

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2017

N° 164

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

par

**DESJONQUERES ALEXANDRE**  
Né le 16/05/1988 à Courbevoie

---

Présentée et soutenue publiquement le 04/10/2017

---

Risque hémorragique des patients hémophiles sous antiagrégant ou anticoagulant pour  
une pathologie cardiovasculaire

---

Président : Monsieur le Professeur Philippe Moreau

Directeur de thèse : Dr Marc Trossaërt

**Titre de Thèse** : Risque hémorragique des patients hémophiles sous antiagrégant ou anticoagulant pour une pathologie cardiovasculaire

---

RESUME (10 lignes)

L'augmentation de l'espérance de vie des patients hémophiles entraîne l'apparition de complications liées à l'âge dont les pathologies cardiovasculaires. Le traitement de ces pathologies repose sur l'utilisation de traitement interférant avec l'hémostase. Le risque hémorragique de tels traitements chez les hémophiles est mal connu. Cette étude comparative multicentrique rétrospective montre qu'il existe un risque d'hémorragie sévère augmenté et ce quel que soit la sévérité de l'hémophilie et qu'il convient de mieux cerner et prévenir ce risque. Elle met en évidence que les recommandations actuelles, basées sur des avis d'experts, n'est pas forcément adaptée, particulièrement chez les hémophiles modérés, et qu'il convient de réaliser des études sur de plus larges cohortes.

---

**MOTS-CLES**

- Hémophilie
- Pathologie cardiovasculaire
- Hémorragies
- Antithrombotique

## Abréviations

AAP :	antiagrégant plaquettaire
ACFA :	arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
AIT :	accident ischémique transitoire
AOMI :	artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC :	accident vasculaire cérébral
FII :	facteur II
FV :	facteur V
FVII :	facteur VII
FVIII :	facteur VIII
FIX :	facteur IX
FX :	facteur X
FXI :	facteur XI
FXII :	facteur XII
FXIII :	facteur XIII
FDRCV :	facteur(s) de risque cardiovasculaire
FeVG :	fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA :	hypertension artérielle systémique
HA :	Hémophile A
HB :	Hémophile B
IVG :	insuffisance ventriculaire gauche
OR :	Odd Ratio (rapport des cotes)
p :	risque de première espèce
SAR :	sténose de l'artère rénale
SCA :	syndrome coronarien aigu
VHC :	virus de l'hépatite C
VIH :	virus de l'immunodéficience humaine

# Plan

I)	Introduction.....	8
A)	Généralités .....	8
1)	Historique de l'hémophilie .....	8
2)	Physiopathologie de l'hémophilie .....	10
3)	Diagnostic de l'hémophilie .....	13
4)	Complications liées à l'hémophilie.....	15
5)	Prise en charge de l'hémophilie .....	18
B)	Pathologie cardiovasculaire dans la population générale.....	24
1)	Pathologie athéromateuse .....	24
2)	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.....	30
II)	Pathologie cardiovasculaire et hémophilie .....	31
A)	Epidémiologie des pathologies cardiovasculaires chez la population hémophile .....	32
B)	Facteur de risque cardiovasculaire et hémophilie .....	33
C)	Recommandations de prise en charge actuelle et problématique de ces pathologies .....	34
1)	Prise en charge de la pathologie athéromateuse .....	34
2)	Prise en charge de l'ACFA chez le patient hémophile .....	35
III)	Présentation de l'étude ERHEA .....	36
A)	Justificatifs de l'étude.....	36
B)	Matériels et méthodes .....	39
1)	Centres participants .....	39
2)	Objectif principal .....	40
3)	Critère d'évaluation principal.....	40
4)	Objectifs secondaires .....	40
5)	Critères d'évaluation secondaires .....	41
6)	Description de la population et méthodologie .....	41

7) Statistique :.....	43
C) Résultats.....	43
1) Réponse aux questionnaires .....	43
2) Risque hémorragique des traitements antithrombotiques .....	47
3) Risque hémorragique sévère et antithrombotique .....	50
4) Evolution des patients avec stent .....	51
5) Evolution des patients avec ACFA .....	51
IV) D Discussion.....	52
A) Méthodologie de l'étude.....	52
B) Pathologie cardiovasculaire chez les hémophiles .....	52
C) Evaluation du risque hémorragique .....	54
D) Evaluation des dispositifs intravasculaires.....	57
E) Prise en charge et évaluation du risque embolique des ACFA.....	58
V) Conclusion .....	59
VI) Annexes .....	59
A) Lettre d'information et questionnaire patient.....	59
B) Bibliographie.....	68

## **Remerciements**

Au Professeur Philippe MOREAU,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Veillez trouver la profonde reconnaissance pour votre aide au cours de mon cursus, de ma formation et pour votre mesure dans les décisions médicales qui m'ont beaucoup inspiré au cours de mon cursus.

Au Docteur Marc TROSSAËRT,

Qui a accepté la lourde tâche d'être mon directeur de thèse.

Merci pour ta bonne humeur, tes conseils dans la rédaction du protocole, la mise en place de l'étude, tes nombreux conseils dans l'écriture de ma thèse et pour ta formation en hémostase.

Au Professeur Marie-Christine BENE

Qui m'a fait la joie et l'honneur de participer à ce jury.

Merci pour ton aide au cours de mon cursus, tes conseils dans l'écriture de mes différents articles, ton exigence de rigueur qui me permet d'avancer dans mes différents travaux de recherche.

Au Docteur Benoit GUILLET,

Qui m'a fait la joie et l'honneur de participer à ce jury.

Merci pour vos questions pertinentes lors de l'élaboration du projet et votre aide à la réalisation de cette étude.

Aux Docteurs Catherine TERNISIEN, Marianne SIGAUD, Marc FOUASSIER et Benjamin GILLET,

Merci pour votre aide au cours de ma formation en hémostase.

Aux Professeurs Steven LE GOUILL et Patrice CHEVALLIER, ainsi qu'aux Docteurs Thomas GASTINNE, Nicolas BLIN, Pierre PETERLIN, Viviane DUBRUILLE, Béatrice MAHE, Cyril TOUZEAU, Maud VOLDOIRE et Jacques DELAUNAY,

Merci pour votre formation en hématologie et vos conseils.

Au Docteur Marion EVEILLARD,

Merci de m'avoir transmis ton goût pour la recherche et l'enseignement

A mes parents

Aucun mot ne pourra retranscrire tout ce que vous m'avez apporté. Merci pour votre amour, votre patience, et pour ce gout de la découverte que vous m'avez transmise au cours des différents voyages. Merci également de m'avoir toujours soutenu au cours de mes études, malgré les quelques kilomètres qui nous séparent.

A mes frères et sœurs Aurélien, Raphaëlle, Marie et Paul. Merci de votre soutien indéfectible et votre humour.

A Thomas, Aurélie, David, Coline, Violaine et tous les autres. Merci pour votre amitié sans limite et votre soutien.

# **I) Introduction**

## **A) Généralités**

L'hémophilie A ou B est une maladie génétique récessive liée à l' $X$ <sup>1</sup>. Elle touche de ce fait principalement la population masculine, avec une prévalence estimée dans la population générale de 1 pour 5000 naissances de garçon pour l'hémophilie A et 1 pour 25000 pour l'hémophilie B<sup>2</sup>. Il s'agit d'une maladie hémorragique liée à la présence d'un déficit en facteur de coagulation, le facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A et le facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B. Dans les deux pathologies, on distingue différents degrés de sévérité qui dépendent du taux de facteur: sévère (>1%), modéré (1-5%) et mineur (5-40%). La présentation clinique est fonction de la sévérité de l'hémophilie mais repose essentiellement sur les accidents hémorragiques qui peuvent être spontanés dans les formes sévères et le plus souvent post-traumatiques dans les formes mineures

### **1) Historique de l'hémophilie**

Les premières descriptions de maladies hémorragiques et probablement de l'hémophilie remontent à l'antiquité. Le Talmud de Babylone est le premier écrit qui relate la notion de maladie hémorragique familiale. Par la suite, au cours de l'histoire, plusieurs descriptions concordent avec l'hémophilie, avec des textes relatant un risque hémorragique, de transmission féminine et familiale, ne touchant que les hommes.

La première description complète clinique de l'hémophilie date de 1803 par John Conrad Otto mais la compréhension physiologique de la maladie n'est faite qu'en 1937 avec la découverte d'un déficit en « globuline anti hémophilique » (FVIII) chez les patients hémophiles. Cette découverte va permettre le développement des différentes thérapeutiques et accroître ainsi leur espérance de vie.

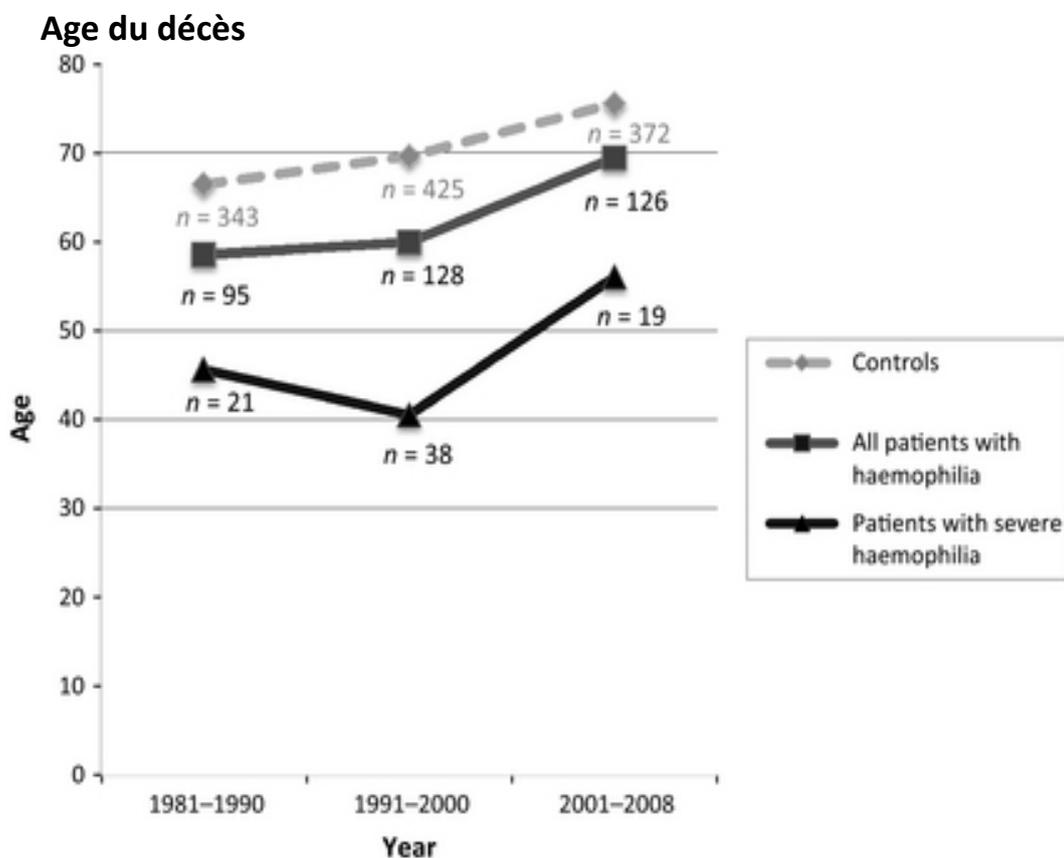
Pendant longtemps, l'espérance de vie des patients hémophiles et particulièrement des hémophiles sévères et modérés est réduite<sup>3</sup>. En effet, avant le début des traitements substitutifs, l'espérance de vie des patients hémophiles sévères atteignait environ 11 ans. Au début du XXème siècle, les découvertes et le développement des transfusions sanguines a conduit aux premiers essais chez l'être humain<sup>4</sup>.

Dans les années 1940 se sont développés des essais thérapeutiques utilisant initialement la transfusion sanguine<sup>5</sup> puis le plasma frais<sup>6</sup>. Le développement des cryoprécipités<sup>7</sup> puis du fractionnement du plasma<sup>8</sup> ont permis à partir des années 1960 et 1970 d'améliorer considérablement la prise en charge des patients. Ces thérapeutiques permettent d'apporter des quantités suffisantes de facteur VIII pour prendre en charge les hémorragies sévères et entourer les gestes opératoires, conduisant ainsi à une augmentation significative de l'espérance de vie<sup>9</sup>.

Malheureusement, celle-ci a été de courte durée car l'administration de produits dérivés du sang s'est accompagnée de l'émergence d'infections virales telles que le VIH et le VHC qui ont dramatiquement grevé l'espérance de vie des patients hémophiles dans les années 1980.

La découverte de ces infections a rapidement permis le développement de techniques d'inactivation virale et de surveillance, conduisant aujourd'hui à une disparition quasi complète du risque de transmission par les produits sanguins. De manière parallèle la production de facteurs par génie génétique au sein de lignées de cellules animales, dits facteurs recombinants se sont développés. Ceux-ci réduisent le risque théorique d'infection.

Ainsi, l'espérance de vie des patients hémophiles s'est donc considérablement améliorée au point d'atteindre un seuil proche de celui de la population général même pour les formes sévères<sup>10</sup>.



**Figure 1: espérance de vie des patients hémophiles par rapport à la population générale<sup>9</sup>**

Cette augmentation de l'espérance de vie des patients hémophiles s'accompagne désormais des complications liées à l'âge, tels qu'ils existent dans la population générale. Bien que le cancer reste la première cause mortalité des patients hémophiles<sup>3</sup>, on note également l'apparition de pathologies

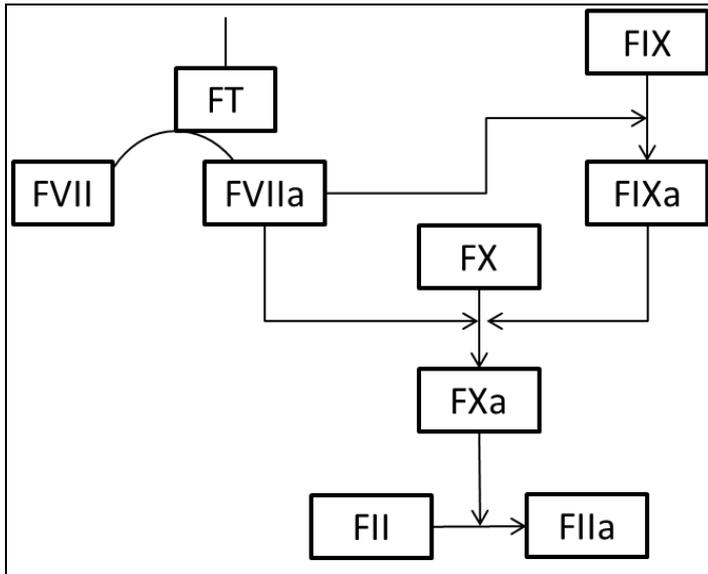
cardiovasculaires chez les patients hémophiles. Chez ces patients à prédisposés aux saignements, la question du risque hémorragique lié à l'utilisation des thérapeutiques antiagrégants et anticoagulantes dans ce contexte reste problématique et, à ce jour, non résolue.

## 2) Physiopathologie de l'hémophilie

Les hémophilies sont des maladies génétiques liées à la présence d'un déficit en facteur de coagulation, soit le FVIII pour l'hémophilie A, soit le FIX pour l'hémophilie B. Ces facteurs rentrent en jeu dans la voie d'amplification et la voie intrinsèque de la coagulation. Bien que dans les conditions physiologiques, l'activation de la coagulation passent par la voie extrinsèque<sup>11</sup> (**Figure 2**), la quantité de thrombine générée par cette seule activation est faible<sup>11</sup> et ne suffit pas à la formation d'un caillot. Le but de la voie intrinsèque est de générer une quantité suffisante de thrombine pour initier la boucle d'amplification.

La thrombine ainsi générée joue un rôle (**Figure 3**):

- Dans la transformation du fibrinogène en fibrine
- Dans l'activation du facteur XI en facteur XIa, ce qui va permettre une activation du FIX et donc une initiation de la boucle d'amplification
- Dans l'activation du cofacteur V (cofacteur de l'activation du facteur II par le facteur X)
- Dans l'activation du FVIII (cofacteur de l'activation du facteur X par le facteur IX)
- Dans l'activation du facteur XIII (qui joue un rôle dans la stabilisation du caillot de fibrine)
- Dans l'activation plaquettaire, offrant ainsi une surface de contact aux différents facteurs (phospholipides membranaires)



**Figure 2: voie extrinsèque** FT : facteur tissulaire, F : facteur a : activé

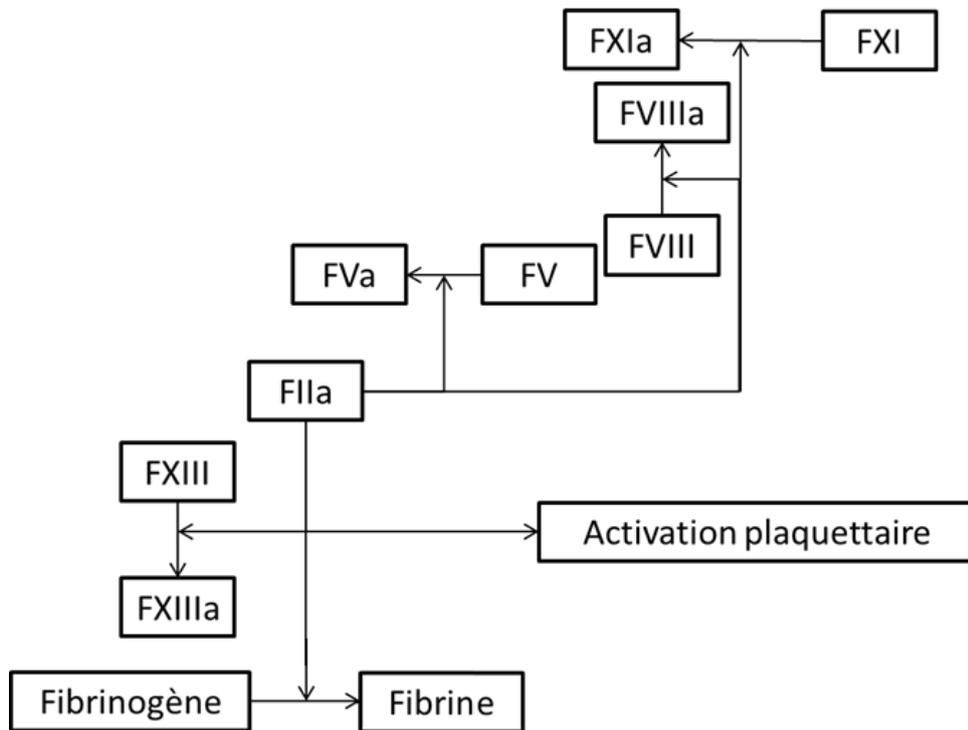


Figure 3: rôle de la thrombine : F : facteur a : activé

Ces rôles multiples de la thrombine permettent une amplification (Figure 4) exponentielle de la génération de thrombine, résultant ainsi à la formation d'un caillot.

