UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2016 N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DES de CHIRURGIE GENERALE)

Par

Cécile TOANEN

Née le 28 juillet 1984 à Paris 13ème

_____

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2016

_____

Prothèse totale de genou chez l'hémophile sévère : quand l'implanter?

_____

Président : Monsieur le Professeur François GOUIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Ronan GUILLOU

UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2016 N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
(DES de CHIRURGIE GENERALE)

Par

Cécile TOANEN

Née le 28 juillet 1984 à Paris 13ème

_____

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2016

_____

Prothèse totale de genou chez l'hémophile sévère : quand l'implanter?

_____

Président : Monsieur le Professeur François GOUIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Ronan GUILLOU

REMERCIEMENTS

A mon Juge et Président de Jury,
Monsieur le Professeur François GOUIN
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Chef de service du Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique de Nantes.
Vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.
Votre culture et votre aisance chirurgicale font de vous un exemple.
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Juge,
Monsieur le Professeur Laurent VASTEL
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique de Garches.
Vos connaissances et compétences en chirurgie orthopédique et particulièrement chez les patients hémophiles sont reconnues et respectées.
Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.
Soyez assuré de mon profond respect.

A mon Juge,
Monsieur le Professeur Denis HUTEN
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique de Rennes.
Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.
Je vous remercie du regard pertinent que vous porterez sur ce travail.
Soyez assuré de mon profond respect.

A mon Juge,

Monsieur le Docteur Marc TROSSAËRT

Praticien Hospitalier

Coordinateur du centre régional de traitement de l'hémophilie de Nantes.

Je vous remercie pour vos conseils et votre relecture attentive.

Que cet humble travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration pour la prise en charge médicale et humaine que vous apportez aux patients.

Soyez assuré de mon profond respect.

A mon Juge et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Ronan GUILLOU

Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique de Nantes.

Je te remercie pour ton aide et ton soutien apporté tout au long de ce travail.

Je te remercie pour tes enseignements, tes conseils, et de la confiance que tu m'as toujours apportée.

Sois assuré de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect

A mon Maitre,

Monsieur le Docteur David DEJOUR

Service de Chirurgie orthopédique de la Clinique de la Sauvegarde à Lyon.

Ces quelques lignes ne suffiront jamais à exprimer ma plus profonde reconnaissance et ma plus grande considération à votre égard. Je suis heureuse d'avoir pu bénéficier à vos côtés de votre enseignement et de votre excellence chirurgicale. Je suis encore plus heureuse d'avoir été la première femme que vous ayez formée. Je m'efforce chaque jour de mettre en pratique vos apprentissages.

Votre talent n'a d'égal que votre humanité et votre disponibilité.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon éternel respect

A mon Maitre,

Monsieur le Docteur Philippe BEAUFILS

Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique de Versailles.

Je suis heureuse d'avoir pu bénéficier à vos côtés de vos connaissances et de votre excellence chirurgicale. Votre humanité, votre disponibilité et votre désir de transmettre sont autant de qualités qui forcent le respect.

Je suis fière et heureuse de compter parmi vos élèves.

Soyez assuré de ma profonde estime et de mon profond respect.

A mon Maitre,

Monsieur le Docteur Nicolas PUJOL

Service de Chirurgie orthopédique et traumatologique de Versailles.

Je vous remercie de la confiance et de l'accueil que vous m'avez accordé dans votre service. Les mois passés à vos côtés ont été riches d'enseignements.

Votre culture, votre aisance et votre rigueur chirurgicale suscitent mon admiration.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

A tous ceux qui ont participé à ma formation chirurgicale à Nantes et ailleurs.

Aux Orthopédistes et aux Vasculaires de La Roche-Sur-Yon pour leur confiance, leur soutien et leur bonne humeur les mois passés … et à venir !

A tout le personnel des services d'orthopédie et du bloc opératoire Nantais et Yonnais.

A tous mes chefs et co-internes et surtout à leur humour !

Travaillez avec vous tous fût un réel plaisir.

Soyez sûrs que je n'oublie personne dans mes pensées et dans mon coeur.

A mes amis, surtout à Fanny, Clélia et Typhaine, pour tous ces moments passés ensemble, pour tous ces souvenirs passés et à venir …

A mes parents pour leur amour et leur soutien.

A mon frère, ami et confident Vincent. Merci pour tout, surtout d'être là.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

LISTE DES ABREVIATIONS

CD4	Cluster de Différenciation 4
CGR	Concentré de Globules Rouges
CRTH	Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie
FEIBA	Factor VIII Inhibitor By-Passing Agent
HAS	Haute Autorité de Santé
HKA	Hip Knee Ankle angle
HSS	Hospital for Special Surgery knee-rating scale
KSS	Knee Society Score
Midline	Medial Intravenous cathéter
PICC Line	Peripheral Inserted Central Catheter
PTG	Prothèse Totale de Genou
rFVIIa	Facteur VII Activé Recombinant
TTA	Tubérosité Tibiale Antérieure
VEP	Volume Erythrocytaire Perdu
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VST	Volume sanguin total
WFH	World Federation of Haemophilia
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 3
SERMENT D'HIPPOCRATE 6
LISTE DES ABREVIATIONS 7
TABLE DES MATIERES 8

1 RESUME 10

2 INTRODUCTION 11

3 GENERALITES 13

3.1 L'HÉMOPHILIE 13
3.2 L'ARTHROPATHIE HÉMOPHILIQUE DU GENOU 14
3.2.1 Physiopathologie 14
3.2.2 Manifestations cliniques 16
3.2.3 Spécificités radiologiques 17
3.2.4 Traitement 20
Le traitement substitutif 20
La synovectomie 21
La chirurgie correctrice 22
La chirurgie prothétique 22
3.3 LES COMPLICATIONS DE L'HEMOPHILIE 23
3.3.1 L'apparition d'un inhibiteur 23
3.3.2 Les infections virales: VIH, VHB, VHC 24
VIH 24
VHB, VHC 24
3.3.3 Les pseudotumeurs hémophiliques 25

4 MATERIEL ET METHODES 26

4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION 27
4.1.1 Protocole hématologique 28
4.1.2 Technique chirurgicale 29

4.1.3 Protocole de rééducation 34
4.2 MÉTHODE D'ÉVALUATION 34
4.3 ANALYSE STATISTIQUE 36

5 RESULTATS 37

5.1 RÉSULTATS CLINIQUES 37
5.1.1 Douleurs 38
5.1.2 Mobilités articulaires 38
5.1.3 Scores fonctionnels 41
5.1.4 Valeurs dichotomiques 43
5.2 RÉSULTATS RADIOLOGIQUES 47
5.3 COMPLICATIONS 49
5.3.1 Complications chirurgicales 49
5.3.2 Complications hématologiques 51
5.4 SURVIE DES IMPLANTS PROTHÉTIQUES 52
5.5 COÛT FINANCIER 52

6 DISCUSSION 54

7 CONCLUSION 61

8 BIBLIOGRAPHIE 62

9 ANNEXES 66

9.1 Annexe 1: Protocole hématologique des traitements substitutifs 66
9.2 Annexe 2: Score KSS (Knee Society Score) 75
9.3 Annexe 3: Score HSS (Hospital for Special Surgery knee-rating scale) 76
9.4 Annexe 4: Score WOMAC 77
9.5 Annexe 5: Formule de Mercuriali 78
9.6 Annexe 6: Coût financier des PTG chez les patients hémophiles 79

1 RESUME

INTRODUCTION. L'arthroplastie totale du genou (PTG) chez les patients hémophiles sévères a montré son efficacité en réduisant considérablement les douleurs et les hémarthroses, et en améliorant les mobilités articulaires. Les résultats fonctionnels objectifs restent modérés malgré les résultats subjectifs satisfaisants. L'objectif de notre étude était de déterminer l'influence des mobilités articulaires pré-opératoires du genou sur les scores fonctionnels post-opératoires des PTG chez les hémophiles.

MATERIEL ET METHODES. Une étude rétrospective monocentrique de 25 PTG consécutives chez des patients hémophiles sévères opérés entre 1998 et 2014 a été réalisée. Les critères d'inclusion étaient les patients hémophiles sévères ayant une arthropathie hémophilique traitée par prothèse totale de genou à l'exception des reprises de PTG. Les scores fonctionnels KSS, HSS et WOMAC pré et post-opératoires ont été comparés. L'évolution des mobilités articulaires et l'influence des mobilités articulaires pré-opératoires sur les scores fonctionnels post-opératoires ont été analysées.

RESULTATS. Vingt trois PTG chez 18 patients hémophiles ont été incluses. L'âge opératoire moyen était de 44,5 $\pm$7 ans. Le recul moyen était de 83,7 $\pm$50 mois. La différence entre les scores pré et post-opératoires était significative. L'amplitude articulaire moyenne était de 67,2 $\pm$30° en pré-opératoire et de 74,2 $\pm$36° au dernier recul (p=0,12). Le flessum moyen était de 21,3 $\pm$11° en pré-opératoire et de 6,7 $\pm$10° au dernier recul (p<0,001). Les valeurs pré-opératoires de 70° d'amplitude articulaire et de 20° de flessum étaient les valeurs dichotomiques influençant le résultat fonctionnel post-opératoire selon le score KSS fonction. Le taux de complications était de 30,4%.

CONCLUSION. L'arthroplastie totale du genou chez les patients hémophiles sévères a permis une amélioration significative de la fonction articulaire du genou, en diminuant les douleurs et en réduisant le flessum. Malgré le risque de complications augmenté et l'âge relativement jeune par rapport au PTG chez les patients non hémophiles, cette étude montre l'intérêt de réaliser cette intervention de manière précoce avant l'instauration d'une raideur articulaire importante.

MOTS CLEFS. Hémophilie sévère, Arthropathie hémophilique, Prothèse totale de genou

2 INTRODUCTION

L'hémophilie est un trouble de la coagulation constitutionnel lié à un déficit en facteur VIII pour l'hémophilie A et en facteur IX pour l'hémophilie B. Dans sa forme sévère, taux de facteur inférieur à 1%, la récurrence des hémarthroses et des hématomes musculaires entraîne une destruction progressive du cartilage articulaire et l'apparition de fibroses musculaires. Le genou est l'articulation la plus fréquemment atteinte, aboutissant à une arthropathie dégénérative majeure responsable de douleur, de raideur et de déformations importantes. A un stade avancé, l'arthropathie hémophilique entraîne une incapacité fonctionnelle majeure chez des patients relativement jeunes.

En 1975, Post[1] est le premier à rapporter la mise en place d'une prothèse totale de genou (PTG) chez le patient hémophile. Ces dernières décennies, l'arthroplastie totale du genou a montré son efficacité en réduisant considérablement les douleurs et les hémarthroses et en améliorant les mobilités articulaires[2,3,4,5,6]. Elle est actuellement l'intervention la plus pratiquée chez les adultes hémophiles[7].

Cependant, la destruction articulaire majeure, les déformations axiales importantes, la mauvaise qualité osseuse et la fibrose extensive, font de l'arthroplastie totale du genou une intervention chirurgicale difficile chez les hémophiles. Des études rapportent des résultats moins satisfaisants et des taux de complications élevés[8,9]. Les mobilités articulaires pré-opératoires sont généralement considérées comme le facteur prédictif le plus important de la fonction post-opératoire[10,11].

Le but de cette étude était de déterminer l'influence des mobilités articulaires pré-opératoires du genou sur les scores fonctionnels post-opératoires des PTG chez les hémophiles. Les résultats radiologiques, les complications et le coût financier des PTG ont également été évalués.

3 GENERALITES

3.1 L'HÉMOPHILIE

L'hémophilie est un trouble de la coagulation héréditaire de transmission récessive lié à l'X. Elle est liée à un déficit constitutionnel en facteurs de la coagulation, le facteur VIII pour l'hémophilie A et le facteur IX pour l'hémophilie B. Son incidence est de 1 pour 6 000 naissances garçons pour l'hémophilie A et de 1 pour 30 000 pour l'hémophilie B. L'hémophilie A est quatre fois plus fréquente que l'hémophilie B et représente 80 à 85% des patients hémophiles[12].

Elle est responsable d'un trouble de l'hémostase secondaire entraînant des manifestations hémorragiques diffuses. Sa sévérité, identique pour les hémophiles A et B, est proportionnelle au déficit en facteur[13] (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification de la sévérité de l'hémophilie

Sévérité	**Taux de facteurs** (% de la normale†)	**Manifestations hémorragiques**
Sévère	< 1%	Hémorragies spontanées nombreuses et précoces
Modérée	1-5%	Hémorragies spontanées occasionnelles Hémorragies provoquées
Mineure	6-30%	Hémorragies provoquées

† Normale = 1 UI/mL = 100%

Selon les registres nationaux des « maladies rares », les formes sévères représentent la moitié des patients hémophiles répertoriés. Cependant, il est probable que, du fait de la faible expression clinique, la prévalence des hémophiles mineures soit sous-estimée dans ces recueils épidémiologiques.

Dans l'hémophilie sévère, les hémorragies spontanées sont nombreuses et précoces. En l'absence de traitement substitutif prophylactique, l'atteinte du système musculo-squelettique, responsable d'hémarthroses et d'hémorragies musculaires, est la manifestation clinique la plus fréquente. Elle apparaît le plus souvent à l'âge de la marche. Les articulations les plus fréquemment atteintes sont le genou (50%), la cheville et le coude. Elles représentent à elles seules 90% des atteintes articulaires. La récurrence des hémarthroses, menant à l'arthropathie hémophilique, entrave le pronostic fonctionnel des patients hémophiles. Les hémorragies internes, cérébrales et digestives, engagent leur pronostic vital.

3.2 L'ARTHROPATHIE HÉMOPHILIQUE DU GENOU

3.2.1 Physiopathologie

La physiopathologie de l'arthropathie hémophilique est encore mal élucidée[14,15]. Elle fait intervenir l'action délétère du sang sur le cartilage et des facteurs mécaniques telles que les contraintes subies par les articulations portantes, la sollicitation des articulations et l'hyperpression articulaire en périodes d'hémarthroses.

Les synoviocytes présents dans la membrane synoviale ont naturellement une capacité de résorption du sang et de ses érythrocytes lors de la survenue d'une hémarthrose. La membrane synoviale devient transitoirement hypertrophique et hyper vascularisée afin de résorber le sang présent dans l'articulation.

Lors de la répétition des hémarthroses, les capacités d'absorption des synoviocytes sont dépassées. Les produits issus de la dégradation de érythrocytes, en particulier le fer, ne sont plus en mesure d'être absorbés et relargués dans la circulation sanguine. Le fer se dépose en excès dans la membrane synoviale sous la forme d'hémosidérine, en donnant une coloration anormale à la membrane synoviale. Le fer est considéré comme l'un des agents responsables de l'induction et de l'entretien de l'inflammation de la membrane synoviale[14,15]. La membrane synoviale est le siège d'une hypertrophie et d'une hyper vascularisation responsable d'une synovite inflammatoire chronique affectant ses propriétés métaboliques. Fragilisée, elle est davantage sujette aux saignements. Un cercle vicieux d'hémarthrose-synovite-hémarthrose s'instaure. L'hémarthrose, par la synovite qu'elle engendre, prédispose les hémarthroses ultérieures.

Cette réaction hyperhémique conduit à une modification du cartilage et de l'os sous-chondral. Elle engendre une hypertrophie asymétrique des épiphyses, entrainant des déformations axiales du membre, et une dégradation progressive du cartilage et de l'os sous-chondral, menant à une véritable destruction ostéo-articulaire en quelques années. En outre, le sang présent dans l'articulation peut directement provoquer l'apoptose des chondrocytes.

En l'absence de traitement substitutif prophylactique, la date de survenue de la première hémarthrose du genou conditionne la récurrence des hémarthroses ultérieures. Plus la première hémarthrose apparaît tôt, plus grande sera la fréquence des hémarthroses, menant tôt ou tard à l'arthropathie hémophilique[16].

3.2.2 Manifestations cliniques

L'arthropathie hémophilique du genou entraîne des douleurs invalidantes, une diminution importante des mobilités en flexion et en extension et des déformations axiales parfois majeures. Un épanchement articulaire lié à l'hémarthrose et un empâtement lié à l'épaississement capsulo-synovial sont retrouvés (Figure 1).

Figure 1 : Arthropathie hémophilique du genou

La raideur articulaire résulte d'une part de la destruction ostéo-articulaire, due aux hémarthroses récurrentes, et d'autre part de la fibrose musculaire, due aux hématomes musculaires récidivants. Le retentissement fonctionnel de l'arthropathie hémophilique peut être aggravé par les séquelles trophiques liées aux hématomes du psoas et des muscles de la loge antérieure et postérieure de cuisse.

