

Collège National
des Enseignants
en Chirurgie Orale
et Médecine Orale

cneco

Les hémopathies congénitales

1. Hémostase primaire et coagulation : physiopathologie

1.1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire correspond à la première phase survenant après l'apparition d'une brèche vasculaire et doit permettre d'aboutir à la formation du clou plaquettaire. Elle implique l'endothélium et le sous-endothélium vasculaire, les plaquettes et des facteurs plasmatiques dont deux majeurs : le facteur Willebrand et le fibrinogène.

Si l'endothélium vasculaire est normalement anti-thrombotique, après une effraction vasculaire le sous-endothélium exposé va entraîner une adhésion plaquettaire majoritairement induite par le facteur Willebrand, qui fixe ces plaquettes aux structures sous-endothéliales. L'adhérence des plaquettes au sous-endothélium va permettre leur activation et déclencher la libération d'une cascade de médiateurs (enzymes, kinases, phosphatases) permettant finalement l'agrégation plaquettaire via une fixation du fibrinogène à son récepteur (intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$). Ces réactions vont également permettre aux plaquettes activées d'exposer à leur surface des phospholipides, qui vont participer à l'étape suivante : la coagulation.

1.2. Coagulation

L'objectif de la coagulation plasmatique est de consolider le clou plaquettaire par la synthèse d'un maillage de fibrine, provenant de la transformation du fibrinogène sous l'action de la cascade de coagulation. La cascade de coagulation est déclenchée lorsque le sang circulant entre en contact avec le facteur tissulaire (FT) présent dans le sous-endothélium exposé.

La fixation du facteur tissulaire au facteur VII de la coagulation entraîne l'activation de ce dernier en facteur VIIa. Le complexe FT-VIIa en présence des phospholipides exposés par les plaquettes va permettre d'activer le facteur X. Ce facteur Xa va à son tour activer le facteur II, transformant ainsi la prothrombine en thrombine. Enfin, cette thrombine va permettre de transformer le fibrinogène soluble en fibrine. Cette première voie de coagulation est appelée voie extrinsèque. Parallèlement, la voie intrinsèque s'active également : le facteur XII permet d'activer le facteur XI, qui active à son tour avec le

facteur tissulaire les facteurs VIII et IX puis rejoignent la voie extrinsèque en activant eux aussi les facteurs X et V.

