

UNIVERSITE TOULOUSE III- PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2013

2013-TOU3-3020

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

Johanna VARSI

Le 05 Mars 2013

PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT HEMOPHILE

Directrice de thèse: Docteur Marie-Cécile VALERA

JURY

Président :	Professeur Michel SIXOU
1er Assesseur :	Docteur Frédéric VAYSSE
2ème Assesseur :	Docteur Bernard PAYRASTRE
3ème Assesseur :	Docteur Marie-Cécile VALERA



FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

➔ DIRECTION

DOYEN

Mr SIXOU Michel

ASSESEURS DU DOYEN

• ENSEIGNANTS :

Mme GREGOIRE Geneviève
Mr CHAMPION Jean
Mr HAMEL Olivier
Mr POMAR Philippe

• PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme GRIMOUD Anne-Marie

• ÉTUDIANT :

Mr HAURET-CLOS Mathieu

CHARGÉS DE MISSION

Mr PALOUDIER Gérard
Mr AUTHER Alain

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme GRAPELOUP Claude

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr LAGARRIGUE Jean +
Mr LODTER Jean-Philippe
Mr PALOUDIER Gérard
Mr SOULET Henri

➔ ÉMÉRITAT

Mr PALOUDIER Gérard

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Mr VAYSSE

Professeur d'Université :

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Maîtres de Conférences :

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mr VAYSSE

Assistants :

Mr DOMINÉ, Mme GÖTTLE

Chargé d'Enseignement :

Mme BACQUÉ, Mme PRINCE-AGBODJAN, Mr TOULOUSE

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Mr BARON

Maîtres de Conférences :

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants :

Mme ELICEGUI, Mme OBACH-DEJEAN, Mr PUJOL

Chargés d'Enseignement :

Mr GARNAULT, Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :

Mr HAMEL

Professeur d'Université :

Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Maître de Conférences :

Mr HAMEL

Assistant :

Mr MONSARRAT

Chargés d'Enseignement :

Mr DURAND, Mr PARAYRE, Mr VERGNES

57.01 PARODONTOLOGIE***Chef de la sous-section :*** *Mr BARTHET***Maîtres de Conférences :** Mr BARTHET**Assistants :** Mr MOURGUES, Mme VINEL**Chargés d'Enseignement :** Mr CALVO, Mme DALICIEUX-LAURENCIN, Mr LAFFORGUE, Mr PIOTROWSKI, Mr SANCIER**57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION*****Chef de la sous-section :*** *Mr CAMPAN***Professeur d'Université :** Mr DURAN**Maîtres de Conférences :** Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY**Assistants :** Mme BOULANGER, Mr FAUXPOINT, Mme FERNET-MAGNAVAL**Chargés d'Enseignement :** Mr GANTE, Mr L'HOMME, Mme LABADIE, Mr PLANCHAND, Mr SALEFRANQUE**57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE*****Chef de la sous-section :*** *Mr KEMOUN***Professeurs d'Université :** Mme DUFFAUT**Maîtres de Conférences :** Mr GRIMOUD, Mr KEMOUN, Mr POULET**Assistants :** Mr BLASCO-BAQUE, Mme GAROBY-SALOM, Mme SOUBIELLE, Mme VALERA**Chargés d'Enseignement :** Mr BARRÉ, Mme DJOUADI-ARAMA, Mr SIGNAT**58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE*****Chef de la sous-section :*** *Mr GUIGNES***Maîtres de Conférences :** Mr DIEMER, Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE**Assistants :** Mr ARCAUTE, Mlle DARDE, Mme DEDIEU, Mr ELBEZE, Mme FOURQUET, Mr MICHETTI**Chargés d'Enseignement :** Mr BALGUERIE, Mr BELAID, Mlle BORIES, Mr ELBEZE, Mr MALLET, Mlle PRATS, Mlle VALLAEYS**58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)*****Chef de la sous-section :*** *Mr CHAMPION***Professeurs d'Université :** Mr ARMAND, Mr POMAR**Maîtres de Conférences :** Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN**Assistants :** Mr DESTRUHAUT, Mr GALIBOURG, Mr LUCAS, Mr RAYNALDY, Mme SOULES**Chargés d'Enseignement :** Mr ABGRALL, Mr DEILHES, Mr FARRÉ, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENASSIA, Mr KAHIL, Mme LACOSTE-FERRE, Mme LASMOLLES, Mr LUCAS, Mr MIR, Mr POGEANT, Mr RAYNALDY**58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE*****Chef de la sous-section :*** *Mme GRÉGOIRE***Professeur d'Université :** Mme GRÉGOIRE**Maîtres de Conférences :** Mme JONOT, Mr NASR**Assistants :** Mr AHMED, Mr CANIVET, Mr DELANNÉE**Chargés d'Enseignement :** Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr MOUNET, Mr TREIL, Mr VERGÉ

L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1991).

Mise à jour au 1^{er} novembre 2012

Remerciements

Mes parents: merci pour tout!!

Mes frères, David et Vincent: pour notre bonne entente, je vous souhaite le meilleur à tous les deux!!

Mes grands parents: Serge et Jo / Pierre et Jeannette merci pour votre présence tout au long de ces années, les vacances à Rio, le restau du coeur,...

Mes oncles et tantes: Sylvaine et Thomas; Nono et mon tonton préféré; Cathy et Jeff; Franck et Nicole; Jean Luc; Pierrot et Raymonde; Jean Christ

Mes cousins: les Brivistes, les Berthe, Nico, Benoit et Ela, Cam (ma couz préférée!!), François

Les autres: Bruno et Hélène, Marine et Mathilde, les Fric, Raymonde, Marie Louise

A mes amis du lycée et de la fac: **BB, Auré, Kris et Marie** merci à cette amitié qui dure depuis 10 ans déjà, et aux prochains bons moments à venir à Rodez et ailleurs!!

Chacha ma bibi adorée et tous ces moments de galères et de fous rires en clinique!!

Laeti mon acolyte de soirées, merci pour toutes ces heures passées à écouter ma vie!!

Béné ma rousse préférée exilée à Paris, tu nous manques fort!! **Lalao** pour ta bonne humeur et ta motivation infailible pour movida!! **Marie** ma binôme de TP et nos premiers pas dans la dentisterie ensemble ("c'est toi qui commence!!" "Non, c'est ton tour!!" "OK, tu crois que c'est bon comme ça??" "Je sais pas, Céciliiiiia??"), **Cécilia** notre monitrice de TP, pour tous ces moments mémorables de soirées, de révisions,...où tu nous fais toujours bien rigoler!! **Alice** ma copine de "les ... c'est tous des ...!!" **Marion** mon soutien de cascades de ski!! **Julie** la Bretonne!

Laila pour tous ces bons moments passés avec toi, les amphis de P1, l'inté, les soirées, mes vacances à la Réunion,...

Pour tous les autres, de la promo et d'ailleurs, merci pour tous ces bons souvenirs:

Rouuuuuxxxx, Pouget, Gerty, Aldo, Elsa, MCUPH Jeff, Alex et ton canapé, Amau, M.Alice l'Aveyronnaise, Baptiste, Maeva, Anaik, Anais, Z, Arnaud, Chloé, Chatte, Eli, Joffrey, Iris, Bertrand C., Bobby, Charly, Guillaume C., Johan, l'OC, la RF, les GODtrotteurs, la RT... et tous ceux que j'ai pu oublier!!

**À notre président de jury,
Professeur SIXOU Michel**

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

À notre jury de thèse,

Docteur VAYSSE Frédéric

-

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

*Nous tenons à vous remercier pour votre accueil à
l'Hôpital des enfants et de votre enthousiasme.*

*Votre pédagogie et votre gentillesse ont constitué un
véritable soutien et modèle pendant ces années
d'études.*

À notre jury de thèse,

Docteur PAYRASTRE Bernard

*Nous sommes très honorés de vous compter parmi
notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions de votre participation et de
votre intérêt pour ce travail.*

*Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond
respect et de notre sincère reconnaissance.*

À notre directeur de thèse,

Docteur VALERA Marie-Cécile

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Vous nous avez guidés et fait confiance pour la réalisation de ce travail.

Nous vous remercions également pour vos conseils, votre aide et votre disponibilité, que ce soit lors de l'élaboration de ce travail ou lors des vacations de pédodontie du mercredi après-midi.

Nous souhaitons que ce travail soit à la hauteur de vos espérances.

Table des matières

Introduction	14
<u>PREMIERE PARTIE: L'HEMOSTASE</u>	15
I. Généralités	15
II. Mécanisme de l'hémostase	16
A. L'hémostase primaire.....	16
1. Les acteurs en présence.....	16
a. Les cellules endothéliales.....	16
b. Les plaquettes.....	16
c. Le facteur von Willebrand.....	17
d. Le fibrinogène.....	17
e. Le collagène.....	17
2. Le déroulement du processus	18
a. Temps vasculaire.....	18
b. Adhésion plaquettaire.....	18
c. Agrégation plaquettaire.....	19
B. La coagulation ou hémostase secondaire	20
1. Les acteurs en présence	20
a. Eléments cellulaires.....	20
b. Facteurs de coagulation.....	21
2. Déroulement du processus	21
a. Le déclenchement de la coagulation.....	22
b. La thrombinofomation	23
c. La fibrinofomation.....	24
3. La régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs.....	26
a. L'antithrombine.....	26
b. Le système protéine C / protéine S.....	26
c. Le TFPI.....	26
C. La fibrinolyse	27
1. Les acteurs de la fibrinolyse	27
a. Facteurs plasmatiques.....	27
b. Eléments cellulaires.....	27

2. Le déroulement	28
D. Que se passe-t-il après l'arrêt du saignement ?	29
E. Conclusion.....	30
<u>SECONDE PARTIE: HEMOPHILIE A ET B.</u>	31
I. Introduction	31
II. Hémophilie A	31
A. Définition et épidémiologie	31
B. Etiologie et pathogénie.....	32
1. Génétique	32
a. Transmission et hérédité.....	32
b. Comment détecter les conductrices d'hémophilie?.....	34
2. Sévérité de la maladie.....	34
a. Hémophilie sévère.....	35
b. Hémophilie modérée.....	35
c. Hémophilie mineure.....	35
C. Signes cliniques	36
1. Hémorragies non extériorisées.....	36
a. Hématomes spontanés des tissus mous.....	36
b. Hémorragies intracrâniennes.....	36
c. Hémarthroses.....	37
2. Hémorragies extériorisées	37
a. Hémorragies digestives.....	37
b. Hématuries spontanées.....	37
c. Plaies cutanées et muqueuses.....	37
D. Diagnostic	37
1. Historique clinique.....	37
2. Diagnostic au laboratoire	37
a. Temps de Céphaline avec Activateur, Temps de Quick et Temps de saignement.....	37
b. Facteur VIII.....	38
c. Diagnostics différentiels.....	38
d. Analyses ADN.....	39
E. Traitement	39
1. Thérapie de remplacement	40
a. Facteur VIII obtenu par génie génétique (artificiel).....	40

b. Facteur VIII dérivé du plasma.....	41
c. Risque de survenue d'inhibiteurs au cours du traitement substitutif.....	42
2. Desmopressine (Minirin®, Octim® spray)	43
3. Agents anti-fibrinolytiques.....	44
4. Thérapie génique	44
5. Intérêt de la prophylaxie	44
F. Pronostic	45
III. Hémophilie B	46
A. Définition et épidémiologie	46
B. Etiologie et pathogénie	46
C. Manifestations cliniques.....	46
D. Diagnostic	47
E. Traitement	47
1. Facteur IX de la coagulation recombinant	47

TROISIEME PARTIE: PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT

<u>HEMOPHILE EN ODONTOLOGIE</u>	48
I. Le quotidien autour de la cavité buccale: conseils aux patients et aux parents	48
A. La prévention	48
1. Le régime alimentaire	49
2. L'hygiène bucco-dentaire	50
3. Le fluor	52
a. Fluoruration de l'eau et du sel.....	52
b. Les compléments fluorés.....	52
c. Les dentifrices fluorés.....	53
4. Les sealants	53
5. Conclusion	54
B. L'apparition et la chute des dents	54
C. Saignements buccaux	55
1. Quelles sont les causes fréquentes des saignements buccaux?	55
2. Les coupures à la bouche saignent-elles beaucoup?	55
3. Comment faut-il traiter un saignement buccal?.....	56
4. Que peut-on faire pour prévenir les saignements buccaux?	56
II. Précautions à prendre lors des soins dentaires	57

A. Bilan de santé	57
B. Prévention des lésions buccales accidentelles	57
C. Prévention des saignements péri opératoires	57
1. Hémophilie légère à moyenne.....	57
2. Hémophilie sévère.....	58
III. Prise en charge des problèmes parodontaux	58
IV. Odontologie conservatrice et endodontie	59
A. Odontologie conservatrice	59
B. Endodontie	59
V. Traitements orthodontiques	60
VI. Anesthésie et prise en charge de la douleur	60
A. Prise en charge de la douleur	60
B. Anesthésie locale	61
C. Anesthésie générale	61
VII. Chirurgie	62
A. Plan de traitement	63
B. Temps préopératoire	64
C. Temps péri-opératoire	64
D. Temps postopératoire	65
VIII. Prise en charge des hémorragies postopératoires	65
A. Les colles biologiques.....	66
B. Autres... ..	66
X. Prise en charge des infections	67
A. Dentaires	67
B. Parodontales	67
XI. Traitement des urgences	68
Conclusion	69
Bibliographie	69

Introduction

L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc ne touchant essentiellement que les garçons. Elle implique une diminution, voire un déficit total en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation ce qui entraîne un trouble de la coagulation.

Le principal signe est le saignement (hémorragies digestives, intracrâniennes...), les autres manifestations sont des conséquences de ce dernier.

Chez les patients hémophiles, les maladies bucco-dentaires peuvent provoquer des saignements graves. Les actes invasifs tels que les avulsions et les injections d'anesthésiques locaux peuvent causer des saignements qui persistent des jours, voire des semaines entières et qui ne peuvent pas être contrôlés par simple pression.

Dans un premier temps, nous décrirons le mécanisme de l'hémostase à travers ses différentes étapes (l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse).

Dans la seconde partie, nous nous intéresserons à la maladie en elle-même avec la présentation de l'hémophilie A puis de l'hémophilie B.

Enfin, nous terminerons en expliquant sa prise en charge spécifique en odontologie.

PREMIERE PARTIE:

L'hémostase

I. Généralités

Plusieurs mécanismes physiologiques permettent de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux ce qui autorise une perfusion tissulaire adéquate. D'autres sont responsables de la formation localisée d'un thrombus afin de limiter la perte de fluides à partir du site de la plaie ainsi que les contaminations venant de l'extérieur. (1) (2)

L'hémostase se divise en trois temps :

- L'hémostase primaire comporte une vasoconstriction locale, l'adhésion plaquettaire et enfin l'agrégation plaquettaire. Elle ferme la brèche par un « thrombus blanc » (clou plaquettaire). (3)
- La coagulation, une séquence d'activations enzymatiques en cascade, consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (« thrombus rouge »).
- La fibrinolyse intervient, au fur et à mesure que le vaisseau lésé se répare, pour limiter l'extension du thrombus, en assurer la résorption complète, et finalement, reperméabiliser le vaisseau.

Les deux premiers temps sont initiés simultanément et sont étroitement imbriqués, des cellules, des protéines circulantes et des phospholipides participant simultanément à chacune des phases. Néanmoins, il est plus facile d'exposer le déroulement du processus d'hémostase en conservant ce schéma de trois phases. (4)

Le rôle de l'hémostase est donc d'arrêter les hémorragies et de préserver la fluidité du sang (rôle de maintenance). Hémorragies et thromboses constituent pour l'organisme deux urgences qui peuvent être de risque vital immédiat. La mise en jeu des processus d'hémostase peut donc être très rapide, localisée et est toujours régulée par des mécanismes multiples et complexes. (5)

II. Mécanisme de l'hémostase

A. L'hémostase primaire

Déclenchée dès l'apparition d'une brèche vasculaire, elle met en jeu des cellules et des protéines plasmatiques et aboutira à la formation du premier thrombus à prédominance plaquettaire. Elle est suffisante à l'arrêt du saignement au niveau des capillaires et des petits vaisseaux.

1. Les acteurs en présence

a) Les cellules endothéliales

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont construites sur un schéma identique :

- L'intima est faite d'une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous-endothélium par la membrane basale. Le sous-endothélium comporte des microfibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène. Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples :
 - Fonctions antithrombotiques : elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous endothéliales pro-coagulantes.
 - Fonctions prothrombotiques : après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation.
 - Enfin, ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur von Willebrand (FvW), prostacycline (PGI₂), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (plasminogen activator inhibitor-1 PAI).
- La média, plus ou moins développée suivant le type de vaisseau, est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction et en fibroblastes.
- L'adventice fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires. (6) (7)

b) Les plaquettes

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang, ce sont des fragments du cytoplasme des mégacaryocytes. (8) Leur durée de vie est courte, de 4 à 8 jours. Cette durée se raccourcit dès qu'il y a activation de l'hémostase.

Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte de $150 \text{ à } 400 \times 10^9 / \text{L}$, elles sont en équilibre entre trois états : circulation libre, adhésion à la surface endothéliale lésée, agrégation. (3)

Elles circulent à l'état non activé mais sont capables de s'activer dans certaines circonstances en changeant de forme et en libérant le contenu de leurs granules de stockage. (7)

Les plaquettes portent les antigènes érythrocytaires ABO, les antigènes HLA et des antigènes spécifiques : les antigènes HLA, permettant de décrire cinq groupes. Des anticorps peuvent donc apparaître après transfusions de plaquettes, rendant les transfusions plaquettaires suivantes inefficaces. (9)

Elles portent à leur surface des récepteurs dont les plus importants sont les glycoprotéines GPIb-V-IX, GPIIbIIIa et les récepteurs au collagène et à la thrombine. Ils permettent aux plaquettes de se lier spécifiquement à certaines protéines comme le FvW et le fibrinogène. (5)

c) Le facteur von Willebrand

Le FvW est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, il constitue une sorte de ciment entre le sous endothélium et les plaquettes auxquelles il se lie par l'intermédiaire de la GPIb-V-IX et de la GPIIbIIIa. (10) (5)

Dans le plasma, il circule lié au facteur anti hémophilique A (facteur VIII ou FVIII) qu'il protège contre la protéolyse. Ainsi, une diminution importante du FvW entrainera une diminution du FVIII. (11)

d) Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine, de masse molaire de 340 kDa, synthétisée par le foie et à très haute concentration plasmatique (2-4 mg/mL ; 6-12 µM). (12)

L'agrégation plaquettaire consistera en l'établissement de ponts de molécules de fibrinogène entre les GPIIbIIIa de différentes plaquettes. (7) (5) (12)

e) Le collagène

Le collagène représente jusqu'à 40 % des protéines totales de la paroi vasculaire, formant un squelette insoluble essentiel pour l'intégrité tissulaire et fournissant une surface d'adhésion importante pour les cellules vasculaires.