La raideur en extension est également provoquée par l'importance des douleurs entraînant un flessum antalgique initialement réversible puis irréversible.

3.2.3 Spécificités radiologiques

L'arthropathie hémophilique présente des spécificités radiologiques liées à sa physiopathologie particulière.

Au stade initial, elle se caractérise par une hypertrophie des épiphyses et une diminution de la densité osseuse. Progressivement, des kystes sous-chondraux se développent et s'ouvrent dans l'articulation. Malgré une dégradation importante du cartilage et de l'os sous-chondral, l'interligne articulaire reste longtemps préservée. Au stade final, l'arthropathie hémophilique se définie radiologiquement par une destruction ostéo-articulaire majeure avec pincement de l'interligne, le plus souvent associée à des déviations axiales importantes (Figures 2 et 3).

La classification d'Ahlbäch, habituellement utilisée pour évaluer l'arthrose du genou, ne permet pas de rendre compte de l'importance de cette destruction ostéo-articulaire. Arnold et Hilgartner[17] ont établi une classification radiologique permettant d'évaluer les arthropathies hémophiliques quelles que soient leur localisation (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification radiologique d'Arnold-Hilgartner[17]

Stade	**Radiographies**
I	Tuméfaction des parties molles Absence d'anomalie ostéo-articulaire
II	Hypertrophie des épiphyses Ostéoporose
III	Densification de la membrane synoviale Kystes sous-chondraux Absence de pincement de l'interligne
IV	Majoration des lésions du stade III Pincement de l'interligne
V	Pincement majeur de l'interligne Désaxation +/- Dislocation de l'articulation

Figure 2 : Radiographies : Arthropathie hémophilique stade IV

Figure 3 : Radiographies : Arthropathie hémophilique stade V

3.2.4 Traitement

La prise en charge des patients hémophiles, atteints de maladie de Willebrand et autres troubles de la coagulation, s'effectue dans les Centres Régionaux de Traitement de l'Hémophilie (CRTH). Ils assurent d'une part le traitement médical de l'hémophilie (traitement substitutif, éducation thérapeutique) et d'autre part la prise en charge globale de ces patients lors des consultations multidisciplinaires (médecin de l'hémophilie, médecin rééducateur, chirurgien orthopédique). Il existe une vingtaine de centres en France répartie sur l'ensemble du territoire. Le CRTH de Nantes assure le suivi d'environ 350 patients hémophiles.

Différentes options thérapeutiques peuvent être envisagées en fonction du stade de l'arthropathie hémophilique. Quel que soit le stade, la kinésithérapie est essentielle et indispensable à la récupération et la conservation des mobilités articulaires.

- **Le traitement substitutif**

Il consiste en des injections de concentrés de facteurs de la coagulation, le facteur VIII pour l'hémophilie A et le facteur IX pour l'hémophilie B. Les concentrés de facteurs anti-hémophiliques peuvent être issus du sang (facteur plasmatique) ou du génie génétique (facteur recombinant). Ils sont administrés en prophylaxie primaire, prophylaxie secondaire ou à la demande.

En prophylaxie primaire, les injections sont régulières et systématiques. L'objectif est de diminuer l'incidence des hémarthroses et de prévenir l'arthropathie hémophilique. Selon les recommandations de l'HAS 2007, la prophylaxie primaire est indiquée chez les enfants atteints d'hémophilie sévère avant l'âge de 2 ans et avant la survenue de la deuxième hémarthrose.

En prophylaxie secondaire, l'objectif du traitement est également préventif. Les injections peuvent être débutées à tout âge de la vie pour une durée limitée et surtout, le plus souvent, après la survenue d'hémarthroses multiples et/ou l'apparition d'une articulation cible (site articulaire privilégié des hémarthroses dû au « cercle vicieux » propre à l'arthropathie hémophilique et décrit précédemment).

Enfin, les injections peuvent être réalisées à la demande. L'objectif est de traiter les hémarthroses et d'entourer les gestes chirurgicaux. Administré précocement lors de la survenue de l'hémarthrose, le traitement substitutif permet une récupération rapide et complète en quelques heures. En dehors de tout traitement, la régression de l'hémarthrose se fait en 8 à 10 jours et la récupération fonctionnelle en 3 à 4 semaines[16]. Réalisé conjointement à la kinésithérapie, le traitement substitutif prophylactique est primordial pour ralentir le développement de l'arthropathie hémophilique du genou.

- **La synovectomie**

La synovectomie chimique (synoviorthèse) ou chirurgicale permet de traiter l'hypertrophie synoviale. Elle est indiquée en cas de persistance d'une synovite inflammatoire chronique accompagnée d'hémarthroses à répétition ne pouvant être maitrisées par d'autres méthodes thérapeutiques. Elle peut être réalisée de manière itérative mais ces effets s'estompent avec le temps.

La synoviorthèse, injection intra articulaire de corticoïdes ou de radio-isotopes, est à privilégier en première intention par rapport à la synovectomie arthroscopique qui nécessite un apport de facteurs substitutifs supplémentaires pour encadrer le geste chirurgical. L'instauration récente de la prophylaxie primaire a permis la diminution des hémarthroses et donc des synovectomies dans les jeunes générations.

- **La chirurgie correctrice**

Les défauts d'axe du membre inférieur induits par l'arthropathie hémophilique peuvent être corrigés par épiphysiodèse chez les adolescents et ostéotomies correctrices chez les adultes.

- **La chirurgie prothétique**

L'arthroplastie totale de genou est indiquée dans les stades avancés d'arthropathie hémophilique avec incapacité fonctionnelle majeure liée à la douleur et à la raideur. Elle permet une diminution importante des douleurs, une amélioration des mobilités articulaires et une réduction de la fréquence des hémarthroses[2,3,4,5,6].

La mise en place d'une prothèse de genou est le dernier recours thérapeutique chez les patients hémophiles.

3.3 LES COMPLICATIONS DE L'HEMOPHILIE

3.3.1 L'apparition d'un inhibiteur

Le développement d'un inhibiteur (allo-anticorps) dirigé contre les facteurs VIII ou IX est la complication la plus fréquente et la plus grave du traitement substitutif de l'hémophilie. La prévalence des inhibiteurs dans la population hémophile est de 5 à 7%[18]. Elle est plus élevée chez les patients hémophiles sévères. Le risque cumulatif de développer un inhibiteur au cours de sa vie pour un patient hémophile sévère est de l'ordre de 30%[18,19].

La chirurgie des patients hémophiles avec inhibiteurs était auparavant contre-indiquée en raison de l'inefficacité des traitements substitutifs et de l'impossibilité de contrôler l'hémostase[20]. Les progrès hématologiques autorisent à présent les interventions chirurgicales orthopédiques dans des conditions satisfaisantes[21,22]. Deux approches peuvent être proposées afin de contourner l'action de l'inhibiteur : l'induction d'une immunotolérance ou l'utilisation d'un agent *by-pass*. L'immunotolérance est induite par l'utilisation de fortes doses de facteurs substitutifs pendant plusieurs mois. L'objectif est d'éliminer l'inhibiteur et de restaurer l'efficacité des facteurs substitutifs habituels. Cette méthode a un taux de succès important (80%)[22]. Les agents *by-pass* sont représentés par le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) et les facteurs du complexe prothrombine activé (FEIBA : Factor VIII inhibitor By-passing Agent). Leur activité permet de « court-circuiter » l'inhibiteur.

3.3.2 Les infections virales: VIH, VHB, VHC

- **VIH**

Avant le dépistage systématique des produits sanguins pour le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), des milliers de patients hémophiles ont reçu des facteurs substitutifs plasmatiques contaminés par le VIH entre 1979 et 1985[23]. Dans les années 1990, 80 à 90% des patients hémophiles sévères des pays développés étaient séropositifs. Ils représentaient 1% des patients VIH[5].

Au-delà de ce drame, la diminution des défenses immunitaires liée au VIH augmente le risque d'infections opportunistes et bactériennes chez les patients séropositifs avec un taux de lymphocytes T CD4 faibles (CD4 < 200/mm^3)[23]. Cependant, l'infection par le VIH et le taux de CD4 restent des facteurs de risque d'infections controversés chez les patients hémophiles après prothèse totale de genou[24,25,6,23,7,26,27]. L'utilisation actuelle de facteurs de coagulation sécurisés d'origine plasmatique ou recombinante a totalement éliminé ce risque de transmission virale depuis la fin des années 1980.

- **VHB, VHC**

De la même manière, de nombreux patients hémophiles ont été contaminés par les virus de l'hépatite B et C pouvant conduire à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire.

3.3.3 Les pseudotumeurs hémophiliques

Les pseudotumeurs hémophiliques sont des formations kystiques résultant d'accidents hémorragiques itératifs. Leur incidence dans les pays occidentaux est rare chez les patients hémophiles sévères (< 1% des patients). L'hémorragie initiale se situe en sous-périostée ou dans les parties molles adjacentes. La récurrence des hémorragies entraîne une augmentation du volume de la formation kystique et une destruction osseuse locale, pouvant être responsable d'un syndrome de masse ou de fractures pathologiques.

4 MATERIEL ET METHODES

Une étude rétrospective monocentrique de 25 prothèses totales de genou consécutives chez 19 patients hémophiles sévères, opérés entre 1998 et 2014, a été réalisée.

Les critères d'inclusion étaient les patients hémophiles sévères A ou B, avec ou sans antécédents chirurgicaux au niveau du genou, ayant une arthropathie hémophilique, traitée par prothèse totale de genou. Le caractère sévère de l'hémophilie était déterminé sur le taux de facteur VIII pour l'hémophilie A et le taux de facteur IX pour l'hémophilie B. Ce taux était inférieur à 1%. Les radiographies standard du genou en appui monopodal (face, profil, vue axiale à 30° de flexion) permettaient d'affirmer le diagnostic et d'évaluer l'arthropathie hémophilique selon la classification d'Arnold-Hilgartner[17]. Dans les années précédant la mise en place de la PTG, tous les patients ont bénéficié de synoviorthèses du genou, 4 patients de synovectomies chirurgicales et 2 patients d'ostéotomies correctrices. Les critères d'exclusion étaient les arthropathies non hémophiliques et les reprises de prothèse totale de genou. Un recul minimum de 18 mois était nécessaire.

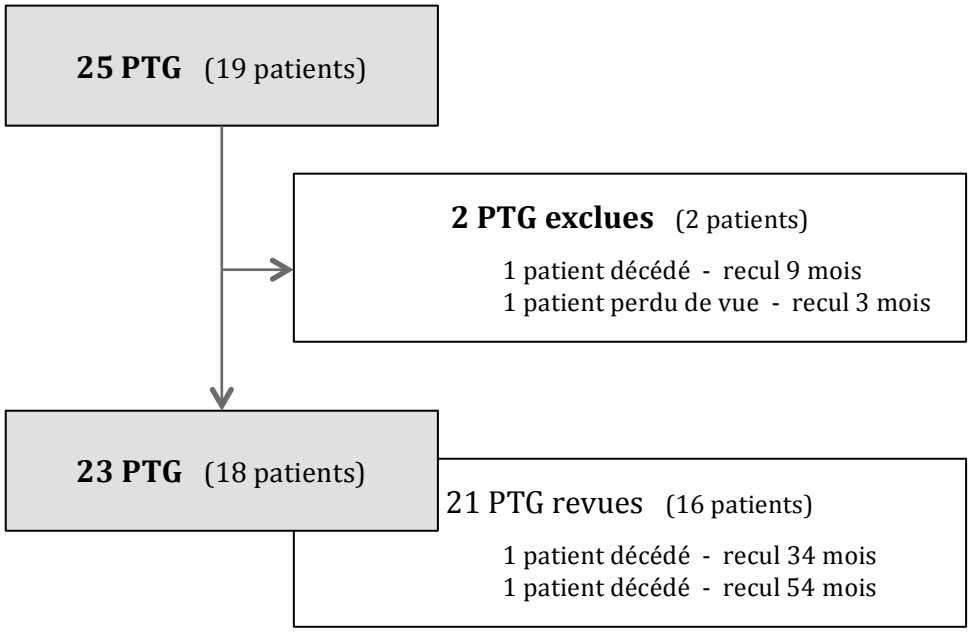
L'indication chirurgicale était retenue devant le retentissement fonctionnel majeur lié à la présence de douleurs sévères et constantes et à la diminution importante des amplitudes articulaires. Tous les patients étaient en échec et au-delà des possibilités thérapeutiques du traitement médical conservateur (antalgique, kinésithérapie, traitement substitutif hématologique pour diminuer les hémarthroses).

4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION

Vingt-trois prothèses totales de genou chez 18 patients hémophiles sévères ont été incluses (Figure 4). Dans 5 cas, il s'agissait de PTG bilatérales réalisées en deux temps chirurgicaux au cours d'hospitalisations différentes.

Deux PTG (2 patients) ont été exclues en raison de l'absence de recul minimum nécessaire: un patient décédé 9 mois après l'intervention suite à une complication du VIH et un patient perdu de vue 3 mois après l'intervention. Tous les patients inclus ont été revus sauf deux décédés (2 PTG) pendant la période de l'étude. Leur recul suffisant de 34 et 54 mois a permis leur inclusion dans l'analyse. Pour ces deux patients, aucune donnée n'était manquante en dehors du score subjectif pré et post-opératoire de WOMAC.

Figure 4 : Diagramme de flux - *Flow chart*



4.1.1 Protocole hématologique

La cohorte des patients hémophiles des Pays de Loire est habituellement et régulièrement suivie par le Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH) de Nantes. Les médecins du CRTH assuraient le suivi hématologique des patients pendant la période péri-opératoire. Le protocole des traitements substitutifs était établi avant l'intervention en fonction du bilan biologique et du poids du patient. Un bilan sanguin complet était réalisé : numération formule sanguine, bilan de coagulation, taux de facteur VII, taux de facteur IX, recherche d'un inhibiteur, titre de l'inhibiteur. Les sérologies virales hépatites (VHB, VHC) et VIH étaient recherchées ainsi que le taux de CD4.

Les facteurs anti-hémophiliques substitutifs (facteurs VIII et IX) étaient d'origine plasmatique ou recombinante. Les facteurs étaient administrés par injections discontinues par voie veineuse centrale dans 20 cas (cathéter jugulaire, cathéter sub-clavier, PICC Line) ou voie veineuse périphérique dans 3 cas (Midline). Seuls deux patients ont bénéficié d'injections continues selon le protocole habituellement réalisé entre 1996 et 2001. La posologie et la fréquence des injections de facteurs anti-hémophiliques étaient adaptées quotidiennement en fonction des dosages plasmatiques des facteurs VIII et IX exprimés en pourcentage de la normale. Le protocole et les objectifs du traitement substitutif sont décrits en Annexe 1. Le taux de facteurs anti-hémophiliques moyen était au moment de l'intervention de 99,1 $\pm$23% ; à J7 post-opératoire de 99 $\pm$25% ; à J14 post-opératoire de 66,1 $\pm$17% et à J21 post-opératoire de 52,4 $\pm$16%. Ces taux respectaient les objectifs définis dans le protocole hématologique.

Pour les patients hémophiles avec inhibiteur, l'utilisation d'un facteur anti-hémophilique n'était pas possible. En effet, l'apparition d'un inhibiteur (allo-anticorps) dirigé contre les facteurs VIII ou IX à la suite d'injection de concentrés plasmatiques de ces facteurs de coagulation rend inefficace les traitements substitutifs classiques. Un agent *by-pass*, le facteur VII activé recombinant (rFVIIa), était alors utilisé pour contrôler l'hémostase. Il était administré par injections discontinues par voie veineuse centrale ou périphérique.

Selon le protocole mis en place jusqu'en 2007, les patients opérés bénéficiaient d'une anticoagulation préventive. Les patients opérés avant 2007 (8 PTG) ont reçu une héparine de bas poids moléculaire (Lovenox® 0,4mL). Les patients opérés après 2007 (15 PTG) n'ont pas reçu d'héparine de bas poids moléculaire[28].
Le port de bas de contention de classe II était recommandé pendant 6 semaines.

4.1.2 Technique chirurgicale

L'intervention chirurgicale était réalisée sous anesthésie générale par un opérateur expérimenté et référent en chirurgie hémophilique. Une anesthésie locorégionale a été associée dans 5 cas. Une antibioprophylaxie était systématique. Un garrot pneumatique était positionné à la racine du membre inférieur.