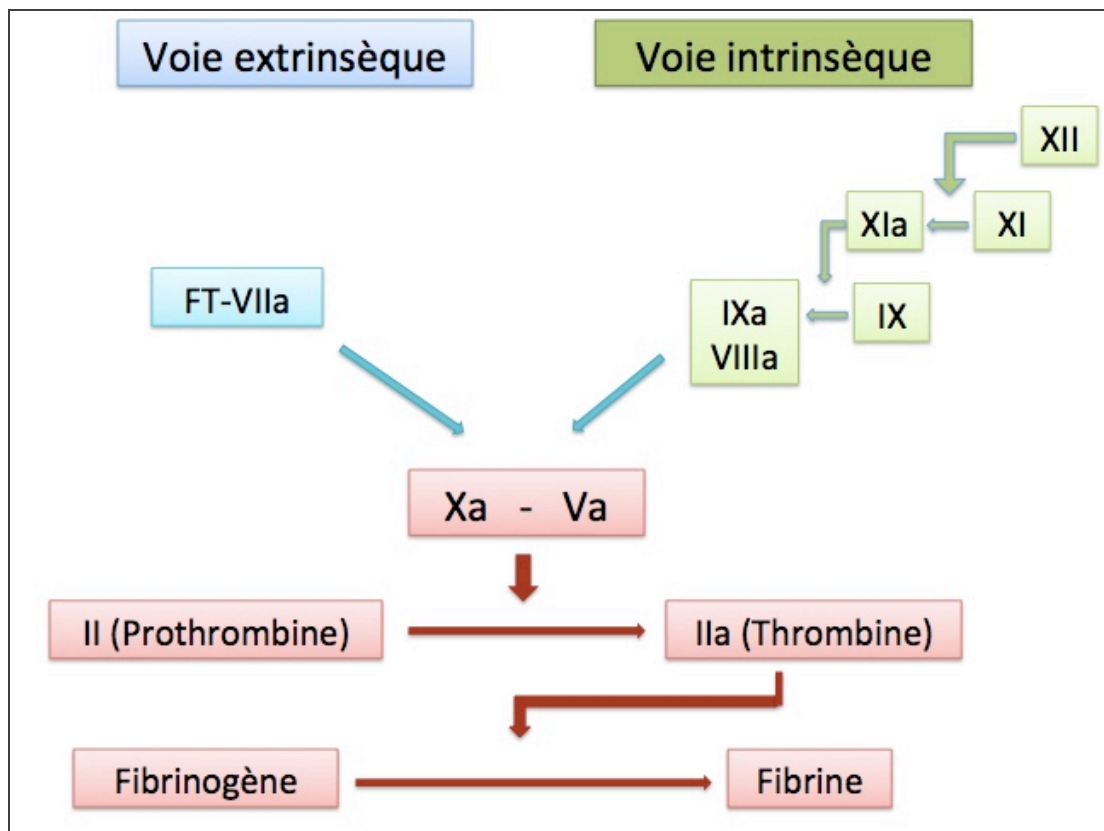


Figure 1 : cascade de la coagulation

1.3. Fibrinolyse

La phase finale de la coagulation consiste en la dissolution du caillot de fibrine sous l'action de la plasmine (forme active du plasminogène).

Il est possible de retarder cette étape par l'administration topique ou systémique d'agents anti-fibrinolytiques comme l'acide tranexamique (EXACYL®).

2. Hémophilie

2.1. Épidémiologie et étiologie

Deux formes d'hémophilie sont à distinguer en fonction du facteur de coagulation atteint: l'hémophilie A (déficit en facteur VIII) et l'hémophilie B (déficit en facteur IX).

L'hémophilie A est une pathologie récessive liée à l'X causée par une mutation du gène *F8* (Xq28) qui code pour le facteur VIII. Sa prévalence est estimée à 1-9/100000 en France.

L'hémophilie B, aussi appelée maladie de Christmas, est une maladie récessive liée à l'X engendrée par une mutation du gène *F9* (Xq27) qui code pour le facteur IX. Sa prévalence est sensiblement identique à celle de l'hémophilie A.

2.2. Description clinique et traitement

Habituellement, seuls les garçons sont atteints et les femmes sont conductrices de la maladie, mais ces dernières peuvent présenter une forme mineure de la maladie (forme symptomatique d'hémophilie A ou d'hémophilie B de la femme conductrice).

On parle d'hémophilie mineure si le taux de facteur VIII est compris entre 5 et 40%, d'hémophilie modérée s'il est compris entre 1 et 5% et d'hémophilie sévère si le taux de facteur VIII est inférieur à 1%. La sévérité des manifestations cliniques est corrélée à ce taux de facteur VIII et est majoritairement représentée par des hémarthroses, des hématomes, des épistaxis, des ménorragies, des saignements anormaux à la suite de blessures mineures ou d'une chirurgie, ainsi que des hémorragies spontanées dans la forme sévère.

Le traitement de l'hémophilie consiste à pallier le manque de facteur VIII ou IX par des injections substitutives de facteurs. Ces injections peuvent être prophylactiques (patient auto-injectant), pré-chirurgicales ou faire suite à une hémorragie déclarée chez le patient.

Ainsi, chez l'hémophile A, des injections de facteur VIII seront réalisées (FACTANE[®], RECOMBINATE[®], ReFACTO[®]) et chez l'hémophile B des injections de facteur IX

(BETAFACT[®], BENEFIX[®]). Néanmoins, certains patients peuvent développer des anticorps inhibiteurs dirigés contre le facteur perfusé, contrariant de fait son efficacité et compliquant la prise en charge.

2.3. Conduite à tenir en chirurgie orale

Le protocole de prise en charge devra toujours faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire intelligente entre le chirurgien oral et l'hématologue du patient.

Lors de sa consultation, le chirurgien oral devra estimer le degré du risque hémorragique que représente sa chirurgie :

- les avulsions simples, unitaires et dans un même cadran ou une pose d'implant unitaire présenteront un risque modéré.
- les avulsions de dents incluses, enclavées, une pose d'implants multiples ou des avulsions dentaires multiples/dans différents cadrants présenteront un risque hémorragique élevé.

Le chirurgien oral communiquera à l'hématologue ce degré de risque ainsi que les modalités de l'intervention : date(s), nombre de séances prévues, prise en charge sous anesthésie locale ou générale.