Au moins 25 types de collagène existent, dont un certain nombre se retrouvent dans les parois vasculaires (I, III, IV, V et VI). Situé dans le sous-endothélium, il n'est pas exposé à l'écoulement sanguin. Mais après une blessure, il est au contact du sang et devient un des acteurs majeurs de la réponse plaquettaire; il supporte à la fois l'adhésion plaquettaire et l'activation complète. (13)

2. Le déroulement du processus

a) Temps vasculaire

Lors d'un dommage ou d'une rupture d'un vaisseau sanguin, une vasoconstriction quasi immédiate va apparaître dans cette zone abîmée. C'est la première réaction physiologique de l'hémostase, elle a pour effet de réduire, voire d'arrêter le flux sanguin (cas des petites veines). (2)

Elle est déclenchée par la libération d'amines vasoactives. Les cellules lésées libèrent des prostaglandines comme le thromboxane qui favorisent la vasoconstriction. (14)

Elle favorise le processus d'hémostase en modifiant les conditions hémodynamiques :

- réduction de la lumière vasculaire entraînant une concentration élevée de cellules et de composés plasmatiques,
- modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées, favorisera les interactions cellulaires et moléculaires. (6)

b) Adhésion plaquettaire

Il s'agit d'un mécanisme complexe qui modifie les propriétés physiques de la membrane plaquettaire pour faciliter sa fixation à la matrice sous endothéliale mise à nu par le dommage du vaisseau sanguin.

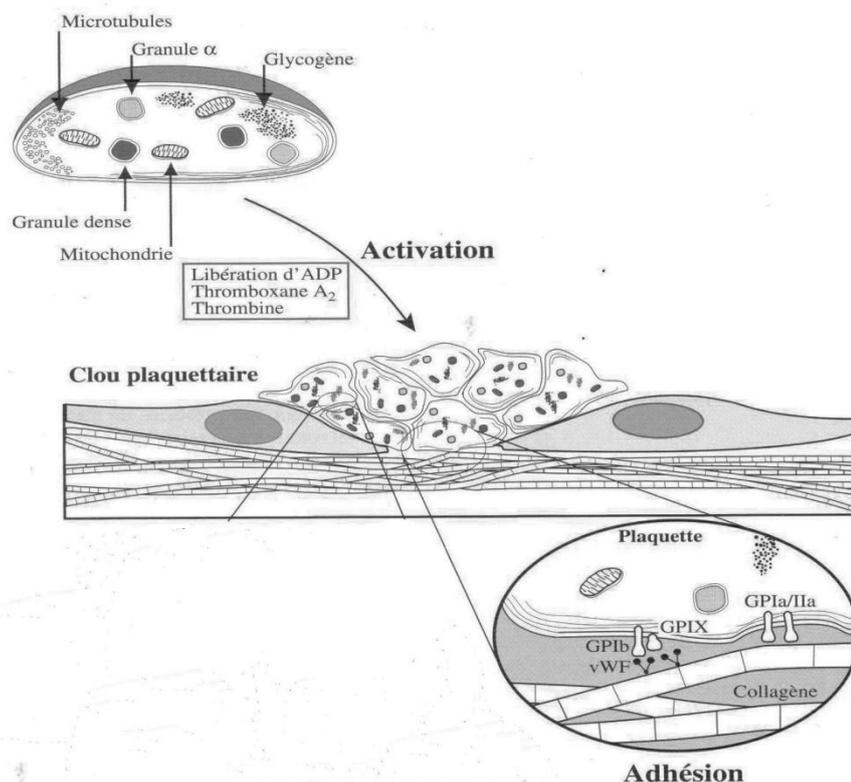


Figure 1: Adhésion plaquettaire (8)

La lésion de la surface endothéliale met en contact direct le sang et les fibres de collagène de la couche sous endothéliale, naturellement thrombogènes.

Les plaquettes se fixent directement au collagène sous endothélial par les glycoprotéines GPIa/IIa et GPVI présentes à leur surface.

L'adhésion est aussi médiée par le FvW qui, une fois fixé aux fibres de collagène modifie sa conformation, et ainsi, peut interagir avec son récepteur plaquettaire spécifique, la glycoprotéine Ib (GPIb).

Une première couche monocellulaire de plaquettes se forme ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent, sécrètent et recrutent d'autres plaquettes circulantes. (7) (11) (3) (15)

c) Agrégation plaquettaire

Le complexe glycoprotéique IIbIIIa va se lier au FvW et au fibrinogène, en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi, grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible).

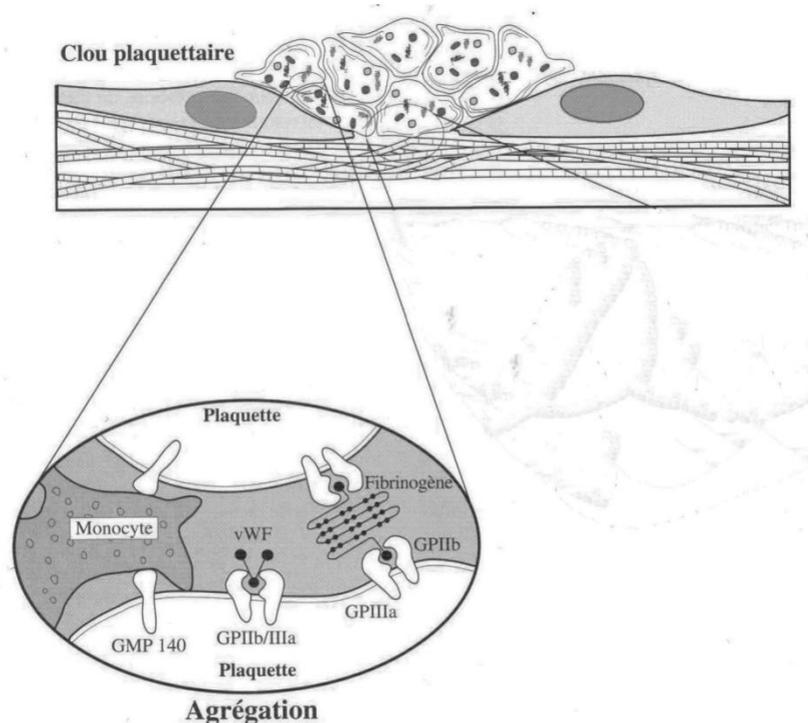


Figure 2: Agrégation plaquettaire (8)

Grâce à la libération du contenu granulaire des plaquettes, l'agrégation devient irréversible, constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire. (11)

Généralement, les plaquettes sont liées entre elles de façon irréversible mais le thrombus peut être chassé par le flux : la réparation de la brèche est fragile. (7) (5) (8) (15) (11)

B. La coagulation ou hémostase secondaire

La coagulation est un temps biochimique, elle représente une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de la fibrine et passe par deux voies d'activation :

- Voie intrinsèque (endogène): tous les éléments nécessaires à la coagulation sont présents dans le plasma, sans apport extérieur.
- Voie extrinsèque (exogène) la plus importante: qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire (ou facteur tissulaire FT).

Les deux voies ne respectent pas cette distinction *in vivo* et convergent en une voie commune au stade du complexe FXa/FVa (prothrombinase) pour former la thrombine qui est l'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine. (16)

1. Les acteurs en présence

a) Éléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules ou de certains de leurs constituants :

- Les fibroblastes des tissus et ceux de la zone la plus périphérique de la paroi vasculaire constitutive expriment le facteur tissulaire (FT) qui est une véritable sentinelle hémostatique prête à activer la coagulation en cas d'effraction vasculaire.
- Dans certaines conditions, les cellules endothéliales et les monocytes, après stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, peuvent exprimer à leur surface le FT.
- Lorsque les plaquettes sont activées, les phospholipides anioniques membranaires sont externalisés et servent de surface de catalyse aux réactions de coagulation. Les plaquettes (tout comme les monocytes) peuvent aussi libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables elles aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier. (11)

b) Facteurs de la coagulation et ses inhibiteurs

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisées par l'hépatocyte (sauf les FV et FVIII qui n'ont pas d'activité enzymatique et exercent un rôle de cofacteur pour les enzymes FXa et FIXa après activation par la thrombine).

Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs, une forme non active (exemple, facteur II ou prothrombine) et une forme active (exemple, facteur IIa ou thrombine). Chaque facteur à l'état activé pourra activer un autre facteur ou intervenir dans une étape de la coagulation.

Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux phospholipides des membranes cellulaires, il s'agit des facteurs II, VII, X, IX et de certains inhibiteurs : protéine C, protéine S. La gamma carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant.

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des antithrombines, système protéine C, protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (tissue factor pathway inhibitor TFPI). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le mécanisme de la coagulation. (11)

2. Déroulement du processus

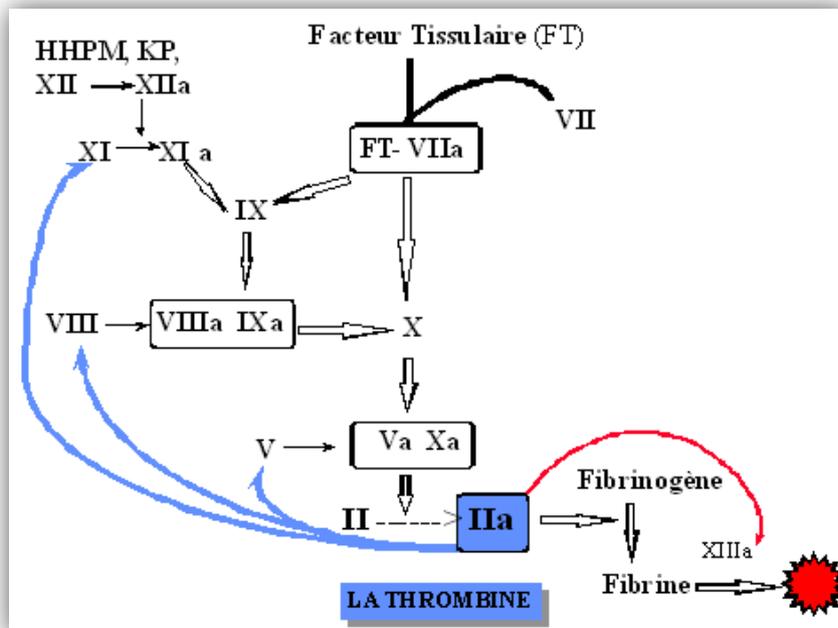


Figure 3: La coagulation

a) Le déclenchement de la coagulation

La voie exogène :

Il est admis que le facteur déclenchant de la coagulation *in vivo* est le FT. Ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le FVII. Normalement absent de la circulation sanguine, il est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire.

Lorsque le FT se trouve au contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe [FVII activé- FT] (figure 4). Il existe une toute petite quantité préalable de FVII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique.

(8)

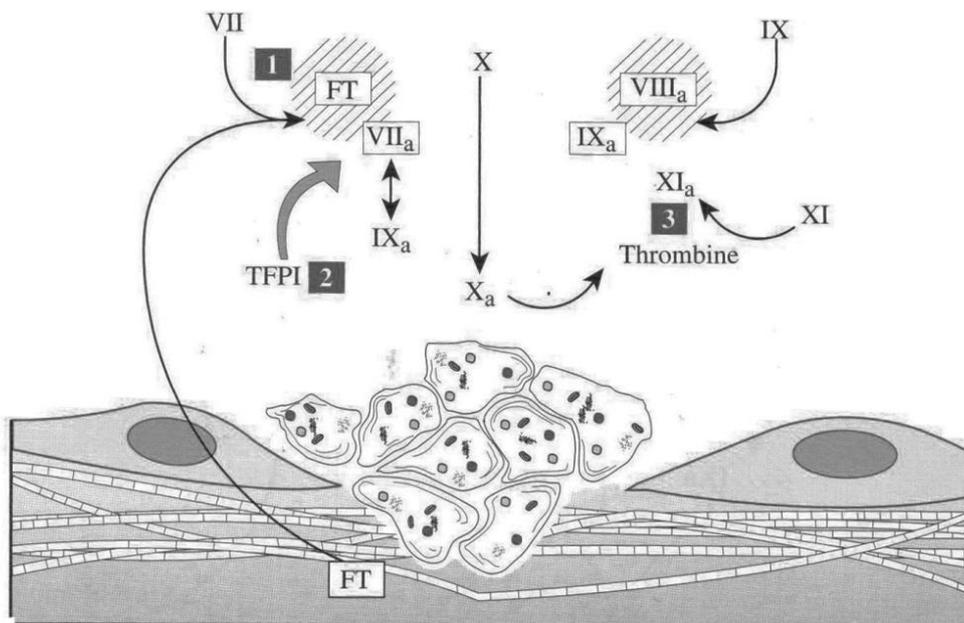


Figure 4: Voie exogène (8)

A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- Quand le FT est en excès, le complexe [FVII activé- FT] active directement le FX qui va agir avec son cofacteur Va pour former le complexe prothrombinase et générer de petites quantités de thrombine. Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI (figure 4).
- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [FVII activé – FT] active alors le FIX qui n'a pas un rôle prépondérant dans l'initiation de la coagulation.

L'accumulation de FIXa en présence de son cofacteur VIII activé (FVIIIa), de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du FX directement à la surface des plaquettes. (11) (16)

La voie endogène :

La prékallicroïne (KP) circule dans le plasma liée au kininogène de haut poids moléculaire (HMKW). Le contact avec les cellules endothéliales la transforme en kallicroïne qui va activer le FXII. Ce dernier active le facteur XI qui va à son tour activer le FIX.

Le FIXa, en présence de calcium et du FVIII, active le FX. (8)

Le fait que le complexe FVIIa/FT active non seulement le FX mais aussi le FIX, suggère que les deux voies sont liées *in vivo*. (17)

b) La thrombinofomation

Le point commun entre les voies exogène et endogène est la génération de FX activé. Le FX activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase, il active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur II activé).

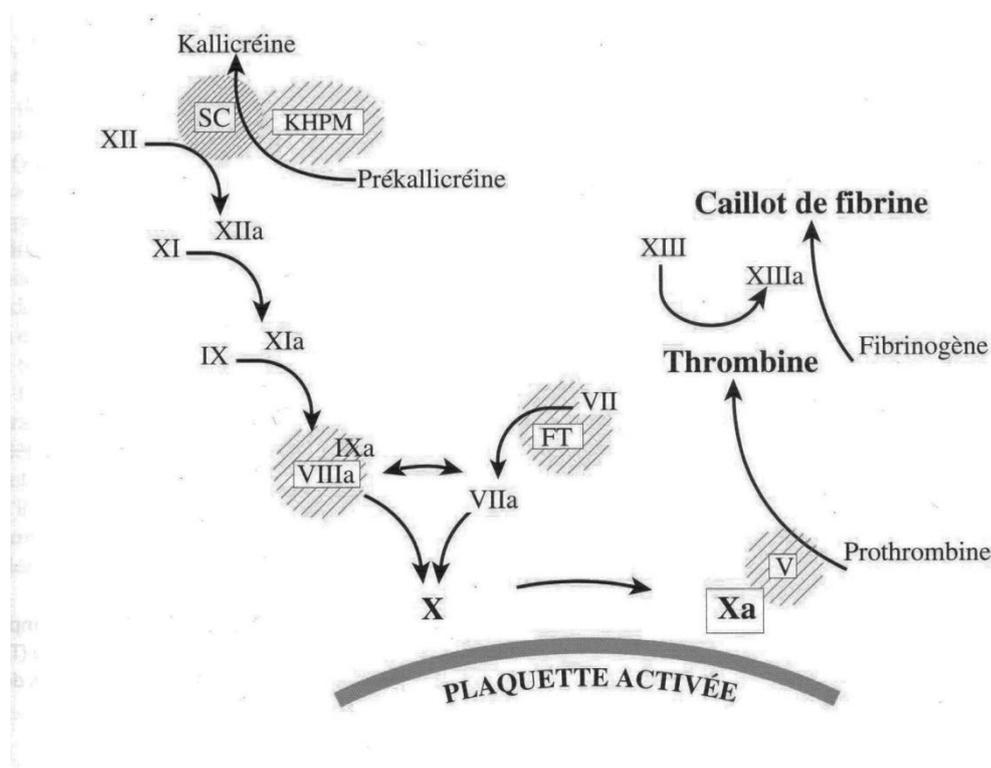


Figure 5: Voies de la coagulation (8)

Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids en fibrinogène. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, stimule en retour les séquences de coagulation en amont, en favorisant la génération de FVIIIa, FVa et FXIa, elle active également le FXIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot (passage de fibrine polymère en fibrine stable).

La thrombine est également un puissant activateur des plaquettes. Enfin, elle est capable d'activer des processus de rétrocontrôle en stimulant la protéine C à la surface des cellules endothéliales, elle est donc également un facteur de régulation de la coagulation. (8) (11)

c) La fibrinoformation

La thrombine protéolyse le fibrinogène en clivant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B, libérant ainsi des sites de liaison. Les monomères de fibrine ainsi formés vont pouvoir s'organiser en réseau (polymère de fibrine) dans les différents plans de l'espace (réseau instable, fragile et soluble). (12)

L'activation par la thrombine du FXIII permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et très stable, emprisonnant des globules rouges d'où le terme "thrombus rouge". (5)

Ce réseau nouvellement formé va permettre de stabiliser le clou plaquettaire et de faciliter la croissance cellulaire et la régénération du tissu endommagé. (2)

Synthèse:

Le mode optimal de génération de thrombine est la coopération entre une cellule portant le FT et les plaquettes.