La voie d'abord était celle habituellement réalisée dans le service, une voie d'abord para-patellaire médiale trans quadricipitale. Une voie d'abord para-patellaire latérale type Keblish était réalisée si le valgus était supérieur à 5° et irréductible. Une ostéotomie de la tubérosité tibiale antérieure (TTA) était réalisée en fonction des amplitudes articulaires afin de faciliter l'exposition. Une synovectomie la plus complète possible était effectuée. Les gestes de libération des parties molles et les recoupes osseuses fémorales distales et tibiales proximales étaient effectués à la demande afin de restaurer au maximum les mobilités articulaires et de réaliser l'équilibrage ligamentaire. Les gestes de libération capsulo-ligamentaires étaient réalisés progressivement et successivement.

- Gestes médiaux :

1. Libération du retinaculum patellaire médial
2. Résection des ostéophytes marginaux de l'extrémité proximale médiale du tibia
3. Libération du faisceau profond du ligament collatéral médial
4. Libération de la capsule postérieure à son insertion fémorale
5. Libération du semi-membraneux à son insertion tibiale.

- Gestes latéraux :

1. Libération du retinaculum patellaire latéral
2. Résection des ostéophytes marginaux de l'extrémité proximale latérale du tibia
3. Libération de la bandelette de Maissiat
4. Libération de la capsule postérieure à son insertion fémorale.

Une prothèse totale de genou cimentée postéro-stabilisée (Figure 5) ou semi-contrainte (Figure 6) était mise en place selon la destruction articulaire et la déformation osseuse. Aucune prothèse charnière n'a été utilisée. Le resurfaçage de la rotule était réalisé si l'épaisseur rotulienne et la qualité osseuse le permettaient, l'épaisseur de la rotule devant être supérieur à 15 mm pour permettre son resurfaçage. Deux drains de Redon articulaires et un drain sous cutané étaient mis en place pour une durée de 3 à 5 jours.

Figure 5 : Radiographies : Prothèse totale de genou postéro-stabilisée

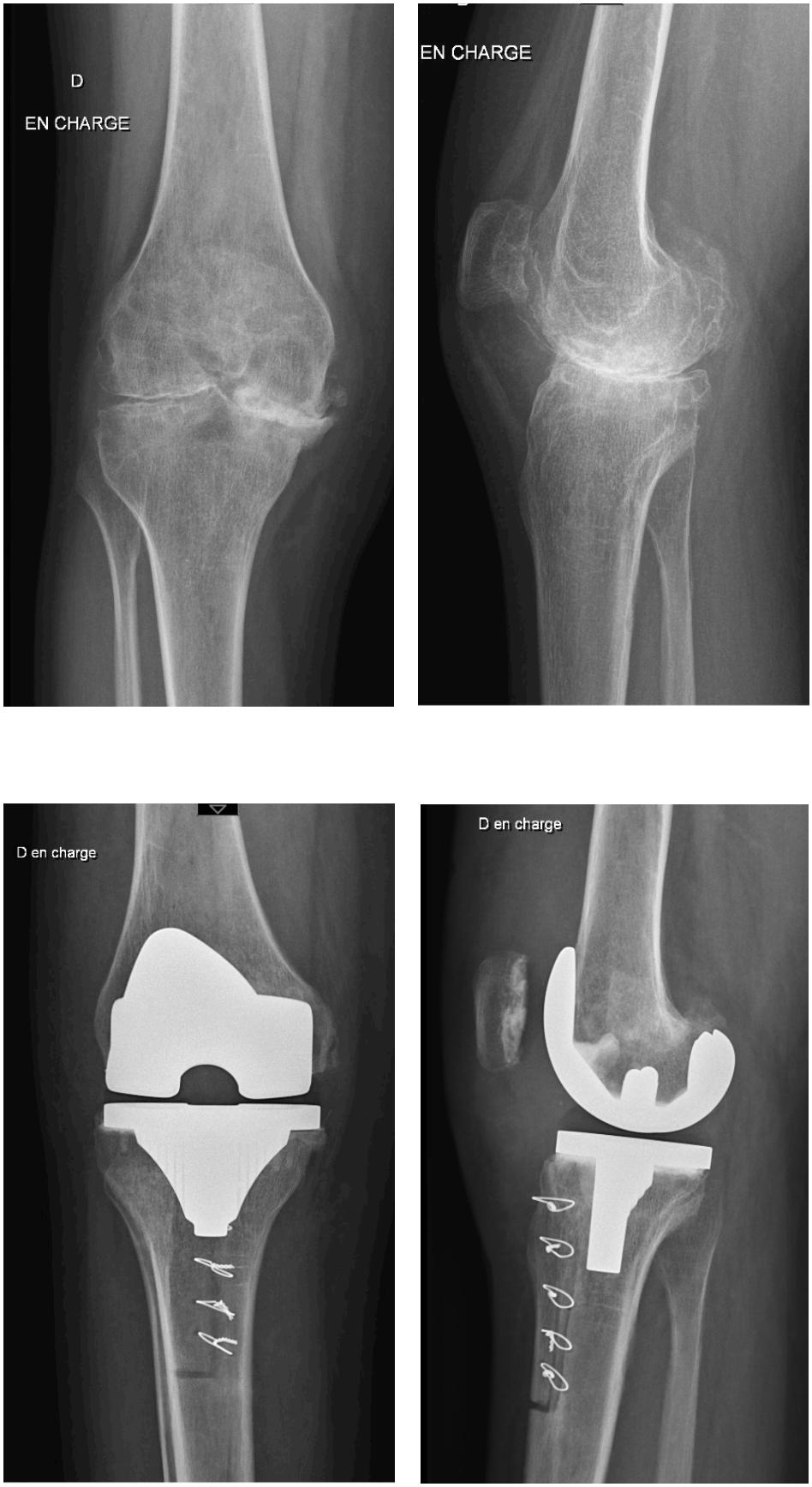


Figure 6 : Radiographies : Prothèse totale de genou semi-contrainte

4.1.3 Protocole de rééducation

Les consignes post-opératoires étaient identiques pour tous les patients. L'appui complet était autorisé sous couvert de cannes béquilles pendant 1 mois. Une attelle d'extension était mise en place jusqu'au verrouillage quadricipital. La rééducation était débutée immédiatement et quotidiennement. Les objectifs principaux étaient la récupération des mobilités articulaires, la réactivation et le renforcement du quadriceps. Au décours de l'hospitalisation, tous les patients étaient pris en charge en centre de rééducation afin de bénéficier d'une prise en charge optimale et intensive.

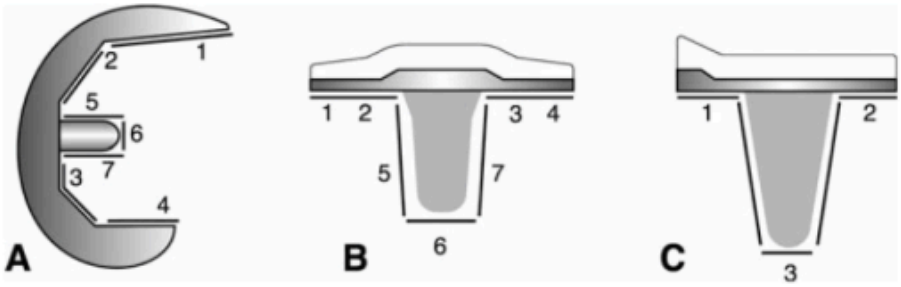
4.2 MÉTHODE D'ÉVALUATION

Les scores objectifs *Knee Society score*[29] (KSS) et *Hospital for Special Surgery*[30] (HSS) (Annexes 2 et 3) ont été utilisés pour évaluer la douleur, les mobilités articulaires et la fonction objective en pré et post-opératoire au dernier recul. Le score subjectif *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*[31] (WOMAC) (Annexe 4) a été utilisé pour évaluer le résultat fonctionnel subjectif en pré et post-opératoire au dernier recul. Pour le score KSS, étaient considérés comme excellents les scores de 80 à 100 points, bons de 70 à 79 points, faibles de 60 à 69 points, mauvais inférieurs à 60 points. Pour le score HSS, étaient considérés comme excellents les scores de 85 à 100 points, bons de 70 à 84 points, faibles de 60 à 69 points, mauvais inférieurs à 60 points.

Les mobilités articulaires ont été mesurées en pré-opératoire, en per-opératoire à la fin de l'intervention, à la sortie de l'hospitalisation, à la sortie de rééducation, à 1 an et au dernier recul.

Les radiographies pré-opératoires de face et de profil en appui monopodal et la vue axiale à 30° de flexion permettaient d'affirmer le diagnostic et d'évaluer l'arthrose selon la classification d'Arnold-Hilgartner[17] (Tableau 2). Les radiographies post-opératoires au dernier recul recherchaient la présence d'un liseré péri-prothétique, d'un déplacement des implants et d'une fracture du ciment péri-prothétique faisant suspecter un descellement prothétique. L'épaisseur et la topographie du liseré clair péri-prothétique étaient évaluées selon la classification d'Ewald[32] (Figure 7). Etait considéré comme pathologique un liseré supérieur à 2mm quelle que soit sa localisation, un liseré étendu à toute la surface du plateau tibial, un liseré situé en zone 5-6-7 fémoral ou tibial et un liseré évolutif.

Figure 7 : Classification radiologique d'Ewald[32] :



Topographie du liseré péri-prothétique

A : Implant fémoral de profil
B : Implant tibial de face
C : Implant tibial de profil

Le pangonogramme pré et post-opératoire en appui bipodal permettait de mesurer l'axe du membre inférieur dans le plan frontal selon l'angle HKA.

Toutes les complications chirurgicales et hématologiques étaient consignées. Les pertes sanguines ont été évaluées par la formule de Mercuriali[33] (Annexe 5), le nombre de concentrés de globules rouges transfusés (CGR), et le volume du drainage à 48 heures. Une analyse de survie des implants prothétiques a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier. L'échec de survie était défini par l'infection de la PTG et le retrait de la PTG quelle que soit la cause.

Le coût financier des prothèses totales de genou chez les patients hémophiles a été évalué en additionnant le coût de l'implant prothétique, le coût des facteurs de coagulation reçu lors de l'hospitalisation et le coût de l'hospitalisation en chirurgie orthopédique et en centre de rééducation (Annexe 6).

4.3 ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R (R 2015, version 3.1.3).
Les tests de *Mann Whitney* et des *Rangs signés de Wilcoxon* ont été utilisés pour rechercher une différence entre deux variables quantitatives indépendantes et appariées. Le test de *Spearman* a été utilisé pour rechercher une corrélation entre deux variables. Le seuil de significativité était de 5% (p <0,05).

5 RESULTATS

5.1 RÉSULTATS CLINIQUES

Vingt-trois prothèses totales de genou chez 18 patients hémophiles sévères ont été incluses. Le recul moyen était de 83,7 ±50 mois (6,9 ans) allant de 18 à 201 mois. L'âge moyen lors de l'intervention était de 44,5 ±7 ans, allant de 25 à 57 ans. Tous les patients étaient des hommes hémophiles sévères, 17 atteints d'hémophilie A et 1 atteint d'hémophilie B. Un patient (2 PTG) était porteur d'un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII. Au sein de cette population, 22% étaient infectés par le VHB (4 patients), 88% par le VHC (16 patients) et 50% par le VIH (9 patients). Le taux de CD4 moyen au moment de l'intervention était de 355,8/mm^3. Aucun patient n'avait un taux de CD4 inférieur à 200/mm^3.

Parmi les 23 PTG incluses, 18 étaient des prothèses postéro-stabilisées et 5 des prothèses semi-contraintes. Une voie d'abord para-patellaire latérale type Keblish a été réalisée dans 3 cas. Une ostéotomie de la TTA a été réalisée dans 9 cas : 3 voies d'abord para-patellaire latérales type Keblish et 6 voies d'abord para-patellaire médiales. Un resurfaçage de la rotule a été effectué dans 52% des cas (12 PTG).

La durée moyenne d'hospitalisation était de 14,1 ±5 jours en chirurgie orthopédique et de 33,7 ±18 jours en centre de rééducation. Le délai moyen de retour à domicile à compter de l'intervention était de 47,2 ±19 jours.

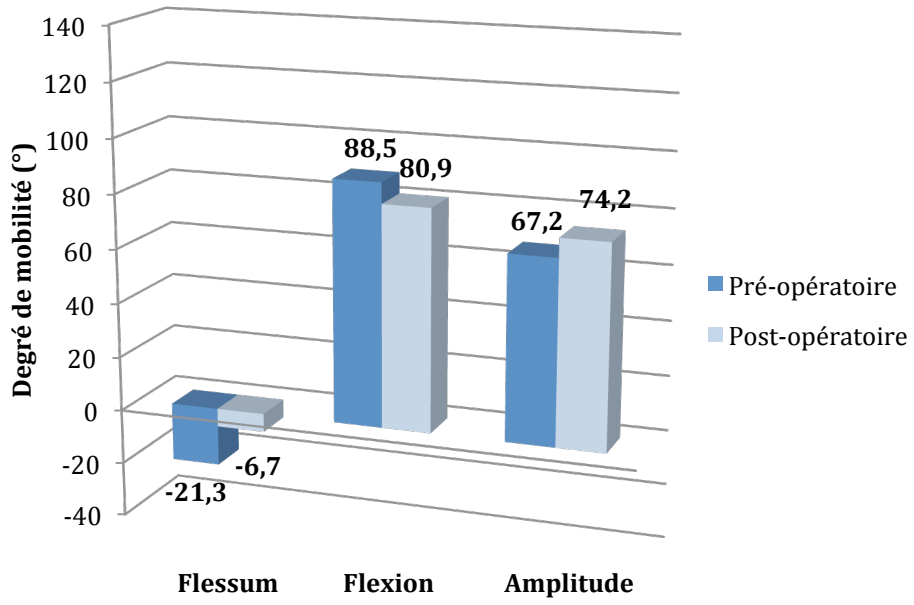
5.1.1 Douleurs

Les douleurs étaient cotées de 0 (douleurs sévères) à 50 (aucune douleur) selon l'item douleur du score KSS genou. L'item douleur était de 5,2 $\pm$8 en pré-opératoire et de 49,1 $\pm$3 en post-opératoire. Cette différence était significative (p<0,001).

5.1.2 Mobilités articulaires

Le flessum moyen était de 21,3 $\pm$11° en pré-opératoire et de 6,7 $\pm$10° en post-opératoire au dernier recul. Le gain moyen de flessum était de 14,6°. Cette différence était significative (p<0,001). La flexion moyenne était de 88,5 $\pm$29° en pré-opératoire et de 80,9 $\pm$34° en post-opératoire au dernier recul. La perte moyenne de flexion était de 7,6°. Cette différence n'était pas significative (p=0,12). L'amplitude articulaire moyenne était de 67,2 $\pm$30° en pré-opératoire et de 74,2 $\pm$36° en post-opératoire au dernier recul. Le gain moyen d'amplitude articulaire était de 7°. Cette différence n'était pas significative (p=0,21) (Figure 8).

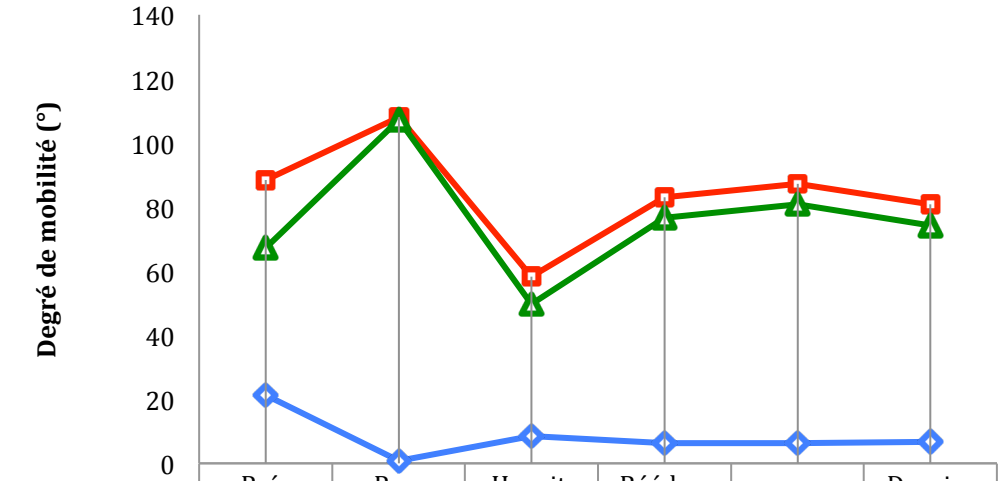
Figure 8 : Différences entre les mobilités pré et post-opératoires au dernier recul



L'évolution des mobilités articulaires en pré-opératoire, per-opératoire, à la sortie d'hospitalisation, à la sortie de rééducation, à 1 an et au dernier recul est rapportée dans la Figure 9.