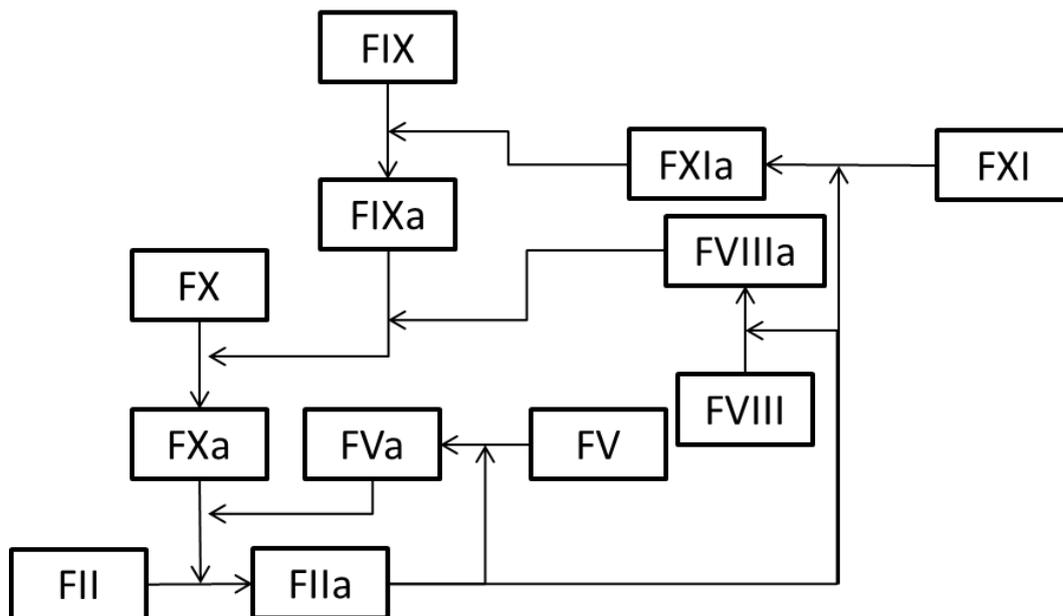


Figure 4: Boucle d'amplification : F : facteur a : activé

Il existe une autre voie d'activation de la coagulation : la voie intrinsèque<sup>12</sup>. Bien qu'elle n'a que peu d'effet physiologique, cette voie permet d'explorer certains facteurs de la coagulation non explorés par le TP (facteur VIII et IX entre autres). Cette voie passe par l'activation du facteur XI par le facteur XII en présence de kininogènes de haut poids moléculaire, de prékalicréine et d'un activateur de la phase contact (physiologiquement le sous endothélium, in vitro des réactifs tels la silice, le kaolin...)<sup>12</sup>.

Lorsqu'il existe un déficit en facteur VIII ou IX, la boucle d'amplification est fortement altérée ce qui entraîne une diminution de la génération de thrombine<sup>13</sup> et par là-même un défaut de production du caillot et un risque hémorragique accru, proportionnel à l'intensité du déficit.

### Génétique de l'hémophilie

Les gènes des facteurs VIII et IX sont situés sur le chromosome X (sur l'extrémité distale du bras long, respectivement en Xq28 et Xq27)<sup>14</sup>. Les mutations à l'origine de l'hémophilie sont multiples, allant de la simple substitution de base aux larges insertions et délétions. Chacune de ces mutations est rattachée à une expression phénotypique particulière et la sévérité de l'hémophilie est donc la même au sein d'une même famille<sup>1</sup>. Ainsi, l'inversion de l'intron 22 du gène du chromosome VIII est retrouvée dans près de 50% des hémophiles sévères<sup>15</sup>. Liée à l'X, l'hémophilie touche le plus souvent les hommes. En effet, dans la majorité des cas, l'allèle supplémentaire chez la femme permet une synthèse suffisante pour assurer une hémostase correcte. Il existe cependant environ un tiers des femmes hétérozygote porteuses de mutation à l'état qui présente un déficit en FVIII(10). Ce phénomène s'explique par l'inactivation aléatoire des chromosomes X dit phénomène de lyonisation du chromosome X<sup>16</sup>.

## **3) Diagnostic de l'hémophilie**

### Circonstances diagnostiques

Les circonstances de diagnostic de l'hémophilie sont variées et dépendent en grande partie de la sévérité de la maladie.

Chez les hémophiles sévères, le diagnostic est souvent facilement évoqué. Il existe chez une proportion importante de cas des antécédents familiaux connus et le diagnostic peut donc être fait de manière néonatale, voire anténatale. L'expression clinique est souvent précoce, dès la naissance ou à l'apparition de la marche. Les manifestations cliniques peuvent être spontanées et touchent volontiers les articulations (Genou>cheville>coude) et les zones d'exposition<sup>2</sup>.

Chez les hémophiles modérés et a fortiori les hémophiles mineurs, le diagnostic peut-être plus tardif et plus compliqué. Il n'existe en effet dans ces cas-là généralement pas de symptomatologie spontanée. Le diagnostic se fait alors soit dans le cadre d'une enquête familiale, soit sur un bilan d'hémostase systématique (préopératoire par exemple) soit après la constatation d'une complication hémorragique post- traumatisme ou -chirurgicale.

#### Diagnostic positif

Le diagnostic de l'hémophilie A ou B repose sur la mise en évidence d'un allongement isolé du TCA lié respectivement à la mise en évidence d'un déficit isolé en facteur VIII ou IX. Le diagnostic biologique repose donc sur ces analyses mais celles-ci ne suffisent pas. Il existe en effet des diagnostics différentiels à l'hémophilie qu'il convient d'éliminer.

Concernant un déficit en FVIII sans déficit en facteur Willebrand, les principaux diagnostics différentiels sont :

- Une maladie de Willebrand (dont le type 2 Normandie) qu'il convient de rechercher par l'étude de la liaison du facteur Willebrand au FVIII (très diminuée dans le cas d'une maladie de Willebrand de type Normandie).<sup>17,18</sup>.
- Une hémophilie A acquise dont le diagnostic se fait par la recherche d'un auto-anticorps inhibiteur anti-FVIII par différentes méthodes<sup>19</sup>.
- Un très rare déficit combiné en facteur V et VIII, pathologie avec une prévalence plus élevée dans le pourtour méditerranéen et lié à un défaut de transport cellulaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

Concernant le déficit en FIX, le principal diagnostic différentiel est la carence en vitamine K (médicamenteuse ou non). Le déficit en FIX est alors accompagné d'un déficit dans les autres facteurs vitamine K dépendants (II, VII et X) et se corrige après administration de vitamine K. Les autres causes de déficit en F IX sont très rares et comportent l'hémophilie B acquise et les déficits combinés en facteurs vitamine K dépendants. Il existe également chez le jeune enfant une certaine immaturité hépatique. Cette immaturité entraîne un déficit en FIX sans conséquence chez l'enfant. Il peut donc être difficile, dans les formes mineures et en l'absence d'antécédent familial, de mettre en évidence un déficit congénital en FIX de manière précoce.

Le diagnostic d'hémophilie est donc un diagnostic simple quand il est recherché, a fortiori dans les formes modérées et sévères. Cependant, ce diagnostic peut être mis en évidence tardivement chez les patients hémophiles mineurs, du fait de l'absence de symptomatologie.

#### **4) Complications liées à l'hémophilie**

Les complications de l'hémophilie sont variées et dépendent de la sévérité de la maladie et de la qualité de la prise en charge. On différencie classiquement deux types de complications : les saignements aigus et les complications liés à la récurrence des saignements.

##### Hémorragies aiguës

La présence de saignement aigu et le mode d'apparition dépendent de la sévérité de la maladie<sup>20</sup>. Chez les hémophiles sévères, il existe volontiers des saignements spontanés. Chez les hémophiles modérés, la présence de saignement est généralement provoquée par des traumatismes minimes. Chez les hémophiles mineurs, les saignements sont plus fréquents que dans la population générale mais entraînent en générale peu de conséquence dans la vie courante. Ces patients présentent surtout un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale ou de traumatisme<sup>20</sup>.

Contrairement aux pathologies touchant l'hémostase primaire, où prédominent les purpuras et saignement des muqueuses, chez les patients hémophiles, les saignements touchent volontiers des zones plus profondes<sup>20</sup>. Ces hémorragies peuvent se présenter sous différents aspects. La présence d'hématomes musculaires est un événement hémorragique fréquent dans les formes sévères ou modérés. Ils peuvent être spontanés ou provoqués à la moindre pression. Ils peuvent, s'ils sont volumineux, entraîner une anémie ou une compression des structures adjacentes. Certaines localisations (en particulier le psoas) ont une présentation clinique particulière sous la forme d'une douleur abdominale, d'un fessum de la hanche et parfois d'une symptomatologie de cruralgie. Ces présentations peuvent mimer une crise appendiculaire si elles surviennent à droite.

Il existe également un tropisme particulier pour les articulations (genoux > chevilles > coudes). Ces hémarthroses, très fréquentes chez l'enfant à l'acquisition de la marche, se présentent comme une gêne initiale évoluant rapidement vers une arthralgie intense associée à un épanchement articulaire et une impotence fonctionnelle croissante. Le diagnostic d'hémarthrose, peut se confirmer à l'échographie<sup>21</sup> mais celle-ci ne doit pas retarder la prise en charge. La répétition de ces hémarthroses sur un site entraîne progressivement une destruction de l'articulation<sup>22</sup>.

Les autres sites hémorragiques sont plus rares mais peuvent parfois engager le pronostic vital. L'incidence de l'hémorragie intracrânienne est 20 à 50 fois plus élevée chez les patients hémophiles par rapport à la population générale et se complique dans 20% des cas par un décès. La présence de douleurs abdominales doit faire suspecter un processus hémorragique même en l'absence de tout traumatisme identifié<sup>23,24</sup>.

La présence d'une hémorragie digestive est plus fréquente que dans la population générale (risque relatif de 5 à 10)<sup>25</sup>. Il s'agit souvent d'hémorragie digestive haute liée à des ulcères gastroduodénaux ou à une rupture de varices œsophagiennes, non rares dans cette population du fait des hépatopathies HCV parfois associées. L'hémorragie digestive basse par angiodysplasie est beaucoup plus rare que dans les maladies de Willebrand.

L'hémorragie peut parfois se localiser au niveau du système uro-génital et s'associer à une symptomatologie de colique néphrétique. Les causes usuelles d'hématurie (lithiase urinaire, infection de l'arbre urinaire, tumeur vésicale) sont à rechercher mais rarement présentes<sup>20</sup>. Leur prise en charge est particulière.

#### Arthropathie hémophilique

La répétition des saignements est à l'origine des manifestations chroniques de l'hémophilie. Parmi celles-ci, la première cause de morbidité chez les patients hémophiles sévère est l'arthropathie hémophilique<sup>26</sup>. Elle touche essentiellement les articulations peu protégées par des muscles : le genou, la cheville et le coude. Les autres articulations sont plus rarement touchées. L'hémarthrose se caractérise par la présence d'une hypertrophie synoviale avec présence de dépôts d'hémosidérine, une destruction cartilagineuse et une modification de l'os sous-jacent<sup>27</sup>.

Les mécanismes impliqués dans son développement sont multiples. Les dépôts d'hémosidérine semblent jouer un rôle central dans son apparition<sup>28</sup>. En effet, leur présence entraîne une libération de médiateurs de l'inflammation locale. Il en résulte une hyperplasie synoviale avec infiltration de cellules inflammatoires, une prolifération fibroblastique et une stimulation de la néo angiogenèse<sup>28</sup>. Cette dernière favorise les micro-saignements et entraîne l'apparition d'un cercle vicieux favorisant la persistance de cette synovite chronique. Par ailleurs, la présence de sang intra articulaire stimule également directement l'apoptose des chondrocytes, participant ainsi avec la synovite chronique à la destruction progressive du cartilage. Cette destruction du cartilage s'accompagne d'un déséquilibre du remodelage osseux entraînant l'apparition de modifications de l'os sous chondral similaire à ceux retrouvés dans l'arthrose.

L'arthropathie hémophilique est classifiée en 3 stades. Le premier correspond à la présence d'hémarthroses répétées qui entraîne l'apparition à terme d'une synovite chronique. Le stade II se présente par un gonflement articulaire généralement peu douloureux en dehors des épisodes d'hémarthroses. Alors que ces deux premiers stades sont réversibles sous réserve d'une prévention des hémarthroses. Le stade III, celui de l'arthropathie hémophilique chronique est irréversible : il existe alors une raideur articulaire, une atrophie musculaire et des déformations qui grèvent fortement la mobilité articulaire et qui peuvent conduire à la réalisation d'un traitement chirurgical.

Le diagnostic de l'arthropathie hémophilique repose sur différents examens d'imagerie.

La radiographie osseuse permet de mettre en évidence :

- une tuméfaction synoviale responsable d'un déplacement graisseux
- une raréfaction de l'os sous chondral
- une hypertrophie épiphysaire réactionnelle
- un pincement articulaire diffus avec érosions et géodes centrale de l'os sous chondral.

L'échographie articulaire se développe de plus en plus<sup>21</sup> et permet une évaluation simple, rapide et accessible au clinicien de l'atteinte articulaire. Elle permet à la fois le diagnostic positif de l'hémarthrose mais également d'évaluer l'atteinte cartilagineuse, le contour osseux sous-jacent et l'hypertrophie synovial témoignant de l'arthropathie hémophilique. Une classification a été mise en place afin de faciliter l'interprétation pour les non radiologues.

L'examen de référence pour l'évaluation de l'arthropathie hémophilique est l'IRM<sup>29</sup>, et en particulier pour le dépistage des atteintes précoces. Cependant, le faible nombre d'appareils et son coût la rendent difficile d'accès. Elle peut mettre en évidence :

- Une hémarthrose et évaluer son ancienneté (hypersignal T1 hétérogène et hyposignal T2 à la phase précoce, puis hypersignal T1 et T2 jusqu'à 4 semaines après l'épisode)
- Une hypertrophie synoviale avec mise en évidence possible des dépôts d'hémosidérine (hyposignal T1 et T2) au sein de cette synoviale
- Une atteinte du cartilage articulaire et en évaluer la profondeur
- Mettre en évidence des lésions sous –chondrales (érosions, géodes)

Plusieurs scores ont été mis en place afin de standardiser l'évaluation articulaire à l'IRM. La plus utilisée est celle de l'*international prophylaxis study group* qui permet une évaluation reproductible de l'arthropathie hémophilique. Cependant, sa corrélation avec l'atteinte clinique et le risque de saignement est controversée<sup>30</sup>.

### L'ostéoporose

De nombreuses études ont décrit l'hémophilie comme facteur de risque d'ostéoporose<sup>31</sup>. Cette ostéoporose est secondaire à la limitation fonctionnelle liée à l'arthropathie hémophilique qui limite la mobilisation et la mise en charge. Le diagnostic repose sur la réalisation précoce d'une ostéodensitométrie. Cette ostéoporose peut se compliquer de fractures et rend difficile la pose de matériel prothétique.

### Les pseudotumeurs hémophiliques

Les pseudotumeurs hémophiliques sont des complications rares de l'hémophilie, touchant essentiellement les hémophiles sévères n'ayant pas bénéficié de prophylaxie<sup>32</sup>. Il s'agit de l'évolution d'un hématome chronique avec saignement répété qui évolue sous la forme d'une masse kystique de croissance lente (liée à des hémorragies). Elles peuvent affecter l'os, l'espace sous périoste et les tissus mous et peu longtemps passer inaperçue. Elle peut se compliquer de fracture, de compression voire de fistules pouvant se compliquer d'infection. Malgré son évolution kystique, la rupture est rare mais pu découler sur un choc hémorragique. Sa mise en évidence repose exclusivement sur l'imagerie, les biopsies étant classiquement contre indiqué du fait du risque de perforation et d'infection.

Toutes ces complications grèvent le pronostic fonctionnel et vital des patients, en particulier en cas d'hémophilie sévère. Cependant, la mise en place de la prophylaxie par FVIII chez les patients hémophiles sévères, couplé à la disparition du risque de virale a grandement amélioré le pronostic de ces patients.

## **5) Prise en charge de l'hémophilie**

La prise en charge des patients hémophiles a beaucoup évolué au cours des 5 dernières décennies, permettant une nette amélioration du pronostic<sup>20</sup>. Cette prise en charge dépend du degré de sévérité de la maladie mais repose comme principal pilier sur la supplémentation du facteur déficient. Cette prise en charge va probablement évoluer de manière importante les prochaines années du fait de l'apparition des facteurs substitutifs à demi-vie prolongée et des thérapeutiques alternatives. Elle comprend plusieurs points :

- La prise en charge des épisodes aigus (hémorragies, chirurgie)
- La prévention et la prise en charge des complications chroniques de la maladie
- L'éducation thérapeutique et la prise en charge du caractère héréditaire de la maladie

### Prise en charge des épisodes hémorragiques

La prise en charge des complications aiguës de la maladie est relativement bien codifiée et repose le plus souvent sur la substitution du facteur déficient (VIII ou IX en fonction de la pathologie).

Il existe à ce jour 2 types de produits : Les produits dérivés d'origine plasmatique, issus de dons de sang ou de plasma, et les produits recombinants issus d'une production ex vivo par des cellules animales et plus récemment humaines. Le choix des molécules est affaire de spécialiste et repose sur les risques théoriques de complication.

Les produits d'origine plasmatiques, expose à un risque théorique infectieux, et ce malgré l'inactivation virale. En effet, bien que le risque de transmission de VIH ou de VHC soit aujourd'hui nul, la possibilité de transmission de pathologies par agents infectieux non conventionnels ou autres agents inconnus reste théoriquement possible. Par ailleurs, selon certaines études, les facteurs recombinants, bien que n'entraînant pas de risque théorique infectieux, entraînerait une augmentation du risque d'apparition d'un inhibiteur chez les patients hémophiles A<sup>33</sup>. Les modalités de l'étude entraînent des difficultés d'interprétation<sup>34</sup> des résultats et le choix entre recombinant ou plasmatique dépend beaucoup des centres et des choix des patients.