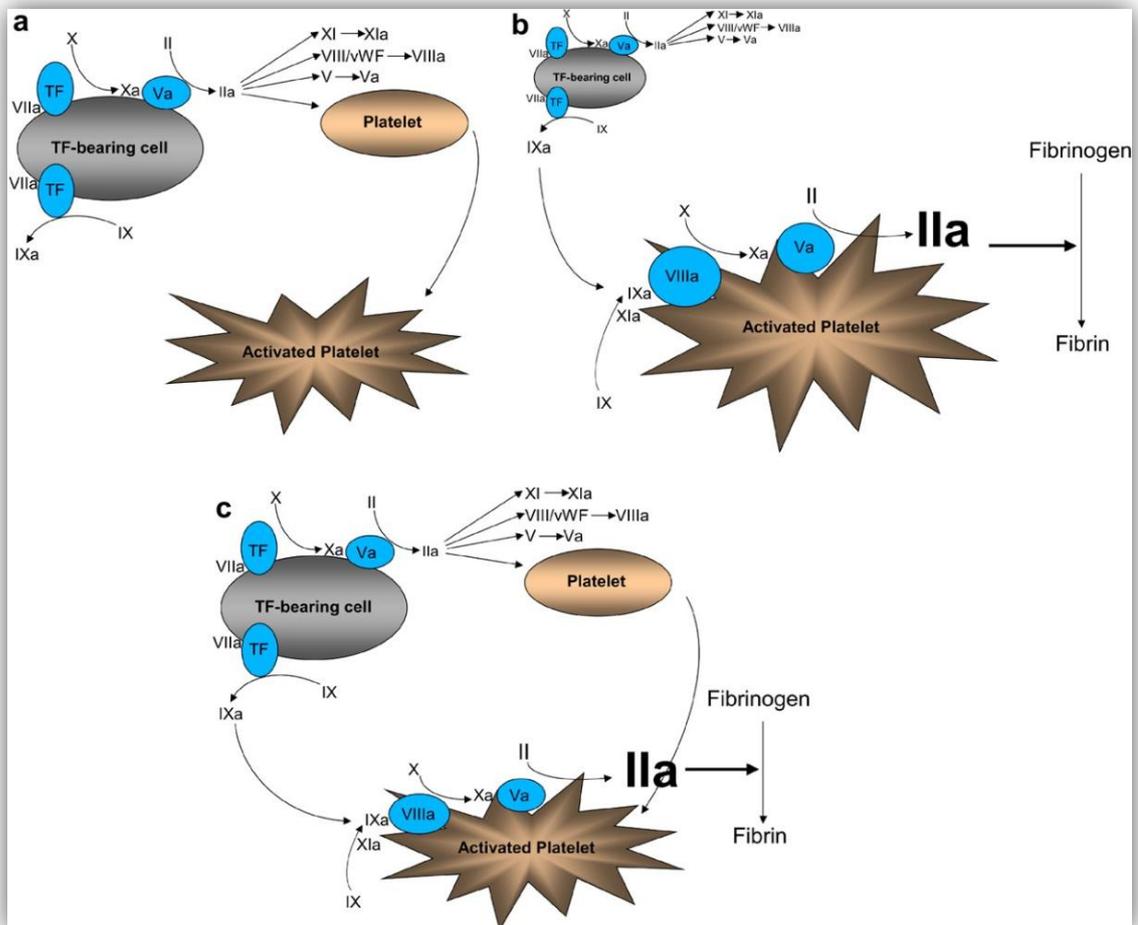


Figure 6: Schéma de la coagulation (12)

a: exposition du facteur tissulaire et formation des complexes [FT-VIIa] initiant la voie extrinsèque à la surface des cellules porteuses du FT. Les petites quantités de thrombine produites activent cofacteurs et plaquettes mais ne sont pas suffisantes pour former le clou plaquettaire définitif.

b: la voie intrinsèque est initiée à la surface des plaquettes et produit assez de thrombine pour former un clou plaquettaire solide et stable dans le temps.

c: les deux voies aboutissent ensemble à la formation de la fibrine (12)

3. La régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

a) L'antithrombine

L'antithrombine III (AT-III) est une anti-sérine protéase qui inhibe la thrombine libre ainsi que les FXa, FIXa et FXIa. Elle dissocie le complexe FVIIa/FT avec la formation d'un complexe AT-III/FVIIa qui ne peut plus se lier au FT membranaire. (3)

L'antithrombine est l'inhibiteur fondamental de la coagulation et un déficit même modéré en antithrombine constitue un facteur de risque de thrombose important.

Son action est augmentée par les molécules d'héparine sulfate présentes à la surface de l'endothélium ou par les héparines (utilisées comme anticoagulants) qui, en se liant à elle, la rendent plus active. (5)

b) Le système protéine C / protéine S

La protéine C (PC) et son cofacteur la protéine S sont vitamine K dépendantes. La PC est activée par le complexe thrombine/thrombomoduline, présent à la surface des cellules endothéliales. L'action de la PCa est amplifiée par son cofacteur. La PCa est un inhibiteur très puissant des FVa et FVIIIa par protéolyse.

Ce fonctionnement du système de la PC illustre parfaitement les capacités d'adaptation de l'endothélium au risque thrombotique : à l'état de repos, l'endothélium exprime à sa surface la thrombomoduline qui permet à la thrombine de générer un anticoagulant, la PCa. A l'état activé, la cellule endothéliale internalise la thrombomoduline et exprime à sa surface le FT, facteur déclenchant la coagulation. (5; 3) (3) (5)

c) Le TFPI

Il inhibe l'activation du facteur X par le complexe [facteur VIIa-FT].

Inhibiteurs	Enzymes cibles	Demi-vie <i>in vivo</i>
Antithrombine (AT)	Thrombine (IIa) FXa FIXa FXIa et FXIIa	50 à 70 h
Protéine C activée (PCa)	FVa FVIIIa	6 à 8 h
Protéine S (PS)		60 h
Cofacteur II de l'héparine	Thrombine	60 h
<i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i> (TFPI)	FVIIa	Non déterminée

Figure 7: Les inhibiteurs (3)

C. La fibrinolyse

1. Les acteurs de la fibrinolyse

a) Facteurs plasmatiques

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma : le plasminogène, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation.

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- La voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot. Elle est adsorbée à la surface de la fibrine favorisant l'activation du plasminogène lié à la fibrine.
- La voie de la pro-urokinase (U-PA). La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine.

Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

- Inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline
- Inhibiteurs des activateurs de plasminogène : le PAI-1 est l'inhibiteur surtout du t-PA et le PAI-2, présent essentiellement chez la femme enceinte, est l'inhibiteur de l'urokinase. (11) (18)

b) Éléments cellulaires

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent des facteurs activateurs (t-PA) ou inhibiteurs de la fibrinolyse mais d'autre part, portent à leur surface ou peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène, ou les activateurs du plasminogène, ou bien des inhibiteurs. (11)

2. Le déroulement

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine une fois l'endothélium réparé. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique peut donc restituer la perméabilité du vaisseau. (5)

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif. Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active. Dès que se forme de la fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante. (6)

Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, active le plasminogène en plasmine (uniquement au niveau du caillot de fibrine). (5) De même la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase.

Par ailleurs, les monocytes activés par différentes cytokines, (interleukine-1, TNF) expriment à leur surface le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, ils participeront à la destruction du caillot de fibrine.

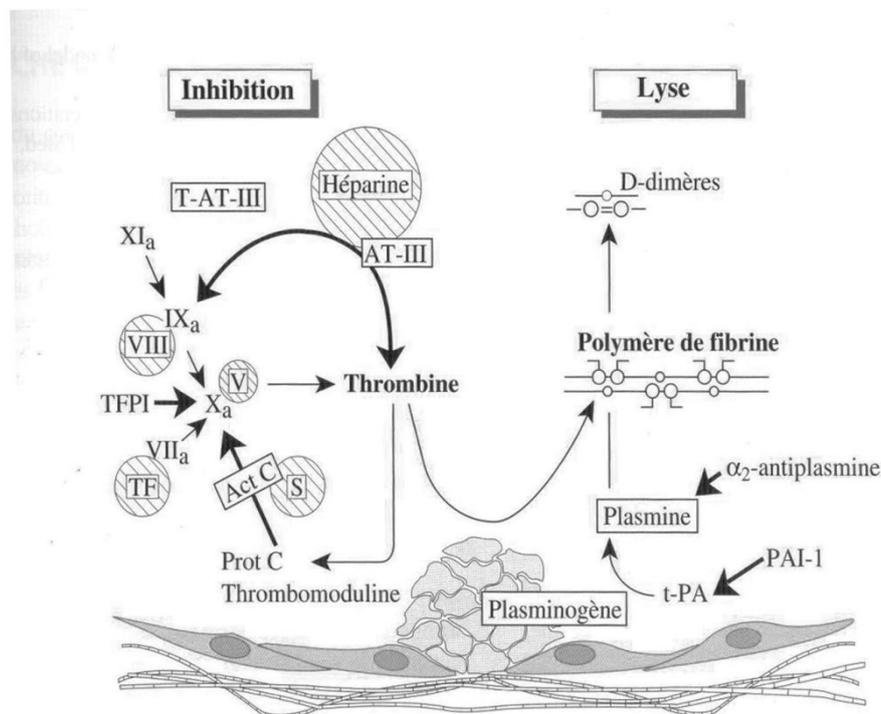


Figure 8: Inhibiteurs de la coagulation et fibrinolyse (8)

Au niveau du caillot de fibrine, la plasmine générée dégrade le fibrinogène et la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de la Dégradation de la Fibrine). Certains PDF sont spécifiquement de la fibrine : ce sont les D-Dimères.

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine (alpha 2 antiplasmine (ou antiplasmine rapide) et alpha 2 macroglobuline). Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine. (8) (11)

D. Que se passe-t-il après l'arrêt du saignement ?

Une fois l'hémostase achevée, le processus de cicatrisation peut commencer. Lorsque la blessure est définitivement refermée, le caillot peut être éliminé par fibrinolyse.

Les neutrophiles qui s'étaient accumulés autour de la blessure sont remplacés par des macrophages au bout de quelques jours, qui dégradent les débris cellulaires et les composants du caillot de fibrine.

Bon nombre des activités impliquées dans la cicatrisation sont influencées par la thrombine. (16)

E. Conclusion

Les processus d'hémostase primaire et de coagulation aboutissent à la formation d'un caillot alors que la fibrinolyse tend à le détruire. Il y a donc un équilibre permanent entre d'un côté l'hémostase primaire et la coagulation et de l'autre la fibrinolyse; c'est la balance coagulolytique . (19)

Une hémorragie peut être due à un défaut de l'hémostase primaire (thrombopénie, thrombopathie), à une coagulopathie (absence d'un ou plusieurs facteurs de coagulation), ou à un excès de fibrinolyse (excès d'activation ou défaut d'inhibiteurs).

Il est intéressant de constater que des cellules voire des molécules ont une certaine dualité dans l'hémostase : ainsi la cellule endothéliale participe à l'hémostase primaire par la synthèse de facteur de von Willebrand et l'inhibe par la synthèse de prostacycline. Elle peut activer la coagulation en exprimant à sa surface du facteur tissulaire mais peut aussi l'inhiber en exprimant de la thrombomoduline. De même pour la fibrinolyse, elle synthétise un activateur, le t-PA et son inhibiteur, le PAI-1.

Cette dualité se retrouve, curieusement, sur certaines molécules: ainsi la thrombine est l'enzyme clé de la coagulation, c'est elle qui transforme le fibrinogène en fibrine, et qui amplifie sa propre génération par des boucles de rétro activation. A l'opposé, la thrombine, en présence de thrombomoduline, active la protéine C et se comporte donc comme un anti coagulant. (19) (11)

Il existe donc un équilibre très régulé entre les systèmes "pro" et "anti" coagulants.

SECONDE PARTIE: Hémophilie A et B

I. Introduction

Maladie connue au II^{ème} siècle, sa gravité ainsi que l'atteinte principale des mâles est confirmée au XII^{ème} siècle par un chirurgien arabe.

Le terme haemophilia apparaît en 1828, il vient de deux mots Grecs: *haïma*, qui signifie sang et *philia* qui signifie affection. (20)

Il est très probable que jusqu'au début du XX^{ème} siècle, seules les formes graves sont reconnues. A cette époque, l'âge moyen de décès est de 11 ans dans les formes les plus sévères.

Les familles royales européennes sont atteintes à partir de la descendance de la reine Victoria, elle devient la « maladie des rois », cela contribue largement à la connaissance scientifique et populaire de la pathologie. (21)

La méconnaissance de l'hémophilie est avant tout liée à sa rareté. L'hémophilie (1 naissance sur 10 000) fait en effet partie des maladies "rares". En France, on compte environ 6 000 patients hémophiles dont la moitié atteints d'hémophilie sévère. Elle s'exprime essentiellement chez les garçons, mais touche également une dizaine de filles en France.

Au niveau mondial, il y aurait plus de 400 000 personnes atteintes d'hémophilie, mais seulement 20 % d'entre-elles sont diagnostiquées et ont accès aux traitements. (22)

II. Hémophilie A

A. Définition et épidémiologie

L'hémophilie A est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X (donc ne touchant essentiellement que les garçons) impliquant une diminution, voire un déficit total en facteur VIII de la coagulation ce qui entraîne un trouble de la coagulation : la chaîne de réactions est interrompue. La formation du caillot est altérée ce qui conduit à un saignement prolongé.

En effet, le facteur VIII qui joue le rôle essentiel de cofacteur du FIX dans la voie intrinsèque de la coagulation est défaillant.

Notons que la voie exogène est la principale lors d'une hémorragie mais que nous n'avons toujours pas résolu pourquoi chez un hémophile, le déficit en FIX (hémophilie B) ou FVIII n'est pas compensé par la voie extrinsèque. (13)

Elle touche environ 1 naissance sur 5000 enfants de sexe masculin et représente 80 à 85% des hémophiles. (23) (24)

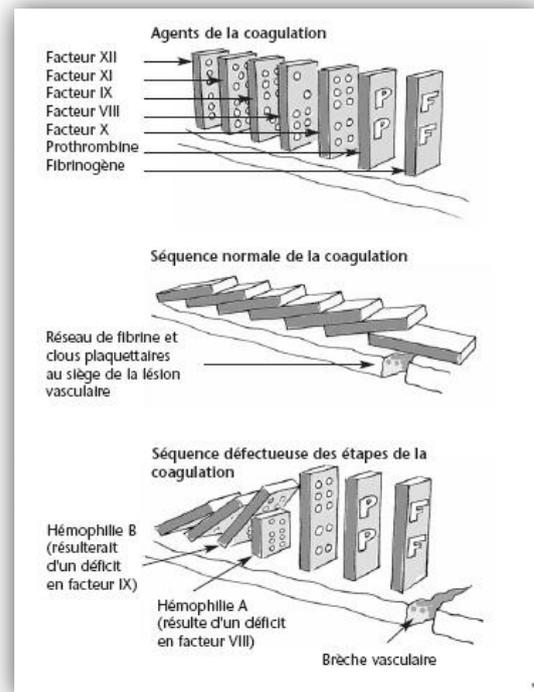


Figure 9: Coagulation chez un hémophile (23)

B. Etiologie et pathogénie

1. Génétique

La maladie présente une hérédité liée au chromosome X : le gène *F8* du facteur VIII, très grand (186 kilo bases), est situé sur l'extrémité du bras long du chromosome X. (4)

Les lésions moléculaires à l'origine de l'hémophilie A sont très diverses :

- événements modifiant de façon très importante la structure du gène : il s'agit dans la majorité des cas de délétions partielles ou totales du gène, et quelques fois d'insertions,
- réarrangement du gène brut (inversion unique),
- mutations non-sens (phénotype sévère) et mutations faux-sens (intensité du déficit plus variable et probabilité de développer un inhibiteur moins importante).

L'altération du gène entraîne un déficit soit de synthèse, soit de fonction de ces protéines de la coagulation. (25) (24)

a) Transmission et hérédité

La transmission se fait selon un mode « récessif lié à l'X », il y a donc une atteinte quasi exclusive des garçons. En effet, le gène muté ne peut pas être compensé par l'autre chromosome sexuel Y, ils ne possèdent donc qu'une seule copie des gènes codant pour le facteur VIII.

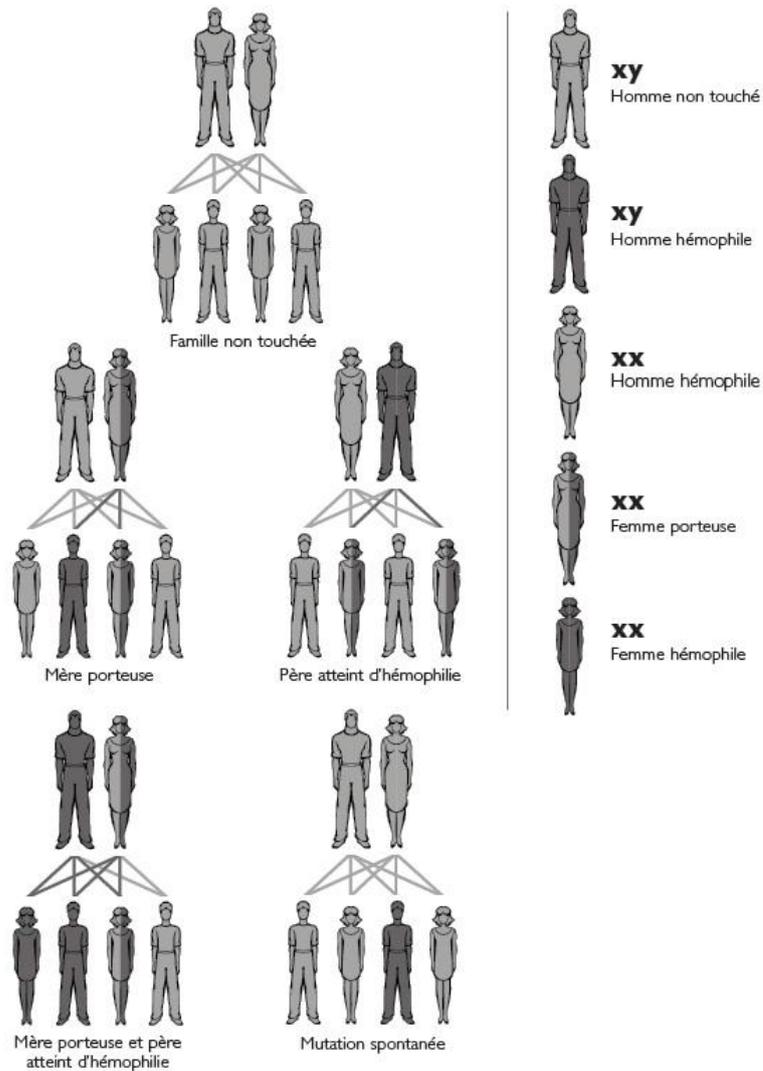


Figure 10: Mode de transmission de l'hémophilie (26)

Une femme est conductrice de l'hémophilie si elle a reçu d'un de ses parents un chromosome X portant une anomalie génétique; les filles d'un homme hémophile sont donc systématiquement conductrices et les enfants d'une conductrice ont 50 % de risque d'être conductrice pour les filles.

Certaines femmes seront atteintes d'hémophilie lors de situations exceptionnelles (on en retrouve à ce jour 5 à 10 en France) (27) :

- lorsque le père est hémophile et la mère porteuse,
- lorsque la femme subit un phénomène de Lyonisation ou inactivation de l'X (elle possède un chromosome X anormal et un X normal mais inactif du point de vue de la fabrication de la protéine de coagulation) (23)

Le type et le degré d'hémophilie restent identiques dans une même famille.