Il n'y avait pas de différence significative entre les mobilités à la sortie de la rééducation, à 1 an et au dernier recul pour le flessum, la flexion et l'amplitude (p>0,05). Les différences entre le flessum pré-opératoire et le flessum à la sortie de rééducation, à 1 an et au dernier recul étaient significatives (p<0,001). Les différences entre la flexion pré-opératoire et la flexion à la sortie de rééducation, à 1 an et au dernier recul n'étaient pas significatives (p>0,05). Les différences entre l'amplitude pré-opératoire et l'amplitude à la sortie de rééducation et au dernier recul n'étaient pas significatives (p>0,05). Seule la différence entre l'amplitude pré-opératoire et l'amplitude à 1 an était significative (p=0,003).

Figure 9 : Evolution des mobilités articulaires en fonction du recul



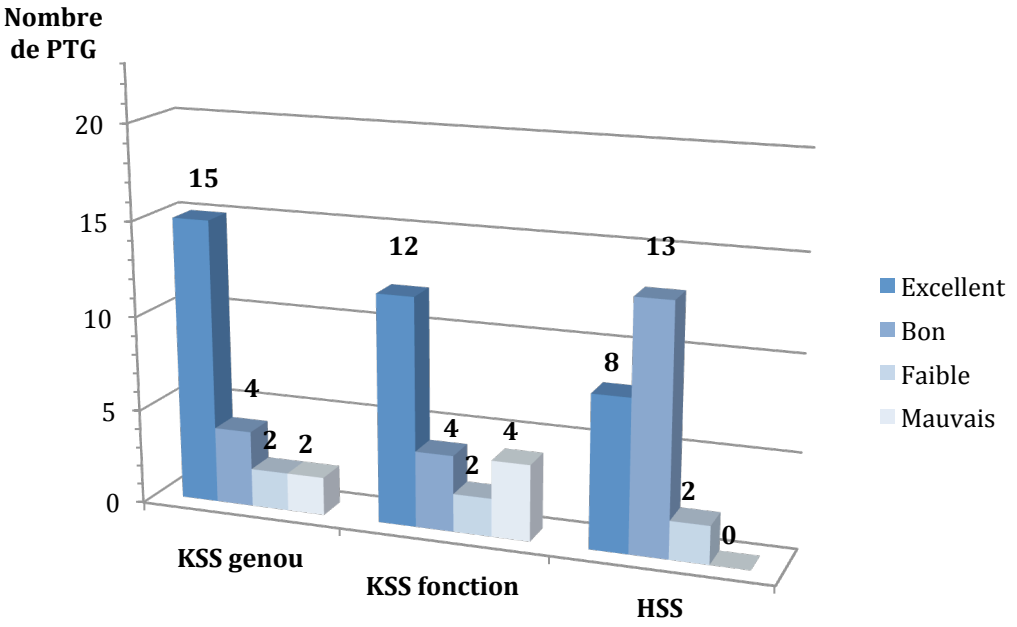
	Pré-opératoire	Per-opératoire	Hospit. +/- J15	Rééduc. +/- J45	1 an	Dernier recul
Flessum	21,3	0,8	8,6	6,3	6,4	6,7
Flexion	88,5	108,1	58,3	83	87,3	80,9
Amplitude	67,2	107,3	49,7	76,7	80,9	74,2

Il n'existait pas de corrélation significative entre le flessum pré-opératoire et le flessum au dernier recul (r_s=0,31 p=0,14). Il existait une forte corrélation entre la flexion pré-opératoire et au dernier recul (r_s=0,82 p<0,001). Cette corrélation était significative. Il existait une forte corrélation entre l'amplitude pré-opératoire et au dernier recul (r_s=0,73 p<0,001). Cette corrélation était significative.

5.1.3 Scores fonctionnels

Les scores post-opératoires objectifs étaient bons et excellents pour le score HSS dans 91,3%, pour le score KSS genou dans 82,6% et pour le score KSS fonction dans 69,5%. (Figure 10).

Figure 10 : Résultats des scores post-opératoires objectifs



Les scores KSS moyens genou et fonction étaient respectivement de 19,7 ±16 et 36,7 ±21 en pré-opératoire et de 81,9 ±15 et 77 ±17 en post-opératoire au dernier recul. Le score HSS moyen était de 41,7 ±12 en pré-opératoire et de 81,4 ±9 en post-opératoire au dernier recul. Le score de WOMAC moyen était de 61,1 ±13 en pré-opératoire et de 18,1 ±13 en post-opératoire en dernier recul. Les différences entre les scores pré et post-opératoires étaient significatives (p<0,001).

Les scores fonctionnels post-opératoires objectifs et subjectifs n'étaient pas corrélés au flessum pré-opératoire. Les scores post-opératoires objectifs KSS et HSS étaient corrélés à la flexion et à l'amplitude pré-opératoires de manière significative ($p<0,05$). Le score post-opératoire subjectif de WOMAC était corrélé à la flexion et à l'amplitude pré-opératoires avec une tendance à la significativité ($p=0,06$) (Figure 7). Les scores fonctionnels post-opératoires n'étaient pas corrélés aux scores pré-opératoires sauf pour le score KSS fonction ($r_s=0,41$ $p=0,05$) (Tableau 3).

Tableau 3 : Corrélation entre les scores fonctionnels post-opératoires au dernier recul et les mobilités et les scores fonctionnels pré-opératoires

	KSS genou post-opératoire		**KSS fonction post-opératoire**		**HSS post-opératoire**		**WOMAC post-opératoire**	
	Coefficient Corrélation	*p*	Coefficient Corrélation	*p*	Coefficient Corrélation	*p*	Coefficient Corrélation	*p*
Flessum pré-opératoire	-0,14	*NS*†	-0,30	*NS*	-0,17	*NS*	0,06	*NS*
Flexion pré-opératoire	**0,51**	***0,01***	**0,52**	***0,009***	**0,62**	***0,001***	**-0,41**	***0,06***
Amplitude pré-opératoire	**0,52**	***0,01***	**0,60**	***0,002***	**0,63**	***0,001***	**-0,41**	***0,06***
KSS genou pré-opératoire	0,21	*NS*	**0,53**	***0,009***	0,37	*NS*	-0,29	*NS*
KSS fonction pré-opératoire	0,16	*NS*	**0,41**	***0,05***	0,17	*NS*	-0,04	*NS*
HSS pré-opératoire	0,20	*NS*	**0,58**	***0,003***	0,31	*NS*	-0,35	*NS*
WOMAC pré-opératoire	0,03	*NS*	-0,25	*NS*	-0,07	*NS*	0,20	*NS*

† NS = Non significatif

5.1.4 Valeurs dichotomiques

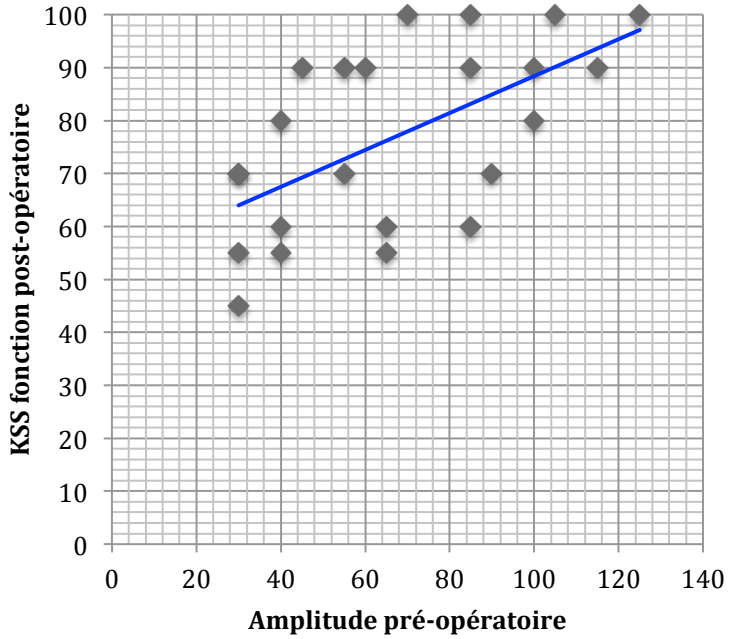
Selon l'algorithme de recherche dichotomique, 70° était la valeur d'amplitude articulaire pré-opératoire dichotomique influençant le résultat fonctionnel post-opératoire selon le score KSS fonction. Le score KSS fonction des PTG ayant une amplitude pré-opératoire supérieure ou égale à 70° était significativement différent de celles ayant une amplitude pré-opératoire inférieure à 70° (p=0,006) (Tableau 4).
Les différences entre les scores post-opératoires objectifs KSS et HSS des PTG ayant une amplitude pré-opératoire supérieure ou égale à 70° et celles inférieures à 70° étaient significatives. Il n'y avait pas de différence entre les scores post-opératoires subjectifs de WOMAC pour ces deux groupes.

Tableau 4 : Comparaison des résultats des PTG avec une amplitude pré-opératoire supérieure ou inférieure à 70°.

	Amplitude pré-opératoire ≥ 70° **N=10**	**Amplitude pré-opératoire < 70°** **N=13**	*p*
Amplitude pré-opératoire	96°	45°	<0,001
Amplitude au dernier recul	102,2°	52,7°	0,001
KSS genou post-opératoire	86,4	75	0,018
KSS fonction post-opératoire	**88** ***score excellent***	**68,5** ***score faible***	**0,006**
HSS post-opératoire	87,9	76,4	0,001
WOMAC post-opératoire	13,4	22,4	*NS*

† NS = Non significatif

Figure 11 : Corrélation entre le score KSS fonction post-opératoire et l'amplitude pré-opératoire (r_s=0,6 p=0,002)



Selon l'algorithme de recherche dichotomique, 20° était la valeur de flessum pré-opératoire dichotomique influençant le résultat fonctionnel post-opératoire selon le score KSS fonction. Le score KSS fonction des PTG ayant un flessum pré-opératoire supérieur ou égal à 20° était significativement différent de celles ayant un flessum pré-opératoire inférieur à 20° (p=0,048) (Tableau 5).

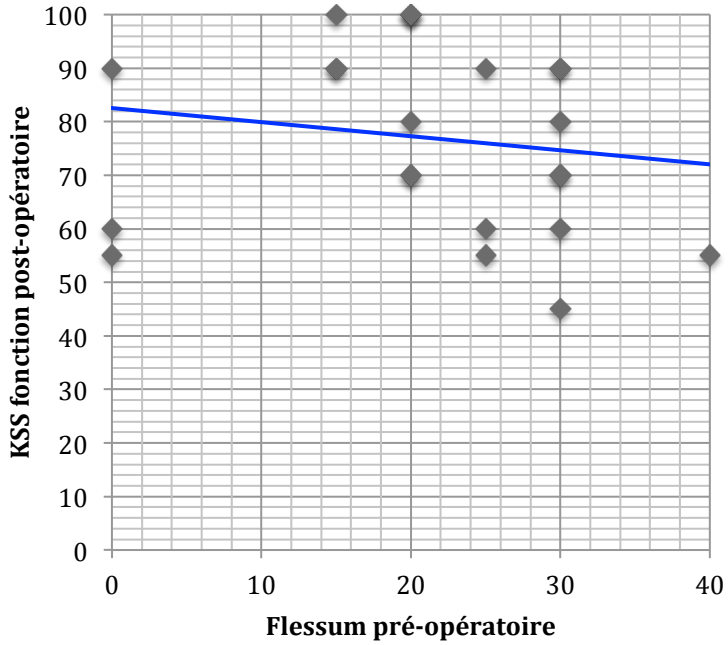
Il n'y avait pas de différence entre les scores post-opératoires objectifs KSS genou et HSS et les scores post-opératoires subjectifs de WOMAC pour ces deux groupes.

Tableau 5 : Comparaison des résultats des PTG avec un flessum pré-opératoire supérieur ou inférieur à 20°.

	Flessum pré-opératoire ≥ 20° **N=11**	**Flessum pré-opératoire < 20°** **N=12**	*p*
Flessum pré-opératoire	29,5°	13,8°	<0,001
Flessum au dernier recul	10,5°	3,2°	*NS*
KSS genou post-opératoire	78,2	81,6	*NS*
KSS fonction post-opératoire	**69,5** ***score faible***	**83,8** ***score excellent***	**0,048**
HSS post-opératoire	78	84,5	*NS*
WOMAC post-opératoire	19,3	17,2	*NS*

† NS = Non significatif

Figure 12 : Corrélation entre le score KSS fonction post-opératoire et le flessum pré-opératoire (r_s=-0,3 p>0,05)



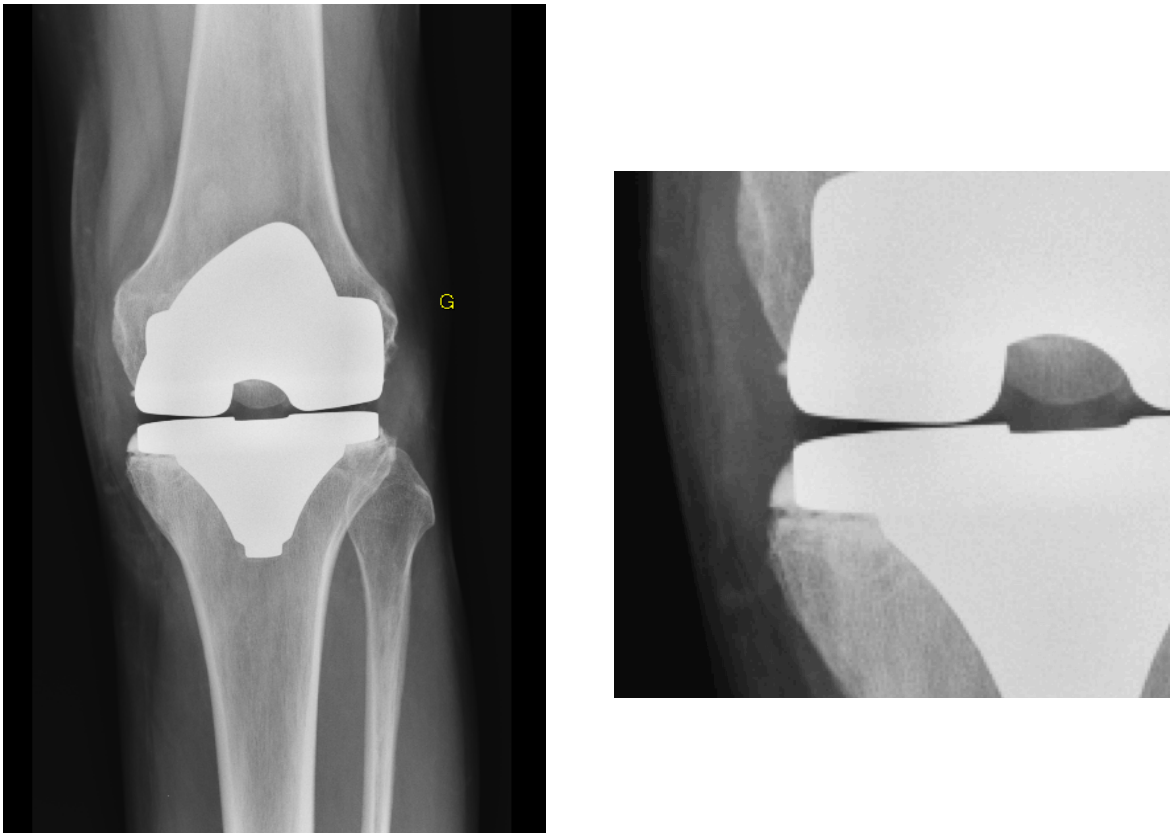
5.2 RÉSULTATS RADIOLOGIQUES

Les radiographies pré-opératoires montraient une arthropathie hémophilique stade IV dans 10 cas et stade V dans 13 cas selon la classification d'Arnold-Hilgartner[17].

L'HKA moyen pré-opératoire était de 179,4 ±7° allant de 166° à 196°. Dans 8 cas (34,8%), la déviation axiale pré-opératoire était de plus de 4°. L'HKA moyen post-opératoire était de 178,4 ±2,8° allant de 173° à 185°. Dans 4 cas (17,4%), la déviation axiale post-opératoire était de plus de 4°. La différence entre l'HKA pré et post-opératoire n'était pas significative (p=0,32).