Du fait d'une demi-vie courte (environ 12-18 heures), la majorité des médicaments s'administrent de manière relativement fréquente (le plus souvent : de « plusieurs fois par jour » en situation chirurgicale à « 1 à 3 fois par semaine » en prophylaxie). Cependant, il existe en France depuis quelques mois un concentré de FVIII à demi-vie prolongée qui devrait permettre d'espacer l'administration de ces traitements. L'utilisation de ces produits, qu'ils soient d'origine plasmatique ou recombinante, présente actuellement peu d'effets secondaires hormis l'apparition d'un inhibiteur. Cet inhibiteur se développe essentiellement chez les patients hémophiles A sévère (environ 20 à 30% de ces patients) et est beaucoup plus rare dans l'hémophilie B. Il entraîne la destruction du facteur contre lequel il est dirigé et

peut, lorsqu'il survient chez des patients hémophiles non sévères, modifier le risque hémorragique du patient du fait de la destruction du facteur résiduel. Par ailleurs, chez les patients hémophiles B, la présence d'un anti IX, bien que beaucoup plus rare que dans l'hémophilie A, s'accompagne souvent de phénomènes anaphylactiques pouvant aller jusqu'au choc. La présence de tels inhibiteurs complique grandement la prise en charge des patients hémophiles car elle rend, en règle générale, l'utilisation des produits de substitution inefficaces.

Dans certaines situations peu sévères, et essentiellement chez les hémophiles A mineurs répondants, il est possible de sursoir à l'utilisation de facteur de substitution par l'utilisation de la desmopressine. Cet analogue de la vasopressine permet en effet de mobiliser les réserves de FVIII et de facteur Willebrand. Cependant, ces réserves sont modérées et au bout de quelques utilisations, les stocks de facteurs sont épuisés. Il s'agit du phénomène de tachyphylaxie. Par ailleurs, la réponse à la desmopressine est très variable en fonction des patients et son utilisation doit être précédée d'un test de réponse à la desmopressine (MINIRIN® IV).

Les effets secondaires de la desmopressine sont plus nombreux. En effet, du fait de son effet antidiurétique, l'utilisation de celle-ci entraîne volontiers une hyponatrémie et impose de ce fait une restriction hydrique dans les 24 heures qui suivent la dernière administration. Elle peut favoriser le déclenchement de crises épileptiques et son utilisation doit donc être mesurée chez les patients à risque. Par ailleurs, du fait de son effet vasoconstricteur, son utilisation est contre indiquée en cas d'antécédent cardio-vasculaire et doit être limitée chez les personnes âgées, les patients aux antécédent de cardiopathie et les patients ne pouvant respecter une restriction hydrique. En l'absence d'effet sur le taux de facteur IX, la desmopressine n'a pas sa place dans l'hémophilie B.

Chez les patients présentant un inhibiteur, l'utilisation de facteur substitutif est généralement inefficace, sauf lorsque l'inhibiteur est saturable (taux < 5 unité Bethesda)<sup>35</sup>

Il faut donc utiliser des thérapeutiques permettant d'activer la génération de thrombine. Il existe à l'heure actuelle deux types de thérapeutiques : le facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN®) et les mélanges de facteur de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur (FEIBA®). Le facteur VII activé recombinant permet d'activer massivement la voie extrinsèque et une activation plaquettaire, permettant ainsi une génération de thrombine suffisante pour assurer une hémostase correcte. Il présente comme principal inconvénient une demi-vie courte qui implique des injections fréquentes et un risque thrombogène pouvant, de manière exceptionnelle, se présenter sous la forme de coagulation intravasculaire disséminée. Le FEIBA® est un mélange contenant de nombreux facteurs de la coagulation (facteur II, IX, X et du facteur VII activé) permettant également d'assurer une hémostase correcte chez

de nombreux patients. Il présente l'avantage de posséder une demi-vie plus longue que le facteur VII activé recombinant permettant des injections plus espacées. Du fait de la présence de FIX, il est déconseillé en cas d'inhibiteur anti IX présentant des manifestations anaphylactiques.

En association avec le traitement substitutif, certains éléments doivent être associés à la prise en charge. L'acide tranexamique est un agent anti-fibrinolytique souvent associé à la prise en charge. Il possède peu d'effets secondaires et permet de limiter les saignements en particulier au niveau de la sphère oropharyngée<sup>36</sup>. Par ailleurs, la prise en charge systémique ne se substitue pas à la recherche et au traitement d'une cause locale.

La prise en charge des hémorragies dépend de la localisation et de la sévérité de l'atteinte. Dans la majeure partie des localisations, la mise en place de thérapeutiques substitutives doit se faire en urgence, sans attendre la confirmation diagnostique (imagerie). Il existe cependant des indications où le traitement substitutif ne doit pas être instauré d'emblée.

#### Prise en charge des chirurgies

La prise en charge des chirurgies chez les patients hémophiles pose le problème d'un risque hémorragique accru, et ce quel que soit la sévérité de la maladie. Toute chirurgie doit se faire sous traitement permettant d'assurer une hémostase suffisante pour éviter les complications hémorragiques et assurer une bonne cicatrisation.

Les traitements disponibles pour prendre en charge le risque hémorragique d'une chirurgie chez un patient hémophile sont les mêmes que ceux permettant la prise en charge des événements hémorragiques aigus. La durée et la cible de la supplémentation dépendent de plusieurs facteurs :

- Le risque hémorragique de l'intervention
- Le taux de récupération par unité de facteur administré
- Le type de traitement utilisé (demi-vie)
- La présence ou non de complication hémorragique

Les traitements disponibles pour prendre en charge le risque hémorragique d'une chirurgie chez un patient hémophile sont les mêmes que ceux permettant la prise en charge des événements hémorragiques aigus.

La substitution en facteur déficient reste la règle chez les hémophiles sévères et modérés sans inhibiteurs. Le traitement repose généralement sur des injections pluriquotidiennes à la phase initiale.

Depuis quelques mois existe sur le marché des FVIII à demi-vie prolongée qui permettent d'espacer la prise des traitements<sup>37,38</sup>. Chez les hémophiles B, ces traitements sont en cours d'autorisation de mise sur le marché et devraient modifier considérablement la fréquence d'administration et la prise en charge de ces patient<sup>39</sup>s.

Chez les hémophilies A mineurs, en l'absence de contre-indication et chez les patients répondeurs, la desmopressine peut être utilisée dans les contextes de chirurgie à faible risque hémorragique compatibles avec la restriction hydrique<sup>40</sup>.

Dans les chirurgies de la sphère ORL, dont les extractions de dents, l'acide tranexamique possède également sa place au niveau local (bain de bouche) et systémique<sup>41</sup>. Son utilisation permet de limiter le risque hémorragique post interventionnel et la reprise des saignements à la chute d'escarre.<sup>41</sup>

En association avec ces traitements systémiques, une hémostase locale chirurgicale la plus complète possible doit être réalisée afin de limiter le risque hémorragique.

Depuis la mise en place des traitements substitutifs, la prise en charge des chirurgies chez les patients hémophiles s'est grandement améliorée. Il persiste cependant des complications hémorragiques<sup>42</sup> et la surveillance post chirurgicale des patients hémophiles doit être particulièrement précautionneuse.

#### Prévention et prise en charge des complications chroniques de l'hémophilie.

Outre les complications hémorragiques aiguës, les patients hémophiles, particulièrement les patients hémophiles sévères, sont exposés à des complications chroniques secondaires à la répétition des évènements hémorragiques. La prévention de ces complications consiste donc à limiter la répétition de ces évènements et en une prise en charge urgente des évènements hémorragiques<sup>22</sup>.

Depuis la fin des années 90, chez les patients hémophiles, essentiellement sévères, s'est mise en place le concept de prophylaxie<sup>22</sup>. Elle consiste à assurer un taux de facteur suffisant pour limiter le risque hémorragique (particulièrement d'hémarthrose) et limiter le risque de complications chroniques. Cette prophylaxie repose sur l'administration hebdomadaire ou pluri-hebdomadaire du facteur déficitaire (VIII ou IX) ou dans certain cas, en présence d'inhibiteur, d'agents court-circuitant l'inhibiteur. Dans ce dernier cas, le traitement le plus utilisé est le FEIBA<sup>®43</sup> du fait d'une demi-vie plus prolongée permettant des injections plus espacées. Cependant, même si cette indication n'est pas retenue par l'AMM, l'utilisation du facteur VIIa recombinant se développe également dans la prophylaxie des patients hémophiles avec inhibiteur<sup>44</sup>. Bien que ces deux traitements possèdent une variabilité interindividuelle importante et une efficacité inférieure à celle de la substitution par le facteur déficitaire, ils permettent

une amélioration de la qualité de vie et une diminution du risque de saignement chez les patients hémophiles avec inhibiteurs<sup>44</sup>.

En association avec cette prophylaxie et à cette prise en charge précoce des évènements hémorragiques, plusieurs mesures doivent être mises en place afin de limiter les complications chroniques. Ces mesures reposent essentiellement sur la compréhension des patients et leur implication dans la prise en charge de leur maladie. De ce fait, l'éducation thérapeutique est un élément majeur de la prise en charge de la pathologie.

La participation du patient (ou de sa famille) dans la réalisation des soins est un élément important. Elle permet l'administration précoce de facteur de coagulation afin de limiter l'extension des hémorragies. Elle autorise une autonomisation des patients dans la réalisation des soins, en particulier en cas de prophylaxie et permet ainsi la réalisation. Cette participation repose sur la formation des patients à l'auto injection ainsi que sur la reconnaissance des symptômes hémorragiques (dont hémarthrose)<sup>20</sup> et sur une bonne compréhension de leur maladie.

L'activité physique est également une problématique majeure chez les patients hémophiles. En effet, jusque dans les années 70, l'activité physique était généralement proscrite, du fait du risque hémorragique, mais elle est maintenant conseillée. Elle permet de limiter le risque ostéoporotique, de prévenir la limitation articulaire et d'améliorer la qualité de vie des patients. Il convient cependant de limiter les activités traumatiques (sports de combat, sports avec contact, crampons, ...)<sup>20</sup>. Cette activité physique peut être accompagnée d'une kinésithérapie car elle permet d'améliorer la récupération des mobilités articulaires.<sup>45</sup>

Par ailleurs, une attention toute particulière doit être portée sur l'intégration sociale et professionnelle des patients hémophiles, particulièrement des hémophiles sévères. En effet, du fait des complications chroniques et du handicap qu'elles peuvent entraîner, de la limitation d'activité en prévention des évènements hémorragiques et du retentissement psychologique de la maladie, l'insertion scolaire et professionnelle des patients hémophiles sévères peut être compliquée. La prévention de ces difficultés repose sur la mise en place d'un protocole d'accueil individualisé pendant la scolarité et le suivi psychologique et social des patients au cours de leur prise en charge.

Toutes ces mesures ont permis d'améliorer l'espérance et la qualité de vie des patients hémophiles à partir de la deuxième moitié du XXème siècle. Cependant, au cours des années 80 sont apparues des complications virales liées à l'utilisation de produits dérivés du sang : les infections par le VIH et le virus de l'hépatite C. Ces infections ont entraîné de nombreuses complications mais la mise en place de la

trithérapie antirétrovirale dans le VIH et les nouveaux traitements pour le VHC, associés à la sécurisation des produits dérivés du sang ont permis une amélioration notable de l'espérance de vie. De ce fait, on note l'apparition depuis les dernières décennies de complications liées à l'âge dont les pathologies cardio-vasculaires qui posent le problème de l'utilisation de traitements interférant avec l'hémostase primaire et de leur risque hémorragique.

## **B) Pathologie cardiovasculaire dans la population générale**

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde<sup>46</sup> et la deuxième en France où elle est responsable de 25% des décès<sup>47</sup>, avec au premier plan les cardiopathies ischémiques<sup>47</sup>. Elles représentent donc un enjeu majeur de santé public et leur prise en charge dans la population générale est aujourd'hui bien codifiée.

Les pathologies cardio-vasculaires comprennent les pathologies athéromateuses (AVC, AOMI, mais également les troubles du rythme, tel que la fibrillation auriculaire, et les différentes cardiopathies. Les cardiopathies autres qu'ischémique et rythmiques n'entraînant pas de mise en place de traitement interférant avec l'hémostase, elles ne seront pas abordées.

### **1) Pathologie athéromateuse**

#### **a) Physiopathologie de la plaque d'athérome**

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire de la paroi artérielle secondaire à la présence de dépôts lipidiques, préférentiellement dans les zones de turbulence vasculaire<sup>48</sup>. Ces dépôts entraînent une inflammation et une nécrose, aboutissant à la transformation de l'intima en un tissu fibreux.

La formation de la plaque d'athérome est à l'origine d'une diminution de la lumière artérielle, avec apparition d'une perturbation du flux d'aval<sup>48</sup>. Cette perturbation entraîne une ischémie dans les territoires de perfusion<sup>49</sup>, qui favorisée par l'effort, est responsable des différentes manifestations chroniques de la pathologie athéromateuse (angor, claudication intermittente, accident ischémique transitoire,...) .

Le risque principal de la plaque d'athérome est sa rupture<sup>50</sup>. Celle-ci expose la paroi sous endothéliale, riche en agents pro-thrombotiques, au sang provoquant ainsi la formation d'un caillot et l'obstruction plus ou moins complète de la lumière vasculaire, et être responsable des évènements aigus<sup>51</sup>. En fonction du territoire atteint, la symptomatologie varie. Les atteintes les plus fréquentes sont cardiaque (syndrome coronarien aigu), neurologique (AVC) ou au sein des membres inférieurs (AOMI)<sup>52</sup>.

### b) Facteur de risque cardiovasculaire dans la population générale

Les facteurs de risques de la pathologie athéromateuse ont été largement étudié à partir de la cohorte de Framingham (**tableau 1**)<sup>53,54</sup>. Le poids de ces facteurs de risque cardiovasculaire dépend du site vasculaire mais tous sont retrouvés comme facteur favorisant l'apparition d'une symptomatologie athéromateuse. En effet, alors que l'hypertension artérielle est la principale facteur de risque de l'AVC ischémique non emboligène<sup>55</sup>, l'âge et le tabagisme semblent être les facteurs de risque les plus importants pour l'apparition d'une pathologie coronaire (angor, syndrome coronarien aigu)<sup>56</sup>

Facteur de risque (H)	détail
Age	>45 ans
ATCD familiaux	>55 ans ♂ >65ans ♀
Tabac	Persistant ou arrêt <6 mois
Sédentarité	Activité physique modérée <3/s
Obésité	BMI>30
HTA	PAS> 140 mmHg ou PAD >90mmHg
Diabète	
Dyslipidémie	LDL>130mg/L ou HDL<40mg/L

**Tableau 1 : Facteur de risque cardiovasculaire**<sup>54</sup> H= homme, HTA = Hypertension artérielle , BMI = index de masse corporel, PAS= Pression artérielle systolique, PAD = Pression artérielle diastolique, LDL= low density lipoproteine, HDL = high density lipoproteine <3/s = inferieur à 3 fois par semaine

### c) Prise en charge de la pathologie athéromateuse dans la population générale

La prise en charge de la pathologie cardiovasculaire dans la population générale se divise en deux parties : la prise en charge des manifestations chroniques de la pathologie athéromateuse et la prise en charge des épisodes aigus. La prise en charge des manifestations chroniques athéromateuses et la

prévention des récurrences d'épisodes aigus reposent actuellement sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires et l'utilisation d'un AAP, en premier lieu l'aspirine<sup>57-59</sup>, dans certaines situations remplacée ou associée à un inhibiteur du récepteur plaquettaire P2Y12<sup>57,58,60,60</sup>, d'une statine<sup>57</sup>, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et en cas de cardiopathie ischémique, l'utilisation de bêta-bloquants<sup>57</sup>.

La prise en charge de complications aiguës dépend de la symptomatologie et de la localisation.

### **Prise en charge des AVC ischémiques**

La prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques repose en premier lieu, lorsqu'elle est possible, sur la revascularisation de l'artère occluse. Les premiers traitements recommandés dans cette indication sont les fibrinolytiques par voie intraveineuse, essentiellement un activateur du plasminogène : le rt-PA<sup>58</sup>. Celui-ci doit être administré en l'absence de contre-indication dans les contextes d'AVC récents (débuté dans les 4h30 suivant l'accident)<sup>58</sup>. En dehors de cette revascularisation médicamenteuse peuvent s'associer les techniques de revascularisation artérielle mécanique (thromboectomie + STENT) et médicamenteuse (injection intra-artérielle de fibrinolytique). Elles peuvent être utilisées seules en cas de contre-indication à la fibrinolyse par voie intraveineuse ou en l'absence de réponse clinique à celle-ci<sup>58</sup>. Quelles que soient les possibilités et les résultats de ces techniques de revascularisation, la prévention de la dégradation neurologique repose également sur la prévention des aggravations cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS)<sup>58</sup> et sur l'utilisation d'un antiagrégant plaquettaire. L'aspirine à la dose de 325 mg en bolus suivi de 75 mg semble être le traitement le plus adapté en l'absence de bénéfice notable retrouvé du clopidogrel<sup>58</sup>. Son administration semble permettre une diminution de l'extension de l'AVC<sup>61</sup>.

La prévention des récurrences repose, outre la prise en charge des facteurs de risques, sur l'utilisation d'un antiagrégant plaquettaire. L'aspirine est le plus utilisé en première ligne en l'absence de bénéfice net des autres traitements (aspirine + dypiridamol, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) et l'absence de bénéfice net des associations d'antiagrégants<sup>59,62</sup>.

### **Prise en charge des syndromes coronariens aigus**

La prise en charge des syndromes coronariens aigus diffère en fonction de s'il s'agit d'un SCA sans décalage du segment ST (SCA ST-) ou d'un SCA avec décalage du segment ST (SCA ST+). Dans le SCA ST+, le traitement de référence est la coronarographie avec revascularisation en urgence<sup>63</sup>. En dehors des structures de soins et en cas de délai de revascularisation > 120 minutes, il est recommandé de réaliser

une fibrinolyse intraveineuse car elle a montré une efficacité similaire à la réalisation d'un geste de revascularisation d'urgence<sup>64</sup> et que le délai de revascularisation est un élément majeur dans le pronostic de ces patients<sup>65</sup>. Dans tous les cas, une angiographie doit être réalisée dès que possible afin d'évaluer la persistance d'une obstruction et réaliser si nécessaire un geste de revascularisation<sup>66</sup>.

