporaire d'une articulation ; réduction au minimum des manœuvres chirurgicales dans une plaie
- **Traitements hémostatiques locaux** : application d'un gel absorbable, rince-bouche avec une solution contenant un anti-fibrinolytique. L'usage des anti-fibrinolytiques type acide tranexamique (Exacyl®) est vivement conseillé à la dose de 15-20 mg/kg per os, trois à quatre fois par jour. Il n'y a aucun intérêt en revanche à utiliser ces médicaments de façon continue
- **Traitement de la douleur** : éviter l'aspirine et les autres analgésiques qui causent un déficit fonctionnel de plaquettes ; éviter les injections intramusculaires.

Prophylaxie et traitement à domicile

Lorsque des hémorragies surviennent à répétition dans une articulation, celle-ci devient de plus en plus vulnérable, et les dommages ostéo-articulaires s'aggravent rapidement menant à la destruction progressive de l'articulation. L'arthropathie est une cause importante de morbidité à long terme chez les hémophiles. C'est pourquoi on privilégie maintenant l'administration préventive de facteur VIII afin de prévenir les saignements. Cette prophylaxie débute en général en bas âge et se donne de 1 à 3 fois par semaine. Le développement des concentrés lyophilisés permet l'administration préventive et le traitement à domicile

des épisodes hémorragiques courants. Ces progrès techniques ont l'avantage d'assurer un traitement plus précoce des épisodes hémorragiques.

Hygiène de vie

Le développement d'une musculature harmonieuse contribue à la protection du système ostéo-articulaire contre les hémarthroses. La pratique d'une activité sportive régulière doit donc être encouragée dès le plus jeune âge. On contre-indiquera fermement les sports de ballons ou ceux sollicitant les articulations par des efforts brefs et violents. La natation, la marche, le vélo sont à encourager en prêtant une attention particulière à l'équipement.

Traitement de l'arthropathie hémophilique

- **Synoviorthèses** : consiste en l'injection dans l'articulation de produits radio-isotopiques ou d'acide osmique (préféré chez l'enfant) visant à réduire la synovite chronique qui favorise la répétition des hémarthroses et la destruction articulaire. Ce geste s'effectue sous couvert de l'injection de produits anti-hémophiliques et peut être suivi de manifestations inflammatoires locales nécessitant une ponction articulaire et l'injection de corticoïdes. La durée d'immobilisation est brève (2 à 3 jours). Les résultats sont d'autant meilleurs que les modifications radiologiques sont minimales.
- **Synovectomie** : indiquée en cas d'hémarthroses à répétition pour réduire la fréquence des hémorragies parfois réalisée sous arthroscopie ; la synovectomie du coude est associée à la résection de la tête radiale
- **Arthrodèse** : blocage définitif de l'articulation ; intervention indiquée à visée antalgique dans les arthropathies chroniques douloureuses en particulier de la tibio-tarsienne
- **Ostéotomie** : en cas d'installation de déviations de l'axe des membres ou de flectum ; surtout réalisée pour l'articulation du genou
- **Arthroplastie** : indiquée en cas d'arthropathie évoluée pour récupérer un gain fonctionnel ; il s'agit surtout de prothèses de genou, de hanche, plus rarement de coude ou d'épaule. Ces interventions (lourdes et nécessitant une rééducation fonctionnelle adaptée) permettent en dernier recours d'améliorer considérablement les conditions de vie des patients
- **Rééducation fonctionnelle** : bien souvent le traitement substitutif ne parvient pas totalement à supprimer les séquelles articulaires : raideur, attitude vicieuse, hypotrophie musculaire. Il importe de veiller en permanence à la correction de ces attitudes et à prévenir leur aggravation. La rééducation fonctionnelle fait donc partie intégrante de la prise en charge des hémophiles, et doit faire l'objet d'un suivi régulier
- **Anti-fibrinolytiques** : l'usage des anti-fibrinolytiques type acide tranexamique (Exacyl®) est vivement conseillé dans certaines situations déjà citées précédemment, en particulier en cas d'hémorragies buccales ou ORL à la dose de 15-20 mg/kg per os, trois à quatre fois par jour. Il n'y a aucun intérêt en revanche à utiliser ces médicaments de façon continue
- **Antalgiques** : l'aspirine est strictement contre-indiquée et doit être remplacée par le paracétamol
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens** (type ibuprofène) : peuvent être prescrits en cas d'atteinte articulaire chronique dès lors que le traitement substitutif est inefficace. Il est cependant préférable de ne les prescrire que pour une durée limitée en association à des pansements gastriques
- **Vaccinations** : toutes les vaccinations peuvent et doivent être réalisées chez l'hémophile en proscrivant la voie intramusculaire et en utilisant exclusivement la voie sous-cutanée en regard d'un plan osseux (cuisse, bras, épaule) permettant d'exercer une compression efficace durant une dizaine de minutes. Tout acte chirurgical doit être précédé par la substitution en facteur manquant (facteur VIII pour l'hémophilie A facteur IX pour l'hémophilie B), la dose et la durée du traitement est fonction du type de la chirurgie

Complications du traitement substitutif

La possibilité d'une immunisation contre le facteur VIII ou le facteur IX transfusé (anticoagulant circulant) Les contaminations par les virus de l'hépatite A, B et C, par le virus HIV et par le parvovirus sont devenues hautement improbables compte tenu des différentes étapes de purification et d'inactivation virale, maintenant souvent associées (traitement par solvant détergent, pasteurisation, nanofiltration) Cette sécurité transfusionnelle des produits utilisés ne dispense pas de l'obligation de vacciner l'hémophile contre les virus de l'hépatite A et B.