Les radiographies post-opératoires au dernier recul retrouvaient un liseré péri-prothétique dans 10 cas (43%). Le liseré radiologique était situé sous le plateau tibial interne (zone 1 de face) dans 6 cas (60%) (Figure 13), sous le plateau tibial externe (zone 4 de face) dans 2 cas (20%), et sous la partie postérieure du plateau tibial (zone 2 de profil) dans 2 cas (20%). Il n'était jamais considéré comme pathologique. La présence d'un liseré péri-prothétique n'était pas corrélée aux mobilités articulaires et aux scores fonctionnels post-opératoires. Aucune fracture du ciment péri-prothétique et aucun déplacement des implants prothétiques n'ont été constatés.

Figure 13 : Liseré péri-prothétique sous le plateau tibial interne (zone 1 de face)



5.3 COMPLICATIONS

5.3.1 Complications chirurgicales

Le taux global de complications chirurgicales était de 30,4% (7 PTG sur 23). Les complications rapportées étaient 4 mobilisations sous anesthésie générale (17,4%) pour raideur articulaire, 3 hémarthroses nécessitant une évacuation chirurgicale (13%) et 3 infections de prothèse (13%). Aucune nécrose cutanée, atteinte du nerf fibulaire commun ni maladie veineuse thromboembolique n'a été relevée. Aucun changement de prothèse quelle que soit l'étiologie n'a été réalisé.

L'indication de la mobilisation sous anesthésie générale était la raideur en flexion. Le déficit de flexion était survenu de manière isolée dans 3 cas et au décours d'une reprise chirurgicale pour évacuation d'hémarthrose dans 1 cas. La flexion moyenne était de 62,5 $\pm$10° avant mobilisation et de 122,5 $\pm$13° après mobilisation. Au dernier recul, la flexion moyenne de ces patients était de 105 $\pm$33°. Le délai moyen de mobilisation sous anesthésie générale était de 43,8 $\pm$15 jours.

L'indication d'évacuation de l'hémarthrose était la présence d'une volumineuse hémarthrose hyperalgique. Le délai moyen de reprise chirurgicale pour hémarthrose était de 7 $\pm$2,6 jours. Dans 2 cas sur 3, l'évacuation chirurgicale a été réitérée à J11 et J22 dont 1 cas où l'analyse bactériologique du liquide à titre systématique a mis en évidence une infection.

Trois infections de prothèse (13%) sont survenues pendant la période d'évaluation : 2 infections précoces et 1 infection tardive.

Dans le premier cas, il s'agissait d'une infection précoce à *Staphylococcus Epidermidis* survenue à 25 jours post-opératoires chez un patient ayant eu une évacuation chirurgicale d'hémarthrose à deux reprises. Ce patient infecté par le VIH avait un taux de CD4 de 210/mm^3 au moment de l'intervention. Ce taux de CD4 était le plus bas de tous les patients séropositifs pour le VIH. Ce patient était le seul ayant un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII. L'infection a été traitée chirurgicalement par lavage et changement de l'insert tibial associé à une antibiothérapie pour une durée de 3 mois.

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une infection précoce à *Staphylococus Aureus* survenue à 115 jours post-opératoires chez un patient séronégatif pour le VIH. L'infection a été traitée chirurgicalement par lavage associé à une antibiothérapie pour une durée de 3 mois.

Dans le troisième cas, il s'agissait d'une infection tardive hématogène survenue à plus de 14 ans de la mise en place de la prothèse chez un patient séronégatif pour le VIH. Le patient présentait une septicémie à *Staphylococcus Epidermidis* associée à une endocardite, une pneumopathie et une spondylodiscite. Initialement, il présentait un genou inflammatoire faisant suspecter une infection de la prothèse. Le patient a été traité par une antibiothérapie prolongée. Lors de la dernière consultation, il présentait un écoulement chronique en regard de la cicatrice sans descellement radiologique. Un changement de prothèse totale de genou lui a été proposé. Compte tenu de l'absence de douleur et d'une fonction qui le satisfait, le patient a refusé l'intervention.

Au dernier recul, aucun changement de prothèse pour infection n'a été réalisé.

5.3.2 Complications hématologiques

Les pertes sanguines moyennes évaluées selon la formule de Mercuriali[33] étaient de 1 041 ±459mL. Une transfusion de CGR a été nécessaire dans 74% des cas. Le nombre moyen de CGR transfusés au cours de l'hospitalisation était de 2,4 ±2,1. Le volume moyen du drainage à 48h était de 1 284 ±639mL.

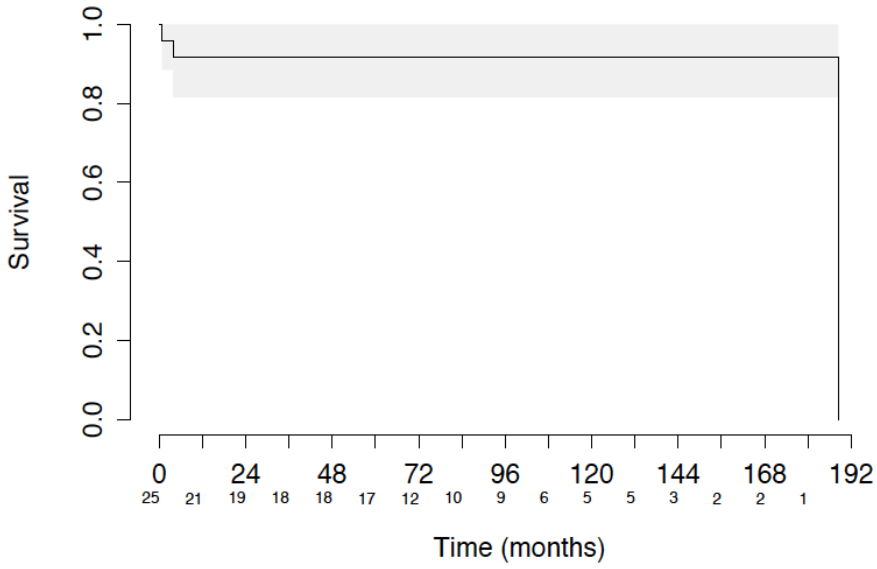
Une thrombose veineuse sur cathéter veineux central a été rapportée. Il s'agissait d'une thrombose sur cathéter sub-clavier survenue à J6 post-opératoire. La thrombose veineuse a été traitée par le retrait du cathéter veineux central et une anticoagulation curative pour une durée de 4 semaines. Les facteurs anti-hémophiliques ont été administrés par voie veineuse périphérique pendant le reste de l'hospitalisation.

Aucun inhibiteur n'est apparu au décours de l'intervention chirurgicale suite aux injections itératives de facteurs anti-hémophiliques.

5.4 SURVIE DES IMPLANTS PROTHÉTIQUES

Le taux de survie à 5 et 10 ans des PTG chez les patients hémophilies était de 91,8% (95% CI=81,6-100%), en considérant comme échec l'infection ou le retrait de l'implant quelle que soit la cause (Figure 14).

Figure 14 : Courbe de survie de Kaplan-Meier



5.5 COÛT FINANCIER

Le coût total des PTG chez les hémophiles sans inhibiteur (21 PTG) allait de 47 093 à 119 756 euros, avec un coût moyen de 87 414 euros. Le coût total des PTG chez les hémophiles avec inhibiteur (2 PTG) allait de 392 051 à 554 083 euros, avec un coût moyen de 472 938 euros. Les résultats obtenus étaient très hétérogènes (Tableau 6).

Le coût moyen de l'implant prothétique était de 2 011 ±155 euros. Le coût moyen des facteurs de coagulation administrés chez les hémophiles A sans inhibiteur était de 53 954 ±15 191 euros, allant de 26 877 à 77 542 euros. Pour le patient hémophile B sans inhibiteur, le coût était de 97 920 euros. Le coût des facteurs de coagulation représentait 66% du coût total des PTG chez les hémophiles sans inhibiteur. Le coût moyen de l'hospitalisation en chirurgie orthopédique était de 13 667 ±4 348 euros, allant de 6 791 à 21 344 euros. Le coût moyen de l'hospitalisation en centre de rééducation était de 15 449 ±8 056 euros, allant de 3 668 à 31 177 euros.

Tableau 6 : Répartition du coût des PTG chez les hémophiles avec et sans inhibiteur

	Hémophiles sans inhibiteur Coût moyen (euros)	**Hémophiles avec inhibiteur** Coût moyen (euros)
Implant prothétique	2 011	2 011
Facteurs de coagulation	56 152	443 228
Hospitalisation Chirurgie orthopédique	13 444	16 008
Hospitalisation Centre de rééducation	15 807	11 691
Coût total	**87 414**	**472 938**

6 DISCUSSION

Notre étude fait suite à la première étude nantaise sur les prothèses totales de genou pour arthropathies hémophiliques menée entre 1984 et 1997 par Cappelli[34]. Cette étude menée sur 12 PTG au recul de 5,2 ans avait montré des résultats modestes avec un score KSS post-opératoire bon et excellent dans 66% des cas pour le genou et 33% des cas pour la fonction. L'indolence était obtenue dans 58% des cas et le gain de mobilités articulaires était de 11° pour le flessum et 23° pour l'amplitude.

Le résultat principal de notre étude était que les scores fonctionnels objectifs post-opératoires après implantation d'une PTG chez les patients hémophiles sévères étaient influencés par les mobilités pré-opératoires. Une amplitude articulaire pré-opératoire inférieure à 70° et un flessum pré-opératoire supérieur à 20° sont apparus comme valeurs prédisposantes à de moins bons résultats fonctionnels.

Dans une étude récente, Strauss[35] a comparé les résultats de 23 PTG avec amplitudes pré-opératoires inférieures à 50° à 27 PTG avec amplitudes pré-opératoires supérieures à 50° chez des hémophiles. La valeur de 50° est celle définissant la « raideur » du genou chez les patients non hémophiles[36,37]. Strauss[35] a montré une amélioration significative de l'amplitude articulaire chez ces patients « raides » avec une amplitude post-opératoire moyenne était de 73°. Ces résultats sont inférieurs aux résultats des PTG avec amplitudes pré-opératoires supérieures à 50°. Dans notre étude, nous avons retrouvé une valeur dichotomique de 70° d'amplitude pré-opératoire. L'amplitude articulaire est passée de 45° à 52,7° pour le groupe avec une amplitude pré-

opératoire inférieure à 70° (n=13) et de 96° à 102° pour le groupe avec une amplitude supérieure à 70° (n=10). La différence entre l'amplitude pré et post-opératoire n'était pas significative au sein de chaque groupe mais significative entre les deux groupes. Les scores fonctionnels post-opératoires KSS et HSS étaient significativement différents entre les deux groupes. Nous pensons que la valeur d'amplitude pré-opératoire de 70° est une valeur cliniquement pertinente pour la fonction du genou. En effet, Laubenthal[38] et Lobet[39] ont étudié les mobilités articulaires nécessaires aux activités de la vie quotidienne. Une flexion du genou de 65° à 70° est nécessaire pour la phase d'oscillation de la marche normale, 80° pour la montée des escaliers, 90° pour la descente des escaliers et 105° pour se relever d'une chaise basse.

Dans une étude récente[10] menée sur 21 PTG, le flessum pré-opératoire a été retrouvé comme facteur prédictif du flessum post-opératoire après PTG chez les patients hémophiles. Atilla[10] a montré qu'un flessum pré-opératoire supérieur à 27,5° était prédictif d'un mauvais résultat post-opératoire, défini par un flessum post-opératoire supérieur à 15°. Nous n'avons pas pu établir de corrélation entre le flessum pré et post-opératoire. Cependant, nous avons retrouvé une valeur dichotomique de 20° de flessum pré-opératoire comme valeur prédisposante à de moins bons résultats fonctionnels post-opératoires.

Ainsi, les mobilités articulaires pré-opératoires sont une des variables influençant de manière importante les résultats fonctionnels post-opératoires[40].

De nombreux auteurs considèrent l'amélioration des mobilités articulaires comme un des objectifs principaux des PTG chez les hémophiles[2,41,42,43,44]. En effet, en terme de résultat fonctionnel, la restriction des mobilités articulaires est le facteur le

plus limitant du score fonctionnel KSS[2,42]. Du fait de la raideur d'origine intra et extra-articulaire, le gain des mobilités articulaires après PTG chez les hémophiles reste modeste[43] et la principale amélioration concerne le flessum[45,46]. Dans les études avec plus de 15° de flessum pré-opératoire le gain moyen de flessum varie de 9° [2] à 19° [47] avec persistance d'un flessum résiduel [2,10,34,41,42,43,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58]. Dans notre étude, nous retrouvons un gain moyen de flessum de 14,6° concordant avec les données de la littérature. Dans les études les plus puissantes[7,2,4,26], le gain moyen d'amplitude articulaire varie de 9,6° [26] à 15° [7]. Nous avons constaté une amélioration moyenne plus faible de 7°. Cette amélioration n'était pas significative.

L'évolution des mobilités articulaires après la chirurgie se fait ainsi vers une diminution du flessum et une conservation de la flexion. Il en résulte une amélioration modeste de l'amplitude articulaire. Cependant, cette amélioration se situe dans un secteur de mobilité utile à la fonction[45,46] permettant le plus souvent la restauration d'un cycle de marche normal. Malgré les résultats objectifs modestes, les résultats subjectifs des PTG chez les hémophiles sont très satisfaisants[59,60,61] en raison de l'indolence et de la restauration d'un secteur de mobilité fonctionnel lié à la diminution du flessum[47,62,63].

Viliani[60] a étudié l'évolution des mobilités articulaires selon le recul dans une étude menée sur 23 PTG au recul de 1,6 ans. Il a montré une différence significative entre les mobilités articulaires à la sortie de l'hospitalisation, à la sortie du centre de rééducation et au dernier recul. Le flessum moyen pré-opératoire de 6,1° est passé de 3,6° à 1,6° pendant la rééducation pour atteindre 0,2° au dernier recul. La flexion moyenne pré-opératoire de 44,7° est passée de 43,4° à 80,2° pendant la rééducation pour atteindre 95° au dernier recul. Viliani[60] explique cette amélioration progressive au

cours de la première année post-opératoire par une kinésithérapie intensive et prolongée. Toutefois, dans une étude plus importante sur 72 PTG, Chevalier[4] a montré que le gain de flessum était majoritairement acquis dans les 3 premières semaines post-opératoires. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les mobilités à la sortie de la rééducation, à 1 an et au dernier recul pour le flessum, la flexion et l'amplitude. Toutefois nous pensons que la kinésithérapie, initialement en centre de rééducation et sa poursuite à domicile, est un élément essentiel de la récupération et de la conservation des mobilités articulaires. La kinésithérapie doit être intensive dans les premières semaines post-opératoires, pour lutter contre la raideur extra-articulaire[64], et prolongée sur le long terme pour entretenir les mobilités acquises. Elle doit être centrée sur la restauration des mobilités en flexion et en extension, l'étirement musculaire et la proprioception[39,40].

Le taux de complications chirurgicales dans notre étude était élevé. Les données de la littérature retrouvent un taux d'hémarthrose nécessitant une évacuation chirurgicale entre 0 et 30%[41] et un taux de mobilisation sous anesthésie générale pour raideur entre 0 et 50%[25]. Nos données étaient comparables à celles de la littérature avec des taux respectifs de 13% et de 17,4%. Notre taux d'infection de PTG était de 13%. Dans la littérature, le taux d'infection des PTG de première intention chez les hémophiles varient de 0[25] à 16%[2] avec un taux moyen d'infection de 7 à 8%[27,65]. Dans une étude récente menée sur 107 PTG avec un recul de 11,2 ans, Westberg[3] retrouve un taux d'infection de 6,5% chez une population hémophile infectée par le VIH à hauteur de 6%. Chez les patients non hémophiles, le taux d'infection des PTG de premières intentions est de 1 à 2%[27,66,67].

Plusieurs facteurs de risques additionnels d'infection de PTG chez les hémophiles ont été suggérés dans la littérature : un taux de CD4 inférieur à 200/mm^3 chez les patients séropositifs pour le VIH, une hémostase insuffisante, et la présence d'un cathéter veineux central[27]. Le statut VIH associé à un taux de CD4 bas responsable d'une immunodéficience reste controversé[8]. Ragni[24] retrouve 13,5% d'infection sur 74 PTG ayant un taux de CD4 inférieur ou égal à 200/mm^3. D'autres auteurs suggèrent un taux d'infection de PTG plus élevé chez les séropositifs avec un taux de CD4 bas[2,68,23]. Norian[6] rapporte un taux d'infection de 13,2% sur 53 PTG à 9,1 ans de recul chez une population hémophile infectée par le VIH à hauteur de 76%. Cependant il ne retrouve pas de différence significative entre les patients séropositifs et séronégatifs pour le VIH.