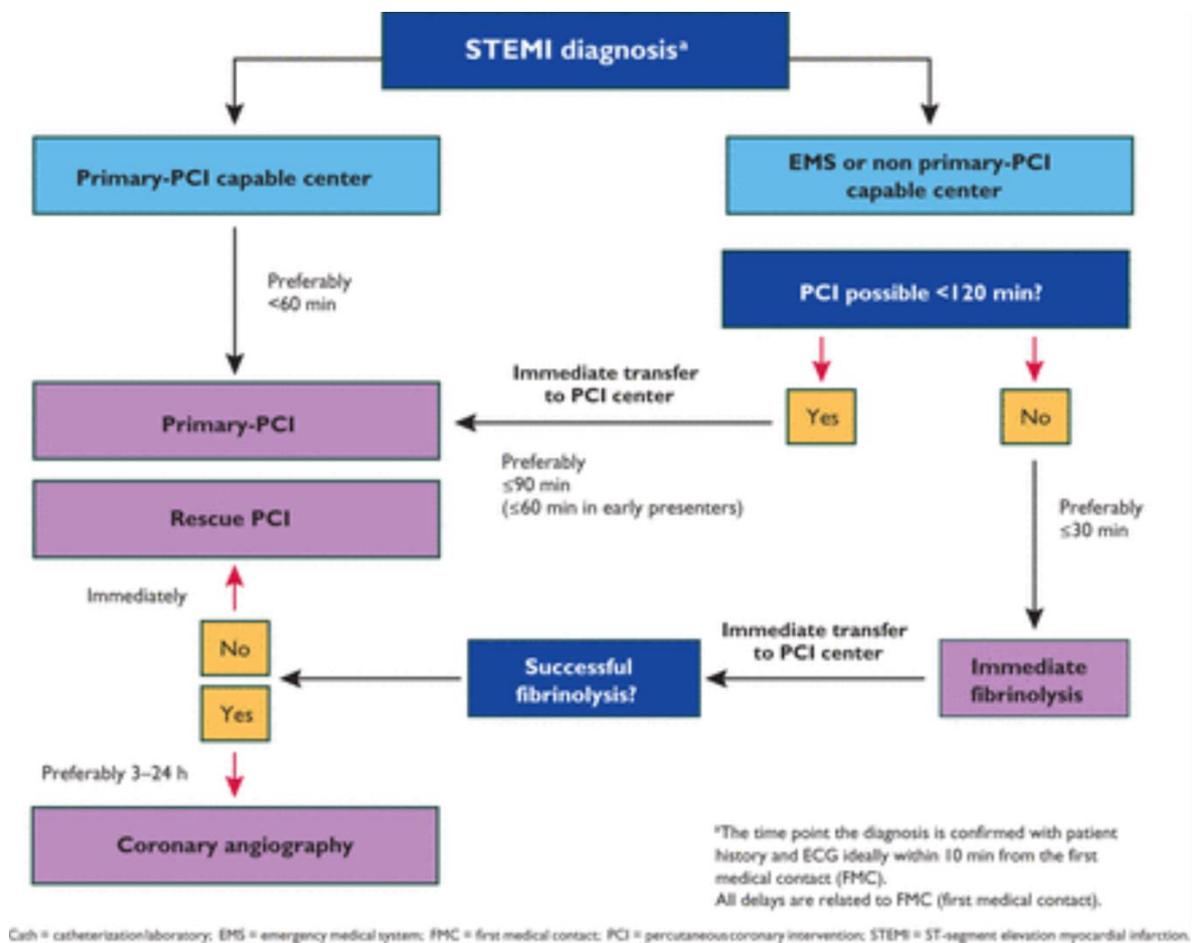


Figure 5 : Conduite à tenir chez un patient présentant un SCA ST+ d'après les recommandations de la société européenne de cardiologie<sup>66</sup>

A cette revascularisation doit s'associer l'utilisation d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire comprenant de l'aspirine et un inhibiteur du récepteur P2Y12, préférentiellement le ticagrelor ou le prasugrel du fait d'une meilleure efficacité que le clopidogrel<sup>66-68</sup>, ainsi qu'un traitement anticoagulant<sup>66</sup>. Le traitement anticoagulant qui semble le plus efficace et entraînant le moindre risque hémorragique semble dans cette situation être l'énoxaparine plutôt que l'héparine non fractionnée<sup>69</sup>.

La prise en charge des SCA ST- dépend du risque de complication ischémique, évaluée par le score de GRACE<sup>70,71</sup>. Le traitement de la phase initiale repose sur l'utilisation en urgence de dérivés nitrés, qui limitent le risque de transformation en SCA ST+<sup>72</sup>. Les bêtabloquants, qui limitent également le risque de transformation en SCA ST+ et la mortalité précoce<sup>60</sup>, doivent être initiés le plus rapidement possible. Les antiagrégants sont également des traitements clef du SCA ST- . Les recommandations actuelles recommandent l'utilisation d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire<sup>60</sup> associant l'aspirine à un inhibiteur du P2Y12, en premier lieu le ticagrelor. En effet, l'aspirine a montré une réduction de près de 50% du risque relatif de récurrence ou de décès<sup>73</sup> dans ce contexte. L'association avec un inhibiteur du P2Y12 a montré une diminution du risque de décès de cause cardiovasculaire et de récurrence de SCA<sup>74</sup>, avec un bénéfice pour le ticagrelor<sup>67</sup> et le prasugrel<sup>68</sup> par rapport au clopidogrel, mais avec un risque hémorragique chirurgical plus important pour le prasugrel. La société européenne de cardiologie recommande donc l'utilisation en première intention du ticagrelor en association avec l'aspirine<sup>60</sup>. Le dernier traitement de la phase initiale est l'utilisation d'un anticoagulant, en premier lieu le fondaparinux précédé d'un bolus d'héparine non fractionnée<sup>60</sup>. En effet celui-ci a montré une efficacité similaire dans la prévention des risques de récurrence ou de mortalité cardiovasculaire mais une diminution du risque hémorragique et de la mortalité à long terme<sup>75</sup>.

La suite de la prise en charge repose sur l'évaluation du risque d'évolution vers un SCA ST+ et sur le bénéfice attendu d'une revascularisation. Chez les patients réfractaires au traitement médical, une exploration urgente par angiographie doit être réalisée en vue d'un geste de revascularisation<sup>60</sup> du fait d'un risque d'évolution rapide vers un SCA ST+. Plusieurs études ont évalué l'impact de l'angiographie et de la réalisation d'une procédure invasive (revascularisation percutanée avec pose de stent ou pontage) dans la survie des patients atteints de SCA ST-<sup>76,77</sup>. Ces études ont montré une réduction de près de 40% de la mortalité à 6 mois chez les patients à haut risque de décès (score de Grace >140 ou facteur de risque de mortalité primaire (**tableau 2**). Les recommandations actuelles recommandent donc de réaliser une procédure invasive dans les 24h00 après le début des symptômes pour ces patients<sup>60</sup> et dans les 72h00 pour les patients présentant un facteur de risque de mortalité secondaire<sup>60</sup> (**tableau 2**).

Critères primaires
Modification de la troponine
Modifications du segment ST ou des ondes T
Critères secondaires
Diabète
IR : DFG<60ml/min
IVG (FeVG<40%)
Récidive précoce des douleurs
Procédure d'angiographie
Antécédent de pontage coronarien
Score de GRACE entre 110 et 140

**Tableau 2 : Facteur de risque de mortalité après un SCA ST-<sup>71</sup>** : IR= insuffisance rénale , DFG= Débit de filtration glomérulaire, IVG = insuffisance ventriculaire gauche, FeVF = fraction d'éjection du ventricule gauche

Que ce soit en contexte de SCA ST+ ou de SCA ST-, la prise en charge au long court repose sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires, l'utilisation d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire pendant douze mois si absence de complications hémorragiques ou en cas de stent actif, d'un bêtabloquant, d'une statine et d'un antihypertenseur de type inhibiteur de l'enzyme de conversion<sup>60,66</sup>

### Prise en charge des atteintes artérielles périphériques

La prise en charge des atteintes artérielles périphériques (AOMI, sténose des artères rénales,...) se décompose en trois éléments : la prise en charge des évènements occlusifs aigus , la prise en charge de l'ischémie chronique et la prise en charge de la claudication<sup>78</sup>. Dans tous les cas, la prise en charge doit comprendre la réadaptation à l'effort, la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et l'utilisation d'une thérapie comprenant une antiagrégation plaquettaire par aspirine (associée à un inhibiteur du P2Y12 pendant 12 mois en cas de stent), une statine et un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Les bêtabloquants ne sont pas recommandés du fait d'un effet vasoconstricteur périphérique mais des bêtabloquants cardiosélectifs (bisoprolol, nebivolol) peuvent être utilisés en cas de pathologie coronaire associée.

La prise en charge des épisodes aigus repose sur la mise en place d'une anticoagulation par HNF et la réalisation d'une angiographie en urgence<sup>78</sup>. En fonction de l'atteinte, cette prise en charge est associée

lorsqu'elles sont possibles à des techniques de revascularisation. Les techniques utilisées dans ces contextes sont les thrombolyse artérielles in situ, les thrombectomies ou les pontages<sup>78</sup>.

La prise en charge des ischémies chroniques repose également sur la réalisation d'une revascularisation soit percutanée soit chirurgicale (pontage) non urgente lorsqu'elle est possible. Lorsqu'elle est impossible, l'utilisation d'analogues de la PGE1<sup>79</sup> permet une amélioration transitoire de la symptomatologie.

La prise en charge des manifestations ischémiques transitoires repose essentiellement sur la prise en charge médicamenteuse et la revascularisation n'a sa place qu'en cas d'échec des traitements médicamenteux<sup>78</sup>

La prise en charge des pathologies athéromateuses repose donc, que ce soit à la phase aiguë ou chronique, sur l'utilisation de thérapeutiques interférant soit avec le fonctionnement plaquettaire, soit sur la voie finale de la génération de thrombine. Leur utilisation, déjà à potentiel hémorragique chez les patients non porteurs de pathologie de l'hémostase entraîne théoriquement un risque accru de saignement chez les patients hémophiles. Leur rapport bénéfice risque peut donc potentiellement être modifié et il semble nécessaire d'évaluer leur impact chez ces patients.

## 2) Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

L'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire reste une cause majeure de d'AVC et d'arrêt cardiaque dans le monde, et ce malgré les progrès thérapeutiques dans le domaine<sup>80</sup>. La prévalence est estimée à 3% chez les adultes de plus de 20 ans<sup>81</sup> mais son diagnostic peut être tardif en l'absence de complication embolique ou d'insuffisance cardiaque. Elle peut être idiopathique mais il existe de nombreuses étiologies qu'il convient de traiter si elles sont mises en évidence. Le traitement de la fibrillation auriculaire repose sur la prévention du risque embolique et soit le contrôle du rythme cardiaque, dans les contextes de fibrillation auriculaire permanente ou de fibrillation auriculaire asymptomatique, soit d'une tentative de cardioversion qui peut être pharmacologique (cordarone) soit électrique (choc électrique externe)<sup>80</sup>. La prévention du risque embolique dépend de l'importance de ce risque, évalué par le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC (**tableau 3**). En cas de risque faible (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC = 0), un traitement anticoagulant n'est pas indiqué en l'absence de cardioversion. Il peut par contre être discuté en cas de score à 1 et impératif en l'absence de contre-indication en cas de score supérieur ou égal à 2.

L'anticoagulation recommandée dans ces contextes est, en première intention, l'utilisation des anticoagulants oraux direct en l'absence de contre-indication.

Facteurs de risque thromboembolique Patient sans FA valvulaire	Facteur de risque	Score
IC congestive/dysfonction ventriculaire gauche	Significatif	1
HTA	Significatif	1
Âge > 75 ans	Majeur	2
- 65-74 ans	Significatif	1
Diabète	Significatif	1
AVC/AIT	Majeur	2
Atteinte vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique)	Significatif	1
Sexe féminin	Significatif	1

**Tableau 3 : score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>80</sup> :** HTA = hypertension artérielle , AVC = accident vasculaire cérébrale, AIT=accident ischémique transitoire

Tout comme les pathologies athéromateuses, la prise en charge des patients atteints d'ACFA repose donc en partie sur l'utilisation de traitement interférant avec l'hémostase. L'impact de ces traitements chez les patients hémophiles n'a pas été évalué les recommandations actuelles repose donc sur une estimation du risque hémorragique qui n'a pas été évalué.

## II) Pathologie cardiovasculaire et hémophilie

Du fait de l'augmentation de leur espérance de vie, on observe depuis les années 2000 une augmentation de la prévalence des pathologies cardiovasculaires chez les patients hémophiles<sup>82</sup>. Cette augmentation des pathologies cardiovasculaires pose le problème du risque hémorragique accru lié à leur traitement chez des patients présentant déjà un risque hémorragique accru<sup>63</sup>. De fait , depuis quelques années, plusieurs tentatives ont été faite de standardiser la prise en charge de ces pathologies chez ces patients<sup>83,84</sup>. Cependant il n'existe à l'heure actuelle aucune étude prospective ou rétrospective et encore moins randomisée qui évalue ce risque hémorragique chez les patients hémophiles. Ces recommandations reposent sur des avis d'expert.

## A) Epidémiologie des pathologies cardiovasculaires chez la population hémophile

Peu d'études existent sur la prévalence de la maladie cardio-vasculaire chez les patients hémophiles.

La principale pathologie étudiée dans les études est la pathologie athéromateuse. En effet, à ce jour, une seule étude à tenter d'estimer la prévalence de l'ACFA dans la population hémophile et celle-ci est estimée à 8.4 %<sup>85</sup>.

La première étude menée sur les pathologies cardiovasculaires, par Rosendaal<sup>86</sup>, date des années 1980. Ses résultats ont été confirmés sur deux cohortes de patients à la même période<sup>87,88</sup>, attestant d'une réduction de la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les patients hémophiles de l'ordre de 80% par rapport à la population générale. Cependant, cette diminution est à cette période largement expliquée par la présence d'autres causes de mortalité (VIH, VHC).

En effet, les études plus récentes attestent d'une diminution moins nette de la mortalité d'origine cardio-vasculaire chez les patients hémophiles A non atteints du VIH, puisque calculée entre 40%<sup>10</sup> à 50%<sup>89</sup> par rapport à la population générale. Cette augmentation de la part cardiovasculaire dans la mortalité des patients hémophiles s'explique probablement par l'augmentation de l'espérance de vie de ces patients<sup>9</sup>. Cette diminution de la mortalité reste cependant plus importante chez les patients hémophiles sévères.

Cette diminution de la mortalité cardio-vasculaire par rapport à la population générale ne semble cependant pas être attribuable à une diminution de la pathologie athéromateuse chez les patients hémophiles. Les études évaluant la prévalence de la pathologie cardio-vasculaire sont discordantes mais semblent montrer qu'elle est similaire à celle de la population générale. En effet, bien que certaines études retrouvent une diminution du risque cardiovasculaire dans la population hémophile<sup>90,91</sup>, d'autres études retrouvent une prévalence similaire<sup>92</sup> voire augmentée<sup>93,94</sup> par rapport à la population générale.

La prévalence des pathologies cardiovasculaire chez les hémophiles semble donc similaire à celle de la population générale mais avec une part dans la mortalité des patients hémophiles diminuée. Cette diminution de la mortalité est pour l'instant non expliquée, mais l'hypothèse principale repose sur une probable fragilité accrue des caillots et donc une probable sévérité moindre des séquelles à long terme. En effet, certaines études retrouvent une diminution des cardiopathies ischémiques par rapport à la

population générale<sup>90,93</sup>. Cette diminution ne reposant pas sur la diminution de la pathologie athéromateuse, il semble donc probable que ce soit les mécanismes en aval de la formation de la plaque athéromateuse, c'est-à-dire essentiellement la formation d'un thrombus, qui soit en cause dans la diminution des séquelles à long terme et de la mortalité.

## **B) Facteur de risque cardiovasculaire et hémophilie**

Depuis quelques années, plusieurs études s'intéressent à la fréquence et l'impact des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients hémophiles<sup>90,92,95,96</sup>. Ces études s'intéressent particulièrement aux facteurs de risques athéromateux.

Plusieurs études attestent d'une augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle (HTA) chez les patients hémophiles par rapport à la population générale<sup>90,92,95,97</sup>. Cependant, ces études sont contradictoires avec d'autres qui retrouvent un taux similaire à la population générale<sup>96</sup>. En revanche, ces études s'accordent sur l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients hémophiles présentant une HTA<sup>90,95-98</sup>. Une étude récente retrouve même l'HTA comme principal facteur de risque cardiovasculaire chez les patients hémophiles<sup>96</sup>. Aucune étude n'a évalué si la prise en charge de cette HTA permettait de réduire le risque cardiovasculaire chez les patients hémophiles mais du fait de son impact sur la prévalence des pathologies cardio-vasculaires et l'intérêt de sa prise en charge dans la population générale, sa prise en charge tient probablement une place importante dans la prévention des pathologies cardiovasculaires.

Les éléments de prévalence et d'imputabilité des autres facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients hémophiles sont beaucoup plus controversés<sup>90,95-98</sup>.

Les résultats sur la fréquence du tabagisme sont discordant avec une première étude qui rapporte un tabagisme similaire à la population générale en 1990<sup>99</sup>. Cette étude semble nuancée par une étude plus récente qui retrouve un tabagisme plus rare chez les patients hémophiles<sup>98</sup>.

Les dyslipidémies semblent également moins fréquentes chez les patients hémophiles<sup>98</sup> mais certaines études retrouvent une prévalence similaire à la population générale<sup>100</sup>. Son impact en tant que facteur de risque cardio-vasculaire semble difficile à mettre en évidence du fait de résultats discordants<sup>96,100</sup>.

L'hypertension artérielle, l'âge, le tabagisme et les dyslipidémies sont toutes retrouvées dans les études comme facteur de risque de pathologies cardio-vasculaire chez le patient hémophile<sup>90,92,95,96,99</sup>.

L'infection par le VIH et le VHC sont également décrits comme étant des facteurs de risque de développement des pathologies athéromateuse dans certaines études<sup>90,95,97,98</sup> .