Dans 30 % des cas, on ne retrouve aucun antécédent familial (transmission de l'anomalie génétique par plusieurs générations de femmes conductrices ou apparition de l'anomalie par mutation dans les cellules germinales d'un ascendant direct). (1) (28)

b) Comment détecter les femmes conductrices d'hémophilie ?

Les femmes ne sont généralement pas atteintes car elles possèdent 2 exemplaires du chromosome X, dont l'un peut porter un gène déficitaire et l'autre un gène sain. La mesure du taux de facteur VIII peut donner des indications sur leur statut si ce taux est abaissé. Mais le taux de ces facteurs peut être normal chez une femme conductrice d'hémophilie.

En effet le dosage des facteurs de coagulation chez les femmes dont on désire déterminer le statut n'est pas toujours contributif en raison du phénomène de lyonisation et de la grande dispersion des valeurs normales du taux de ces facteurs de coagulation (de < 10 à 100 U/dl). Un tiers des femmes conductrices ont un taux compris entre 15 et 50 U/dl.

De ce fait, seule une étude génétique permet la détermination du statut de conductrice chez toutes les femmes à risque dans une famille avec antécédents d'hémophilie et dans les cas sporadiques: mères, sœurs, tantes, cousines,... (28)

Notons que les femmes conductrices n'ont que rarement une expression clinique de la maladie.

2. Sévérité de la maladie

Il existe une bonne corrélation entre la sévérité de la maladie et le taux de facteur VIII circulant dans le sang du malade mais dans un pourcentage non négligeable de cas, cela diffère d'un point de vue clinique.

En effet, certains hémophiles avec un taux de FVIII bas ne souffrent jamais d'hémorragies graves, tandis que d'autres, dont le déficit peut être considéré comme modéré ont des problèmes fréquents. Ces discordances entre la clinique et la biologie apparaissent surtout quand il s'agit de distinguer les formes sévères les moins graves des formes modérées.

D'après l'étude de Den Uijl, (29) un quart des patients hémophiles modérés présente en fait un phénotype hémorragique sévère nécessitant le recours de façon intermittente à une prophylaxie.

L'expression clinique devrait donc être prise en compte dans la classification. (28) (22)
(21)

a) Hémophilie sévère

Elle représente 50 % des cas. Le taux plasmatique VIII est inférieur à 1 U/dl. Les patients vont présenter des hémorragies très tôt : vers 6-8 mois, quand l'enfant devient plus actif. L'hémophilie sévère est caractérisée par des saignements spontanés des articulations et parfois même des tissus mous : un traumatisme léger peut entraîner une hémorragie mettant en péril la vie du patient. (8) (4)

b) Hémophilie modérée

Elle représente 10 % à 20 % des cas. Le taux de facteurs est compris entre 1 et 5 U/dl. Les accidents hémorragiques surviennent lors de traumatismes importants ou en cas d'intervention chirurgicale mais se manifestent moins souvent par des hématomes musculaires ou des hémarthroses. (8)

c) Hémophilie mineure

Elle représente 30 à 40 % des hémophiles. Le taux de facteurs est compris entre 5 et 30 U/dl. Plus le taux est élevé, plus la symptomatologie est frustrée. Les accidents sont beaucoup plus rares, voire inexistantes et la découverte peut être tardive. En effet, la symptomatologie peut rester latente jusqu'à ce que le patient subisse une intervention chirurgicale ou une avulsion dentaire. Souvent, l'intervention se passe sans encombre mais l'hémorragie apparaît plusieurs heures après, infiltrant les tissus avoisinants et pouvant constituer un hématome diffus au pharynx et au rétro pharynx, constituant une véritable urgence chirurgicale. (8)

Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave			
Classification de l'hémophilie	Types les plus courants de saignements	Causes habituelles des saignements	Fréquence des saignements (en l'absence de prophylaxie)
Légère	<ul style="list-style-type: none"> Saignement des muqueuses (des tissus ou membranes humides, comme la bouche, le nez, etc.) Saignement interne 	<ul style="list-style-type: none"> Blessures sportives graves Traumatismes graves Extractions dentaires Chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> Assez rare
Modérée	<ul style="list-style-type: none"> Tout ce qui précède, en plus de saignements... articulaires musculaires tissulaires 	<ul style="list-style-type: none"> Tout ce qui précède, en plus de... Blessures sportives mineures Saignements sans cause apparente/connue (surtout si les taux de facteur sont inférieurs à 2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Variable, selon les individus et les taux de facteur
Grave	<ul style="list-style-type: none"> Tous les types 	<ul style="list-style-type: none"> Tout ce qui précède, en plus de... Saignements sans cause apparente/connue Torsions ou chocs mineurs 	<ul style="list-style-type: none"> Plusieurs épisodes chaque mois

Figure 11: Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave (23)

C. Signes cliniques

Le principal signe est le saignement, les autres manifestations sont des conséquences de ce dernier. (4)

Contrairement à ce que l'on croit, l'hémophile ne saigne pas plus abondamment ni plus rapidement mais plus longtemps qu'un autre car le caillot formé n'est pas assez solide.

Beaucoup de personnes pensent à tort que les hémophiles saignent beaucoup à la moindre petite coupure. Les blessures superficielles sont rarement grave, contrairement aux hémorragies internes. (22)

1. Hémorragies non extériorisées

a) Hématomes spontanés des tissus mous

Ils sont issus d'hémorragies musculaires (psoas, quadriceps,...) ou des aponévroses, ils sont douloureux et peuvent être très dangereux par le volume de sang perdu et/ou par leur localisation (compressions nerveuses,...). Ils contribuent à majorer l'amyotrophie, les rétractions tendineuses et l'instabilité articulaire. (30) (8)

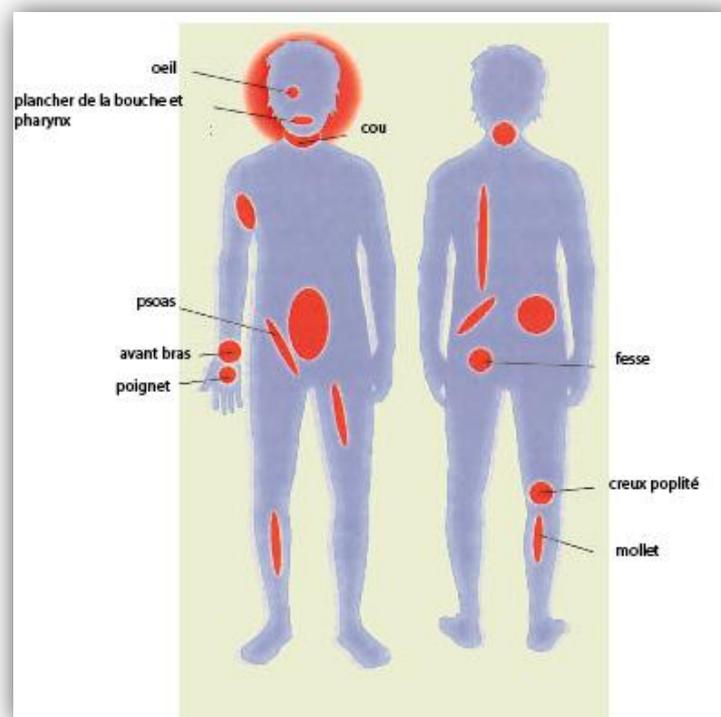


Figure 12: Localisations dangereuses des hématomes (30)

b) Hémorragies intra crâniennes

Signalées par l'apparition de maux de tête, nausées, vomissements, irritabilité, photophobie,... et pouvant évoluer rapidement vers le coma et la mort. (28)

c) Hémarthroses

Il s'agit de saignements articulaires, en particulier au niveau des articulations porteuses (genou, coude, cheville). Elles apparaissent à l'âge de la marche et leur fréquence augmente au pro rata de l'activité de l'enfant.

Cela se traduit par une gêne, douleur, chaleur, rougeur, gonflement et limitation de l'articulation. Sans traitement, elles entraînent une impotence fonctionnelle et un risque d'arthropathie si les saignements se répètent sur la même articulation. (26) (30) (28)

2. Hémorragies extériorisées

a) Hémorragies digestives

Hématémèse, melaena, rectorragies.

b) Hématuries spontanées

Fréquentes et parfois associées à une infection urinaire.

c) Plaies cutanées et muqueuses

Plaies buccales, gingivorragies, épistaxis qui peuvent généralement être maîtrisées par une compression locale et l'utilisation d'un produit coagulant local. (28)

D. Diagnostic

1. Historique clinique

Le diagnostic est souvent établi d'après l'historique clinique, il est donc important d'effectuer un interrogatoire minutieux du patient à la recherche d'antécédents personnels et familiaux d'hémorragies (hématomes spontanés, saignements exagérés suite à des traumatismes mineurs ou des traitements dentaires,...). (28) (4)

2. Diagnostic au laboratoire

Dans un second temps, le diagnostic repose sur un examen biologique dans un laboratoire d'hémostase. L'allongement du temps de céphaline activateur (TCA) qui explore la voie intrinsèque de la coagulation est proportionnel à l'importance du déficit.

a) Temps de Céphaline avec Activateur, Temps de Quick et temps de saignement

Un allongement isolé du TCA sans modification du temps de Quick qui explore la voie extrinsèque, ni du temps de saignement (car le facteur VIII n'intervient pas dans l'hémostase primaire) évoque l'hémophilie. (28)

b) Facteur VIII

Le dosage du facteur VIII permet soit d'établir un diagnostic ou d'identifier un risque hémorragique ou thrombotique, soit de suivre un patient traité afin d'adapter son traitement au mieux.

L'importance du déficit permet d'en caractériser la sévérité.

Le taux de facteur VIII retenu pour le diagnostic figurera sur la carte et le carnet de maladie hémorragique à remettre au patient.

Concernant le dosage du FVIII, deux méthodes sont intéressantes à associer:

- méthodes chronométriques, reposant sur la mesure d'un temps de fibrinof ormation (21)
- méthode amidolytiques (méthode de mesure d'une activité enzymatique utilisant l'hydrolyse de petits substrats peptidiques) (31)

c) Diagnostics différentiels

Un diagnostic différentiel avec la maladie de Von Willebrand doit être effectué :

- dans le cas de l'hémophilie, le temps de saignement n'est pas allongé et le taux de facteur von Willebrand est normal.
- cependant, un variant de maladie de Willebrand (variant « Normandie », ou II-N) peut prêter à confusion avec une hémophilie A modérée ou mineure. Il s'agit d'une anomalie moléculaire du facteur Willebrand, dont l'affinité pour le facteur VIII est très diminuée. Dans ces conditions, le facteur VIII n'est pas transporté par le facteur von Willebrand dans le sang et sa demi-vie plasmatique est raccourcie. Son taux s'abaisse.

Le diagnostic différentiel est établi en laboratoire spécialisé par l'étude de la liaison du facteur Willebrand du patient et du facteur VIII normal.

Enfin, les hémophilies A diagnostiquées chez l'adulte ne doivent pas être confondues avec des auto anticorps anti-facteur VIII neutralisants (« anticoagulants circulants »), qui peuvent survenir dans le cadre de désordres auto-immuns. Le diagnostic différentiel est établi en recherchant la présence de ces anticorps inhibiteurs par des examens spécifiques.

(28) (4)

d) Analyses ADN

Faut-il génotyper tous les patients hémophiles ? Quels candidats ?

Aujourd'hui, il est recommandé de génotyper tous les patients hémophiles A et B, et ce quel que soit le degré de sévérité de la maladie.

Le génotypage n'apporte aucun élément pour le diagnostic d'hémophilie chez un sujet atteint, mais il est indispensable pour la détection des conductrices d'hémophilie et permet d'établir un diagnostic pré natal dans beaucoup de cas.

Un diagnostic génétique pré implantaire est aussi possible, cela permet aux parents à risque de transmettre la maladie dans sa forme sévère de savoir quel embryon est affecté ou non. (4)

De plus, le génotypage peut donner des informations pour la prise en charge d'un patient hémophile (il existe une corrélation entre l'anomalie génétique et le risque de développer un inhibiteur). (21)

E. Traitement

Le traitement de l'hémophilie est une prise en charge globale du patient et de sa famille dès le plus jeune âge dans un centre de référence spécialisé (Centres régionaux de l'Hémophilie). Le traitement à domicile et, dès qu'il est possible, l'auto traitement sont les meilleures options.

Lorsque le traitement par la desmopressine n'est pas possible, la base du traitement consiste à la substitution du déficit en facteurs de la coagulation.

Le traitement qui était le plus souvent un traitement à la demande (lors d'épisodes hémorragiques ou de situations à risque), est de plus en plus souvent un traitement prophylactique, que l'on adapte à la sévérité de l'expression clinique et au mode de vie du patient.

Une information complète sur les caractères de la maladie, les soins à prodiguer lors de blessures ou de traumatismes légers, est régulièrement enseignée ; de même que les activités à éviter ou à développer. Tous les épisodes de la vie courante doivent être accompagnés par le centre : avulsions dentaires, amygdalectomies, vaccinations. (4) (28)

1. Thérapie de remplacement

Le traitement de base qui permet d'enrayer ou de prévenir les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie A est le traitement par facteurs de remplacement. Il s'agit d'une perfusion de concentré de facteur VIII administrée pour empêcher ou maîtriser l'hémorragie.

Ces concentrés proviennent de deux sources :

- Du plasma humain,
- D'une lignée cellulaire obtenue par génie génétique par le biais de la technologie de recombinaison de l'ADN.

Dans les deux cas, la protéine de facteur VIII est presque identique à celle qui fait défaut dans le sang des hémophiles. Après une perfusion de concentré, toutes les protéines requises pour la coagulation sont en place. Le sang de l'hémophile devient « normal », du moins pendant quelques heures. Cela permet au caillot de se former là où le vaisseau sanguin est endommagé.

Malheureusement, les facteurs de coagulation remplacés ne persistent pas dans la circulation sanguine des hémophiles. En effet, la moitié de l'activité du facteur de coagulation qui a été perfusé est éliminé par l'organisme dans les 24 heures. Le sang de l'hémophile redevient incapable de coaguler normalement.

Les produits utilisés sont soumis à la réglementation des médicaments et non à celle des produits transfusionnels. (32)

a) Facteur VIII obtenu par génie génétique (artificiel)

Le facteur VIII obtenu par génie génétique ne provient pas du plasma humain. Il est fabriqué comme suit :

- le gène du facteur VIII humain est isolé par génie génétique
- on opère une transfection du gène dans des cellules non humaines, par exemple des cellules de reins de nouveaux nés hamsters ou des cellules ovariennes de hamsters chinois puis ces cellules sont mises en culture,
- le facteur VIII est séparé de la culture cellulaire et purifié,
- de l'albumine humaine ou de la sucrose sont ensuite ajoutées pour stabiliser le produit facteur VIII final,
- le facteur de la coagulation est transformé en poudre lyophilisé et placé dans des flacons. (23)

Nous avons des recombinants sans albumine depuis plusieurs années et la recherche aujourd'hui est axée sur les médicaments à ½ vie prolongée.

Exemples de concentrés de facteurs VIII obtenus par génie génétique :

- Kogenate Bayer ®: Octocog alpha (Bayer)
- Refacto ®: Moroctocog alpha (Wyeth)
- Advate ®: Moroctocog alpha (Baxter) (32)

b) Facteur VIII dérivé du plasma

Les facteurs VIII dérivés du plasma sont obtenus à partir de plasma humain. Le plasma est séparé en ses différentes composantes. C'est ce que l'on appelle le fractionnement. Les principaux produits dérivés du plasma sont :

- L'albumine (qui sert de traitement des brûlures),
- Les immunoglobulines (qui servent à traiter les problèmes immunitaires),
- Le facteur VIII (pour traiter l'hémophilie A),
- Le facteur IX (pour traiter l'hémophilie B).

Pour assurer l'innocuité des produits sanguins dérivés du plasma, on leur fait franchir quatre étapes :

- Sélection des donneurs: si la personne présente un facteur de risque, on ne l'autorise pas à donner son sang.
- Chaque don de sang est soumis à des tests pour y déceler la présence d'anticorps dirigés contre les virus connus VIH, hépatite B (VHB), hépatite C (VHC) (test Elisa au centre de transfusion puis de nouveau au Laboratoire Français de fractionnement et de biotechnologie). Si les résultats des tests effectués sur un don de sang sont positifs, le sang n'est pas utilisé et le donneur ne peut plus donner son sang. (33)
- Après sa fabrication, le produit final subit un procédé d'inactivation virale afin de détruire les virus qui pourraient se trouver encore dans le produit sanguin. Les méthodes d'inactivation virale sont les suivantes :
 - Chauffage du concentré de facteur (par une chaleur sèche ou humide) qui est destiné aux virus thermosensibles (exemple : VIH, VHB)
 - Traitement du concentré de facteur au moyen de solvants-détergents, destiné aux virus à enveloppe lipidique (exemple : VIH, VHB, VHC)

- Filtration sur des filtres de très fin calibre (15 nm) qui retiennent les particules virales en fonction de leur taille.

Actuellement, tous les produits doivent appliquer une combinaison de deux étapes d'inactivation virale fondées sur des procédés différents (par exemple : traitement solvant-détergent puis filtration).

Le produit final est à nouveau soumis à des tests pour y vérifier la présence de bactéries ou de virus. (28)

Exemples de facteurs VIII de la coagulation dérivés du plasma :

- Factane® (LFB)
- Octanate® (Octapharma) (32)

c) Risque de survenue d'inhibiteurs au cours du traitement substitutif

Certains patients développent des anticorps inhibiteurs des facteurs transfusés, après un nombre variable de jours de traitement (habituellement, dans les 50 premières expositions) : 30 % des patients présentant une hémophilie sévère développe ce problème contre 5 à 10% dans les cas modérés et mineurs. (4) (21)

La présence de l'inhibiteur peut gêner l'accès aux traitements prophylactiques et aggraver le pronostic fonctionnel à long terme.