Dans une étude récente, Wong[65] a montré que les séries maintenant un taux de facteurs élevé (100% de la normale)[26,56,69] pendant les deux premières semaines post-opératoires avaient un taux d'infection significativement plus bas que celles suivant les recommandations de la World Federation of Haemophilia (WFH). Leur taux d'infection était de 2,15%, malgré une contamination par le VIH dans 28 à 50% des cas. Cette diminution du taux d'infection peut être expliquée par l'amélioration de la cicatrisation des tissus. En effet, un déficit de la coagulation entraîne une altération de la cicatrisation cutanée, qui se fait habituellement en 2 à 3 semaines, et donc une augmentation du taux d'infection[65]. De la même manière, certains auteurs[69,55] montrent le bénéfice des injections continues de facteurs, permettant un meilleur contrôle de l'hémostase, des hémarthroses et des nécroses cutanées.

Morado[70] a rapporté un taux d'infection des cathéters veineux centraux de 0,2‰ patients par jour. L'infection du cathéter est la plus fréquente des complications des cathéters veineux centraux[71]. Souvent indispensables aux injections itératives et rapprochées de facteurs anti-hémophiliques, les cathéters veineux centraux doivent

respectés les règles d'hygiène et requièrent une surveillance continue[70,71] afin d'éviter toute infection par voie hématogène[8].

La présence d'un inhibiteur comme facteur de risque d'infection est également débattue dans la littérature[7,21].

Dans notre étude, les pertes sanguines des PTG chez les hémophiles évaluées par le volume du drainage et le nombre de CGR transfusés étaient comparables aux données de la littérature. Les études rapportent un volume de drainage moyen à 48h entre 631[52] et 1 100mL[51,50] et un nombre de CGR transfusés moyen entre 2 et 3[49,50,63]. Nous avons étudié les pertes sanguines de manière plus précise en utilisant la formule de Mercuriali. Le volume érythrocytaire perdu (VEP) moyen était de 1 041mL. Celui ci était inférieur au VEP moyen de 1 498mL des PTG chez les non hémophiles retrouvé dans la littérature[72].

L'analyse des radiographies post-opératoires de notre étude montre une restauration de l'HKA (déviation inférieure ou égale à 4°) dans 82,6% des cas. Ce résultat est comparable aux données de la littérature qui retrouvent une restauration de l'HKA dans 79%[73] des cas pour les PTG non naviguées et dans 93,8[52] à 96%[48] des cas pour les PTG naviguées. Sur les radiographies post-opératoires nous avons été interpellés par le nombre de liserés péri-prothétiques. Des études[73,41,47,63,51,49,34] retrouvent la présence de ce liseré, principalement sur le versant tibial, dans 20[47,49] à 47%[41] des cas avec un recul allant de 3 à 5,5 ans. Ce liseré n'était pas considéré comme

pathologique et n'influençait pas les résultats fonctionnels. Nous n'avons pas d'explication à la présence de ce liseré.

Le coût financier des PTG chez les hémophiles est très élevé. Dans l'étude française de Legroux-Gérot[73], le coût moyen évalué selon les mêmes critères était de 105 885 euros. Le coût des facteurs anti-hémophiliques représentait 88% du coût total. Certains auteurs[43,50,20] ont montré que ce coût très important était partiellement compensé par la diminution de la consommation de facteurs liée à la forte diminution des hémarthroses dans le cadre de l'arthroplastie associée à une synovectomie. La consommation de facteurs diminue de plus de 50% l'année suivant la mise en place de la PTG[43,50]. Afin de réduire le coût financier des PTG chez les hémophiles, deux études[53,74] rapportent la mise en place de PTG bilatérale en un temps chirurgical au cours de la même hospitalisation. La réalisation de PTG bilatérale en un temps n'augmente pas le taux de complications, la durée d'hospitalisation, ni la consommation de facteurs. Elle permet de diminuer le coût total de plus de 50% sans augmenter la morbidité.

Les points faibles de notre étude sont le caractère rétrospectif et le manque de puissance lié au faible effectif. Ce faible effectif était imposé par le nombre restreint de patients souffrant d'arthropathie hémophilique du genou et nécessitant une arthroplastie totale du genou. Une étude avec un effectif et un recul plus importants est nécessaire pour confirmer nos résultats.

7 CONCLUSION

L'arthroplastie totale du genou chez les patients hémophiles sévères permet une amélioration significative de la fonction articulaire du genou. Si les résultats fonctionnels objectifs restent modérés par rapport aux PTG chez les patients non hémophiles, les résultats subjectifs sont très satisfaisants en raison de l'indolence apportée et de l'amélioration du flessum. Nous avons essayé de déterminer l'influence des mobilités articulaires pré-opératoires du genou sur les scores fonctionnels post-opératoires des PTG chez les hémophiles.

Cette étude montre l'influence des mobilités pré-opératoires sur les résultats fonctionnels objectifs post-opératoires. Les valeurs pré-opératoires de 70° d'amplitude articulaire et 20° de flessum sont les valeurs dichotomiques influençant le résultat fonctionnel post-opératoire selon le score KSS fonction. Une amplitude articulaire pré-opératoire supérieure ou égale à 70° influence significativement et positivement les mobilités articulaires et les résultats fonctionnels objectifs post-opératoires.

Malgré le risque de complications augmenté et l'âge relativement jeune par rapport aux PTG chez les patients non hémophiles, cette étude montre l'intérêt de réaliser cette intervention de manière précoce avant l'instauration d'une raideur articulaire importante.

8 BIBLIOGRAPHIE

1 Post M, Telfer MC. Surgery in hemophilic patients. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57: 1136–45.
2 Silva M, Luck JV. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 85–91.
3 Westberg M, Paus AC, Holme PA, Tjønnfjord GE. Haemophilic arthropathy: long-term outcomes in 107 primary total knee arthroplasties. *The Knee* 2014; 21: 147–50.
4 Chevalier Y, Dargaud Y, Lienhart A, Chamouard V, Negrier C. Seventy-two total knee arthroplasties performed in patients with haemophilia using continuous infusion. *Vox Sang* 2013; 104: 135–43.
5 Goddard NJ, Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD. Total knee replacement in haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2002; 8: 382–6.
6 Norian JM, Ries MD, Karp S, Hambleton J. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 1138–41.
7 Solimeno LP, Mancuso ME, Pasta G, Santagostino E, Perfetto S, Mannucci PM. Factors influencing the long-term outcome of primary total knee replacement in haemophiliacs: a review of 116 procedures at a single institution. *Br J Haematol* 2009; 145: 227–34.
8 Cancienne JM, Werner BC, Browne JA. Complications After TKA in Patients With Hemophilia or Von Willebrand's Disease. *J Arthroplasty* 2015; 30: 2285–9.
9 Rodriguez-Merchan EC. Patient dissatisfaction after total knee arthroplasty for hemophilic arthropathy and osteoarthritis (non-hemophilia patients). *Expert Rev Hematol* 2016; 9: 59–68.
10 Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, Buyukasik Y, Tokgozoglu AM, Alpaslan M. Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2012; 18: 358–63.
11 Kamath AF, Horneff JG, Forsyth A, Nikci V, Nelson CL. Total knee arthroplasty in hemophiliacs: gains in range of motion realized beyond twelve months postoperatively. *Clin Orthop Surg* 2012; 4: 121–8.
12 Matthews T, Carr A. (ii) Orthopaedic surgery and haemophilia. *Curr Orthop* 2004; 18: 345–56.
13 White GC, Rosendaal F, Aledort LM, *et al.* Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
14 Wyseure T, Mosnier LO, von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol* 2016; 53: 10–9.
15 Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost JTH* 2010; 8: 1895–902.
16 Van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2005; 11: 438–43.
17 Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59: 287–305.
18 Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2003; 9: 418–35.

19 Luck JV, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12: 234–45.
20 Luck JV, Kasper CK. Surgical management of advanced hemophilic arthropathy. An overview of 20 years' experience. *Clin Orthop* 1989; : 60–82.
21 Jenkins PJ, Ekrol I, Lawson GM. Total knee replacement in patients with haemophilia: the Scottish experience. *Scott Med J* 2013; 58: 223–7.
22 Rodriguez-Merchan EC, Quintana M, Jimenez-Yuste V, Hernández-Navarro F. Orthopaedic surgery for inhibitor patients: a series of 27 procedures (25 patients). *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2007; 13: 613–9.
23 Hicks JL, Ribbans WJ, Buzzard B, *et al.* Infected joint replacements in HIV-positive patients with haemophilia. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 1050–4.
24 Ragni MV, Crossett LS, Herndon JH. Postoperative infection following orthopaedic surgery in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs with CD4 counts < or = 200/mm3. *J Arthroplasty* 1995; 10: 716–21.
25 Unger AS, Kessler CM, Lewis RJ. Total knee arthroplasty in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *J Arthroplasty* 1995; 10: 448–52.
26 Goddard NJ, Mann HA, Lee CA. Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1085–9.
27 Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2011; 17: e831–2.
28 Perez Botero J, Spoon DB, Patnaik MS, Ashrani AA, Trousdale RT, Pruthi RK. Incidence of symptomatic venous thromboembolism in patients with hemophilia undergoing joint replacement surgery: a retrospective study. *Thromb Res* 2015; 135: 109–13.
29 Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop* 1989; : 13–4.
30 Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, Shine J. A comparison of four models of total knee-replacement prostheses. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 754–65.
31 Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833–40.
32 Ewald FC. The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin Orthop* 1989; : 9–12.
33 Mercuriali F, Inghilleri G. Proposal of an algorithm to help the choice of the best transfusion strategy. *Curr Med Res Opin* 1996; 13: 465–78.
34 Cappelli M, Buquet P, Pietu G, Huguet D, Letenneur J. Arthroplastie totale de genou chez l'hémophile: A propos de 12 cas. In: Annales orthopédiques de l'Ouest. Société d'orthopédie et de traumatologie de l'Ouest, 1999: 51–6.
35 Strauss AC, Goldmann G, Schmolders J, *et al.* [Impact of Preoperative Knee Stiffness on the Postoperative Outcome after Total Knee Arthroplasty in Patients with Haemophilia]. *Z Für Orthop Unfallchirurgie* 2015; 153: 526–32.
36 Khatri D, Malhotra R, Bhan S, Kumar V, Eachempati KK. Comparison of total knee arthroplasty in stiff knees and knees with good preoperative range of motion. *J Knee Surg* 2009; 22: 305–9.
37 Hsu C-H, Lin P-C, Chen W-S, Wang J-W. Total knee arthroplasty in patients with stiff knees. *J Arthroplasty* 2012; 27: 286–92.
38 Laubenthal KN, Smidt GL, Kettelkamp DB. A quantitative analysis of knee motion during activities of daily living. *Phys Ther* 1972; 52: 34–43.

39 Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, *et al.* The role of physiotherapy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2008; 14: 989–98.
40 De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2006; 12 Suppl 3: 108–12.
41 Figgie MP, Goldberg VM, Figgie HE, Heiple KG, Sobel M. Total knee arthroplasty for the treatment of chronic hemophilic arthropathy. *Clin Orthop* 1989; : 98–107.
42 Rodriguez-Merchan EC. Total knee replacement in haemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89: 186–8.
43 Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty* 2005; 20: 664–8.
44 Chiang CC, Chen PQ, Shen MC, Tsai W. Total knee arthroplasty for severe haemophilic arthropathy: long-term experience in Taiwan. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2008; 14: 828–34.
45 Gilbert MS, Greene WB. Musculoskeletal Problems in Hemophilia: 4th National Conference : Papers and Extended Abstracts. National Hemophilia Foundation, 1989.
46 Beeton K, Rodriguez-Merchan EC, Alltree J. Total joint arthroplasty in haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2000; 6: 474–81.
47 Vastel L, Courpied JP, Sultan Y, Kerboull M. [Knee replacement arthroplasty in hemophilia: results, complications and predictive elements of their occurrence]. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot* 1999; 85: 458–65.
48 Cho K-Y, Kim K-I, Khurana S, Cho S-W, Kang D-G. Computer-navigated total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2013; 19: 259–66.
49 Feng B, Weng X, Lin J, *et al.* Outcome of total knee arthroplasty combined patelloplasty for end-stage type A hemophilic arthropathy. *The Knee* 2012; 19: 107–11.
50 Heeg M, Meyer K, Smid WM, Van Horn JR, Van der Meer J. Total knee and hip arthroplasty in haemophilic patients. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 1998; 4: 747–51.
51 Innocenti M, Civinini R, Carulli C, Villano M, Linari S, Morfini M. A modular total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy. *The Knee* 2007; 14: 264–8.
52 Kim K-I, Kim D-K, Juh H-S, Khurana S, Rhyu K-H. Robot-assisted total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2016; 22: 446–52.
53 Mortazavi SMJ, Haghpanah B, Ebrahiminasab MM, Baghdadi T, Hantooshzadeh R, Toogeh G. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty in patients with haemophilia: a safe and cost-effective procedure? *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2015; published online Nov 4. DOI:10.1111/hae.12832.
54 Panotopoulos J, Ay C, Trieb K, Schuh R, Windhager R, Wanivenhaus HA. Outcome of total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Arthroplasty* 2014; 29: 749–52.
55 Rahmé M, Ehlinger M, Faradji A, *et al.* Total knee arthroplasty in severe haemophilic patients under continuous infusion of clotting factors. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2012; 20: 1781–6.
56 Sheth DS, Oldfield D, Ambrose C, Clyburn T. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Arthroplasty* 2004; 19: 56–60.
57 Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, *et al.* Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2015; 21: e300–5.

58 Zingg PO, Fucentese SF, Lutz W, Brand B, Mamisch N, Koch PP. Haemophilic knee arthropathy: long-term outcome after total knee replacement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* 2012; 20: 2465–70.
59 Schick M, Stucki G, Rodriguez M, *et al.* Haemophilic; arthropathy: assessment of quality of life after total knee arthroplasty. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 468–72.
60 Viliani T, Zambelan G, Pandolfi C, *et al.* In-patient rehabilitation in haemophilic subjects with total knee arthroplasty. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2011; 17: e999–1004.
61 Wang K, Street A, Dowrick A, Liew S. Clinical outcomes and patient satisfaction following total joint replacement in haemophilia--23-year experience in knees, hips and elbows. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2012; 18: 86–93.
62 Goldberg VM, Heiple KG, Ratnoff OD, Kurczynski E, Arvan G. Total knee arthroplasty in classic hemophilia. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63: 695–701.
63 Lachiewicz PF, Inglis AE, Insall JN, Sculco TP, Hilgartner MW, Bussel JB. Total knee arthroplasty in hemophilia. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67: 1361–6.
64 Cohen I, Heim M, Martinowitz U, Chechick A. Orthopaedic outcome of total knee replacement in haemophilia A. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2000; 6: 104–9.
65 Wong JM-L, Mann HA, Goddard NJ. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2012; 18: 607–12.
66 Garvin KL, Konigsberg BS. Infection following total knee arthroplasty: prevention and management. *Instr Course Lect* 2012; 61: 411–9.
67 Jämsen E, Varonen M, Huhtala H, *et al.* Incidence of prosthetic joint infections after primary knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2010; 25: 87–92.
68 Greene WB, DeGnore LT, White GC. Orthopaedic procedures and prognosis in hemophilic patients who are seropositive for human immunodeficiency virus. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 2–11.
69 Fehily M, Fleming P, O'Shea E, Smith O, Smyth H. Total knee arthroplasty in patients with severe haemophilia. *Int Orthop* 2002; 26: 89–91.
70 Morado M, Jimenez-Yuste V, Villar A, *et al.* Complications of central venous catheters in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2001; 7: 551–6.
71 Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, *et al.* Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph* 2004; 10: 629–48.
72 Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 561–5.
73 Legroux-Gérot I, Strouk G, Parquet A, Goodemand J, Gougeon F, Duquesnoy B. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2003; 70: 22–32.
74 Thès A, Molina V, Lambert T. Simultaneous bilateral total knee arthroplasty in severe hemophilia: a retrospective cost-effectiveness analysis. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR* 2015; 101: 147–50.
75 Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51: 224–32.

9 ANNEXES

9.1 Annexe 1: Protocole hématologique des traitements substitutifs

PREREQUIS

Le support de prescription, de dispensation et d'administration des Médicaments Dérivés du Sang (MDS) et/ou issus des biotechnologies est identique que le MDS soit prescrit *de novo* ou en réassort de dotation soit l'ordonnance jaune tripliquée des MDS.