De manière étonnante, bien que l'obésité soit un facteur de risque cardiovasculaire important dans la population générale, son association à ces pathologies dans la population hémophile n'est pas retrouvée<sup>93</sup> .

Au total, la plupart des facteurs de risque cardiovasculaire sont retrouvés de manière au moins aussi fréquente chez les patients hémophiles voire probablement augmentée pour l'HTA. Mis à part l'obésité, les autres facteurs de risques classiques de pathologie athéromateuse ont probablement le même impact sur les pathologies cardiovasculaires dans la population hémophile que dans la population générale mais les résultats sont discordants. La prise en charge de ces facteurs de risque cardiovasculaire est similaire à celle de la population générale en l'absence d'étude sur le sujet.

## **C) Recommandations de prise en charge actuelle et problématique de ces pathologies**

### **1) Prise en charge de la pathologie athéromateuse**

La prise en charge de la pathologie athéromateuse repose sur 2 points :

- La prévention primaire et secondaire par la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires
- La prise en charge des complications aiguës (AVC, SCA, AOMI,...)

La prise en charge des pathologies cardiovasculaires en chez les patients hémophiles a été peu étudiée et repose sur des niveaux de preuve faible<sup>83</sup> .

Une anti agrégation plaquettaire est actuellement recommandée chez l'ensemble des patients hémophiles, que ce soit à la phase aiguë ou en prophylaxie des récives des épisodes cardiovasculaires mais présente un risque théorique accru de saignement et il est recommandé d'y associer une substitution prophylactique du déficit chez les patients dont le taux de facteur déficitaire est inférieur à 5%<sup>83</sup> . De même l'utilisation d'héparine à la phase initiale s'accompagne d'un risque théorique important de saignement. Il est recommandé<sup>83,84</sup> d'associer à ces traitements un traitement substitutif avec des

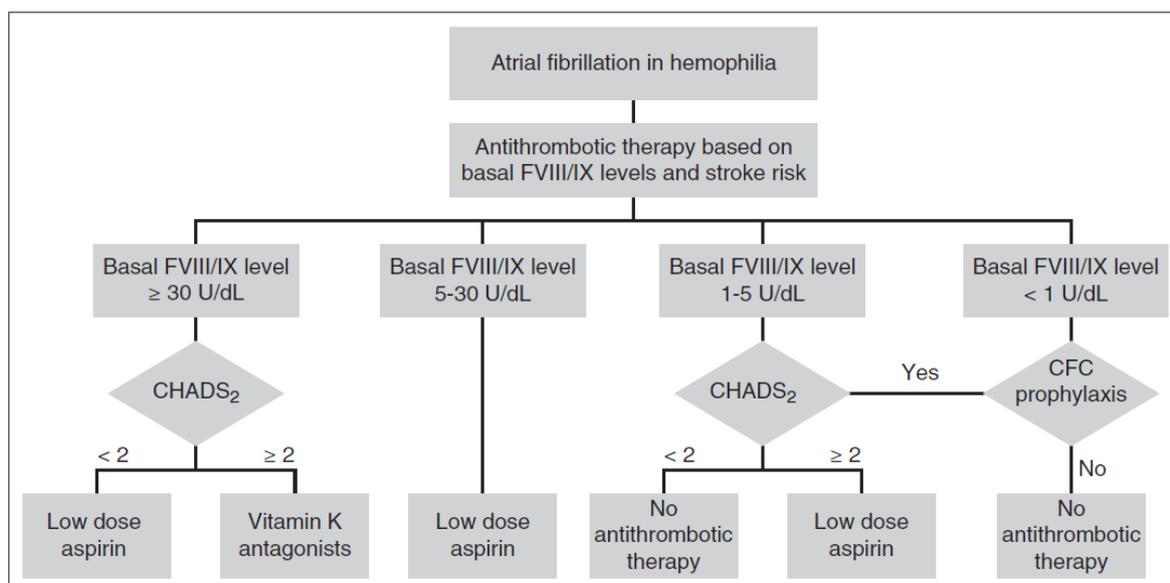
taux de FVIII ou FIX souhaités qui varient en fonction des traitements ; supérieur à 5% en cas d'anti agrégation simple à plus de 80% en cas d'héparinothérapie curative. La place des thérapeutiques invasives à la phase initiale et la prophylaxie des récives reste mal évaluée chez les patients hémophiles et dans des séries de cas modestes<sup>101</sup>. La principale recommandation<sup>83,84</sup> est généralement, lorsque la coronarographie est nécessaire, d'y associer un traitement substitutif par FVIII ou FIX avec des taux résiduels > 80% pendant la procédure et toute la durée de l'anti coagulation curative, puis de rester à des valeurs > 30% pendant toute la durée de la bi-anti-agrégation. Il est également recommandé de privilégier les sent nus afin de limiter la durée de la bi anti-agrégation plaquettaire. En cas de pontage coronarien, il est recommandé<sup>102</sup> de maintenir un taux de facteur > 80% dans les semaines qui suivent l'intervention. En cas de fibrinolyse, il est également recommandé<sup>103</sup> de maintenir un taux > 80% pendant les 24 premières heures puis >50% pendant les 48h suivantes.

Cependant, toutes ces recommandations sont basées sur des avis d'expert et il n'existe pas d'étude ayant évalué le risque hémorragique des patients hémophiles sous antiagrégant au long court.

## **2) Prise en charge de l'ACFA chez le patient hémophile**

La prise en charge de la fibrillation auriculaire pose le problème du traitement anticoagulant ou antiagrégant au long court. Aucune étude n'a évalué le risque thromboembolique de la fibrillation auriculaire chez les patients hémophiles. Les recommandations actuelles sont donc des recommandations d'experts basées sur la prise en charge des fibrillations auriculaires dans la population générale<sup>83,84</sup>. Cette prise en charge repose sur la balance entre le risque embolique de la fibrillation auriculaire et le risque hémorragique des traitements antiagrégants et anticoagulants chez des patients porteurs d'une prédisposition aux saignements. L'évaluation du risque thrombotique se fait chez les patients non hémophiles par le score CHA2DS2-VASC<sup>104</sup>. Celui-ci remplace le score CHADS2. Cependant, ce risque a uniquement été évalué chez les patients non hémophiles. Un score à 2 dans la population générale conduit à la prescription d'un anticoagulant. Le risque hémorragique, quand à lui, repose dans la population générale sur le score HAS-BLED<sup>104</sup>.

Chez les patients hémophiles, ce risque hémorragique est surtout reflété en l'état actuel des connaissances par le taux de facteur VIII/IX. Ainsi, les recommandations actuelles chez l'hémophile reposent sur le score CHADS2 et le taux de facteur VIII/IX, ainsi que sur la présence ou non d'une prophylaxie par facteur VIII/IX. En cas de taux de facteur VIII/IX supérieur à 30%, les recommandations actuelles sont celles de la prise en charge des patients non atteints d'hémophilie<sup>83</sup>. Elles diffèrent de la population générale en dessous de 30% et sont résumées dans la **figure 5**.



**Figure 6 :** Prise en charge de l'ACFA chez les patients hémophiles en fonction du score CHADS2 et du taux de facteur VIII<sup>83</sup>

Tout comme pour la pathologie athéromateuse, la prise en charge de l'ACFA chez le patient hémophile ne repose donc que sur des arguments d'expert, ce qui présente un faible poids scientifique.

### III) Présentation de l'étude ERHEA

#### A) **Justificatifs de l'étude**

Comme montré précédemment, avec l'arrivée des thérapies substitutives et la sécurisation des produits, l'espérance de vie des patients hémophiles s'est allongée pour devenir en 2017 et en France proche de celle de la population générale<sup>3,9,10</sup>. Cet allongement entraînant un vieillissement de la population, les patients hémophiles commencent à présenter des maladies liées à l'âge, telles que les maladies cardiovasculaires qui prennent une place de plus en plus importante dans les causes de morbidité et de mortalité chez les patients hémophiles.

Dans la population générale, la prise en charge de ces affections est bien codifiée, que ce soit pour la pathologie athéromateuse (coronaire, cérébrale ou des membres inférieurs) ou les pathologies rythmiques atriales<sup>104</sup>. Cette prise en charge repose entre autres sur l'utilisation de thérapeutique inhibant la fonction plaquettaire ou la coagulation<sup>60</sup>. Dans la population générale, l'utilisation de telles thérapeutiques entraîne un risque accru de saignement en dehors de toute pathologie de l'hémostase. Dans le cadre de l'hémophilie, il est donc prévisible que l'utilisation de telles thérapeutiques conduise à une majoration des complications hémorragiques. Cependant, aucune étude n'a, à ce jour, évalué l'impact hémorragique réel de tels traitements chez les patients hémophiles<sup>103</sup>. Les recommandations actuelles se basent donc sur des avis d'expert avec des niveaux de preuve faible<sup>84,103</sup> et les éléments pris en compte repose sur des scores de risque hémorragique et thrombotiques non évalués dans la population des patients hémophiles.

Il existe donc des zones d'ombres importantes concernant les risques et les bénéfices de l'utilisation des différentes thérapeutiques dans le contexte de maladie cardio-vasculaire et les recommandations aujourd'hui disponibles sont basées sur un niveau de preuve faible. Le but de l'étude est donc d'évaluer ces différentes thérapeutiques.

Résultats de l'étude pilote :

Afin de mettre en place cette étude et évaluer sa faisabilité, nous avons préalablement effectué en 2016 une étude préliminaire au CHU de Nantes concernant à la fois les pathologies cardio-vasculaires et la maladie thromboembolique veineuse. L'objectif principal était d'évaluer le risque hémorragique des patients sous traitement AAP ou anticoagulant comparativement à un échantillon de patients appariés sur l'âge et la maladie sans traitement antithrombotique.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le risque d'hémorragie sévère (définie par la nécessité d'une hospitalisation, d'une transfusion, d'une intervention chirurgicale ou d'une administration curative de produit de substitution) chez ces patients, d'estimer la prévalence des différents événements cardiovasculaires (SCA, angor, AVC, AOMI, ACFA) ou veineux (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde) et d'évaluer l'utilisation de STENT actifs ou non chez ces patients

*Résultats*

Parmi les 233 patients éligibles, 84 avaient répondu dont :

- 42 qui présentaient une hémophilie A mineure,
- 5 une hémophilie A modérée,
- 7 une hémophilie A sévère dont 2 avec inhibiteur,
- 1 une hémophilie B mineure,
- 2 une hémophilie B modérée,
- 1 une hémophilie B sévère,
- 26 une maladie de Willebrand

Parmi les patients hémophiles A, 7 patients (13%) ont faits des évènements athéromateux dont 5 hémophiles A mineurs (12%), 1 hémophile modéré (20%) et 1 hémophile sévère (29%) tous les deux en prophylaxie. Deux patients étaient sous AAP pour une ACFA permanente.

Chez les patients atteints de maladie de Willebrand, aucun d'entre eux n'a fait d'évènement athéromateux et 3 étaient sous traitement AAP pour une ACFA permanente.

Parmi les 12 patients sous AAP, le nombre médian d'évènements hémorragiques par mois était de 3 (intervalle 0-10) au cours des 6 derniers mois contre 0 (intervalle 0-5,  $p=0,015$ ) dans le groupe témoin. Il n'y a eu aucune hémorragie sévère au cours du des 5 dernières années chez les patients sous AAP comme chez les sujets témoins.

Dans le groupe des patients hémophiles A mineurs, le nombre médian d'évènements hémorragiques rapportés par mois était de 2 (intervalle 0-6) chez les patients sous AAP et de 0 (intervalle 0-1  $p=0,07$ ) chez les sujets hémophiles A mineurs sans AAP (groupe témoin). Il n'y avait pas d'augmentation de la consommation des traitements substitutifs dans le groupe sous AAP (médiane=0) par rapport au groupe sans AAP (médiane=0  $p=1$ ) au cours des cinq dernières années.

Un seul patient hémophile A modéré a été mis sous AAP, pour une AOMI. Chez ce patient, le nombre d'évènements hémorragiques était en moyenne de 10 par mois. A la phase initiale de la mise sous antiagrégant, le patient a présenté des évènements hémorragiques spontanés sévères (hémarthroses et hématomes ayant nécessité l'administration de FVIII substitutif) conduisant à l'introduction d'un traitement prophylactique au rythme de 2 injections de FVIII par semaine. Sous ce traitement, il n'a pas présenté d'évènement hémorragique sévère au cours des cinq dernières années).

Dans le groupe des patients hémophiles A sévères, les quatre patients étaient sous traitement prophylactique (2 sous AAP et 2 sujets contrôles). Le nombre d'évènements hémorragiques mensuels n'était pas différent dans le groupe sous AAP (5 et 2) et dans le groupe contrôle (5 et 4)

Chez les patients sous AAP atteints de maladie de Willebrand, (2 patients porteurs d'une maladie de Willebrand de type 1 et 1 patient porteur d'une maladie de type 2A), le nombre d'évènements hémorragiques mensuel était de 2 (intervalle 1-3) contre 1 (intervalle 0-1  $p=0.16$ ) dans le groupe sans AAP.

Au total, cette étude montrait une faisabilité de ce type d'étude chez ces patients avec un intérêt particulier chez les patients hémophiles dont la prise en charge semble dépendre de la sévérité de la maladie. Cette étude nécessitait une extension de l'échantillon du fait de la faible prévalence des patients hémophiles sous traitement antiagrégant. Le but de ce travail est donc d'évaluer la prise en charge des patients hémophiles au niveau national afin d'établir une prise en charge optimale chez les patients hémophiles nécessitant la mise sous AAP.

## **B) Matériels et méthodes**

### **1) Centres participants**

Les centres participant à l'étude étaient les centres de traitement de l'hémophilie de Nantes, Angers, Rennes, Brest, Tours, Le Mans et Lyon.

## **2) Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le risque hémorragique de la mise en place d'un traitement AAP ou anticoagulant chez les patients porteur d'une hémophilie en fonction de la sévérité de la maladie.

## **3) Critère d'évaluation principal**

Le critère d'évaluation principal de l'étude est de comparer la fréquence des événements hémorragiques au cours des 12 derniers mois à celui d'un groupe apparié sur l'âge et la sévérité de la maladie (sévère, modérée, et chez les mineurs par tranche de 15% de FVIII ou FIX). La fréquence des événements était classée en 4 groupes : absence de saignement au cours de la dernière année, présence de moins d'un saignement par mois mais plus de un par an, présence de moins d'un saignement par semaine mais plus d'un par mois et présence de plus d'un saignement par semaine.

## **4) Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient :

- Déterminer l'impact des différents facteurs de risque dans la survenue des événements cardiovasculaires chez les patients hémophiles (détaillés dans l'annexe)
- Déterminer les risques d'événements hémorragiques sévères chez les patients sous AAP ou anticoagulant
- Déterminer le risque de récurrence de sténose des stent dans la population hémophile porteuse de stent
- Déterminer le risque embolique des patients hémophiles porteurs d'une ACFA

## **5) Critères d'évaluation secondaires**

Les critères d'évaluation secondaires étaient:

- Le rapport des cotes (odds ratio =OR) de la fréquence des évènements cardio-vasculaires en fonction des facteurs de risque
- La présence d'évènements hémorragiques sévères (définie par une hospitalisation, la nécessité d'une injection sur une hémorragie, la prolongation d'une hospitalisation ou le décès) au cours des deux dernières années chez les patients sous AAP par rapport à une groupe contrôle
- L'OR de la fréquence des sténoses de stent
- La fréquence des évènements emboliques chez les patients porteurs d'ACFA.

## **6) Description de la population et méthodologie**

La population de l'étude étaient les hommes de plus de 50 ans, porteurs d'une hémophilie quel que soit le degré de sévérité. Il y avait a posteriori la détermination de deux groupes : les sujets sous traitement antithrombotique et les patients sans traitement antithrombotique.

Les critères d'inclusion étaient :

- Homme de plus de 50 ans
- Patient porteur d'une hémophilie A ou B
- Suivi dans les 5 dernières années dans un des Centres de Traitement de l'Hémophilie (CTH) participant à l'étude
- Pour les patients du groupe antithrombotique, être sous antithrombotique depuis au moins 6 mois avant l'inclusion.
- Pour les patients du groupe contrôle, ne pas avoir reçu de traitement antithrombotique depuis au moins 6 mois avant l'inclusion

Les Critères de non-inclusion étaient :

- Patients sous tutelle
- Patients porteurs d'une autre pathologie de l'hémostase pouvant interférer avec le risque hémorragique (Willebrand, déficit en facteur autre que l'hémophilie, ....)
- Patients sous traitement pouvant interférer avec le risque hémorragique (inhibiteur de recapture de la sérotonine)
- Refus du patient de participer à l'étude

Les caractéristiques de cette étude étaient les suivantes :

- Il s'agissait d'une étude non interventionnelle, multicentrique, nationale
- Sur données rétrospectives et prospectives
- Contrôlée
- En groupe parallèle

Elle comprenait deux phases :

La première phase consistait en l'envoi d'une lettre d'information par voie postale qui expliquait le projet de recherche, accompagnée d'un seul et unique questionnaire portant sur la prise ou non d'un traitement antiagrégant et la symptomatologie hémorragique (Annexes). Cet envoi était réalisé par

chaque centre investigateur. Les données recueillies par le questionnaire étaient couplées à des données médicales recueillies au sein des différents centres concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, les données concernant les poses de stents et les évènements thrombotiques ultérieurs, et chez les patients porteurs d'une ACFA, la présence ou non d'évènements thromboemboliques.

La seconde phase consistait, en cas de non opposition du patient et de questionnaire rempli, en la formation de 2 groupes. Le premier groupe était constitué des patients sous antithrombotique. Le deuxième d'un groupe de sujets-témoins appariés sur l'âge, le type d'hémophilie et sa sévérité avec un ratio de 2 pour 1.

## **7) Statistique :**

Les médianes du nombre de saignements au cours de l'année au sein des deux groupes étaient comparées par un test de Mann-Whitney. La fréquence des saignements était évaluée entre le groupe de patient et les deux groupes contrôles par un test de Friedman bilatéral. L'impact des facteurs de risques cardiovasculaires était évalué en univarié par un test exact de Fisher.

## **C) Résultats**

### **1) Réponse aux questionnaires**

Pour l'ensemble des 7 centres qui ont participé, 663 questionnaires ont été envoyés (Figure 7). Parmi les destinataires, il y avait 482 (73%) hémophiles mineurs (414 HA et 68 HB), 60 (9%) hémophiles modérés (50 HA et 10 HB) et 121 (18%) hémophiles sévères (105 HA et 16 HB).