Certains de ces inhibiteurs sont transitoires et disparaissent lorsque le traitement est poursuivi. Ils correspondent à l'apparition d'une tolérance immune spontanée. D'autres persistent et une tentative de mise en tolérance immune thérapeutique est nécessaire, en administrant de fortes doses du facteur très régulièrement pendant une période de plusieurs mois ou années. (28)

Lorsque l'inhibiteur est à faible concentration, il peut être saturé en augmentant la dose de FVIII. Au-delà d'un certain seuil, l'inhibiteur devient non saturable car les quantités de FVIII à injecter seraient trop importante. Le patient sera alors traité par des concentrés dits « activés », car ils contiennent des formes activées des facteurs de coagulation (complexe prothrombiniques activés FEIBA®, Baxter) ou FVII activé recombinant (NovoSeven®, NovoNordisk)) capables de « court circuiter » le rôle des FVIII dans l'activation de la coagulation. (32) (21)

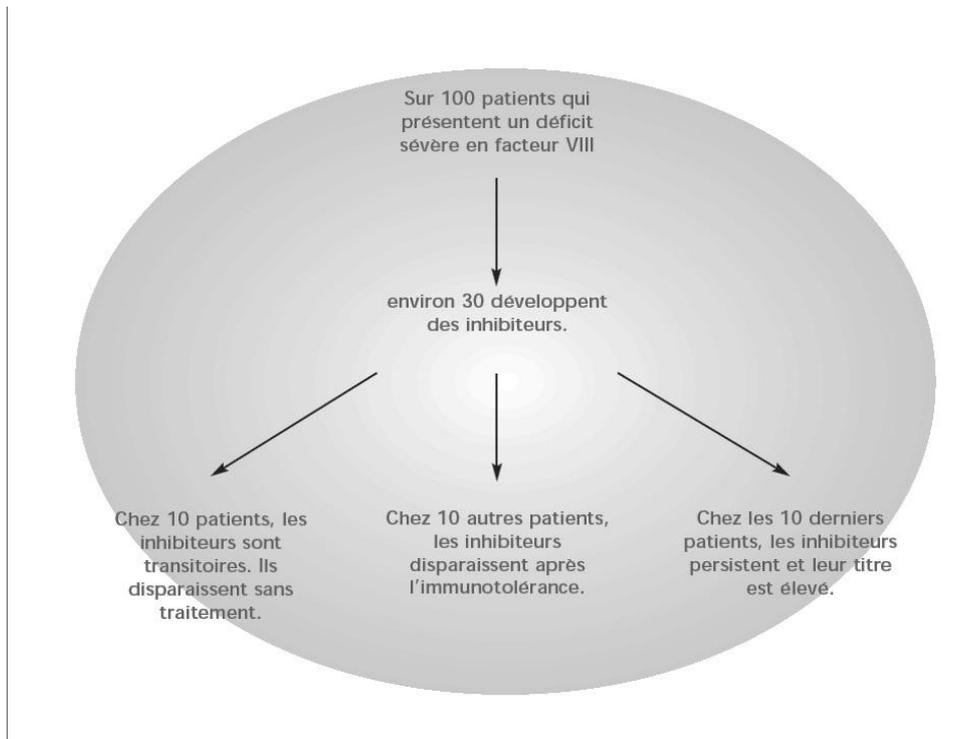


Figure 13: Les inhibiteurs (34)

2. Desmopressine (Minirin®, Octim® spray)

Ce médicament est destiné aux hémophiles A mineurs (avec un taux de FVIII détectable).

Il est réservé aux patients répondeurs pour traiter les épisodes hémorragiques mineurs ou pour préparer un patient à un geste invasif peu dangereux ou des soins dentaires, de préférence en association avec des anti-fibrinolytiques. (8)

Son administration se fait classiquement par voie parentérale, sous forme concentrée par voie nasale ou par voie sous-cutanée.

Cet analogue synthétique de l'hormone vasopressine a la propriété d'élever les concentrations de facteur VIII et de facteur de Willebrand dans la circulation à partir des réserves de l'organisme et augmente l'adhésion plaquettaire.

La desmopressine exerce son effet maximum une heure après son administration, puis les taux de facteurs commencent à diminuer. Chez la plupart des gens, elle continue à agir pendant 8 à 12 heures. (35)

Un test thérapeutique permettant d'évaluer le niveau de la remontée du facteur VIII après administration de la desmopressine est indispensable avant d'adopter cette modalité thérapeutique. La réponse est en effet très variable d'un patient à l'autre, mais reproductible chez un patient donné.

Après quelques administrations rapprochées (n=2 à 4), l'effet du médicament s'épuise et si un traitement de plusieurs jours est nécessaire, la substitution pas des concentrés en facteurs VIII sera rapidement envisagée.

La desmopressine exerce une activité antidiurétique qui cause une rétention d'eau pouvant entraîner une baisse des taux plasmatiques de sodium. Ceci impose des précautions d'emploi (restriction hydrique pendant le durée du traitement) et justifie des contre-indications (enfants de moins de 3 ans, antécédents d'épilepsie). (4) (23)

3. Agents anti-fibrinolytiques

Les deux médicaments les plus utilisés sont l'acide ϵ -aminocaproïque (EACA, Caproamin®, non disponible en France) et l'acide tranexamique (AMCHA, Amchafibrin®). Ces médicaments se lient au site de liaison du plasminogène, en résulte une inhibition de la fibrinolyse. (4) L'administration peut se faire par voies orale, intraveineuse ou topique.

Ils sont très utiles pour contrôler les saignements peu importants, en particulier après une avulsion dentaire. (8)

4. Thérapie génique

L'hémophilie est, en théorie, un bon candidat pour les procédés de thérapie génique. En effet, il s'agit d'une maladie mono factorielle dont les gènes sont connus. De plus, de nombreuses cellules, après modification génétique, sont capables de produire des facteurs de coagulation. (4)

De grands espoirs sont nés d'essais cliniques positifs chez les patients atteints d'hémophilie B. (36)

5. Intérêt de la prophylaxie

Depuis plusieurs années en Europe du Nord, puis dans d'autres pays développés, la pratique d'une prophylaxie des accidents hémorragiques, notamment articulaires s'est développée.

La prophylaxie est définie comme une injection par intraveineuse de facteurs de remplacement afin de prévenir et d'empêcher les saignements.

Elle repose sur l'administration systématique, plusieurs fois par semaine, en fonction du type d'hémophilie et de la cinétique propre du facteur anti-hémophilique chez le patient, d'une dose suffisante de facteur pour transformer une forme sévère en une forme modérée à mineure.

Il existe plusieurs types de prophylaxies :

- la prophylaxie à court terme, traitement administré pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines pour maîtriser un saignement durant et après une chirurgie, pour protéger une articulation qui a présenté des saignements fréquents,...
- la prophylaxie à long terme fait référence à l'administration régulière de perfusions de concentré de facteur sur une période prolongée (au moins un an), (23)
- la prophylaxie primaire, débutée chez le jeune enfant, avant l'âge de deux ans et avant toute hémarthrose ou après l'apparition de la première hémarthrose,
- la secondaire débute plus tardivement, après l'apparition des lésions articulaires répétées ou autre forme d'hémorragie importante (intra crânienne,...), elle a pour but de stopper l'évolution des lésions articulaires. (37)

La prophylaxie poursuit différents objectifs :

- diminuer le risque d'arthropathie en évitant les hémarthroses,
- réduire la fréquence des accidents hémorragiques,
- améliorer la qualité de vie du patient : moins d'accidents hémorragiques entraînant moins de souffrance, une meilleure insertion sociale,...
- protéger contre le développement de l'inhibiteur. (21)

La prophylaxie est un traitement contraignant, tout au long de la vie.

F. Pronostic

Grâce aux différentes options de gestion de la maladie possibles, les perspectives pour les patients atteints d'hémophilie sévère ont fortement changées. Ces personnes sont maintenant capables de vivre une vie normale avec seulement quelques restrictions. (4)

III. Hémophilie B

A. Définition et épidémiologie

L'hémophilie B ou « Christmas disease » est un trouble de la coagulation congénital causé par une anomalie qualitative ou quantitative du facteur IX de la coagulation (FIX) qui joue un rôle de sérine protéase dans la voie intrinsèque de la coagulation. Il en résulte une formation lente du caillot et un saignement prolongé. (24)

Elle est cinq fois moins commune que l'hémophilie A. (4)

B. Etiologie et pathogénie

Le gène *F9*, codant pour le facteur IX se trouve sur le chromosome X, nous sommes donc en présence d'une maladie héréditaire liée au sexe.

Les hémophilies B sont généralement dues à de petites mutations ou réarrangements.

Comme dans l'hémophilie A, nous avons trois degrés de maladie :

- sévère chez les patients présentant un taux de FIX inférieur à 1 U/dl,
- modérée lorsqu'il est compris entre 1 et 5 U/dl,
- légère entre 5 et 40 U/dl. (4) (8)

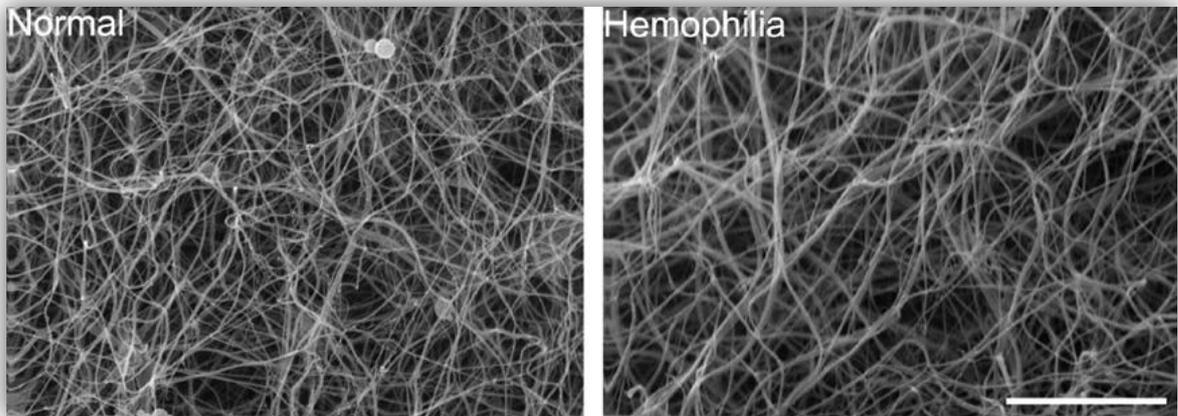


Figure 14: Le déficit en FIX produit des caillots qui contiennent des fibres de fibrine anormalement épaisses par rapport à la normale. (MEB, échelle 8µm) (12)

C. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont identiques à celles de l'hémophilie A. (4)

D. Diagnostic

Le diagnostic de laboratoire est basé sur un TCA prolongé alors que le temps de Quick et le temps de saignement sont normaux.

Le diagnostic définitif est basé sur la quantification de l'activité du facteur de coagulation IX qui se trouve réduit. (4)

Il est intéressant de génotyper une personne atteinte d'hémophilie B, quelque soit le degré de sévérité.

E. Traitement

Le principe du traitement de base consiste en une thérapie de remplacement du facteur IX.

La desmopressine n'est pas efficace dans le traitement de l'hémophilie B. (4)

1. Facteur IX de la coagulation recombinant

Le facteur IX recombinant n'est pas fait de plasma humain non plus, il est fabriqué de la même manière que le facteur VIII.

Cependant, le facteur IX est une protéine beaucoup plus stable que le facteur VIII et ne requiert pas l'ajout d'albumine pour sa stabilisation. Le facteur IX recombinant est donc le premier concentré de facteur recombinant qui ne renferme aucune composante de sang humain.

Sa demie vie est de 24 heures donc l'intervalle d'administration est plus long que pour l'hémophilie A mais la dose totale requise est identique à l'hémophilie A car la récupération du FIX est 2 fois plus faible que celle du FVIII.

La génération d'inhibiteurs est observée dans moins de 5% des cas.

(4) (28)

Exemple de facteur IX de la coagulation recombinant :

- Benefix ® (Wyeth)

TROISIEME PARTIE :

Prise en charge de l'enfant hémophile en odontologie

Les conseils donnés dans cette troisième partie sont applicables dans les pays où les facteurs de remplacement sont accessibles mais peu appropriés pour les pays où ils sont peu accessibles. En effet, historiquement, le guide international de chirurgie orale recommandait l'injection de facteurs avant et après la chirurgie. Les doses étaient calculées afin d'augmenter les taux de facteurs VIII ou IX à 50-100 U/dl pour une période d'au moins 7 jours. (38)

La littérature décrit aussi plusieurs protocoles de traitement qui offrent une diminution des épisodes de saignements à l'aide d'agents anti-fibrinolytiques oraux, des facteurs de remplacement et d'agents hémostatiques locaux. (39)

Nous allons voir comment soigner les enfants en utilisant le moins possible les facteurs de remplacement et nous définirons les cas où il est préférable de soigner ces patients en milieu hospitalier afin qu'ils bénéficient d'une surveillance rapprochée pendant et après les soins.

I. Le quotidien autour de la cavité buccale: conseils aux patients et aux parents

A. La prévention

Depuis qu'il est prouvé que les soins dentaires chez un patient hémophile peuvent entraîner de graves complications, les hémophiles sont considérés comme un groupe prioritaire dans l'accès à la prévention à l'hygiène bucco-dentaire.

Le maintien d'une bouche en bonne santé et la prévention des problèmes dentaires est donc d'une grande importance, non seulement pour la qualité de vie et la nutrition, mais aussi pour éviter les dangers de la chirurgie. (40)

Malheureusement, beaucoup de patients hémophiles négligent leur hygiène dentaire en raison des saignements survenant lors du brossage. (41) Mais il faut noter que des gencives saines ne saignent généralement pas lors du brossage ou du passage du fil dentaire, même chez les patients hémophiles. Le seul moment où un saignement peut apparaître est si le patient est trop agressif avec sa brosse à dents lors du brossage. (40)

Une étude menée en 2009 à l'université d'Istanbul sur 36 patients hémophiles âgés de 6 à 12 ans et 39 patients en bonne santé démontre que les enfants présentant une hémophilie A ont un indice de plaque et un indice CAO (cariée/absente/obturée) plus élevés que les autres. Elle montre également que les enfants hémophiles ont une hygiène bucco dentaire moins bonne. (41)

En Irlande du Nord, Boyd et Kinirons (42) ont trouvé de meilleurs indices chez les patients hémophiles; dans une étude similaire de Sonbol *et al* (43) au Royaume Uni, nous avons le même résultat. On peut expliquer ces différences avec la Turquie par une meilleure campagne de prévention dans ces pays chez les hémophiles par rapport à la population générale. (41)

La prévention est donc une composante essentielle des soins bucco-dentaires. Son succès permettra de réduire le nombre d'urgences dentaires, les besoins de traitements ainsi que les interventions chirurgicales. Elle fait partie intégrante de la prise en charge de l'hémophilie de l'enfant.

1. Le régime alimentaire

La consommation de boissons ou d'aliments avec une haute teneur en sucre et en acidité doit être limitée au moment des repas, il faut éviter le grignotage: trois repas et deux collations par jour sont un rythme idéal.

En effet, manger un aliment sucré entre les repas va provoquer une augmentation de l'acidité de la salive et le pH buccal peut descendre en dessous de son seuil critique (pH=5,5) auquel une déminéralisation de l'émail et de la dentine peut avoir lieu; il faudra plusieurs heures avant un retour à la normalité. (44)

Les principaux sucres causant les caries sont le sucrose, le maltose et le glucose, le lactose quant à lui est moins cariogénique. (40) Les édulcorants artificiels peuvent être utilisés comme une alternative aux sucres dans les aliments (aspartame, sorbitol,...) (38)

Chez le jeune enfant, les boissons autres que le lait et l'eau ne doivent pas être données dans les biberons et doivent être limitées aux repas principaux. Les aliments de sevrage devraient être exempts ou de faible teneur en sucre autres que ceux présents dans le lait frais, les fruits ou certains légumes frais.

Pour les enfants plus âgés, l'apport en sucre dans les boissons doit être limité le plus possible et les jus de fruits doivent être privilégié par rapport aux boissons gazeuses (en raison du risque d'érosion ainsi que de carie). (45)

Il faudra privilégier dans la mesure du possible, des formes de sirop médicamenteux sans sucre (demander au médecin ou au pédiatre) et faire attention aux granules homéopathiques sur le long terme.

La mise en œuvre de ce régime alimentaire nécessite la coopération entre le patient, les parents et le personnel des centres de traitement de l'hémophilie (CTH) afin de s'assurer que le temps d'exposition au saccharose est réduit au maximum. (44)

Cariogénique		Non-cariogénique		
Sucres	Mélanges	Fruits ou légumes frais	Édulcorants	Édulcorants intenses
Dextrose	Sucre brun	Fructose	Glucose hydrogéné	<u>Acesulfame</u>
Fructose (sauf dans les fruits ou légumes frais)	Golden sirop		<u>Isomalt</u>	Aspartame
Glucose	Miel		<u>Lactitol</u>	Cyclamate
Amidon hydrolysé	Sirop d'érable		<u>Maltitol</u>	Saccharin
Sucre inverti	Mélasse		Mannitol	<u>Thaumatococin</u>
Maltose			Sorbitol	
Sucrose			<u>Xylitol</u>	

Figure 15: Sucres et édulcorants cariogéniques ou pas (40)

2. L'hygiène bucco-dentaire

Quelques conseils:

- Commencer le brossage des dents dès qu'elles apparaissent (vers l'âge de 6 mois), à l'aide d'une compresse humide.
- Dès l'âge de 2-3 ans, une méthode de brossage spécifique doit être enseignée.

Le jeune enfant va rechercher par jeu à imiter ses parents ainsi, le matin et le soir, les parents réalisent le brossage: placés derrière l'enfant, ils le guident pour lui apprendre une méthode simple, "on brosse toutes les dents jusqu'à la grosse du fond" (sans dentifrice fluoré avant 3 ans du fait du risque d'ingestion).

- De 3 à 6 ans, un brossage après chaque repas avec un dentifrice faiblement dosé en fluor (250-600 ppm), en très petite quantité (petit pois) et sous la surveillance d'un adulte est préconisé. L'enfant apprend lui-même à réaliser un brossage efficace: on brosse toutes les dents dans un ordre précis avec un mouvement allant du rouge (la gencive) vers le blanc (la dent).