Tous les stocks de MDS sont centralisés sur la pharmacie PTMC HD en garde.
Pour les dotations des services de soins sur HD, HME, BELLIER et HGRL, se référer aux listes affichées sur le tableau dans le bureau des MDS

Règles générales de dispensation :

Liste I
Soumis à traçabilité
Prescription Initiale Hospitalière (valable 6 mois pour le facteur VIII)
Soumis à surveillance particulière pour les facteurs anti hémophiliques (FAH)

Médicaments facturés, pour la plupart, en sus de la tarification à l'activité (hors T2A)
Et faisant l'objet de Recommandations de Bon Usage (RBU)
Dans le cadre du Contrat de Bon Usage (CBU) :
INTRANET = Pratiques professionnelles < Activités des secteurs cliniques et médico-techniques < 06- Médicaments et dispositifs médicaux – COMEDIMS
Espace documentaire circuit du médicament
Médicaments figurant pour la plupart sur la liste des médicaments rétrocédables
(ex : FAH/IGIV & IGSC)

Deux tableaux récapitulatifs
(« suivi des patients sous Facteurs AntiHémophiliques (FAH) , Facteur Von Willebrand (FVW) et autres facteurs de la coagulation » pour l'ensemble du CHU, et « suivi des patients hospitalisés sous Ig IV hormis hospitalisation de jour » sur PTMC HD) sont validés quotidiennement par le pharmacien, affichés dans le bureau des MDS et le classeur noir proche du cahier de garde

Consultation sur PHARMA des historiques des dernières administrations
Préalable à l'analyse pharmaceutique , obligatoire avant toute dispensation

Modalités de dispensation : cf. ENNOV/GED

Exception : GAMMATETANOS® et RHOPHYLAC® disponibles en ville

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application
M.PENNETIER **V.HORVAIS** **E. LEROY**	**M.PENNETIER** **PH secteur MDS**	**I.ROUILLER-FURIC** **Responsable process** **Pharmacie Clinique**	**13/05/2015**

SOMMAIRE

FACTEURS ANTI - HEMOPHILIQUES ET FACTEUR DE LA MALADIE DE WILLEBRAND 5
1 - Traitement des hémophiles A ou B avec inhibiteurs & des hémophilies acquises 5
1-1 - Schéma thérapeutique pour un adulte de 70 kg 6
1-2 - Coût du traitement pour un adulte de 70 kg 7
2 - Hémophilie A (Déficit en Facteur VIII) et Hémophilie B (Déficit en Facteur IX) 7
2-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 7
2-2 - Posologies usuelles 7
2-3 - Coût du traitement journalier pour un adulte de 70 kg 8
3 - Maladie de Willebrand 9
3-1 - MINIRIN® 4 µg/ml inj et OCTIM® spray 150 µg/dose (Desmopressine) 9
3-1-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 9
3-1-2 - Posologies usuelles 9
3-1-3 - Coût du traitement journalier pour un adulte 10
3-2 - WILFACTIN® Facteur von Willebrand – FvW -pur humain 1000 UI (10 ml) 10
3-2-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 10
3-2-2 - Posologies usuelles 10
3-2-3 - Coût du traitement journalier 10
3-3 – VONCENTO® Complexe de Facteur VIII et Facteur von Willebrand – FvW- humain 500 UI/1200 UI (5mL), 1000 UI/2400 UI (10mL) 11
3-3-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 11
3-3-2 - Posologies usuelles 11
3-3-3 - Coût du traitement journalier 11

AUTRES FACTEURS DE LA COAGULATION 12
1 - OCTAPLEX® (PPSB ou CCP) 500 UI/20 ml 12
1-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 12
1-2 - Posologie usuelle exprimée en unités de facteur IX 12
1-3 - Coût du traitement journalier 13
2 - CLOTTAFACT® (fibrinogène) 1.5 g 13
2-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament et recommandations de l'AFSSaPS 13
2-2 - Posologie usuelle et coût du traitement journalier 14

IMMUNOGLOBULINES 15
1 - Immunoglobulines IV polyvalentes normales (Ig IV) 15
1-1- Indications et posologies retenues par le Comité du Médicament 15
1-2 - Modalités d'administration 17
1-3 - Coût du traitement 17
1-4 - Cas particulier ATU nominative IgIV anti varicelle zona : VARITECT®25 UI/ml 17

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application
M.PENNETIER V.HORVAIS E. LEROY	**M.PENNETIER PH secteur MDS**	**I.ROUILLER-FURIC Responsable process Pharmacie Clinique**	**13/05/2015**

1-5 - Cas particulier ATU nominative Ig IV antiCMV : CYTOTECT CP® 1000 U Paul Erlich fl 10 ml et 5000 U Paul Erlich fl 50 ml 17
2 - Immunoglobulines polyvalentes sous cutanées (IgSC) 18
2-1 - Indications et posologies 18
2-2 - Modalités d'administration 18
2-3 - Coût du traitement 18

ALBUMINES 19
1 – VIALEBEX® 40mg/ml (Albumine 4%) LFB 4 g 100 ml, 10 g 250 ml, 20 g 500 ml 19
1-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 19
1-2 - Posologies usuelles 19
1-3 - Coût du traitement 19
2 – VIALEBEX® 200mg/ml (Albumine 20 %) LFB 20 g 100 ml 20
2-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 20
2-2 - Posologies usuelles 20
2-3 - Coût du traitement 21
3 - VIALEBEX® 200mg/ml (Albumine 20%) LFB 2 g 10 ml 21
3-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 21
3-2 - Posologies usuelles 21
3-3 - Coût du traitement 21

IMMUNOGLOBULINES SPECIFIQUES 22
1- Immunoglobulines IV spécifiques 22
1-1 - RHOPHYLAC® 200 μg/ 2 ml et 300 μg/ 2 ml 22
1-1-1 - Indications 22
1-1-2 - Posologies usuelles 22
1-1-3 - Coût du traitement journalier 23
1-2 - IV heBEX® : Immunoglobulines de l'hépatite B IV (LFB) 5 000 UI 23
2 - Immunoglobulines IM spécifiques 23
2-1 - Immunoglobulines antitétaniques ou GAMMATETANOS® 250 UI 23
2-1-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 23
2-1-2 - Posologie et coût du traitement 24
2-2 - Immunoglobulines de l'Hépatite B LFB® 100 UI 24
2-2-1 - Indication retenue par le Comité du Médicament 24
2-2-2 - Posologie 24
2-2-3 - Coût du traitement 24
2-3 - Immunoglobulines de l'Hépatite B LFB® 500 UI 24
2-3-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 24
2-3-2 - Posologie et coût du traitement 24
2-4 - Immunoglobulines antirabiques IMOGAM® Rage 300 UI 25
2-4-1 - Indication retenue par le comité du médicament 25
2-4-2 - Posologie et coût du traitement 25

REDACTEUR(S)	VERIFICATEUR(S)	APPROBATEUR(S)	Date d'application
M.PENNETIER V.HORVAIS E. LEROY	**M.PENNETIER PH secteur MDS**	**I.ROUILLER-FURIC Responsable process Pharmacie Clinique**	**13/05/2015**

INHIBITEURS DE LA COAGULATION 26
1 - ALFALASTIN® LFB (Alpha-1 antitrypsine) 1g et 4 g 26
1-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 26
1-2 - Posologie usuelle et coût du traitement pour un adulte 26
2 - ACLOTINE® LFB (Antithrombine III) 500 et 1000 UI 26
2-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 26
2-2 - Posologie usuelle et CTJ 26
3 - BERINERT® / CINRYZE® (Concentré d'inhibiteur de C1 estérase) 500 UI /10 ml 27
3-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 27
3-2 - Posologie usuelle 27
4 - PROTEXEL® Protéine C humaine non activée 28

COLLES BIOLOGIQUES & EPONGES HEMOSTATIQUES 29
1 - TISSUCOL®, EVICEL®, ARTISS®, TACHOSIL® 29
1-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 29
1-2 - Posologie et coût du traitement journalier 30

AUTRES MDS 31
1 - NORMOSANG® (Hémine) 250 mg 31
1-1- Indications retenues par le Comité 31
1-2 - Posologie et coût du traitement journalier 31
1-3 - Remarques pratiques 31
2 - CEREZYME® (Imiglucérase recombinante) 400 U / V-PRIV® (Vélaglucérase) 400 U 31
2-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 31
2-2 - Posologie et coût du traitement 31
3 – PULMOCIS® ou TECHNESCAN LYOMAA® (macro agrégats d'albumine humaine plasmatique) 32
3-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 32
3-2 - Posologie et coût 32
4 - VASCULOCIS® (Macro agrégats d'albumine humaine plasmatique) 32
4-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 32
4-2 - Posologie et coût 32
5 – NANOCOLL® (Particules de nanocolloïdes d'albumine humaine) 32
5-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament 32
5-2 - Posologie et coût 32

FACTEURS ANTI - HEMOPHILIQUES ET FACTEUR DE LA MALADIE DE WILLEBRAND

L'INTEGRALITE DES STOCKS de ces médicaments pour la garde pharmaceutique du CHU de Nantes se situe dans la chambre froide des MDS et dans les rayonnages température ambiante MDS de la pharmacie PTMC de l'Hôtel Dieu.

Pour une commande en urgence de FAH (NOVOSEVEN®, ADVATE®…), voir document de commande particulière par laboratoire sur W:\PHARMA\INFOS-POLE\MEDICAMENTS\Fichiers Produits\MDS mois en cours et/ou classeur QUOTAS CDE PAR LABO dans le bureau MDS

La cohorte des patients hémophiles et/ou atteints de la maladie de Willebrand & autres troubles de la coagulation est suivie par le Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH). Le médecin référent pour ces pathologies est le Docteur Marc TROSSAËRT, coordonnateur du CRTH de Nantes.

En heures ouvrables, les médecins de l'hémostase – Dr Trossaërt, Dr Sigaud, Dr Fouassier, Dr Ternisien- sont joignables au bip 70230.
Hors heures ouvrables, contacter le standard pour se mettre en relation avec le médecin de garde de l'hémophilie si nécessaire (ex prescription réalisée par un prescripteur non habilité ou toute question relative au schéma posologique etc....).

Pour chaque hospitalisation programmée (y compris pour le MINRIN®), un protocole thérapeutique est rédigé par le médecin référent avec la prescription sur l'ON MDS. Ce protocole est accessible sur CLINICOM et archivé avec le feuillet 1 de l'ordonnances MDS du patient en cours dans le bureau MDS (intercalaires : classement par UF). Les MDS sont mis à disposition du service de soins la veille de l'intervention.

Pour la rétrocession, les ordonnances en cours de validité sont à disposition dans 2 classeurs rangés dans l'armoire petit modèle du bureau des MDS. Pour toute nouvelle prescription de rétrocession en sortie d'hospitalisation le samedi matin ou en garde, le médecin de l'hémophilie joint à l'ordonnance bizone une ON MDS sur laquelle seront collées les étiquettes de traçabilité (une étiquette par flacon rétrocédé). Cette ON MDS sera conservée avec ses 3 feuillets à la pharmacie.

Réserver les dosages 250 UI et 500 UI à la pédiatrie. Exemple : prescription de 3500 UI d'ADVATE® chez un adulte, dispenser 1*1500 UI + 1*2000 UI.

1 - Traitement des hémophiles A ou B avec inhibiteurs & des hémophilies acquises

Les médicaments utilisés sont des facteurs issus du sang humain ou des facteurs recombinants.

FEIBA® 1000 UI (20 ml)	PPSB **activé** humain
NOVOSEVEN® 1 mg (1 ml) (50 KUI), 2 mg (2 ml) (100 KUI), 5 mg (5 ml) (250 KUI) et 8 mg (8ml) (400 KUI) + dispenser 1 kit d'administration par injection (étagère MDS)	Facteur VII activé recombinant

Ces médicaments sont extrêmement coûteux et ne concernent que peu de patients. Ils sont utilisés chez les patients ayant développé un **inhibiteur** ou anticoagulant circulant (ACC) dirigé contre les F VIII ou F IX soit dans le cadre d'un déficit congénital, d'une hémophilie acquise, d'un poly-traumatisme avec pronostic vital engagé ou d'une hémorragie du postpartum (NOVOSEVEN®). Dès réception d'une ON le week-end, il est impératif de se mettre en contact avec le médecin de l'hémophilie afin de définir le nombre d'injections nécessaires pour assurer le traitement jusqu'au lundi inclus. En conséquence, déclencher une commande en suivant la procédure (cf. classeur de garde et après accord du pharmacien d'astreinte. **Le délai de livraison est de l'ordre de 8 heures.**

Le traitement des hémorragies chez ces patients est difficile voire inefficace. La surveillance clinique est plus importante. Les dosages des anticorps dirigés contre le facteur du patient et/ou les différents médicaments sont réalisés à des fréquences rapprochées. Le titrage de l'inhibiteur, exprimé en Unités Bethesda (UB ml), est l'inverse de la dilution correspondant à 50 % d'inhibition du facteur VIII ou IX, 0,5 UB/ml (forts répondeurs avec titres très élevés ≥ 5 à 10 UB, et faibles répondeurs avec des titres ≤ 5 UB).

Le stock de NOVOSEVEN® de l'Hôtel Dieu ne couvre qu'environ 36h de traitement pour un patient.

L'incidence d'un inhibiteur varie classiquement de 10 à 25 % pour l'hémophilie A et de 3 à 5 % pour l'hémophilie B.

FEIBA® : Un protocole d'induction de tolérance immune pourra être entrepris pour saturer l'inhibiteur à fortes doses de facteur VIII ou IX administrées quotidiennement à la posologie de 50 à 200 UI/kg/jour jusqu'à obtention d'un titre d'inhibiteur < à 0,4 UB, puis de 50 à 100 UI/kg/48 h jusqu'à obtention d'une récupération normale.

1-1 - Schéma thérapeutique pour un adulte de 70 kg :

			Patients hémophiles		**Patients non hémophiles**		
Facteur	Demi-vie	Nb inj/j	Posologie/injection hémorragie mineure	Posologie/injection hémorragie majeure	Posologie/injection Patient polytraumatisé	Posologie/injection Chirurgie cardiaque	Posologie/injection Post-partum
NOVOSEVEN®	2 à 3 h	Jusqu'à 12	90 µg/kg	90 à 120 µg/kg	100 µg/kg renouvelable 1 fois si besoin	60 à 90 µg/kg renouvelable 1 fois si besoin	60 à 90 µg/kg renouvelable 1 fois si besoin
FEIBA®	12h	2	50 à 75 UI/kg	100 UI/kg	-	-	-

Pour les patients hémophiles, le schéma thérapeutique prendra en compte le titre d'inhibiteur actualisé en UB, la nature de l'accident mineur (ex : traitement à domicile) et l'accident grave et/ou la chirurgie, et conditionnera la répétition des injections.

Modalités de reconstitution : ne jamais re-diluer les facteurs une fois reconstitués dans un quelconque solvant pour perfusion.

Le débit d'administration de 2 ml/min doit être scrupuleusement respecté de même que les horaires prévus des injections.
ATTENTION : les patients sous FEIBA® doivent être particulièrement surveillés en raison du risque potentiel de complications thromboemboliques aux posologies utilisées.

1-2 - Coût du traitement pour un adulte de 70 kg :

FACTEUR (UI ou mg et volume)	Traitement à domicile	Traitement curatif
NOVOSEVEN® 1 mg = 50 KUI (1 mL), 2 mg = 100 KUI (2 mL) & 5 mg = 250 KUI (5 mL) & 8 mg = 400 UI (8 ml)	13 722 € (3 inj de 7 mg)	54 888 € (12 inj de 7 mg)
FEIBA® 1000 UI (20 ml)	14 550 € (3 inj de 5000 UI)	27 159 € (4 inj de 7000 UI)

2 - Hémophilie A (Déficit en Facteur VIII) et Hémophilie B (Déficit en Facteur IX)

Les médicaments utilisés sont des fractions coagulantes issues du sang ou du génie génétique :

HEMOPHILIE A

ADVATE® (octocog alpha : FVIII recombinant) 250 UI / 2 mL, 500 UI / 2 mL, 1000 UI / 2 mL et 1500 UI / 5 mL, 2000 UI / 5 mL, 3000 UI / 5 mL	FVIII recombinant immunopurifié de 3ème génération préparé sans addition de protéine exogène humaine ou animale (lignée cellulaire CHO)
FACTANE® (FVIII plasmatique) (pas de stock au CHU sauf protocole) 250 UI / 2.5 mL, 500 UI / 5 mL et 1000 UI / 10 mL	FVIII plasmatique complexé au VwF Solvant Détergent nanofiltré 35-15 nm
HELIXATE NEXGEN® / KOGENATE BAYER® (octocog alpha = FVIII recombinant) 250 UI 2.5 mL (pas de stock sauf protocole) /, 500 UI / 2.5 mL et 1000 UI / 2.5 mL, 2000 UI/ 5 mL, 3000 UI/ 5 mL	FVIII recombinant immunopurifié de 2ème génération sans albumine humaine (lignée cellulaire BHK) Ces 2 médicaments sont des comarketing
REFACTO® AF (moroctogog alpha = FVIII recombinant) 250 UI / 4 mL, 500 UI / 4 mL, 1000 UI / 4 mL et 2000 UI / 4 mL, 3000 UI / 4 mL	FVIII recombinant nanofiltré de 3ème génération préparé sans addition de protéine exogène humaine ou animale (lignée cellulaire CHO)

HEMOPHILIE B

OCTAFIX® (FIX plasmatique) 500 UI / 5 ml, 1000 UI / 10 ml	FIX humain Solvant Détergent nanofiltré 70KDa
BENEFIX® (nonacog alpha = FIX recombinant) 250 UI / 5 mL(pas de stock CHU sauf protocole), 500 UI / 5 mL, 1000 UI / 5 mL, 2000 UI / 5 mL, 3000 ml / 5 ml	FIX recombinant nanofiltré 70 KDa préparé sans addition de protéine exogène humaine ou animale (lignée cellulaire CHO)

2-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament :

Localisation des hémorragies :

- intra-articulaires (hémarthroses) : 70 à 80 %,
- intra-tissulaires (hématomes) : 10 à 20 %,
- du système nerveux central : < 5 %.