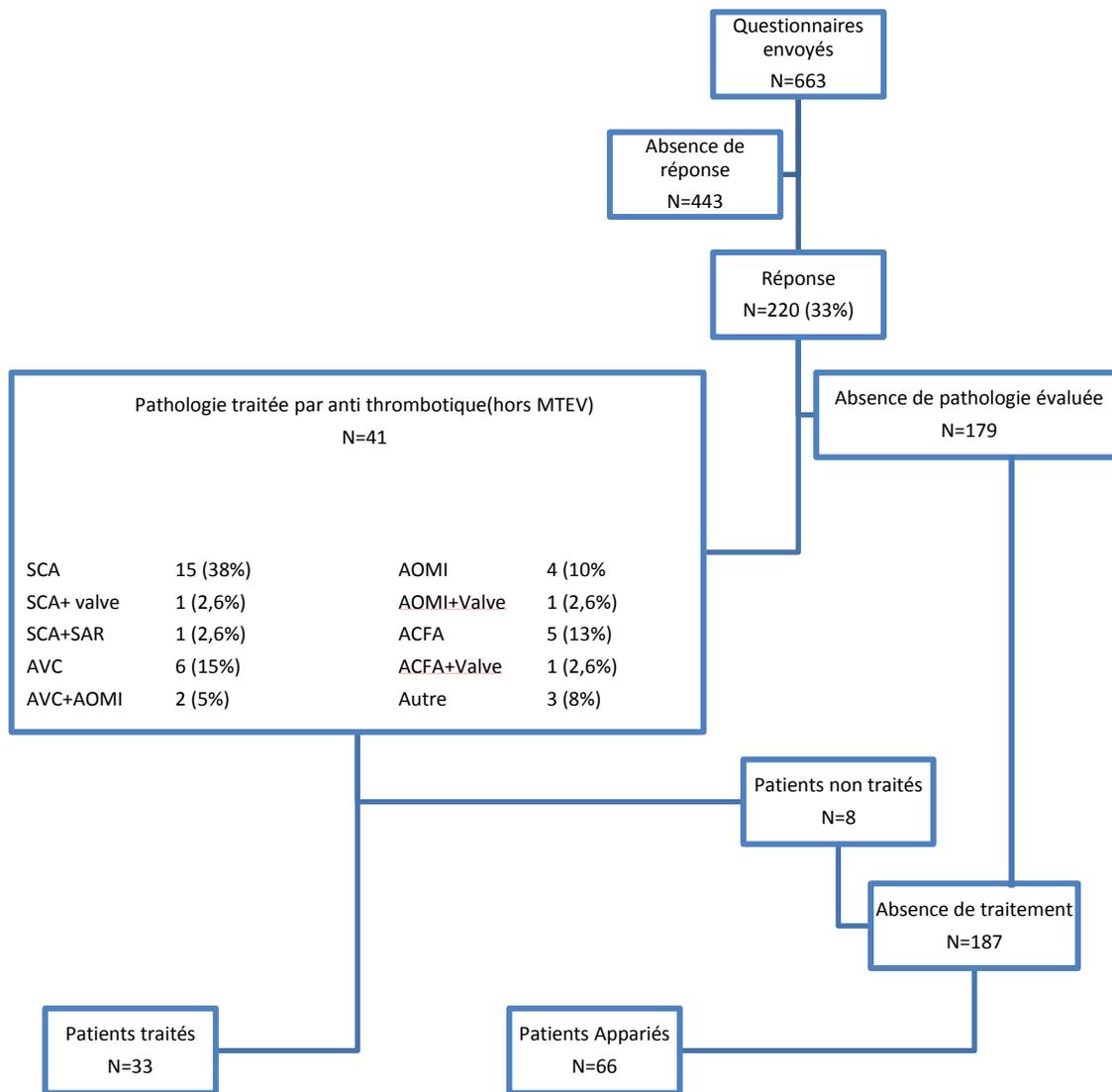
Parmi ces 663 questionnaires, 220 (33%) patients ont répondu. Au sein de ces patients, 39 (18%) patients rapportent un évènement cardiovasculaire, 2 (1%) une polyglobulie de Vaquez et les 179 patients restant se déclarent sans pathologie cardiovasculaire ou hémopathie (Figure 7).

Dans le groupe des 39 patients avec pathologie vasculaire, il y avait :

- 16 (41%) patients avec une pathologie coronaire isolée (3 angors et 13 syndromes coronariens aigus),
- 6 (15%) patients ayant eu un AVC isolé,
- 4 (10%) patients avec AOMI isolée,

- 5 (13%) avec une ACFA,
- 3 (8%) avec une autre pathologie cardiovasculaire isolée (1 anévrisme aortique, 1 sténoses de l'artère rénale, 1 valve mécanique),
- 1 (2.6%) patient avec un syndrome coronarien aigu et une sténose de l'artère rénale,
- 2 (5.1%) patients avec un AVC et une AOMI,
- 1 (2.6%) patient avec une AOMI et une valve mécanique et
- 1 (2.6%) patient avec une ACFA et une valve mécanique.

Au sein de ces 39 patients, 31 (79%) patients étaient sous traitement antithrombotique (25 sous aspirine seule, 1 sous clopidogrel seul, 4 sous AVK seul et 1 sous clopidogrel + AVK. Parmi les 8 patients restants, 4 n'avaient pas d'indication de traitement (2 AOMI peu symptomatiques, 1 avec une sténose de l'artère rénale et 1 ACFA avec score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc =0) et 5 n'avaient pas de traitement au cours de la dernière année soit du fait d'un arrêt volontaire des patients (N=4), soit d'un diagnostic après le recueil de données (N=1). Les deux patients avec polyglobulie de Vaquez étaient sous aspirine seule. Il y avait donc au total 33 patients sous antithrombotique et 187 patients sans anti thrombotique. Les caractéristiques des patients sont détaillées dans le tableau 4.



**Figure 7 : Diagramme des flux**

POPULATION		Total	Hémophile A	Hémophile B
Courriers envoyés		663		
	Mineur	482 (73%)		
	Modéré	60 (9%)		
	sévère	121 (18%)		
Nombre de patient		220	189	31
Age median		62		
Sévérité				
	Mineur	153 (69%)	133	20
	Modéré	25 (11%)	20	5
	Sévère	42 (20%)	36	6
Evenement		41	37	4
	SCA	15 (38%)	12	3
	SCA+ valve	1 (2,6%)	1	0
	SCA+SAR	1 (2,6%)	1	0
	AVC	6 (15%)	5	1
	AVC+AOMI	2 (5%)	2	0
	AOMI	4 (10%)	4	0
	AOMI+Valve	1 (2,6%)	1	0
	ACFA	5 (13%)	5	0
	ACFA+Valve	1 (2,6%)	1	0
	Autre (dont 2 PV)	5 (8%)	5	0
Traitement		33	31	2
	Aspirine	27	25	2
	Clopidogrel	1	1	0
	AVK	3	3	0
	Clopidogrel et AVK	1	1	0
	Aspirine et AVK	1	1	0
FDRCV				
	HTA	85(39%)	76	9
	Dyslipidémie	27(12%)	22	5
	Obésité	21(10%)	13	8
	Tabac	32(15%)	25	7
	Diabète	13(6%)	10	3

**Tableau 4 : Caractéristique de la population étudiée**

Parmi les 220 patients, les facteurs de risques retrouvés plus fréquemment dans la population avec antécédents cardiovasculaires (tableau 5) étaient l'HTA (OR= 4,92 IC95% [2.18-11.84] p < 0.001), la

dyslipidémie (OR=4.37 IC95% [1.64-11.38] p=0.001), et le tabac (OR=2.51 IC95% [1.05-5.90] p=0.027). L'âge apparaissait également un facteur de risque cardiovasculaire. L'obésité et le diabète n'étaient pas retrouvés comme facteurs favorisant.

Impact des FDRCV	Pathologie CV	Absence de pathologie CV	OR(IC95%)	p
HTA	26 (63%)	59(32%)	4,92 (2,18-11,84)	<0,0001
Dyslipidémie	11 (27%)	16 (9%)	4,37 (1,64-11,38)	=0,001
Diabète	4 (10%)	12 (7%)	1,77 (0,23-5,5)	NS
Tabac	16 (41%)	25 (14%)	2,51 (1,05-5,90)	=0,027
Obésité	4 (10%)	17 (9%)	1,03 (0,24-3,8)	=NS
Age(médiane)	70	59		=0,0001

**Tableau 5 : Impact des facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients hémophiles**

## **2) Risque hémorragique des traitements antithrombotiques**

Les 33 patients sous antithrombotique ont été appariés sur l'âge, le type d'hémophilie et le taux de facteur déficient (cf. matériels et méthodes) avec 66 patients (appariement 2 pour 1) sans antithrombotique. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 6. Il y avait 26 hémophiles mineurs (24 HA et 2 HB), 3 HA modérés et 4 HA sévères dans le groupe sous antiagrégant. L'âge médian était de 70 ans pour le groupe sous antiagrégant contre 65 dans les groupes témoins (p=0.26) et le taux de facteur déficitaire médian était de 25% dans les 2 groupes (p=0.66).

Description des groupes	Patients sous antithrombotiques	Témoin 1	Témoin 2
Age (médian) (Années)	70	65	66
Taux de facteur (médiane) (%)	25	25	25
<1% (Nb de sujets)	4	4	4
1-5%	3	3	3
6-20%	8	8	8
21-35%	15	15	15
>35%	3	3	3

**Tableau 6 : Caractéristiques des 3 groupes**

Le nombre médian de saignements dans l'année précédente était de 1 dans le groupe sous antithrombotique, contre 0 dans le groupe Témoin ( $p=0.33$ ). La répartition des patients en fonction de la fréquence des hémorragies et des groupes (patients sous antithrombotique, groupe témoin 1, groupe témoin 2) est détaillée dans le tableau 7

Fréquence des saignements dans la population générale	Groupe antithrombotique	Contrôle 1	contrôle 2	p
Pas de saignement	17	20	21	0,85
au moins 1 saignement dans l'année	13	11	10	
au moins 1 saignement par mois	3	1	3	
au moins 1 saignement par semaine	0	1	0	

**Tableau 7 : fréquence des saignements dans les différents groupes**

Lorsque le nombre de saignements était séparé en 4 groupes (pas de saignement dans l'année, moins de 1 saignement par mois, moins de 1 saignement par semaine et plus de 1 saignent par semaine), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes témoins et entre le groupe sous antithrombotique et chacun des deux groupes contrôles ( $p=0.85$ ). Dans le groupe des patients sous antiagrégant seul (clopidogrel et aspirine,  $N=28$ ), les résultats étaient similaires ( $p=0.72$ ).

Saignement sur AAP	Groupe sous AAP	Groupe témoin 1	Groupe témoin 2	p
Pas de saignement dans l'année	14	18	16	=0,72
Au moins un saignement dans l'année	11	8	9	
Au moins un saignement dans le mois	3	1	3	
Au moins un saignement par semaine	0	1	0	

**Tableau 8 : fréquence des saignements chez les patients sous antiagrégants plaquettaires**

En prenant en compte la sévérité de la maladie, le risque de saignement n'était statistiquement interprétable que dans le groupe des 26 patients hémophiles mineurs. La fréquence des saignements n'était pas différente ( $p=0.24$ ). Concernant les 3 patients hémophiles modérés, ces 3 patients étaient sous aspirine (1 pour une ACFA (introduction ancienne), 1 pour un syndrome coronarien aigu avec stent et 1 pour une AOMI avec stent. Un patient parmi ces 3 (celui avec une AOMI et STENT) présentait un profil hémorragique important (hémorragie quotidienne au départ) depuis la mise sous antiagrégant plaquettaire ayant motivé la mise en place d'une prophylaxie des saignements par FVIII. Ce patient présentait un taux de FVIII à 2%. Concernant les 2 autres patients, aucune prophylaxie n'avait été mise en place et les 2 patients n'ont pas présenté de saignement au cours des 12 derniers mois. Ces deux patients présentaient des taux de FVIII de 2 et 3%. Les patients hémophiles du groupe Témoin présentaient tous moins d'une hémorragie par mois. Concernant les 4 hémophiles sévères sous antithrombotiques, tous étaient sous prophylaxie au long court plusieurs années avant la mise en place de l'antiagrégation plaquettaire. Chez ces 4 patients, le profil hémorragique était très varié et allait d'aucun évènement hémorragique (N=1) à des épisodes hémorragiques mensuels (N=2). Au sein des deux groupes contrôles, la fréquence des saignements semblait similaire (4 patients sans évènement hémorragique, 1 avec moins de 1 saignement par mois et 1 avec des saignements mensuels).

Fréquence des saignements chez les hémophiles mineurs	Groupe antithrombotique	Contrôle 1	contrôle 2	p
Pas de saignement	14	18	16	0,24
au moins 1 saignement dans l'année	12	8	7	
au moins 1 saignement par mois	0	0	3	
au moins 1 saignement par semaine	0	0	0	

**Tableau 9: fréquence des saignements chez les hémophiles mineurs**

### 3) Risque hémorragique sévère et antithrombotique

Parmi les 33 patients sous antithrombotique, 7 (21%) ont présenté un épisode hémorragique sévère (6 sous aspirine et 1 sous AVK) contre 3 parmi les 66 témoins (OR =5.54 IC95% [1.16-35.77] p=0.0146). Au sein des 7 patients sous AAP, 5 étaient des hémophiles mineurs, 1 était hémophile modéré et 1 un hémophile sévère. Dans le groupe témoin, on comptait : 1 hémophile mineur, 1 hémophile modéré et un hémophile sévère (tableau 10). Le nombre d'hémorragies non sévères dans l'année semblait prédictif d'un risque d'hémorragie sévère mais de manière non significative (p=0.07).

Au sein du groupe sous antiagrégant plaquettaire, les saignements sévères retrouvés étaient des hématomes musculaires pour 3 patients (2 hémophiles mineurs et un modéré), une hémarthrose (chez un hémophile mineur), un hématome périorbitaire spontané (chez un hémophile sévère), une hémorragie digestive sans étiologie retrouvée (chez une hémophile mineur) et une épistaxis bilatérale sans cause locale ayant nécessité une hospitalisation pour des transfusions érythrocytaires multiples. Au sein du groupe contrôle, les saignements retrouvés étaient une hémorragie digestive sur polype pour un hémophile mineur et une hémarthrose pour les 2 autres patients (provoquée par une chute pour les deux patients).

La médiane d'âge des 7 patients sous antithrombotique ayant présenté des évènements hémorragiques sévères était plus élevée que chez les 26 patients sous traitement antithrombotique que les patients n'ayant pas présenté d'évènement hémorragique sévère bien que cette différence soit non significative (81 vs 69, p=0.2).

Hémorragie sévère		Nombre de patients	OR (IC95%)	p
<b>Groupes</b>				
	Antithrombotiques	7 (21%)	5.54 (1.16-35.77)	0,0146
	Absence d'antithrombotique	3 (5%)		
<b>Sévérité</b>				
Antithrombotiques				
	Mineur	5 (19%)		
	Modéré	1 (33%)		
	Sévère	1 (25%)		
Sans antithrombotique				
	Mineur	1 (2%)		
	Modéré	1 (17%)		
	Sévère	1 (12,5%)		

**Tableau 10 : Fréquence des hémorragies sévères au sein des différents groupes**

#### **4) Evolution des patients avec stent**

Parmi les 33 patients sous antithrombotique, 5 étaient porteurs d'au moins un stent (contre 7 patients ayant reçu un pontage), dont 4 un stent nu (3 hémophiles mineurs et 1 modéré) et 1 un stent actif (hémophile modéré). Ces 5 patients avaient tous reçu dans les suites de la pose de stent une bithérapie antiagrégante plaquettaire pendant au moins 1 mois (12 mois pour le stent actif) et tous étaient sous aspirine au long court. Un patient avec stent nu (hémophile modéré) a nécessité la mise en place d'une prophylaxie dans les suites de la pose de stent et ce malgré la fin de la bithérapie antiagrégant plaquettaire. Les indications de pose de stent étaient une AOMI symptomatique pour 3 patients et un syndrome coronarien aigu pour 2 patients. Avec une médiane de suivi de 4 ans (1-7 ans), aucun patient n'a fait une thrombose ou un récurrence de sténose sur la pose de stent.

#### **5) Evolution des patients avec ACFA**

Parmi les 6 patients ayant une ACFA, 4 étaient sous AVK (4 hémophiles mineurs), 3 pour un score de CHADS2 à 2 et 1 pour une valve aortique mécanique concomitante. Un patient était sous aspirine et 1 patient ne recevait pas de traitement (CHADS2 non connu). Aucun des patients avec ACFA n'a fait de complication emboligène ou de décompensation cardiaque.

## **IV) D Discussion**

### **A) Méthodologie de l'étude**

Il s'agissait d'une étude principalement rétrospective multicentrique sur questionnaire renvoyé par le patient. La méthodologie de cette étude engendre donc inévitablement plusieurs biais.

Seul un tiers (220) des 663 patients ont répondu au questionnaire. Ce taux de réponse était celui attendu au vu des résultats de l'étude pilote. Parmi les 220 patients inclus, il est intéressant de noter que la fréquence des hémophiles mineurs, modérés et sévère est proche de la fréquence de ces différentes formes dans les 663 questionnaires envoyés. On peut donc considérer avoir une bonne représentativité de l'échantillon étudié.

L'utilisation d'un recueil rétrospectif sur questionnaire des hémorragies et des pathologies cardiovasculaires entraînait un potentiel biais de mémorisation. Néanmoins, tous les patients ayant rendu leurs questionnaires ont eu également un recueil des données de leur dossier médical. Cette évaluation a permis de confirmer la présence ou non de pathologie cardiovasculaire et de rechercher la présence d'hémorragie sévère, obligatoirement notée dans le dossier médical. Sur les 39 patients ayant répondu avoir une pathologie cardiovasculaire, ainsi que sur les 2 patients ayant une polyglobulie de vaquez et les 179 ayant répondu n'avoir aucune pathologie et aucun traitement, la comparaison avec les informations issues du dossier médical ne retrouve aucune erreur. Concernant les hémorragies sévères, l'ensemble des épisodes cités par les patients ont été retrouvés dans les dossiers.