Suivant la sévérité de l'hémophilie, le risque hémorragique intrinsèque à la chirurgie, ainsi que les facteurs de risques individuels du patient vis-à-vis de l'hémorragie (compréhension, coopération, hygiène orale, contexte social), l'hématologue proposera un protocole de prise en charge personnalisé pour chaque patient et guidera le choix entre une prise en charge ambulatoire ou une hospitalisation conventionnelle avec nuits pré-opératoire et post-opératoire. Les hémophiles mineurs et modérés seront majoritairement hospitalisés en ambulatoire avec une chirurgie programmée le matin et la sortie prévue en fin d'après-midi.

Des facteurs de substitution seront administrés avant la chirurgie, qui devra idéalement débiter 30 minutes après l'injection. Des agents anti-fibrinolytiques type EXACYL[®] en systémique seront ajoutés durant le temps de la cicatrisation muqueuse (1 ampoule toutes les 8h pendant 10 jours) en l'absence de contre-indication.

L'anesthésie locale devra être réalisée de préférence avec des produits adrénalinés. L'anesthésie loco-régionale à l'épine de Spix est déconseillée au vu du risque de survenue d'hématomes laryngés postérieurs pouvant entraîner une dyspnée.

Les incisions, propres et franches, doivent éviter d'être positionnées au-delà de la ligne muco-gingivale et il est ainsi préférable d'éviter de réaliser des incisions de décharge. Les décollements éventuels devront être réalisés en pleine épaisseur.

Après l'avulsion, la révision alvéolaire minutieuse sera suivie d'une hémostase locale rigoureuse. Des matériaux hémostatiques résorbables seront placés dans les alvéoles : compresses de collagène (type PANGEN[®]), oxycellulose oxydée (type SURGICEL[®], à ne pas placer directement au contact osseux).

Des sutures serrées par points simples ou surjet doublé seront réalisées.

Il est conseillé de placer sur les sutures une colle biologique dérivée de la fibrine (TISSEEL[®]).

En cas de chirurgie de grande étendue, des gouttières hémostatiques seront proposées au patient.

Les consignes post opératoires devront être soigneusement données au patient à l'oral et à l'écrit.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine sont contre-indiqués pour l'antalgie post opératoire et il leur sera préféré le paracétamol avec ou sans association de codéine/tramadol.

Si la prescription éventuelle d'une antibiothérapie suit les mêmes recommandations que pour les patients de la population générale (HAS, *Recommandations de bonne pratique*, 2011), il conviendra d'être vigilant quant à la survenue d'hématomes pouvant se surinfecter.

Le patient devra être vu en contrôle post- opératoire et contacté par téléphone à J2 pour s'assurer de l'absence de phénomène hémorragique.

3. Maladie de von Willebrand

3.1. Épidémiologie et étiologie

Cette affection à transmission autosomique dominante ou récessive touche entre 0,1 et 1% de la population.

Pathologie à la fois de l'hémostase primaire et de la coagulation, elle est causée par une mutation du gène *VWF* (12p13.3) entraînant un déficit qualitatif et/ou quantitatif du facteur Willebrand.

3.2. Description clinique et traitement

De gravité et d'expression variables en fonction de sa forme, la maladie de von Willebrand provoque majoritairement des hémorragies muqueuses (gynécologie, muqueuses de la sphère ORL) mais peut comme l'hémophilie entraîner des saignements anormaux spontanés ou post chirurgicaux, des hémarthroses et des hématomes dans les formes sévères.

Trois grands types de maladie de von Willebrand peuvent être rencontrés :

- Le type 1 correspond à un déficit quantitatif partiel du facteur Willebrand (facteur produit en moins grande quantité ou à durée de vie plus courte) et son expression clinique est mineure, voire asymptomatique.
- Le type 2 est caractérisé par un déficit qualitatif du facteur et responsable de manifestations hémorragiques plus graves que le type 1. Il est subdivisé en quatre sous types :
 - 2A (diminution de l'affinité du facteur pour les plaquettes et le sous-endothélium),
 - 2B (augmentation de l'affinité pour les plaquettes avec élimination accélérée des plaquettes et thrombopénie),
 - 2M (diminution de l'affinité du facteur pour les plaquettes)
 - et 2N (diminution très marquée de l'affinité du facteur de Willebrand pour le facteur VIII).