- A partir de 6 ans, un dentifrice familial contenant 1000 à 1500 ppm de fluor peut être utilisé. On commence à lui apprendre la méthode BROS. On commence par le bas, un seul côté à la fois; pour chaque côté, on passe la brosse à cheval sur la dernière dent du fond et on brosse d'avant en arrière 10 fois; pour les dents de devant, on brosse la partie que l'on voit en tournant la brosse du rose vers le blanc, on fait de même pour l'arrière des dents de devant. (46) (47) (48)

- Dès 9 ans et pour toute la vie, on adopte la méthode BROS:

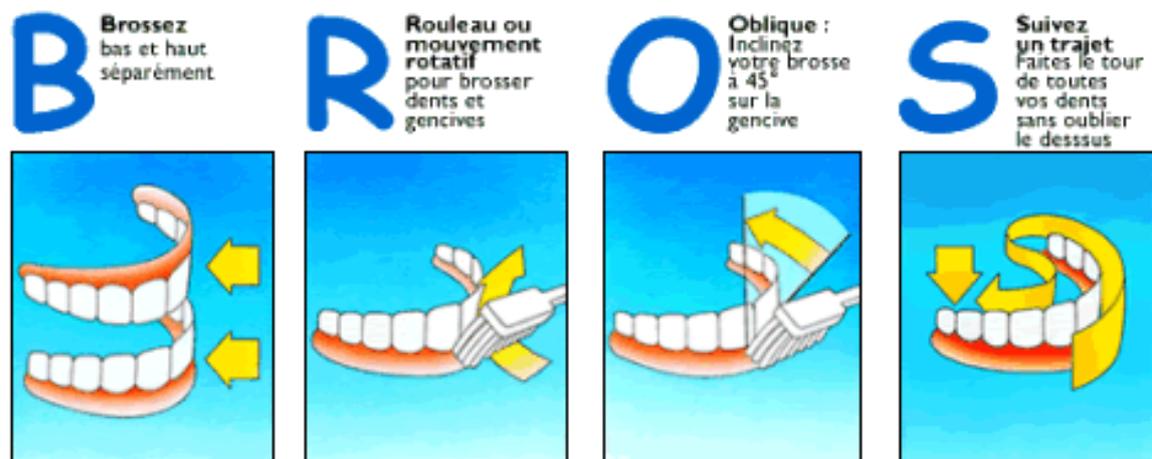


Figure 16: Méthode BROS (47)

- Dès trois ans, l'objectif doit être de se brosser les dents trois fois par jour, après chaque repas, pendant trois minutes avec une brosse à dents à petite tête, à poils souples, et adaptée à la taille de la main. La brosse à dent électrique peut être intéressante chez les enfants avec une dextérité manuelle moindre. Le nettoyage des espaces inter-dentaires requiert l'utilisation du fil dentaire fluoré (45) (sauf chez les patients présentant une hémophilie sévère). (38) (40)

- Les dentifrices contenant du triclosan et de la chlorhexidine ont une activité anti-plaque et ont démontré leur intérêt dans la protection contre les parodontites. Un brossage trop enthousiaste ou un dentifrice trop abrasif peuvent provoquer des abrasions.
- Si on ne peut pas se brosser les dents après un repas, il faut au moins, le finir par un verre d'eau, se rincer les dents et mastiquer un chewing-gum sans sucre. (47)

3. Le fluor

Le fluor protège les dents contre les caries, les mécanismes d'actions des fluorures sont les suivants:

- le ralentissement de la déminéralisation,
- l'accélération de la reminéralisation,
- l'inhibition de la glycolyse. (49)

Le meilleur moyen de prévenir la carie est donc d'intégrer le fluor dans le régime alimentaire de base afin de maintenir un taux de fluor dans la cavité buccale tout au long de la journée. (38)

a) La fluoration de l'eau et du sel

Lorsque le fluor est présent dans l'eau à une concentration correcte, il permet de renforcer la dent et de la rendre plus résistante aux attaques acides. (44) Il est démontré que la fluoration de l'eau entraîne une diminution de 50 % de la prévalence carieuse. (40)

Mais, l'eau de distribution est rarement fluorée naturellement en France et jamais artificiellement (les chiffres de concentrations en fluor pour l'eau du robinet sont disponibles auprès de la DDASS).

Le sel fluoré, adopté comme mesure de santé publique en France depuis 25 ans, reste le vecteur de choix et de moindre coût pour la majeure partie de la population. (46)

b) Les compléments fluorés

Lorsque l'eau contient moins de 300 mg/L soit 0,3 ppm de fluorures, on peut donner des compléments en fluor chez les nourrissons et les enfants de plus de six mois à hauts risques carieux et après la réalisation d'un bilan du taux de fluor détaillé afin d'éviter le risque de fluoroses. Les suppléments sont disponibles sous forme de gouttes ou de comprimés et sont donnés selon le schéma de la figure 18.

Aucun supplément en fluor n'est nécessaire si l'eau de consommation contient plus de 700 mg/L soit 0,7 ppm de fluorures, si l'enfant consomme du sel fluoré ou qu'il bénéficie d'un brossage régulier avec un dentifrice fluoré. (40) (46)

Si une femme enceinte prend du fluor, cela n'aura que peu d'impact sur la future santé dentaire de l'enfant. (40)

Teneur en fluor de l'eau (en ppm)	Moins de 6 mois	De 6 mois à 3 ans	De 3 à 6 ans	Plus de 6 ans
Moins de 0,3	-	250 µg par jour	500 µg par jour	1 g par jour
Entre 0,3 et 0,7	-	-	250 µg par jour	500 µg par jour
Plus de 0,7	-	-	-	-

Figure 17: Dose de compléments fluorés chez les enfants à haut risque carieux (en relation avec la teneur en fluor de l'eau) (40)

c) Les dentifrices fluorés

Depuis 1970, le fluor a été ajouté aux dentifrices, ce qui a permis une diminution de la prévalence carieuse. (40) L'emploi quotidien d'une pâte dentifrice fluorée est plus efficace qu'un supplément fluoré pris quotidiennement depuis la naissance. (49)

Teneur en fluor du dentifrice	Teneur en fluor du dentifrice, en ppm	
Basse	< 600	Utilisé chez les enfants à risque carieux peu élevé, vivants dans des zones à eau fluorées ou prenant des compléments fluorés
Moyenne	1000	Utilisé chez les enfants de plus de six ans
Haute	1500	Utilisé chez les enfants à haut risque carieux, de plus de six ans

Figure 18: Les dentifrices fluorés (40)

Des gels peuvent être proposés aux enfants polycariés ou à fort risque carieux.

4. Les sealants

Les puits et sillons au niveau de la face occlusale des dents constituent les particularités morphologiques les plus vulnérables à la carie. En effet, ces zones anfractueuses présentent des difficultés d'accès aux poils les plus fins des brosses à dent, elles sont à l'origine de près de 50 % des caries chez les enfants d'âge scolaire. (50)

Les sealants sont recommandés pour les individus présentant des puits et des fissures profonds et pour ceux avec un risque carieux moyen et élevé, ils représentent une barrière physique qui empêche les micro organismes et les aliments de s'y collecter. (49) (51)

La réduction du taux de carie pour une période de scellement comprise entre 6 à 10 ans se situe entre 55 et 68 % pour les résines chémo polymérisables. (52)

5. Conclusion

Une visite annuelle chez le dentiste permet de renforcer la prévention, d'identifier les problèmes le plus tôt possible et de souligner l'importance de la diminution de la consommation de boissons et d'aliments contenant des niveaux élevés de sucres et d'acidité.

Enfin, si l'enfant pratique un sport, spécialement un sport de contact, le port d'une gouttière de protection est recommandé afin d'éviter les traumatismes dentaires.. (40)

<p>Le régime alimentaire: réduire la consommation et surtout la fréquence d'ingestion d'aliments et de boissons contenant du sucre</p> <ul style="list-style-type: none"> • les aliments et boissons sucrés devraient être consommés lors des repas • les snacks et les boissons devraient être sans sucres • il faut éviter la consommation de boissons acides
<p>Le nettoyage des dents: brosser les dents au moins deux fois par jour avec un dentifrice fluoré et passer le fil dentaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • la suppression de la plaque est essentielle pour prévenir les maladies parodontales • le fluor offre des avantages majeurs dans la prévention de la carie • les autres moyens d'hygiène doivent être discutés avec votre dentiste (jet,...)
<p>Le fluor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vérifiez la teneur en fluor de votre eau de consommation • considérez l'utilisation d'apport supplémentaire en fluor si votre enfant est à risque et qu'il vit dans une zone sans eau fluorée
<p>Une visite régulière chez le dentiste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • les enfants à risque doivent être examinés une à deux fois par an chez le dentiste afin de prévenir les problèmes dentaires

Figure 19: Les quatre principes de base pour une bonne hygiène orale (53)

B. L'apparition et la chute des dents

Il est rare que l'on observe des problèmes de saignements lors de la poussée des dents de lait. Mais ils peuvent parfois survenir lorsqu'une dent définitive fait son éruption (inflammation gingivale sur le pourtour de la dent quand elle stoppe son éruption, saignement des tissus gingivaux maintenant la dent de lait lorsqu'elle bouge,...).

Les parents ne doivent pas tenter de mobiliser une dent de lait mobile. Si un saignement persiste après la chute d'une dent, il faut faire mordre, sans interruption, l'enfant dans une compresse humide ou un coton pendant 5 à 10 minutes. Si le saignement persiste au-delà de 20 minutes, il faut appeler le centre de traitement de l'hémophilie et prévoir le traitement par administration de facteur de remplacement ou autre. (23)

Vers 17 ans, les dents de sagesse commençant à faire leur apparition peuvent provoquer des saignements prolongés qui seront traités par la prise d'anti-fibrinolytiques ou de desmopressine (usuellement par voie nasale). Si la dent n'a pas assez de place sur l'arcade, qu'elle est enclavée et qu'il faut l'avulser, il faudra planifier la chirurgie avec le CTH. (40)

C. Saignements buccaux

Les tissus de la cavité buccale renferment beaucoup de vaisseaux sanguins. Toute blessure ou infection peut entraîner une accumulation de sang dans ces tissus. A mesure que les tissus gonflent à cause de la présence de sang, ils peuvent exercer une pression sur les voies respiratoires et les obstruer partiellement, voire complètement.

Il faut surveiller les signes de douleur au cou ou à la gorge, d'enflures et de difficultés à avaler ou à respirer. Si l'un ou l'autre de ces symptômes apparaît, il faut amener l'enfant à l'hôpital immédiatement. (23)

Près de 10 % des épisodes hémorragiques nécessitant l'administration de facteurs seraient en rapport avec un saignement buccal. (54)

1. Quelles sont les causes fréquentes des saignements buccaux?

Un enfant atteint d'hémophilie peut présenter des saignements à la bouche pour diverses raisons:

- morsure accidentelle de la langue ou d'une joue,
- saignements suite à une chute de dent de lait ou à une avulsion dentaire,
- coupures à la bouche dues à des aliments durs ou des objets pointus mis dans la bouche comme un stylo ou un crayon,
- signal d'une nouvelle dent en éruption,
- un caillot peut apparaître à l'extrémité d'une dent sur le point de percer,
- surtout la nuit, un caillot volumineux peut se former dans la bouche de l'enfant là où il saigne. C'est ce que l'on appelle "caillot en forme de foie" car il est gros, rouge, foncé, lisse et mou. Bien que l'apparence inquiétante, ces caillots ne sont pas dangereux. Il ne faut pas les déplacer, ils tomberont seuls. (23)

2. Les coupures à la bouche saignent-elles beaucoup?

Oui, elles peuvent saigner abondamment et le sang mêlé à la salive fait paraître le saignement encore pire qu'il ne l'est.

Les coupures grave peuvent saigner longtemps. Premièrement, le fait que la bouche soit humide rend plus difficile la formation et la fixation du caillot. Deuxièmement, la salive peut dissoudre et éliminer un caillot sanguin protecteur. Troisièmement, les mouvements de la langue ou la mastication vigoureuse peuvent déloger un caillot. (55)

Dans certains cas, les saignements peuvent cesser et recommencer après quelques heures ou quelques jours. On sous-estime parfois la quantité de sang perdue lors de coupures à la bouche parce qu'en bonne partie, le sang est avalé. Les signes de ce phénomène sont entre autres: la pâleur, la léthargie, des nausées, des malaises gastriques, une perte d'appétit, des vomissements de sang et des selles noires. C'est pourquoi il est important de faire examiner l'enfant au CTH si le saignement persiste. (23)

3. Comment faut-il traiter un saignement buccal?

Voici le plan de traitement recommandé lors d'un saignement à la bouche:

- Appliquer une pression ferme au siège du saignement. Utiliser une sucette glacée ou de la glace pour aider à ralentir le saignement et soulager la douleur.
- Administrer à l'enfant uniquement des aliments mous et éviter de lui donner des aliments à croquer et à mastiquer tant que la blessure n'est pas guérie.
- Eviter de lui administrer des boissons ou des aliments chauds pendant quelques jours, jusqu'à ce que la blessure soit guérie.
- Si le saignement persiste, l'administration de facteur de coagulation doit être envisagée.

On peut prescrire de l'acide tranexamique par voie orale, en comprimés ou en suspension liquide (ne doit pas être administré en cas d'hématurie).

La persistance d'un saignement en bouche peut entraîner une anémie grave. (23)

4. Que peut-on faire pour prévenir les saignements buccaux?

Ne laissez jamais l'enfant courir avec quelque chose de dur dans la bouche et demandez lui toujours de rester assis pour manger. Il est très important de garder une bonne hygiène dentaire pour que les gencives restent en bonne santé et pour prévenir leurs saignements ainsi que leurs maladies. (23)

II. Précautions à prendre lors des soins dentaires

A. Bilan de santé

Avant tout acte, un questionnaire sur la santé générale du patient doit être fait. Pour le patient hémophile, il est important de savoir:

- le type d'hémophilie et sa sévérité
- le type de traitement suivi
- si un prétraitement à base de facteurs de remplacement, de desmopressine ou d'agents anti-fibrinolytiques est nécessaire
- les antécédents hémorragiques, après un traumatisme, une chirurgie, ou même des saignements spontanés. Afin de répondre à ces questions, une bonne coopération entre le dentiste et le médecin spécialiste sera nécessaire. (33) (56)

Le dentiste doit rechercher des troubles anxieux chez l'enfant et les parents et doit garder la tension et la peur du patient au plus bas. Des rendez-vous fréquents mais de courte durée sont recommandés pour un long plan de traitement. Des sédatifs ou des tranquillisants peuvent être utilisés pour diminuer l'anxiété, l'hypnose peut aussi être envisagée. (44)

B. Prévention des lésions buccales accidentelles

Il est essentiel de prévenir tous dommages accidentels de la muqueuse buccale lors de la réalisation des soins. Les blessures peuvent être évitées par:

- une utilisation judicieuse des aspirations, on peut poser l'embout sur une compresse sur le plancher buccal,
- la précaution dans le placement des films radiographiques surtout dans la région sublinguale,
- la protection des tissus mous lors des traitements de restauration, avec l'utilisation de vaseline® ou en plaçant un barrage en caoutchouc. (34)

C. Prévention des saignements péri opératoires

1. Hémophilie légère à moyenne

- Les patients avec une hémophilie légère à moyenne peuvent être traités pour des actes non chirurgicaux sous couverture anti-fibrinolytique..
- Les patients présentant une hémophilie A moyenne peuvent être traités sous desmopressine pour des chirurgies simples. La desmopressine n'est pas efficace chez les hémophiles B.

- un hématologiste doit être consulté avant tout traitement. Il décidera de la prise en charge en fonction de la sévérité et de l'expression de la maladie et conseillera sur le lieu de prise en charge (cabinet de ville ou hôpital)

2. Hémophilie sévère

Pour les patients atteints d'hémophilie sévère, un traitement par facteur de remplacement est nécessaire dès que l'on va toucher à la gencive ou que l'acte entraîne un risque de saignement (pulpotomie,...). Par exemple, une dose de 20 U/kg de facteur VIII est souhaitable chez un hémophile A avant une avulsion, et de 40 U/kg de facteur IX chez un hémophile B. (33) (57) Ces patients seront généralement pris en charge à l'hôpital.

III. Prise en charge des problèmes parodontaux

Une bonne santé parodontale est essentielle pour prévenir les saignements et la perte de dents. Il faut donc insister chez ces patients sur la prévention et leur fournir des renseignements complets sur l'hygiène bucco-dentaire. De plus, des saignements spontanés peuvent apparaître chez les patients hémophiles présentant une maladie parodontale. (41)

Les principales affections touchant les enfants sont la gingivite chronique, les parodontites juvéniles et la parodontite ulcéro nécrosante:

- Le traitement de la gingivite chronique comprend l'éducation du patient à l'hygiène bucco dentaire et l'élimination de la plaque dentaire et du tartre.
- Le traitement des parodontites juvéniles localisée et généralisée correspond à un débridement local en combinaison avec une antibiothérapie systémique comme la tétracycline, le métronidazole, employé seul ou avec l'amoxicilline, la minocycline, la doxycycline et la spiramycine.
- Le traitement des gingivites et des parodontites ulcéro nécrosantes consiste à un débridement local non chirurgical et un suivi adéquat. Une antibiothérapie est possible dans les cas où il y a une atteinte systémique (pénicilline ou métronidazole). (58)

Les pertes de sang peuvent être contrôlées localement par pression directe ou avec des pansements parodontaux, avec ou sans agents anti-fibrinolytiques.

La chirurgie parodontale chez ces patients doit être considérée comme à haut risque avec risque important de perte de sang. Elle ne doit être envisagée que lorsque les traitements conservateurs ont échoués et que l'hygiène bucco dentaire est bonne.

Elle est un plus grand challenge vis à vis de l'hémostase qu'une avulsion simple. La procédure doit être soigneusement planifiée et expliquée au patient. (38)

IV. Odontologie conservatrice et endodontie

A. Odontologie conservatrice

Les dents peuvent être endommagées par des caries, des érosions (dues aux boissons gazeuses, jus de fruits ou aux régurgitations gastriques acides), des abrasions (brossage trop fort), des attritions et des traumatismes (chute, sport,...). (40)

La mise en place de la digue permet une rétraction de la gencive et la visibilité s'améliore. Elle minimise également le risque de lacération de la muqueuse buccale et des lèvres.

Les traumatismes des tissus mous doivent être évités autant que possible, une bande de matrice peut éviter une lacération gingivale quand elle est mise avec soin. Les rouleaux de cotons provoquent des saignements sauf s'ils sont mouillés avant de les enlever. L'utilisation de coins dentaires pour reconstituer une dent définitive minimise les traumatismes gingivaux et ouvre le contact inter proximal ce qui améliore la visibilité. Le risque de saignement avec l'utilisation des matrices et des coins en bois, peut être contrôlé par des moyens locaux ou l'application d'agents topiques. (59) (38)

B. Endodontie

Le traitement endodontique est généralement à faible risque chez les patients hémophiles. Toutefois, chez les hémophiles sévères, le choix entre une couverture anti-fibrinolytique (acide tranexamique en général) et un traitement par facteur substitutif se fera avec l'hématologue en fonction des antécédents du patient. . La question de l'anesthésie sera traitée dans un chapitre ultérieur.

Il est important que la procédure soit menée soigneusement, la longueur de travail du canal radiculaire calculée pour que les instruments ne dépassent pas la limite apicale. L'utilisation d'un localisateur d'apex électronique permettra de réduire le nombre de radiographies per-opératoires. La mise en place d'une digue est bien sûr obligatoire.