Malgré les biais potentiels, on peut donc considérer que nos résultats sont fiables et représentatifs de la réalité.

### **B) Pathologie cardiovasculaire chez les hémophiles**

La prévalence des pathologies cardiovasculaires dans notre échantillon de patients hémophiles était de 18% (39 cas sur 220 patients). Cette fréquence est peut-être surestimée, du fait d'une possible tendance des patients avec antécédents cardiovasculaires à se sentir plus concernés par l'étude, entraînant par là

un biais de sélection. Néanmoins la fréquence retrouvée dans cette étude est proche de celles publiées dans la littérature pour les patients hémophiles (tableau 11).

Fréquence des pathologies cardiovasculaires			
Etudes	Prévalence des pathologies cardiovasculaires		Age de la population d'étude
Sharathkumar et al ( <i>Haemophilia</i> 2011)	toute pathologie CV	19,80%	>60 ans
Pocoski et al ( <i>Haemophilia</i> 2014)	Thrombose artérielle	12,70%	>40 ans
Kulkarni et al ( <i>Am. Jour. Hema.</i> 2015)	Pathologie coronaire	15,20%	>60 ans

**Tableau 11 : Fréquence des pathologies cardiovasculaires chez les patients hémophiles dans différentes études**

Les facteurs de risques retrouvés de pathologie cardiovasculaire étaient l'âge ( $p=0.0001$ ), l'HTA ( $p<0.0001$ ), les dyslipidémies ( $p=0.001$ ) et le tabagisme actif anciens ou persistant ( $p=0.027$ ). Leur fréquence (tableau 12) et leur OR était proche de ceux décrits dans la littérature chez les patients hémophiles<sup>96</sup>. De même, l'obésité n'était pas retrouvée comme facteur de risque cardiovasculaire, fait déjà souligné dans plusieurs études chez les patients hémophiles<sup>92,97</sup>. De manière surprenante, le diabète n'était pas retrouvé comme facteur de risque cardiovasculaire. Ce résultat est discordant avec les études publiées sur le sujet. La raison d'une telle discordance est probablement liée au faible effectif des patients diabétiques au sein de notre échantillon (7%) et il est impossible de conclure à l'absence d'impact du diabète sur les pathologies cardiovasculaires.

Fréquence des FDRCV chez les patients hémophiles (fréquence dans la population étudiée)				
Auteur		Biere-Rafi et al	Minuk et al	Pocoski et al
Journal		Thromb & haem 2011	Haemophilia 2015	Haemophilia 2013
HTA		51%	31,3%	22,60%
Dyslipidémie		3%	22,4%	15,90%
Tabac		30%	21,8%	
Diabète		24%	10,3%	
Obésité		19%	27,6%	

**Tableau 12 : Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire chez les hémophiles**

### **C) Evaluation du risque hémorragique**

Il s'agit à notre connaissance de la seule étude ayant évalué le risque hémorragique des patients hémophiles sous anti thrombotique par rapport à une population contrôle de patients hémophiles.

Cette étude ne permet pas de mettre en évidence un risque accru d'hémorragie chez les patients hémophiles sous antithrombotique ( $p=0.85$ ), et en particulier chez les patients sous antiagrégant plaquettaire ( $p=0.54$ ). Il semble néanmoins exister une augmentation du nombre d'hémorragies sévères nécessitant l'administration de traitement substitutif voire de transfusions érythrocytaires, et ce même au sein du groupe des hémophiles mineurs (OR =5.54 IC95% [1.16-35.77]  $p=0.0146$ ).

La fréquence des hémorragies est néanmoins possiblement sous-estimée, du fait des biais potentiels de mémorisation par le patient comme nous l'avons dit plus haut, mais également à cause de l'absence d'évaluation fiable dans ce travail du nombre de décès lié à des complications hémorragiques. Il existe donc un risque potentiel de sous-estimer le risque hémorragique avec un risque de perte de puissance

de l'étude. Néanmoins, la forte similitude du nombre d'hémorragies entre les patients sous antithrombotiques et le groupe contrôle ( $p=0.85$ ), ainsi que la différence significative en terme d'hémorragies majeures au sein des deux groupes, permet d'envisager que les biais inhérents à l'étude n'entraînent pas de modification majeure des résultats.

Etant donné les effectifs réduits de patients hémophiles modérés et sévères, il n'était pas possible de mettre en évidence dans ce travail une différence statistiquement significative de saignements en fonction de la sévérité de l'hémophilie.

Concernant les patients hémophiles mineurs, les patients sous antithrombotique ne présentaient pas de manière significative plus de saignements que les patients sans antithrombotique ( $p=0.24$ ). Néanmoins, certains patients ont présenté de complications hémorragiques spontanées sévères ( $N=5$ ) pouvant conduire à des transfusions érythrocytaire et ou nécessitant l'administration de traitement substitutif chez des patients n'ayant normalement pas de saignement spontané. Cela permet de mettre en évidence un risque accru d'hémorragie sévère chez certains hémophiles mineurs sous antithrombotiques. Cependant, du fait du coût des traitements, et de l'absence d'argument en faveur d'une diminution du risque de saignement spontané en cas d'augmentation du taux de facteur déficitaire chez les hémophiles mineurs, l'utilisation d'une prophylaxie ne semble pas indiquée. Il pourrait être bénéfique pour ces patients de rapprocher le suivi médical afin de mieux évaluer le risque hémorragique individuel. Par ailleurs, l'éducation pour une reconnaissance rapide des symptômes devrait être promue chez ces patients (et leur entourage) afin de limiter le risque de complication sévère et les décès potentiels.

L'éducation thérapeutique a été évaluée chez les patients hémophiles et a montré un bénéfice en termes de réduction des séjours hospitalier et des consultations des patients hémophiles<sup>105</sup>. Celle-ci est actuellement peu utilisée chez les patients hémophiles mineurs. Par ailleurs, la prise en charge rapide et à domicile des complications hémorragique chez les patients hémophiles permettant une diminution du nombre de complications aiguës et chroniques de l'hémophilie<sup>106</sup>, il pourrait donc être intéressant de mettre en place chez les patients hémophiles mineurs sous antiagrégant un programme d'éducation thérapeutique et d'évaluer son impact en terme de réduction du nombre de saignement majeurs.

Aucun des 3 patients hémophiles modérés sous antiagrégant n'a été mis sous prophylaxie antihémorragique, contrairement aux recommandations aujourd'hui disponibles<sup>84</sup>. Seul 1/3 patient sous antiagrégant (aspirine) a présenté une modification majeure de son profil hémorragique lors de la mise sous antiagrégant, nécessitant, du fait de manifestations hémorragiques quotidiennes, la mise en place

d'une prophylaxie secondaire (non nécessaire avant la mise sous antiagrégant plaquettaire). Malgré cette prophylaxie, le patient présentait toujours des manifestations hémorragiques hebdomadaires. Cependant, les 2 autres patients hémophiles modérés, eux aussi sous aspirine au long cours, n'ont pas présenté de manifestation hémorragique. Aucune donnée n'était disponible sur l'observance des patients mais il semble que, tout comme pour les hémophiles mineurs, le profil hémorragique ne dépend pas uniquement du taux de facteur résiduel (2% pour le patient au profil hémorragique vs 2 et 3% pour les deux patients n'ayant pas présenté d'hémorragie). Les recommandations actuelles conseillent d'instaurer une prophylaxie chez les hémophiles avec des taux de facteur VIII ou IX < <sup>84</sup>. Bien que cela ait été fait a posteriori pour le patient ayant un profil hémorragique majeur, l'absence de saignements chez 2 patients malgré l'absence de prophylaxie pose la question du rapport entre le bénéfice attendu par rapport au coût et la nécessité des injections IV pluri hebdomadaires d'une prophylaxie élargie à tous les patients hémophiles modérés sous antiagrégant. Il serait cependant nécessaire d'établir un groupe plus important d'hémophiles modérés sous antiagrégant et d'avoir une évaluation de leur observance avant de pouvoir tirer des conclusions fiables sur la nécessité ou non d'une prophylaxie chez l'ensemble des hémophiles modérés. L'ensemble des 4 patients hémophiles sévères sous antiagrégant étaient déjà sous prophylaxie avant la mise sous antiagrégant. Tout comme pour les hémophiles modérés, la symptomatologie hémorragique était très variable en fonction des patients et ce malgré la mise sous prophylaxie. Son utilisation semble néanmoins présenter peu de risque hémorragique avec seulement 1 patient ayant fait une hémorragie sévère. Comme pour les hémophiles modérés, il est difficile de tirer une conclusion formelle devant le peu de patients dans notre étude. Il semble néanmoins licite de suivre les recommandations actuelles<sup>84</sup> qui conseillent une prophylaxie, et ce d'autant plus qu'elle est déjà largement rependue chez les patients hémophiles sévères sans antiagrégant et qu'une l'évaluation de l'intérêt d'une prophylaxie dans le contexte des hémophiles majeurs avec antiagrégant semble peu envisageable en pratique.

La présence de manifestations hémorragiques sévères même chez des patients hémophiles mineurs montre que la simple mesure du FVIII n'est probablement pas suffisante pour l'évaluation du risque hémorragique chez les patients sous anti thrombotiques. Bien que non significative, la différence d'âge entre les patients ayant fait une hémorragie sévère et les autres (81 vs 69 p=0.2) soulève la question de leur risque hémorragique, a fortiori en cas de facteur de risque supplémentaire de saignement (chute, lésions à risque hémorragique). Au sein des patients sous antithrombotique, le nombre de saignements non sévères semblait plus important chez les patients présentant des hémorragies sévères que chez les patients ne présentant pas d'hémorragie sévère bien que ces résultats soient non significatifs (p=0.07). Il pourrait être intéressant d'évaluer l'intérêt des tests globaux d'hémostase, et surtout ceux évaluant

l'hémostase primaire. Parmi ceux-ci, il pourrait être intéressant d'évaluer l'intérêt de la thromboelastographie dans ce contexte afin d'évaluer s'il existe des paramètres permettant de prédire l'évolution du risque hémorragique. En effet, ce test a été évalué dans les contextes d'hémophilie et montre une bonne prédiction du risque hémorragique chez les patients hémophiles modérés et sévères<sup>107</sup>. Par ailleurs, la thromboelastographie a également été évaluée avec l'utilisation d'aspirine et permet d'évaluer son efficacité<sup>108</sup>. Il semble donc intéressant d'évaluer cet examen dans le contexte où il existe à la fois un défaut dans la cascade de coagulation et dans l'agrégation plaquettaire.

Le profil hémorragique des patients sous antithrombotique au long court semble donc en moyenne proche des patients ayant la même sévérité d'hémophilie sans antithrombotique. Il existe cependant certains patients qui présentent un risque hémorragique accru et particulièrement certains patients à risque de faire des épisodes hémorragiques sévères, même chez les patients hémophiles mineurs. Cette étude n'évaluant pas les décès, il est impossible de conclure sur le risque vital de l'utilisation de tel traitement. Une réflexion est actuellement menée sur la manière de recueillir cette information. Par ailleurs, les données collectées actuellement ne permettent pas d'évaluer la consommation de traitement des patients sous antiagrégant. Un seul patient sous antiagrégant (hémophile modéré) a été mis sous prophylaxie, ce qui permet néanmoins d'envisager que la mise en place d'un traitement antithrombotique n'entraîne généralement pas de modification majeure dans la prise en charge au long court des patients.

## **D) Evaluation des dispositifs intravasculaires**

Seulement 5 patients ont reçus un stent après une angiographie, contre 6 patients ayant reçu un pontage artériel, soit contrairement à la population générale<sup>109</sup>, une utilisation moins importante des stents par rapport au pontage. Cette répartition entre stent et pontage est en revanche similaire à celle rapportée pour les patients hémophiles dans la littérature<sup>110</sup>. L'explication la plus probable semble être la crainte du risque hémorragique lié à l'utilisation d'une bithérapie antiagrégante. De la même manière, les stents utilisés étaient principalement des stents nus, et ce afin d'éviter un potentiel risque hémorragique d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire.

Aucune donnée n'a été recueillie sur la présentation hémorragique au moment de la pose du stent et au cours de la bithérapie qui s'en est suivie. Aucune étude n'a pour le moment évalué le risque

hémorragique de la bithérapie antiagrégante plaquettaire suivant la pose de stent. Un seul patient hémophile modéré avec stent a présenté des épisodes hémorragiques sévères sous aspirine.

Aucun stent posé n'a thrombosé ou ne s'est sténosé. Cependant, du fait du faible nombre de patient et de la prévalence de ces épisodes dans la population générale, qui est inférieur à 20%<sup>111</sup>, il n'est pas possible d'évaluer si l'absence de sténose ou de thrombose sur stent est réellement inférieure à la population générale. Il est donc nécessaire afin d'évaluer ce paramètre d'effectuer une étude sur plus de sujets.

### **E) Prise en charge et évaluation du risque embolique des ACFA**

La fréquence des ACFA dans notre étude était de 2.7%, soit supérieure à celle précédemment décrite dans la population hémophile (0.84%) mais proche des 3% décrite dans la population générale. Il semble donc ne pas y avoir de différence majeure de prévalence de cette pathologie entre la population hémophile et la population générale.

Les 6 patients (5 hémophiles mineurs et 1 modéré) étaient tous traités selon les recommandations actuelles chez les patients hémophiles, dont 4 sous AVK et 1 sous aspirine.

Devant le faible effectif il n'était pas possible de comparer le risque hémorragique des patients sous AVK par rapport à leur contrôle. Un seul patient sous AVK (hémophile mineur) a présenté un épisode hémorragique sévère (hémarthrose spontanée). Il conviendrait de réaliser une étude spécifique afin d'évaluer le risque hémorragique de ces traitements sur une large cohorte de patient avant de remettre en question les recommandations actuelles.

Etant donné la faible prévalence de l'ACFA dans notre échantillon, il n'était pas possible d'estimer le risque embolique de l'ACFA chez les patients hémophiles puisqu'aucun des patients n'avait présenté de tels événements.

## **V) Conclusion**

Au total, cette étude évalue essentiellement le risque hémorragique des patients sous traitement antiagrégant. Elle permet de mettre en évidence un risque d'hémorragie sévère chez certains patients sous antiagrégant plaquettaire, et ce indépendamment de la sévérité de l'hémophilie. Il semble donc nécessaire de développer des outils afin d'estimer ce risque hémorragique et de prévenir au mieux l'apparition de complications hémorragiques majeures. L'éducation thérapeutique pourrait être intéressante à évaluer dans cette indication, tout comme le développement de moyens de dépistage des patients à risque hémorragique élevé (facteurs de risque, utilisation de test évaluant l'hémostase de manière globale ?). Cette étude met par ailleurs en évidence des zones d'ombre quant à l'utilisation de la prophylaxie chez les patients sous antiagrégant. En effet, celle-ci est recommandée chez patients ayant moins de 5% de facteur VIII mais il semble que malgré l'absence de prophylaxie, il existe des patients hémophiles modérés qui ne présentent pas de complications hémorragiques particulières. Il conviendrait cependant de confirmer ces résultats sur une plus large cohorte.

## **VI) Annexes**

### **A) Lettre d'information et questionnaire patient**

**Médecin investigateur**

Nom :

Service :

Adresse

Téléphone :

**Responsable de la recherche**

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES

Principaux contacts : Secrétariat du Département Promotion

Téléphone : 02 53 48 28 35

**Ce document est remis au patient****Un exemplaire est conservé dans le dossier médical**

Madame, Monsieur,

Le Centre de Traitement de l'Hémophilie du CHU de Nantes en collaboration avec les CHU d' Angers, Brest, Lyon, Rennes et Tours et le CH du Mans, effectue une étude chez les patients hémophiles sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. Le but de l'étude est de déterminer le risque de saignement lors de la prise de ces traitements. En effet, le risque de l'utilisation de tels traitements, modifiant la coagulation, chez les patients hémophiles est mal connu. Il s'agit ici de comparer chez les patients hémophiles le risque de saignement sous ce type de traitement par rapport à des patients hémophiles ne recevant pas ces traitements.

Aucune consultation dans votre Centre ou prélèvement sanguin n'est nécessaire pour cette étude. L'ensemble des informations est obtenu à partir d'un questionnaire à remplir. Ce questionnaire (Cf pièce jointe) vise à établir si vous prenez ou non les traitements étudiés dans cette étude. Si vous avez des questions ou besoin de précision, votre médecin référent dans votre Centre de Traitement de l'Hémophilie habituel pourra être contacté.

Cette recherche sera effectuée à partir des réponses que vous apporterez à ce questionnaire et des données médicales collectées au cours de votre prise en charge. Elle pourra également comprendre les données relatives à vos habitudes de vie.

Votre participation à la recherche, au cas où vous donneriez votre accord, ne pourra vous être confirmée qu'à la condition que vous remplissiez tous les critères d'inclusion pour participer à cette recherche.

Cette recherche ne présente aucun risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de l'hémophilie et des risques hémorragiques liés aux différents traitements et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouveaux traitements chirurgicaux ou thérapeutiques.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Ces données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document.

Cette étude est conforme à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée.

Ce projet a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) SUD EST VI du 04/06/2017

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

**Merci de conserver cette notice d'information**

Numéro de codage:	NOM	Prénom
	Date de Naissance	

Ce questionnaire est à remplir et à retourner sous enveloppe au centre qui prend en charge votre hémophilie.

Les réponses à ces questions seront récupérées par votre centre de Traitement de l'Hémophilie habituel et adressées de façon codée au Centre principal de Recherche. En aucun cas votre identité ne sera mentionnée.

Question 1 :

Prenez-vous actuellement un ou plusieurs de ces traitements ?

ASPIRINE (KARDEGIC<sup>®</sup>, ASPEGIC<sup>®</sup>, DUOPLAVIN<sup>®</sup>)

CLOPIDOGREL (PLAVIX<sup>®</sup>, DUOPLAVIN<sup>®</sup>)

PRASUGREL (EFIENT<sup>®</sup>)

TICAGRELOR (BRILIQUE<sup>®</sup>)

COUMADINE (WARFARINE<sup>®</sup>)

FLUINDIONE (PREVISCAN<sup>®</sup>)

ACENOCOUMAROL (SIMTROM<sup>®</sup>, MINISIMTROM<sup>®</sup>)

ENOXAPARINE (LOVENOX<sup>®</sup>)

- TINZAPARINE (INOHEP®)
  
- NADROPARINE (FRAXIPARINE®)
  
- DALTEPARINE (FRAGMINE®)
  
- DABIGATRAN (PRADAXA®)
  
- APIXABAN (ELIQUIS®)
  
- RIVAROXABAN (XARELTO®)

Question 2 :

Pour quelle raison ?