2-2 - Posologies usuelles :

En phase per-opératoire et post-opératoire, les dosages de facteur VIII sont effectués quotidiennement à la vallée, et permettent d'adapter la posologie et la fréquence des injections.
Il est important de :

- Repréciser les modalités d'administration à chaque dispensation (pour éviter les non conformités de reconstitution)
- **De ne jamais re diluer les facteurs une fois reconstitués**, dans un quelconque solvant
- **Respecter les horaires et le débit d'administration (2 ml/min)** prescrits par les médecins référents (cf. protocole/patient & RBU)

En règle générale, l'administration d'une unité de facteur VIII par kilo de poids corporel fait augmenter le taux plasmatique d'environ 2 %. Les doses et la durée du traitement substitutif varient d'un patient à l'autre.
Taux de facteur VIII et IX plasmatiques (en pourcentage de la normale) nécessaire en fonction du risque hémorragique :

Accidents hémorragiques et actes chirurgicaux	Taux F VIII	Taux F IX	Période de maintien du taux plasmatique
Hémorragie **mineure** (Hémorragie articulaire)	30 %	15 à 30 %	Au moins un jour, en fonction de la sévérité de l'hémorragie
Hémorragie **modérée à majeure** (hémorragie musculaire ou de la cavité buccale). **Chirurgie** (extraction dentaire, intervention chirurgicale non majeure). Traumatisme crânien léger.	40 à 50 %	25 à 50 %	3 à 4 jours ou jusqu'à cicatrisation satisfaisante
Hémorragie **majeure ou menaçant le pronostic vital ou fonctionnel** (hémorragie intracrânienne, intra-abdominale ou intra thoracique, hémorragie gastro-intestinal). Intervention majeure (**chirurgie cardiovasculaire ou orthopédique**). Fracture.	60 à 100 %	50 à 75 %	Pendant l'intervention, taux de 80 à 100 % En post-opératoire immédiat (2 à 3 jours), taux de 60 à 80 %. Pendant 7 jours à ce taux puis à un taux voisin de 50 % pendant 7 à 21 jours selon l'intervention, jusqu'à cicatrisation, et pendant la rééducation fonctionnelle intensive

Les posologies moyennes **exprimées en UI/kg** sont :

Suivant l'hémorragie	Facteur VIII (3 inj/jour)	Facteur IX (2 inj/jour)
Faible	**15 - 25**	**25 - 35**
Modérée	**25 - 40**	**35 - 60**
Forte	**40 - 70**	**60 - 80**

2-3 - Coût du traitement journalier pour un adulte de 70 kg (0.72 € / UI) :

Traitement à domicile : 4114 à 5973 € pour le facteur VIII et 2389 à 4458 € pour le facteur IX, sur la base de 30 UI/kg 3 fois par jour pour le facteur VIII et 40 UI/kg 2 fois pour le facteur IX.

Traitement substitutif préventif à doses fortes (per opératoire...) : 8 228 à 11 946 € pour le facteur VIII et 6 686 à 6 769 € pour le facteur IX, sur la base de 60 UI/kg 3 fois par jour pour le facteur VIII et 2 fois pour le facteur IX.
Traitement prophylactique : 1769 à 1991 € pour le facteur VIII et 1672 à 1791 € pour le facteur IX sur la base de 30 UI/kg 3 injections par semaine pour le facteur VIII et 2 injections par semaine pour le facteur IX.
Ce traitement permet de préserver le pronostic d'une articulation ou de saturer un inhibiteur transitoire.
L'élévation du taux de facteur basal transforme alors l'hémophile sévère en hémophile modéré.

3 - Maladie de Willebrand

Deux possibilités thérapeutiques existent :

- MINIRIN® injectable et OCTIM® spray, sauf pour les maladies de Willebrand type IIb et III.
- Facteurs plasmatiques : WILFACTIN® (Facteur Von Willebrand : FVW) et VONCENTO® (FVIII et FVW)

3-1 - MINIRIN® 4 µg/ml inj et OCTIM® spray 150 µg/dose (Desmopressine)

3-1-1 - Indications retenues par le Comité du Médicament :
MINIRIN® injectable et OCTIM® spray dans le traitement et prévention des accidents hémorragiques :

- de la maladie de Willebrand à l'exception des formes sévères (type IIb et III),
- de l'hémophilie A modérée ou mineure (taux facteur VIII > 5 %),
- des femmes conductrices d'hémophilie A, présentant un taux bas de facteur VIII.

OCTIM® spray est **contre-indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans**.

Une étude préalable de la réponse au MINIRIN® injectable ou à l'OCTIM® spray est réalisée par le CRTH pour sélectionner les bons répondeurs (taux de facteur VIII et de facteur Willebrand ≥ 50 %).

3-1-2 - Posologies usuelles :
MINIRIN® injectable : la posologie de **0.2 à 0,3 µg/kg** doit être scrupuleusement respectée.
Le médicament sera dilué dans 50 ml de NaCl 0,9 % exclusivement, administré en perfusion de 30 minutes chez un sujet allongé (hypotension modérée et transitoire). L'injection est faite juste avant l'intervention chirurgicale.
Posologie : une injection toutes les 12 h à 24 h pendant 48 h, puis une injection quotidienne pendant au moins 5 jours - avec le risque de tachyphylaxie -
Une restriction hydrique est conseillée en raison du risque de rétention surtout chez les enfants.

OCTIM® spray : 300 µg soit une pulvérisation dans chaque narine, administration 30 minutes avant le geste à risque hémorragique.

Remarques :

- **Ne pas confondre MINIRIN® spray (traitement du diabète insipide) et OCTIM® spray**
- **OCTIM® spray est disponible en pharmacie de ville.**

9.2 **Annexe 2:** Score KSS (Knee Society Score)

- **KSS GENOU**

Douleurs	**50 points**
Aucune	50
Peu importantes ou occasionnelles	45
Dans les escaliers seulement	40
A la marche et dans les escaliers	30
Modérées et occasionnelles	20
Modérées et permanentes	10
Sévères	0

Mobilité **25 points**
5° = 1 point

Stabilité antéro-postérieure	**10 points**
< 5mm	10
5-10 mm	5
> 10 mm	0

Stabilité médio-latérale	**15 points**
< 5°	15
6-9°	10
10-14°	5
> 15°	0

Points de déductions

Raideur en fexum	
5-10°	-2
10-15°	-5
16-20°	-10
> 20°	-15
Déficit d'extension	
< 10°	-5
10-20°	-10
> 20°	-15
Alignement (HKA)	
0-4°	0
5-10°	-3 par degré
11-15°	-3 par degré

Score KSS Genou =	**/ 100**
Score KSS Fonction =	**/ 100**
Excellent	≥80
Bon	70 -79
Faible	60 – 69
Mauvais	< 60

- **KSS FONCTION**

Marche	**50 points**
Illimitée	50
> 1 km	40
500m-1km	30
100-500m	20
Limitée à la maison	10
Impossible	0

Escaliers	**50 points**
Montée et descente normale	50
Montée normal, descente avec la rampe	40
Montée et descente avec la rampe	30
Montée avec la rampe, impossible de descendre	15
Impossible de montée et descendre	0

Déductions	
Une canne	-5
Deux cannes	-10
Deux béquilles / déambulateur	-20

9.3 **Annexe 3:** Score HSS (Hospital for Special Surgery knee-rating scale)

DOULEUR **30 points**

Aucune douleur	30
Pas de douleur à la marche	15
Douleurs faibles à la marche	10
Douleurs modérées à la marche	5
Douleurs sévères à la marche	0
Pas de douleur au repos	15
Douleurs faibles au repos	10
Douleurs modérées au repos	5
Douleurs sévères au repos	0

FONCTION **22 points**

Marche et station debout illimitée	12
Marche 500m à 1km + station debout > 30 min	10
Marche 100m à 500m + station debout < 30 min	8
Marche < 100m	4
Marche impossible	0
Montée et descente des escaliers normale	5
Montée et descente des escaliers avec aide	2
Transferts normaux	5
Transferts avec aide	2

MOBILITES ARTICULAIRES **18 points**

1 point pour chaque 8 degré max :18

FORCE MUSCULAIRE **10 points**

Excellente	10
Bonne	8
Faible	4
Mauvaise	0

DEFORMATION EN FLEXION **10 points**

Pas de déformation	10
Moins de 5°	8
5-10°	5
>10°	0

INSTABILITE **10 points**

Aucune	10
Faible : 0-5°	8
Modérée : 5-15°	5
Sévère : > 15°	0

SOUSTRACTION

Une canne	-1
Une béquille	-2
Deux béquilles	-3
Flessum 5°	-2
Flessum 10°	-3
Flessum 15°	-5
Chaque 5 degré de varus	-1
Chaque 5 degré de valgus	-1

Score HSS = / 100

Excellent	≥85
Bon	70 -84
Faible	60 – 69
Mauvais	< 60

9.4 **Annexe 4***:* Score WOMAC

(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

AVANT/APRES l'INTERVENTION DE VOTRE GENOU,

DOULEUR

Quelle était l'importance de votre douleur :	**Nulle**	**Minime**	**Modérée**	**Sévère**	**Extrême**
1. Lorsque que vous marchiez sur une surface plane ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Lorsque vous montiez ou descendiez les escaliers ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. La nuit, lorsque vous étiez au lit ?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Lorsque vous vous leviez d'une chaise ou vous vous asseyez ?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Lorsque vous vous tenez debout ?	☐	☐	☐	☐	☐

RAIDEUR

Quelle était l'importance de votre raideur :	**Nulle**	**Minime**	**Modérée**	**Sévère**	**Extrême**
1. Lorsque vous vous leviez le matin ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Lorsque vous bougiez après vous être assis, couché, ou reposé durant la journée ?	☐	☐	☐	☐	☐

FONCTION

Quelle difficulté éprouviez vous à :	**Nulle**	**Minime**	**Modérée**	**Sévère**	**Extrême**
1. Descendre les escaliers ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. Monter les escaliers ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. Vous relever de la position assise ?	☐	☐	☐	☐	☐
4. Vous tenir debout ?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Vous pencher en avant ?	☐	☐	☐	☐	☐
6. Marcher en terrain plat ?	☐	☐	☐	☐	☐
7. Entrer et sortir d'une voiture ?	☐	☐	☐	☐	☐
8. Faire vos courses ?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Enfiler vos collants ou vos chaussettes?	☐	☐	☐	☐	☐
10. Sortir du lit ?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Enlever vos collants ou vos chaussettes ?	☐	☐	☐	☐	☐
12. Vous étendre sur le lit ?	☐	☐	☐	☐	☐
13. Entrer ou sortir d'une baignoire ?	☐	☐	☐	☐	☐
14. Vous asseoir ?	☐	☐	☐	☐	☐
15. Vous asseoir et vous relever des toilettes ?	☐	☐	☐	☐	☐
16. Faire le ménage « à fond » de votre domicile ?	☐	☐	☐	☐	☐
17. Faire l'entretien quotidien de votre domicile ?	☐	☐	☐	☐	☐

9.5 **Annexe 5***:* Formule de Mercuriali

Formule de Mercuriali[33] : Calcul du volume érythrocytaire perdu (VEP)

$$VEP = (\Delta Hct \times VST) + (nCGR \times 0{,}2)$$

VEP Volume érythrocytaire perdu en litres selon Mercuriali[33]
ΔHct Différence entre le taux d'hématocrite en pourcentage avant l'intervention et à J5
VST Volume sanguin total en litres selon Nadler et Hidalgo[75]
nCGR Nombre de concentrés de globules rouges transfusés entre l'intervention et J5

Nous avons pris pour référence post-opératoire le 5ème jour après l'intervention.

9.6 **Annexe 6:** Coût financier des PTG chez les patients hémophiles

Tableau des prix en Euros pour le CHU de Nantes

Nature	**Prix TTC à l'unité** (euros)
PTG postéro-stabilisée *(Scorpio NRG, Stryker®)*	*Total :* **1 941, 15**
▪ Implant fémoral	1 065, 15
▪ Implant tibial	580, 63
▪ Insert	295, 37
PTG contrainte *(Scorpio NRG, Stryker®)*	*Total :* **2 341, 10**
▪ Implant fémoral	1 170, 55
▪ Implant tibial	875, 18
▪ Insert	295, 37
Facteur VIII	
▪ Advate®	0, 735
▪ Helixate Nexgen®	0, 633
▪ Refacto®	0, 796
Facteur XI	
▪ Betafact®	0, 720
rFVIIa	
▪ Novoseven®	620, 768
Journée d'hospitalisation en **chirurgie**	970, 18
Journée d'hospitalisation en centre de **rééducation**	458, 48

Vu, le Président du Jury,
Monsieur le Professeur François GOUIN

Vu, le Directeur de Thèse,
Monsieur le Docteur Ronan GUILLOU

Vu, le Doyen de la Faculté,
Madame le Professeur Pascale JOLLIET

NOM :**TOANEN** PRENOM :**Cécile**

TITRE DE THESE : **Prothèse totale de genou chez l'hémophile sévère : quand l'implanter ?**

RESUME

INTRODUCTION. L'arthroplastie totale du genou (PTG) chez les patients hémophiles sévères a montré son efficacité en réduisant considérablement les douleurs et les hémarthroses, et en améliorant les mobilités articulaires. Les résultats fonctionnels objectifs restent modérés malgré les résultats subjectifs satisfaisants. L'objectif de notre étude était de déterminer l'influence des mobilités articulaires pré-opératoires du genou sur les scores fonctionnels post-opératoires des PTG chez les hémophiles.

MATERIEL ET METHODES. Une étude rétrospective monocentrique de 25 PTG consécutives chez des patients hémophiles sévères opérés entre 1998 et 2014 a été réalisée. Les critères d'inclusion étaient les patients hémophiles sévères ayant une arthropathie hémophilique traitée par prothèse totale de genou à l'exception des reprises de PTG. Les scores fonctionnels KSS, HSS et WOMAC pré et post-opératoires ont été comparés. L'évolution des mobilités articulaires et l'influence des mobilités articulaires pré-opératoires sur les scores fonctionnels post-opératoires ont été analysées.

RESULTATS. Vingt trois PTG chez 18 patients hémophiles ont été incluses. L'âge opératoire moyen était de 44,5 $\pm$7 ans. Le recul moyen était de 83,7 $\pm$50 mois. La différence entre les scores pré et post-opératoires était significative. L'amplitude articulaire moyenne était de 67,2 $\pm$30° en pré-opératoire et de 74,2 $\pm$36° au dernier recul (p=0,12). Le flessum moyen était de 21,3 $\pm$11° en pré-opératoire et de 6,7 $\pm$10° au dernier recul (p<0,001). Les valeurs pré-opératoires de 70° d'amplitude articulaire et de 20° de flessum étaient les valeurs dichotomiques influençant le résultat fonctionnel post-opératoire selon le score KSS fonction. Le taux de complications était de 30,4%.

CONCLUSION. L'arthroplastie totale du genou chez les patients hémophiles sévères a permis une amélioration significative de la fonction articulaire du genou, en diminuant les douleurs et en réduisant le flessum. Malgré le risque de complications augmenté et l'âge relativement jeune par rapport au PTG chez les patients non hémophiles, cette étude montre l'intérêt de réaliser cette intervention de manière précoce avant l'instauration d'une raideur articulaire importante.

MOTS-CLES

Hémophilie sévère, Arthropathie hémophilique, Prothèse totale de genou