La présence d'un saignement est révélatrice de pulpe restant dans le canal. On peut utiliser des dérivés de formaldéhydes dans le cas de saignements persistants ou même avant la pulpectomie. L'injection intra-canalair ou l'application topique (avec des pointes de

papier) d'une solution d'anesthésie à 1:1000 peut aussi être utile pour réduire les saignements. (38) (59)

V. Traitements orthodontiques

Les patients hémophiles ont un risque plus élevé de complications pendant le traitement orthodontique mais ne posent habituellement pas de problèmes s'il y a un bon contrôle de la maladie. La prévalence des malocclusions chez ces enfants est la même que dans la population générale et les perspectives à long terme sont bonnes donc un traitement orthodontique est souvent demandé. Le dépistage et le diagnostic précoce des malocclusions est important, il permet d'éviter des problèmes orthodontiques graves et donc un traitement plus lourd à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les traitements sans avulsions seront préférés. (60) (61)

Des précautions particulières doivent être prises afin de ne pas endommager la gencive lors de la mise en place de l'appareil. (38) Les irritations chroniques dues aux bagues peuvent provoquer des saignements, il faudra donc faire très attention à ce qu'elles ne soient pas causes d'irritations. On préférera utiliser des élastiques plutôt que des ligatures pour fixer les arcs car ces dernières risquent de couper les muqueuses. (60)

Les appareils fixes ou amovibles peuvent être utilisés, mais il faudra une hygiène stricte afin de prévenir les saignements gingivaux et des rendez vous réguliers. (38) (61)

VI. Anesthésie et prise en charge de la douleur

A. Prise en charge de la douleur

Le degré de douleur sera évalué grâce à des échelles d'autoévaluation, échelle visuelle analogique ou échelle numérique à partir de l'âge de 6-7 ans. Cette échelle s'étend de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable). Dans le cas des enfants de moins de 6 ans, des échelles de types comportementales sont utilisées. (62)

La douleur dentaire peut souvent être contrôlée grâce à un analgésique mineur comme le paracétamol. L'aspirine ne doit pas être utilisée à cause de son effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être discutée au préalable avec l'hématologue, à cause de leurs effets sur l'agrégation plaquettaire. (38)

La codéine et le paracétamol sont les analgésiques les plus sûrs. (40)

B. Anesthésie locale

Il n'y a pas de précautions particulières quant à l'utilisation des produits anesthésiques, ceux avec vasoconstricteurs peuvent apporter une aide pour une meilleure hémostase en local. La lidocaïne 2 % avec 1:100 000 d'épinéphrine est adéquate. L'articaine 4 % avec 1:100 000 d'épinéphrine fournit une anesthésie suffisante pour une chirurgie de la mandibule. (56)

Il est important d'informer le patient ainsi que ses parents sur les risques de traumatismes buccaux pouvant survenir avant que l'anesthésie ne se dissipe (mordillements,...).

Pour l'anesthésie des dents supérieures et inférieures, des incisives aux prémolaires, des infiltrations vestibulaires peuvent être effectuées sans utilisation de facteurs de remplacement chez les hémophilies mineures. Les techniques intra-ligamentaire, intra-osseuse ou intra-pulpaire sont elles aussi sans risques. (59) Dans les hémophilies modérées à sévères, il est préférable de recourir à un traitement substitutif au préalable.

Les molaires mandibulaires sont généralement anesthésiées en utilisant la technique d'anesthésie tronculaire du bloc du nerf alvéolaire inférieur. Il faudra d'abord relever le niveau de facteurs de coagulation dans le sang par la thérapie de remplacement adéquate car il y a un risque de saignement dans les muscles, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, due à un hématome dans l'espace rétro-molaire ou ptérygoïdien. (38) Webster a rapporté 80 % de risques d'hématomes pour un patient non traité par facteurs de remplacement avant une injection du bloc mandibulaire. (59) Il faudra donc éviter au maximum ce type d'anesthésie.

Une infiltration linguale nécessite aussi la prise de facteurs de remplacement car l'injection est faite dans une zone avec un riche plexus de vaisseaux sanguins, il y a donc un risque d'obstruction des voies aériennes en cas de saignement. (24) (38)

C. Anesthésie générale

L'anesthésie générale sera envisagée pour les enfants nécessitant des traitements étendus ou pour les enfants non compliant.

L'avènement des barbituriques à ultra courte durée d'action et des agents anesthésiques intraveineux non barbituriques a également encouragé l'intérêt pour l'anesthésie générale

pour les procédures qui pourraient être menées avec plus de difficultés sous anesthésie locale.

Les injections "continues" de methohexitone et le thiopental de sodium, et les inductions par thiopental suivies par une anesthésie par inhalation sont actuellement largement utilisés. (63)

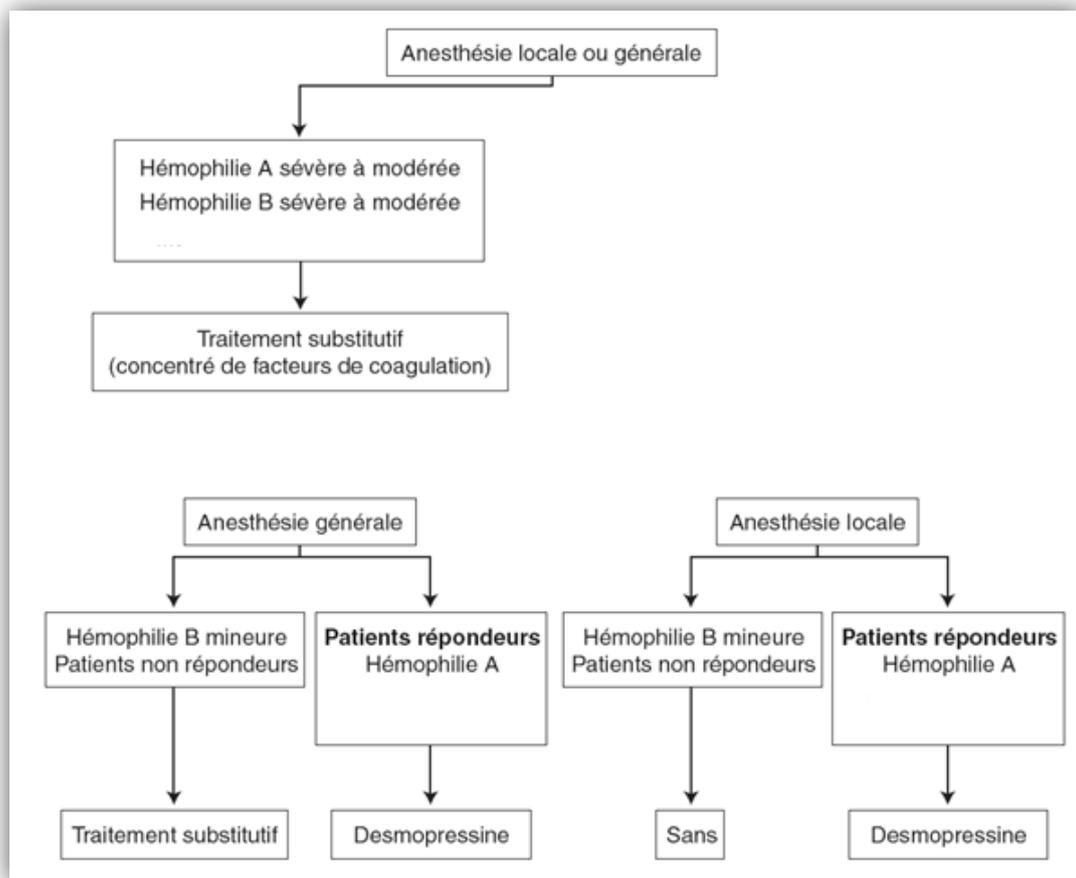


Figure 20: Arbres décisionnels, conduites à tenir en cas d'hémophilie modérée à sévère (64)

VII. Chirurgie

Toute chirurgie buccale chez un enfant hémophile doit être planifiée afin de minimiser le risque de saignements. Le chirurgien dentiste et l'hématologue décideront ensemble si les actes chirurgicaux sont réalisés en cabinet de ville, en hospitalisation de jour ou avec une surveillance hospitalière de 24 à 48h. Cette décision sera prise en fonction de la sévérité de la pathologie de l'enfant, de ses antécédents et des actes à effectuer (nombre, risque hémorragique...) selon le schéma décisionnel indiqué dans le chapitre IIC.

Une intervention chirurgicale d'urgence en dentisterie est rarement nécessaire car la douleur peut souvent être contrôlée sans avoir recours à un traitement non planifié. Tous les plans de traitement doivent être discutés avec le CTH, s'ils impliquent l'utilisation d'une couverture prophylactique.

En effet, plusieurs observations publiées récemment font état de complications hémorragiques sévères, ayant nécessité des hospitalisations de longue durée, des réinterventions et des administrations massives de facteurs de la coagulation chez des patients à hémophilie A sévère avec inhibiteur, suite à des avulsions. (65) (66) En conséquence, ces saignements génèrent des coûts très élevés, principalement du fait de la consommation importante de facteurs et de l'hospitalisation parfois nécessaire.

A. Plan de traitement

Le plan de traitement doit être établi en suivant les lignes directrices suivantes:

- procéder à un examen clinique et radiologique approfondi,
- prévoir la chirurgie en début de journée (permet d'avoir du temps si on a un problème pour l'hémostase) et en début de semaine (souvent les saignements apparaissent dans les 24-48 heures suivant l'opération, cela évite que ça arrive au cours du week end lorsque le cabinet est fermé), (67)
- minimiser les traumatismes et l'étendue du site chirurgical,
- identifier ce qui peut nécessiter un traitement prophylactique de couverture. Si des avulsions multiples sont nécessaires, seules une ou deux dents doivent être extraites au premier rendez-vous afin de s'assurer que l'hémostase peut être atteinte.
- garder le patient pendant une période prolongée après l'avulsion. Cela peut être de quelques heures pour les patients présentant une tendance aux saignements légers tandis que ceux avec des conditions plus sévères ou des antécédents de saignements prolongés, malgré une couverture hémostatique peuvent exiger une surveillance de nuit à l'hôpital. (25)
- discuter du traitement nécessitant l'administration de facteurs de remplacement ou de desmopressine avec l'unité de l'hémophilie. Ils seront chargés d'organiser l'administration et la surveillance des produits.
- discuter de l'utilisation d'agents hémostatiques locaux: cellulose oxydée (Surgicel®) ou colle de fibrine.
- envisager ou non l'utilisation d'antibiotiques après une avulsion. Ceci est assez controversé, un certain nombre de rapports anecdotiques suggèrent que leur

utilisation peut éviter un saignement final due à une infection. Cependant, si le patient a une infection avant le traitement, elle doit être traitée avec des antibiotiques. (38)

- discuter de la possibilité d'une intervention sous anesthésie générale avec les patients, le CTH et suivant le traitement prévu.

B. Temps pré-opératoire

- la cavité buccale doit être en aussi bonne santé que possible avant toute intervention chirurgicale (élimination du tartre et de la plaque au préalable),
- l'apport en facteur substitutif se fait en fonction de la sévérité du déficit, du risque hémorragique lié au geste, du type d'anesthésie, de la notion d'exposition préalable du patient à un traitement substitutif, et de la fréquence de ce traitement.

Par exemple, chez un hémophile sévère, perfusé assez fréquemment en facteur de remplacement, une dose préopératoire immédiate de facteur VIII (20 U/kg) ou de facteur IX (40 U/kg) peut être administrée.

Chez un patient en cours de traitement prophylactique, la chirurgie se fera juste après la perfusion de leur traitement habituel.

Chez un patient avec un déficit mineur ou modéré, tout sera mis en œuvre pour éviter l'utilisation de facteurs de substitution (desmopressine chez l'hémophile A,...)

- envisager l'utilisation d'agents antifibrinolytiques, il peut être utile de commencer le traitement un jour avant l'opération. L'acide tranexamique et l'EACA sont les plus utilisés, ils devraient être poursuivis pour un total de 7 jours. (38) (57)

C. Temps péri-opératoire

- faire rincer la bouche du patient pendant deux minutes avec un bain de bouche sans alcool type paroex avant l'anesthésie,
- être le plus atraumatique possible lors de l'avulsion, (68)
- suturer si nécessaire, Brewer rapporte une petite série où les sutures ne sont pas utilisées en routine et où il n'y a pas d'augmentation significative de saignements post-avulsion. L'utilisation de fil résorbables ou non est à la discrétion de l'opérateur (le fil non résorbable nécessite un rendez vous post-opérationnel et la possibilité de saignements lorsque le fil de suture est éliminé), (69)
- si nécessaire, utiliser des mesures hémostatiques locales (colle de fibrine, hémostase au laser CO₂...), (38) (57)

une compression locale est nécessaire à l'aide d'une compresse pendant 15 à 30 minutes. (68) (56)

D. Temps post-opératoire

Donner au patient et aux parents les instructions postopératoires:

- ne pas boire ou manger et se reposer dans les deux à trois heures suivant la chirurgie, le temps que le caillot se forme correctement et que l'anesthésie se dissipe,
- ne pas aspirer ou venir toucher l'alvéole avec la langue ou un objet étranger (information et surveillance des parents importante),
- ne pas utiliser de bain de bouche pendant 24h00,
- pendant 24 heures, pas d'eau gazeuse, pas d'activités intenses, pas d'aliments ou de boissons chaudes,
- mâcher sur le côté opposé du site opératoire,
- les médicaments prescrits doivent être pris en suivant les recommandations données sur l'ordonnance,
- des analgésiques seront prescrits en cas de besoin,
- si un saignement apparaît, exercer une pression sur le site à l'aide d'une compresse pendant 20 minutes, s'il ne stoppe pas, prendre contact avec le dentiste et le CTH,
- rappeler le cabinet au moindre soucis. (38) (70)

VIII. Prise en charge des hémorragies post-opératoires

La planification de l'opération et les colles biologiques permettront d'éviter de nombreux problèmes post-opératoires. (28)

Cependant, des saignements postopératoires peuvent avoir lieu, il faudra alors:

- inspecter le site de saignement, rechercher une déchirure de la gencive ou d'autres points de saignements qui devront être pris en charge localement,
- demander au patient de s'asseoir et de mordre dans une compresse de gaze humide pendant 15 à 30 minutes,
- utiliser une solution à 10 % d'acide tranexamique ou EACA sur la compresse ou comme rince bouche si le saignement est difficile à arrêter,

- surveiller la tension artérielle du patient, car elle peut être augmentée en raison de l'inquiétude et de la douleur (prescrire un analgésique),
- contacter l'unité d'hémophilie, on pourra envisager l'utilisation de facteurs de remplacement supplémentaires. (38)

A. Les colles biologiques

Dans certains centres de traitement de l'hémophilie, la colle de fibrine est utilisée comme mesure locale d'hémostase, en association avec des antifibrinolytiques oraux afin de réduire l'utilisation de facteurs de remplacement.

Certains patients ou médecins sont réticents à utiliser ce genre de traitement car toute colle de fibrine contient des composants issus de l'homme ou de l'animal. (38)

La colle de fibrine imite la voie finale de la cascade de coagulation à partir du point de transformation du fibrinogène en fibrine. Elle amplifie artificiellement le processus de polymérisation naturel de la fibrine au cours de l'hémostase. (71)

Ainsi, cette colle intra-lésionnelle est dotée de propriété d'hémostase, de collage, d'adhésion et d'étanchéité des tissus, favorisant ainsi la cicatrisation des plaies chirurgicales. (72) Ces propriétés lui sont conférées par la fibrine qui est capable d'adhérer physiquement et chimiquement aux tissus. (73)

B. Autres...

Utilisation de gouttières thermoformées en protection suite à une avulsion dentaire ou à saignement prolongé:

- prendre une empreinte du site avant avulsion, couler le modèle en laboratoire
- retirer la dent à avulser du modèle et construire une gouttière souple pour couvrir complètement le site
- garder la gouttière en place au moins 48 heures avant de vérifier l'alvéole. Elle doit être portée en permanence jusqu'au début de la cicatrisation (environ 4 à 6 jours). A partir du cinquième jour, son port peut être limité aux repas s'il n'y a aucun signe de saignement et ce jusqu'à la cicatrisation complète. S'il existe un signe de saignement, la gouttière doit être replacée après avoir retiré les caillots et il faudra faire un contrôle toutes les 24 heures. (38) (57)

X – Prise en charge des infections

A. Dentaires

Les antibiotiques sont souvent utilisés pour traiter une infection bactérienne aiguë comme les cellulites.

Le traitement initial est souvent basé sur les pathogènes buccaux normaux comme le *Streptococcus viridans*, les anaérobies Gram positif cocci et les Gram négatif. L'antibiotique doit couvrir l'ensemble de ces groupes d'organismes. (34)

La pénicilline est un antibiotique de première intention pour soigner les infections dentaires. Le métronidazole est extrêmement efficace pour lutter contre les bactéries anaérobies et est souvent utilisé en association avec une pénicilline pour donner une bonne couverture sur les bactéries aérobies et anaérobies présentes dans la cavité buccale. Le traitement doit être poursuivi pendant 7 jours.

L'érythromycine et la clindamycine vont être prescrits aux patients allergiques à la pénicilline. (33) Ces médicaments peuvent être utilisés en association avec le métronidazole. L'érythromycine peut ne pas être efficace sur une infection grave. (34)

B. Parodontales

Chez les patients présentant une inflammation gingivale sévère, le métronidazole est considéré comme l'antibiotique de choix, en raison de son action contre les organismes anaérobies. Il peut être utilisé en association avec la pénicilline ou l'érythromycine. Cependant, l'antibiothérapie n'est pas un substitut à l'hygiène bucco-dentaire et au traitement parodontal local. (38)

Des saignements de gencive sont le signe d'une maladie parodontale. Si le saignement persiste ou s'arrête puis reprend, il faut contacter les CTH. Le traitement par facteur de remplacement ou d'autres thérapies peut temporairement arrêter l'hémorragie mais pas la maladie. (40)

L'enfant peut également présenter des infections virales:

- Gingivo-stomatite herpétique: c'est la forme classique de la primo infection herpétique de l'enfant (symptomatique dans 10 % des cas). En cas de diagnostic dans les 72 premières heures, le bénéfice d'un traitement par aciclovir® 15mg/kg cinq fois par jour a été

démonstré. Dans certaines formes graves, l'hospitalisation est nécessaire (traitement par voie intraveineuse et réhydratation).

- Herpangine: guérison spontanée en moins de dix jours.

-Varicelle-Zona (74)

-...

XI – Traitement des urgences

Une urgence dentaire peut survenir à tout moment (surtout les traumatismes chez l'enfant) mais, il est important de se rappeler que tout traitement doit être planifié afin d'éviter les problèmes hémorragiques.

Les urgences les plus courantes sont les douleurs. La douleur liée à la carie peut généralement être contrôlée par des antalgiques par voie orale, la pose d'un pansement à l'eugénol ou une pulpectomie avant de prévoir une avulsion si nécessaire. Les saignements parodontaux peuvent être maîtrisés par des antibiotiques.