Problème d'artère

- Infarctus cardiaque

- Accident vasculaire cérébral (AVC)

- Problème d'artère des Jambes (Arteriopathie oblitérante des membres inférieurs = AOMI)

- Autre

Problème de rythme cardiaque (arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire)

Autre :

Je ne sais pas

**A compléter par le patient et à conserver dans le dossier**

Numéro de codage:	NOM	Prénom
	Date de Naissance	

Avez-vous présenté au cours des **12 derniers mois** un ou plusieurs évènement(s) hémorragique(s)

**EPISTAXIS** (saignement de nez)  OUI  NON

(> 10 min, ou répétés)

Nombre d'épisode(s) au cours des six derniers mois :

**SYMPTOME(S) CUTANNE(S)** (bleu, pétéchies, hématomes)  OUI  NON

(Sans cause retrouvée)

Nombre d'épisode(s) au cours des six derniers mois :

**BLESSURE(S) MINEURE(S)**  OUI  NON

(Saignement > 10 min)

Nombre d'épisode(s) au cours des six derniers mois :

**BOUCHE**  OUI  NON

(Bulles hémorragiques, saignements des gencives)

Nombre d'épisode(s) au cours des six derniers mois :

**SAIGNEMENT(S) DIGESTIF(S)**

OUI

NON

(sang rouge, selles noires nauséabondes, vomissement de sang)

Nombre d'épisode(s) au cours des six derniers mois :

**HEMATOME MUSCULAIRE ou HEMARTHROSE**

OUI

NON

Nombre d'épisode(s) au cours des six derniers mois :

**EXTRACTION DENTAIRE**

OUI

NON

(Saignement(s) abondant(s) et/ou prolongé(s), transfusion(s))

Nombre d'épisode(s) au cours des six derniers mois :

**CHIRURGIE**

OUI

NON

(Saignement(s) abondant(s) ou prolongés, transfusion, reprise chirurgicale pour hématome)

Nombre d'épisode(s) au cours des six derniers mois :

**Hémorragie sévère au cours des 24 derniers mois** (hospitalisation, traitement substitutif en facteur VIII ou IX, prise en charge chirurgicale,

## B) Bibliographie

1. Gitschier, J. Molecular genetics of hemophilia A. *Schweiz Med Wochenschr* **119**, 1329–1331 (1989).
2. Allain, J. P. Management of hemophilia in France. *Thromb. Haemost.* **35**, 553–558 (1976).
3. Larsson, S. A. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831–1980. *British Journal of Haematology* **59**, 593–602 (1985).
4. Goodman, C. II. Blood Transfusion in Haemophilia. *Ann. Surg.* **52**, 457–461 (1910).
5. van CREVELD, S. & Paulssen, M. M. P. [Blood transfusion in hemophilia]. *Ned Tijdschr Geneeskde* **95**, 1818–1823 (1951).
6. Van Creveld, S. & Paulssen, M. M. Plasma transfusions in hemophilia. *Blood* **7**, 710–720 (1952).
7. Otto-Servais, M. & Hugues, J. [The cryoprecipitate, plasmatic fraction rich in antihemophilic globulin (factor VIII). Its use in the treatment of hemophilia]. *Rev Med Liege* **24**, 401–407 (1969).
8. Niemetz, J., Weilland, C. & Soulier, J. P. [Preparation of a human plasmatic fraction rich in factor VIII (antihemophilic A) and poor in fibrinogen]. *Nouv Rev Fr Hematol* **1**, 880–886 (1961).
9. Lövdahl, S. *et al.* Incidence, mortality rates and causes of deaths in haemophilia patients in Sweden. *Haemophilia* **19**, 362–369 (2013).
10. Darby, S. C. *et al.* Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* **110**, 815–825 (2007).
11. Smith, S. A., Travers, R. J. & Morrissey, J. H. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **50**, 326–336 (2015).
12. Lin, L., Wu, M. & Zhao, J. The initiation and effects of plasma contact activation: an overview. *Int. J. Hematol.* **105**, 235–243 (2017).
13. Santagostino, E. *et al.* Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *J. Thromb. Haemost.* **8**, 737–743 (2010).
14. Purrello, M. *et al.* The human genes for hemophilia A and hemophilia B flank the X chromosome fragile site at Xq27.3. *EMBO J.* **4**, 725–729 (1985).
15. Naylor, J. A. *et al.* A novel DNA inversion causing severe hemophilia A. *Blood* **87**, 3255–3261 (1996).
16. Lyon, M. F. LYONISATION OF THE X CHROMOSOME. *Lancet* **2**, 1120–1121 (1963).
17. Swystun, L. L. *et al.* Abnormal von Willebrand factor secretion, factor VIII stabilization, and thrombus dynamics in type 2N von Willebrand disease mice. *J. Thromb. Haemost.* (2017). doi:10.1111/jth.13749
18. Wang, Z. *et al.* Influences of ABO blood group, age and gender on plasma coagulation factor VIII, fibrinogen, von Willebrand factor and ADAMTS13 levels in a Chinese population. *PeerJ* **5**, (2017).
19. Kruse-Jarres, R. *et al.* Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am. J. Hematol.* **92**, 695–705 (2017).
20. Makris, M. & Kasper, C. The World Federation of Hemophilia guideline on management of haemophilia. *Haemophilia* **19**, 1–1 (2013).
21. Keshava, S., Gibikote, S., Mohanta, A. & Doria, A. S. Refinement of a sonographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* **15**, 1168–1171 (2009).
22. Manco-Johnson, M. J. *et al.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N. Engl. J. Med.* **357**, 535–544 (2007).

23. Morichika, K. *et al.* The intractable intra-abdominal hemorrhage with unknown etiology in a patient with severe hemophilia A. *Am J Emerg Med* **33**, 129.e1-3 (2015).
24. Jones, J. J. & Kitchens, C. S. Spontaneous intra-abdominal hemorrhage in hemophilia. *Arch. Intern. Med.* **144**, 297–300 (1984).
25. Eyster, M. E. *et al.* Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia* **13**, 279–286 (2007).
26. Bossard, D. *et al.* Management of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* **14 Suppl 4**, 11–19 (2008).
27. Acharya, S. S. Hemophilic joint disease - current perspective and potential future strategies. *Transfus. Apher. Sci.* **38**, 49–55 (2008).
28. Pulles, A. E., Mastbergen, S. C., Schutgens, R. E. G., Lafeber, F. P. J. G. & van Vulpen, L. F. D. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacol. Res.* **115**, 192–199 (2017).
29. Yu, W. *et al.* Comparison of radiography, CT and MR imaging in detection of arthropathies in patients with haemophilia. *Haemophilia* **15**, 1090–1096 (2009).
30. Soliman, M. *et al.* Imaging of haemophilic arthropathy in growing joints: pitfalls in ultrasound and MRI. *Haemophilia* (2017). doi:10.1111/hae.13249
31. Gerstner, G. *et al.* Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia. *Haemophilia* **15**, 559–565 (2009).
32. Rodriguez Merchan, E. C. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop* **19**, 255–260 (1995).
33. Mannucci, P. M., Gringeri, A., Peyvandi, F. & Santagostino, E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* **13 Suppl 5**, 65–68 (2007).
34. Peyvandi, F., Mannucci, P. M., Palla, R. & Rosendaal, F. R. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. *Haemophilia* **23**, 353–361 (2017).
35. Mathieu, S. *et al.* Challenges of the management of severe hemophilia A with inhibitors: two case reports emphasizing the potential interest of a high-purity human Factor VIII/von Willebrand factor concentrate and individually tailored prophylaxis guided by thrombin-generation test. *Blood Coagul. Fibrinolysis* **26**, 940–945 (2015).
36. Rizza, C. R. Inhibitors of fibrinolysis in the treatment of haemophilia. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* **14**, 50–54 (1980).
37. Négrier, C. *et al.* Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* **22**, e259-266 (2016).
38. Santagostino, E. *et al.* Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* **127**, 1761–1769 (2016).
39. Lyseng-Williamson, K. A. Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion<sup>®</sup>): A Review of Its Use in Haemophilia B. *Drugs* **77**, 97–106 (2017).
40. Mannucci, P. M., Ruggeri, Z. M., Paretì, F. I. & Capitanio, A. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's diseases. *Lancet* **1**, 869–872 (1977).
41. Sindet-Pedersen, S. & Stenbjerg, S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **44**, 703–707 (1986).
42. Mensah, P. K. & Gooding, R. Surgery in patients with inherited bleeding disorders. *Anaesthesia* **70 Suppl 1**, 112–120, e39-40 (2015).
43. Valentino, L. A. The benefits of prophylactic treatment with APCC in patients with haemophilia and high-titre inhibitors: a retrospective case series. *Haemophilia* **15**, 733–742 (2009).

44. Rocino, A., Franchini, M. & Coppola, A. Treatment and Prevention of Bleeds in Haemophilia Patients with Inhibitors to Factor VIII/IX. *J Clin Med* **6**, (2017).
45. Lobet, S., Lambert, C. & Hermans, C. Stop only advising physical activity in adults with haemophilia... prescribe it now! The role of exercise therapy and nutrition in chronic musculoskeletal diseases. *Haemophilia* **22**, e554–e556 (2016).
46. OMS | Principales causes de mortalité dans le monde. *WHO* Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/index2.html>. (Accessed: 17th July 2016)
47. Insee - Santé - Principales causes de décès en 2013. Available at: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref\\_id=natfps06205](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=natfps06205). (Accessed: 17th July 2016)
48. Le, N.-T. *et al.* Flow signaling and atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.* **74**, 1835–1858 (2017).
49. Lee, Y. T. *et al.* Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. *Lipids Health Dis* **16**, (2017).
50. Libby, P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *New England Journal of Medicine* **368**, 2004–2013 (2013).
51. Kubo, T. *et al.* Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 933–939 (2007).
52. Cause de décès en france de 1979 à 2014. Available at: <http://www.cepidc.inserm.fr/>. (Accessed: 7th July 2017)
53. Dawber, T. R., Meadors, G. F., Moore, F. E. & Jr. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. *American Journal of Public Health and the Nations Health* **41**, 279 (1951).
54. Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M. & Castelli, W. P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* **67**, 968–977 (1983).
55. Mitchell, J. R. Hypertension and arterial disease. *Br Heart J* **33**, Suppl:122-126 (1971).
56. Hard Coronary Heart Disease | Risk | Framingham Heart Study. Available at: <http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/hard-10-year-risk.php>. (Accessed: 28th July 2017)
57. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* **34**, 2949–3003 (2013).
58. Jauch, E. C. *et al.* Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* **44**, 870–947 (2013).
59. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack | Stroke. Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/45/7/2160.long>. (Accessed: 10th July 2017)
60. Hamm, C. W. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* **32**, 2999–3054 (2011).
61. Meyer, D. M., Albright, K. C., Allison, T. A. & Grotta, J. C. LOAD: a pilot study of the safety of loading of aspirin and clopidogrel in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **17**, 26–29 (2008).
62. Gouya, G. *et al.* Antiplatelet Treatment for Prevention of Cerebrovascular Events in Patients With Vascular Diseases. *Stroke* **45**, 492–503 (2014).
63. Staritz, P., de Moerloose, P., Schutgens, R., Dolan, G. & ADVANCE Working Group. Applicability of the European Society of Cardiology guidelines on management of acute

- coronary syndromes to people with haemophilia - an assessment by the ADVANCE Working Group. *Haemophilia* **19**, 833–840 (2013).
64. Pinto, D. S. *et al.* Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* **124**, 2512–2521 (2011).
  65. Pinto, D. S. *et al.* Hospital Delays in Reperfusion for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* **114**, 2019–2025 (2006).
  66. Steg, P. G. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **33**, 2569–2619 (2012).
  67. Wallentin, L. *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1045–1057 (2009).
  68. Wiviott, S. D. *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2001–2015 (2007).
  69. Silvain, J. *et al.* Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **344**, e553 (2012).
  70. Fox, K. A. A. *et al.* Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* **333**, 1091 (2006).
  71. de Araújo Gonçalves, P., Ferreira, J., Aguiar, C. & Seabra-Gomes, R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur. Heart J.* **26**, 865–872 (2005).
  72. Ambrosio, G. *et al.* Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52,693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart J.* **31**, 430–438 (2010).
  73. Théroux, P. *et al.* Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* **319**, 1105–1111 (1988).
  74. Yusuf, S. *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* **345**, 494–502 (2001).
  75. Yusuf, S. *et al.* Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* **295**, 1519–1530 (2006).
  76. Javat, D., Heal, C., Buchholz, S. & Zhang, Z. Early Versus Delayed Invasive Strategies in High-Risk Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients - A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ* (2017).
  77. Mehta, S. R. *et al.* Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* **360**, 2165–2175 (2009).
  78. European Stroke Organisation *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **32**, 2851–2906 (2011).
  79. Creutzig, A., Lehmacher, W. & Elze, M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *VASA* **33**, 137–144 (2004).
  80. Kirchhof, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* **37**, 2893–2962 (2016).

81. Haim, M. *et al.* Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* **4**, e001486 (2015).
82. Konkle, B. A. *et al.* Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. *Haemophilia* **15**, 1197–1209 (2009).
83. Mannucci, P. M., Schutgens, R. E. G., Santagostino, E. & Mauser-Bunschoten, E. P. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood* **114**, 5256–5263 (2009).
84. Martin, K. & Key, N. S. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood* **128**, 178–184 (2016).
85. Schutgens, R. E. G. *et al.* Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia* **20**, 682–686 (2014).
86. Rosendaal, F. R. *et al.* Mortality and causes of death in Dutch haemophiliacs, 1973–86. *British Journal of Haematology* **71**, 71–76 (1989).
87. Triemstra, M., Rosendaal, F. R., Smit, C., Van der Ploeg, H. M. & Briët, E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann. Intern. Med.* **123**, 823–827 (1995).
88. Koumbarelis, E. *et al.* Epidemiology of haemophilia in Greece: an overview. *Thromb. Haemost.* **72**, 808–813 (1994).
89. Plug, I. *et al.* Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: a prospective cohort study<sup>1</sup>. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **4**, 510–516 (2006).
90. Kulkarni, R., Soucie, J. M. & Evatt, B. L. Prevalence and risk factors for heart disease among males with hemophilia. *Am. J. Hematol.* **79**, 36–42 (2005).
91. Fransen Van De Putte, D. E., Fischer, K., Schutgens, R. E. G. & Mauser-Bunschoten, E. P. Does haemophilia protect against ischaemic cardiovascular disease? *Haemophilia* **18**, e35-36 (2012).
92. Rizwan, I., Minuk, L., Jackson, S. & Iorio, A. Cardiovascular disease prevalence and relevance in haemophilia: a scoping review. *Haemophilia* **21**, e156-166 (2015).
93. Sharathkumar, A. A., Soucie, J. M., Trawinski, B., Greist, A. & Shapiro, A. D. Prevalence and risk factors of cardiovascular disease (CVD) events among patients with haemophilia: experience of a single haemophilia treatment centre in the United States (US). *Haemophilia* **17**, 597–604 (2011).
94. Pocoski, J., Ma, A., Kessler, C. M., Boklage, S. & Humphries, T. J. Cardiovascular comorbidities are increased in U.S. patients with haemophilia A: a retrospective database analysis. *Haemophilia* **20**, 472–478 (2014).
95. Ragni, M. V. & Moore, C. G. Atherosclerotic heart disease: prevalence and risk factors in hospitalized men with haemophilia A. *Haemophilia* **17**, 867–871 (2011).
96. Wang, J.-D. *et al.* Prevalence and risk factors of atherothrombotic events among 1054 hemophilia patients: A population-based analysis. *Thrombosis Research* **135**, 502–507 (2015).
97. Berger, K. *et al.* How to compare cardiovascular disease and risk factors in elderly patients with haemophilia with the general population. *Haemophilia* **22**, e406–e416 (2016).
98. Sait, A. S. *et al.* Risk assessment for coronary heart disease in patients with haemophilia: a single centre study in the United States. *Haemophilia* **20**, 763–770 (2014).
99. Rosendaal, F. R. *et al.* Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br. J. Haematol.* **75**, 525–530 (1990).
100. Foley, C. J., Nichols, L., Jeong, K., Moore, C. G. & Ragni, M. V. Coronary atherosclerosis and cardiovascular mortality in hemophilia. *J. Thromb. Haemost.* **8**, 208–211 (2010).

101. Tuinenburg, A. *et al.* Cardiac catheterization and intervention in haemophilia patients: prospective evaluation of the 2009 institutional guideline. *Haemophilia* **19**, 370–377 (2013).
102. Tang, M., Wierup, P., Terp, K., Ingerslev, J. & Sørensen, B. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia* **15**, 101–107 (2009).
103. Mannucci, P. M. & Mauser-Bunschoten, E. P. Cardiovascular disease in haemophilia patients: a contemporary issue. *Haemophilia* **16 Suppl 3**, 58–66 (2010).
104. Haute Autorité de santé - synthese\_guide\_pds\_fibrillation\_atriale\_vf.pdf.
105. Smith, P. S., Keyes, N. C. & Forman, E. N. Socioeconomic evaluation of a state-funded comprehensive hemophilia-care program. *N. Engl. J. Med.* **306**, 575–579 (1982).
106. Levine, P. H. Efficacy of self-therapy in hemophilia. A study of 72 patients with hemophilia A and B. *N. Engl. J. Med.* **291**, 1381–1384 (1974).
107. Chitlur, M. *et al.* Thromboelastography in children with coagulation factor deficiencies. *Br. J. Haematol.* **142**, 250–256 (2008).
108. Swallow, R. A., Agarwala, R. A., Dawkins, K. D. & Curzen, N. P. Thromboelastography: Potential bedside tool to assess the effects of antiplatelet therapy? *Platelets* **17**, 385–392 (2006).
109. Gerber, Y. *et al.* Coronary revascularization in the community. A population-based study, 1990 to 2004. *J. Am. Coll. Cardiol.* **50**, 1223–1229 (2007).
110. Fogarty, P. F. *et al.* Presentation and management of acute coronary syndromes among adult persons with haemophilia: results of an international, retrospective, 10-year survey. *Haemophilia* **21**, 589–597 (2015).
111. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901079>. (Accessed: 2nd August 2017)

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascal JOLLIET