La gestion des traumatismes dentaires est plus complexe car elle touche à la fois les dents et la gencive. Il faudra contrôler le saignement localement pour tout type d'hémophilie et avec des facteurs de substitution chez l'hémophile sévère puis effectuer les soins nécessaires.

Il faudra faire appel au CTH pour toutes urgences afin de diminuer le risque d'apparition de problèmes. (37)

Conclusion

L'hémophilie est une maladie génétique rare, touchant essentiellement les garçons. L'altération du gène (*F8* pour l'hémophilie A et *F9* pour l'hémophilie B), situé sur le chromosome X, entraîne un déficit soit de synthèse, soit de fonction de certaines protéines de la coagulation : le facteur VIII pour l'hémophilie A et le facteur IX pour l'hémophilie B. Le principal signe est le saignement (hémorragies digestives, intracrâniennes,...) pouvant dans certains cas mettre en péril la vie du malade. Il est donc important de diagnostiquer un hémophile afin de le prendre en charge dès son plus jeune âge dans un centre de référence spécialisé.

Le traitement qui était le plus souvent un traitement à la demande (lors d'épisodes hémorragiques ou de situations à risque), est de plus en plus souvent un traitement prophylactique, que l'on adapte à la sévérité de l'expression clinique et au mode de vie du patient.

La prise en charge pluridisciplinaire des patients hémophiles est indispensable et concerne directement le chirurgien dentiste. En effet, les maladies bucco-dentaires et les actes invasifs tels que les avulsions ou les anesthésies loco régionales peuvent, chez les patients hémophiles, provoquer des saignements graves. Le chirurgien dentiste doit donc être vigilant lors des soins chez ces patients et doit travailler en étroite collaboration avec le centre de l'hémophilie en charge du patient. Tout acte invasif doit être programmé et discuté au préalable avec l'hématologiste. Il sera tout de même préférable de soigner ces patients en milieu hospitalier afin qu'ils bénéficient d'une surveillance rapprochée pendant et après les soins. Une hygiène buccale stricte, une motivation aux soins et un suivi régulier sont indispensables afin d'améliorer la qualité de vie de l'hémophile.

Le président du jury

Le directeur de thèse

Vu de président
le 24/01/2013



Vu Dr Valéra
le 7/02/13



Table des illustrations

Figure 1: : Adhésion plaquettaire (8)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 2: Agrégation plaquettaire (8).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 3: La coagulation	21
Figure 4: Voie exogène (8).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 5: Voies de la coagulation (8)	23
Figure 6: Schéma de la coagulation (12).....	25
Figure 7: Les inhibiteurs (3).....	26
Figure 8: Inhibiteurs de la coagulation et fibrinolyse (8)	28
Figure 9: Coagulation chez un hémophile (23)	32
Figure 10: Mode de transmission de l'hémophilie (26).....	33
Figure 11: Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave (23)	35
Figure 12: Localisations dangereuses des hématomes (30)	36
Figure 14: Saignement articulaire (26).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 15: Préparation de médicament recombinant (33)	Erreur ! Signet non défini.
Figure 16: Les inhibiteurs (72).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 17: Le déficit en FIX produit des caillots qui contiennent des fibres de fibrine anormalement épaisses par rapport à la normale. (MEB, échelle 8µm) (12).....	46
Figure 18: Sucres et édulcorants cariogéniques ou pas (38)	50
Figure 19: Méthode BROS (45).....	51
Figure 20: Dose de compléments fluorés chez les enfants à haut risque carieux (en relation avec la teneur en fluor de l'eau) (38)	53
Figure 21: Les dentifrices fluorés (38).....	53
Figure 22: Les quatre principes de base pour une bonne hygiène orale (51)	54
Figure 23: Arbres décisionnels, conduites à tenir en cas d'hémophilie mineure ou sévère (60).....	62

IX. Bibliographie

1. **FRANCOIS P, VERSTRAETEN L et DIANANT JP.** The physiology of hemostasis: plasma and tissue factors in coagulation and fibrinolysis. *J Pharm Belg.* 1989, pp. 44:308-314.
2. **GOMEZ-MORENO G., CUTANDO-SORIANO A., ARANA C. et SCULLY C.** Hereditary blood coagulation disorders: management and dental treatment. *Journal of dental research.* 2005, p. 84:978.
3. **SZEFNER J.** *L'hémostase...autrement?* Paris : Phase 5 Editions Médicales, 2008. pp. pp 14-28.

4. **JOVER CERVERO A., POVEDA RODA R., BAGAN J. et JIMENEZ SORIANO Y.** Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007.
5. **BINET C., ZANDECKI M.** *Hématologie*. s.l. : Elsevier Masson, 2011.
6. **Université Odontologique de Montpellier.** *Cours sur l'hémostase*. Montpellier : s.n., Janvier 2007.
7. **DE REVEL T. et DOGHMI K.** *Physiologie de l'hémostase*. 2004.
8. **HILMAN Robert S., AULT Kenneth A. et RINDER Henry M.** *Hématologie en pratique clinique - guide de diagnostic et de traitement*. Portland : Médecines Sciences - Flammarion, 2007. pp. pp 321-337.
9. **METCALFE P.** Platelet antigens and antibody detection. 2004, 84, pp. 82-86.
10. **RUGGERI M.** Perspectives Series: Cell Adhesion in Vascular Biology. *J. Clin. Invest.* Février 1997, Vol. 99, 4, pp. 559–564.
11. **LODTER.** *Physiologie de l'hémostase*. Toulouse : s.n., 2008.
12. **WOLBERG Alisa S.** Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Reviews*. 2007, 21, pp. 131–142.
13. **FARNDAL R.W., SIXMA J.J., BARNES M.J. et DE GROOT P.G.** The role of collagen in thrombosis and hemostasis. 2004, 2, pp. 561–73.
14. **MONACO JL., THOMAS LAWRENCE W.** Acute wound healing An overview. *Clin Plastic Surg.* 2003, 30, pp. 1-12.
15. **KAMATH S, BLANN AD et LIP GYH.** Platelet activation: assessment and quantification. *European Heart Journal*. 2001, 22, pp. 1561–1571. disponible sur <http://www.idealibrary.com>.
16. **HOFFMAN M., MONROE DM.** Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematology/Oncology clinics of North America*. Elsevier Saunders, 2007.
17. **OSTERUD B., RAPAPORT SI.** Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977, 74, p. 5260_4.
18. **COLLEN D., LIJNEN HR.** Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood*. 15 Décembre 1991, Vol. 78, 12, pp. pp3114-3124. disponible sur bloodjournal.hematologylibrary.org.

19. **HEMKER HC., LINDHOUT TH.** *Nouvelle revue française d'hématologie.* @ Springer-Verlag, 1984, 26.
20. Société canadienne de l'hémophilie. *site Web hemophilia.* [En ligne] [Citation : 14 Septembre 2012.] <http://www.hemophilia.ca>.
21. **CHU de Reims, sous la coordination du Pr Philippe NGUYEN.** *l'hémophilie en questions.* Reims : Phase 5-Editions médicales, 2010.
22. *Association française des hémophiles.* [En ligne] [Citation : 22 08 2012.] <http://www.afh.asso.fr>.
23. **Société Canadienne de l'hémophilie.** *Tout sur l'hémophilie: Un guide à l'intention des familles.* seconde édition. 2010. disponible sur <http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimes/l-hemophilie/>. ISBN 978-1-897489-15-4.
24. **LEE C., BERNTORP E. et HOOTS K.** *Textbook of hemophilia.* 2nd ed. s.l. : Wiley-Blackwell, 2010.
25. **SULTAN Y.** *orpha.* [En ligne] 1999. [Citation : 15 octobre 2011.] www.orpha.net/data/patho/FR/fr-hemophilie.pdf.
26. **BELLIVEAU D, FLANDERS A , HARVEY M et HAWES SA.** L'hémophilie légère. [éd.] Société Canadienne de l'hémophilie. [Brochure]. Octobre 2007. Disponible sur <http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimes/l-hemophilie/>.
27. **AGUILAR-MARTINEZ P.** Le conseil génétique : évaluer un risque personnel ou familial vis-à-vis de l'hémophilie. *Hémophilie.* Juin 2007, 178, pp. 16-19.
28. **LAMARCHE V.** *Etude de la consommation de produits anti-hémophiliques à l'occasion de chirurgies orthopédiques et dentaires chez les hémophiles.* 2006. Directeur de thèse: SIE P.. 2006TOU3 2064A1R1.
29. **DEN UIJIL IE, FISHER K., VAN DER BOM JG., GROBBEE DE., ROSENDAALI FR et PLUG I.** Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. Janvier 2009, Vol. 15, pp. 83-90. Erratum in: *Haemophilia.* 2009 Mar;15(2):637..
30. **BERTHON-ELBER M.** La prophylaxie en hémophilie : pour quels bénéfices ? *Hémophilie.* décembre 2011, 196, pp. 14-17.
31. **TERNISSIEN C. et DE PROST.** Le facteur tissulaire : structure, expression normale et pathologique, fonctions et régulation. Septembre-Octobre 1995, Vol. 1, 5, pp. 379-84.

32. **NEGRIER C.** Les produits antihémophiliques en France - Etat des lieux et perspectives. *Hémophilie*. Juin 2009, 186, pp. 15-18.
33. **SCHVED JF.** Les médicaments antihémophilique: mécanismes d'action, procédés de fabrication et perspectives. *Science et médecine*. Décembre 2002.
34. **LACROIX S, SCHWETZ N, PRITCHARD A, MULDER K et ZOURIKIAN N.** Tout sur les inhibiteurs. [éd.] Société Canadienne de l'hémophilie. [Dépliant]. ISBN N° 0-920967-57-4.
35. **DECKER K, McINTOSH K et PURCELL S.** La desmopressine, guide pour les patients et les aidants. [éd.] Société Canadienne de l'hémophilie. Mars 2009. Disponible sur <http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/l-hemophilie/>. ISBN: 978-1-897489-10-9.
36. **E., TUDDENHAM.** Gene therapy for haemophilia B. *Haemophilia*. 2012, Vol. 18, suppl.4.
37. **BERNTORP E et al.** Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. Blackwell Publishing Ltd, 2003, 9, pp. 1–4.
38. **BREWER A., CORREA M.E.** Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders. *Treatment of haemophilia*. Mai 2006, 40.
39. **LARSEN PE.** Dental Management of the Patient with Hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral*. 1989, 67, pp. 632-33. (Lettre).
40. **SCULLY C., DIZ DIOS P. et GIANGRANDE P.** Oral care for people with hemophilia or a hereditary bleeding tendency. seconde édition [éd.] World Federation of Hemophilia. *Treatment of Hemophilia*. Avril 2008. disponible sur <http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=1270>.
41. **ALPKILIC BASKIRT E., ALBAYRAK H. et PINAR ERDEM A.** Dental and Periodontal Health in Children with Hemophilia. *Journal of coagulation disorders*. Juillet 2009.
42. **BOYD D. et KINIRONS M.** Dental caries experiences of children with haemophilia in Northern Ireland. 1997, 7, pp. 149–153.
43. **SONBOL H., PELARGIDOU M., LUCAS VS, et al.** Dental health indices and caries related microflora in children with severe haemophilia. 2001, 7, pp. 468–474.
44. **HARRINGTON B.** Primary Dental Care of Patients with Haemophilia.

45. **HOLT R., ROBERTS G. et SCULLY C.** Dental damage, sequelae, and prevention. *British Medical Journal*. 24 Juin 2000, pp. 1717–1719. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1127484/>.
46. **DEFONTAINE J.** La prévention de la carie : le fluor. *Rev Orthop Dento Faciale*. 2002, 36, pp. 335-350.
47. ufsbd méthode de brossage. *site web de l'ufsb*. [En ligne] [Citation : 15 Octobre 2012.] <http://ufsb88.free.fr/methode.htm>.
48. prevention.odonto.univ-rennes1. *Prévention bucco-dentaire. Université de Rennes 1*. [En ligne] [Citation : 24 Octobre 2012.] <http://prevention.odonto.univ-rennes1.fr/themes/enfants/brossage/>.
49. **CHARLAND R., VOYER R., CUDZINOWSKI L., SALVAIL P. et ABELARDO L.** La carie dentaire, Étiopathogénie, épidémiologie, diagnostic et traitements : encore beaucoup à découvrir. *Journal Dentaire du Québec*. Novembre 2001, Vol. XXXVIII, pp. 409-419.
50. **HAIKEL Y.** La prévention de la carie dentaire: certitudes et perspectives. *Information Dentaire*. 13 Janvier 1999, 2, pp. 105-114.
51. **BEAUCHAMP J. et al.** Evidence-based clinical recommendations for the use of pit-and-fissure sealants. A report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. [éd.] American Dental Association. *JADA*. Mars 2008, Vol. 139, pp. 257-268. <http://jada.ada.org>.
52. **HAIKEL Y., HEMMERLE J.** La thérapeutique étiopathogénique de la carie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 1993.
53. **Health Education Authority.** *The Scientific Basis of Dental Health Education*. 1996.
54. **SONIS et al.** Oral bleeding in classic hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982.
55. un_enfant_hemophile.tripod.com/pages/saignement_de_la_bouche. *un enfant hemophile.tripod*. [En ligne] [Citation : 18 Octobre 2012.] http://un_enfant_hemophile.tripod.com/pages/saignement_de_la_bouche.htm.
56. **VASSILOPOULOS P. et PALCANIS K.** Bleeding disorders and periodontology. 2007, Vol. 44, pp. 211–223.
57. **KADDOUR A., STIELTJES N., ROUSSEL ROBERT V., YUNG F. et GINISTY D.** Extraction dentaires chez l'enfant présentant une maladie hémorragique constitutionnelle: protocole thérapeutique et résultats. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006, pp. 331-337.

58. **LANDRY RG. et GRATTON F.** Pédoparodontopathies : que faut-il savoir ? Janvier 1999, Vol. XXXVI.
59. **NAVEEN KUMAR J., AMIL KUMAR R., VARADARAJAN R. et SHARMA N.** Specialty dentistry for the hemophiliac: Is there a protocol in place? *Indian Journal of Dental Research*. 2007, Vol. 18, 2, pp. 48-54. Disponible sur <http://www.ijdr.in/article.asp?issn=0970-9290;year=2007;volume=18;issue=2;spage=48;epage=54;aui=Naveen#top>.
60. **BURDEN D., MULLALLY B. et SANDLER J.** Orthodontic treatment of patients with medical disorders. [éd.] European Orthodontic Society. *European Journal of Orthodontics*. 2001, 23, pp. 363-372.
61. **GOMEZ MORENO G., CANETE SANCHEZ ME., GUARDIA J., CASTILLO NAVEROS T. et CALVO GUIRADO L.** Orthodontic management in patients with haemophilia. Mai 2010, pp. e463-6.
62. **VOLOT F.** Douleur et hémophilie: Comment l'évaluer et la traiter ? *Congrès national 2009 de l'AFH*. Décembre 2009, 188.
63. **SCOTT J.G., ALLAN D.** Anaesthesia for dentistry in children: a review of 101 surgical procedures. *Canadian anesthesiologists' society journal*. Juillet 1970, Vol. 17, 4, pp. 391-402.
64. **SEMUR F., SEIGNEURIC J-B.** Complications des avulsions dentaires : prophylaxie et traitement. [éd.] Elsevier Masson. *Stomatologie*. 2007.
65. **HEILAND et al.** Life-threatening bleeding after dental extraction in a hemophilia A patient with inhibitors to factor VIII: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003.
66. **MORIMOTO et al.** Intraoral hemostasis using a recombinant activated factor VII preparation in a hemophilia A patient with inhibitor. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003.
67. **SCULLY C. et WOLFF A.** Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod*. 2002, 94, pp. 57-64.
68. **POTOTSKI M. et AMENABAR JM.** Dental Management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. *Journal of Oral Science*. 2007, Vol. 49, 4, pp. 253-258.
69. **BREWER AK.** Prospective cohort study of extractions carried out on adult patients with haemophilia. *Scottish oral and maxillofacial surgeons meeting*. 2005.
70. **SCULLY C. et CAWSON RA.** *Medical problems in dentistry*. 4 ème édition. Oxford : Wright Butterworth-Heinemann, 1998. pp. 49-100.

71. **DOHAN S., DOHAN A., CHOUKROUN J. et DISS A.** De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique. Juin 2005, Vol. 1, 2, pp. p.141-180.
72. **CANONICO S.** The use of Human Fibrin Glue in the surgical operations. *Acta Bio Medica*. 2003, 74, pp. 21-25.
73. **MARIN A.** *Les colles tissulaires: colles acryliques et colles GRF, colles de fibrine leur intérêt en chirurgie*. Nancy : s.n., 1987. Thèse Pharmacie.
74. **SAINT JEAN M., TESSIER MH., BARBAROT S., BILLET J. et STALDER JF.** Pathologie buccale de l'enfant. 2010, pp. 823-837.
75. **NEGRIER C., SULTAN Y.** *Manuel d'hémostase, Hémophilie*. s.l. : Elsevier, 1995.
76. **HOUSSIAU J.** Vieillir hémophile. *Hémophilie*. Septembre 2007, 179, pp. 15-17.
77. **STUBBS M. et LLYOD J.** A protocol for dental management of Von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B. *Australian Dental Journal*. 2001, Vol. 46, pp. 37-40.
78. **CHIONO O.** Dental Anesthesia for the hemophilic patient. *Anesthesia Progress*. Décembre 1968, pp. 295-298.
79. **LARRAS P., AHOSSI V. et FREYSZ M.** *Conduite à tenir chez le sujet à risque hémorragique*. s.l. : EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 2008. Odontologie. 23-760-A-08.

VARSİ JOHANNA

2013-TOU3-3020

PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT HEMOPHILE

RESUME EN FRANCAIS:

L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc touchant essentiellement les garçons. Elle implique une diminution, voire un déficit total en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation ce qui entraîne un trouble de la coagulation. Le principal signe est le saignement : hémorragies digestives, intracrâniennes... Après quelques rappels sur l'hémostase, nous décrirons l'hémophilie A puis l'hémophilie B à travers leurs manifestations cliniques, leurs diagnostics et leurs traitements. Ensuite, nous donnerons des conseils quand à la prise en charge des hémophiles en pédodontie afin de minimiser le besoin en facteur de remplacement lors des soins.

TITRE EN ANGLAIS: Care of children with haemophilia

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Chirurgie dentaire

MOTS CLES: Hémophilie, Enfant, Facteur VIII, Facteur IX

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE:

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

3, chemin des Maraîchers

31062 Toulouse Cedex 9

DIRECTRICE DE THESE: Dr Marie Cécile VALERA