- Le type 3 engendre la forme la plus grave de la maladie et est caractérisé par un déficit quasi total en facteur de Willebrand associé à un déficit profond en facteur VIII, identifiant ainsi la symptomatologie de la maladie de Willebrand à celle de l'hémophilie A.

Le traitement envisagé va dépendre du type de la maladie. Ainsi, le type 1 répond bien au traitement par desmopressine (MINIRIN[®]), tandis pour le type 2 l'efficacité variable de la desmopressine peut nécessiter l'ajout d'un traitement substitutif par facteur de Willebrand purifié (VONCENTO[®]). Chez les patients atteints de type 3, la desmopressine est inefficace et le traitement repose sur l'association d'injections de facteur VIII et de facteur de Willebrand purifié.

3.3. Conduite à tenir en chirurgie orale

Le protocole de prise en charge de ces patients est sensiblement le même que celui de l'hémophilie.

Là encore, la décision de l'administration de desmopressine et/ou de facteur de Willebrand purifié ainsi que du choix du mode d'hospitalisation se fera en concertation avec l'hématologue.

Les patients atteints du type 3 seront préférentiellement gardés en surveillance une nuit post opératoire et des produits leurs seront à nouveau administrés à J1 voir à J2.

L'hémostase locale devra là aussi être rigoureuse (matériaux hémostatiques intra-alvéolaires, sutures étanches, colle biologique). Les AINS et l'aspirine sont contre-indiqués et de l'acide tranexamique sera prescrit pour 10 jours soit en systémique soit en bain de bouche suivant la sévérité de la forme du Willebrand.

4. Déficit congénital en facteur XI

4.1. Épidémiologie et étiologie

Le déficit en facteur XI, ou hémophilie C, est une pathologie à transmission autosomique dominante ou récessive dont la prévalence est estimée entre 1 et 9 pour 1000000 et particulièrement fréquente chez les Juifs Ashkénazes (8%). Les formes hétérozygotes du déficit sont majoritairement peu hémorragipares. Elle est causée par une mutation du gène *F11* (4q35) qui code pour la production du facteur XI, et contrairement à la majorité des hémopathies congénitales, la sévérité de l'atteinte n'est pas corrélée au taux de facteur XI. Le déficit en facteur XI majore également le risque d'hémorragie en engendrant une hyper fibrinolyse.

4.2. Description clinique et traitement

L'expression clinique du déficit en facteur XI, s'il est fréquent, reste majoritairement peu prononcée : absence d'hémorragies spontanées, hémorragies post-opératoires modérées mais principalement après des chirurgies ORL ou dentaires.

La correction du déficit passe par l'administration de facteur XI ou de plasma frais congelé, ainsi que d'agents anti-fibrinolytiques.

4.3. Conduite à tenir en chirurgie orale

Pour les patients hétérozygotes, le risque de saignement au décours d'un geste de chirurgie orale reste mineur. Une hémostase locale soigneuse devra cependant être instaurée.

Pour les patients homozygotes et en fonction de la sévérité de l'atteinte, l'hématologue pourra proposer une hospitalisation ambulatoire avec injection de facteurs ou de plasma avant le temps dentaire, et une hémostase locale soigneuse sera réalisée.

5. Déficit congénital en facteur V

5.1. Épidémiologie et étiologie

Aussi nommée para-hémophilie ou maladie d'Orwen, le déficit en facteur V est une maladie à transmission autosomique récessive dont la prévalence est estimée à 1 pour 1000000. Le déficit en facteur V plasmatique résulte d'une mutation du gène *F5* (1q23) responsable de sa production. Il ne doit pas être confondu avec la mutation du facteur V ou mutation du facteur V de Leiden, qui à l'inverse entraîne une thrombophilie et génère des thromboses veineuses.

5.2. Description clinique et traitement

Là encore, la sévérité de l'expression clinique est corrélée à la diminution du taux de facteur V. Les patients présentent fréquemment des saignements importants et durables après un geste chirurgical en plus des manifestations cutanéomuqueuses classiques. La correction du déficit en facteur V passe par l'administration de plasma frais congelé complété si besoin par des transfusions plaquettaires.

5.3. Conduite à tenir en chirurgie orale

Dans la majorité des cas, pour une chirurgie à risque hémorragique modéré, une hémostase locale rigoureuse suffit.

Pour les patients dont la diminution du taux de facteur V est sévère et en cas de chirurgie à haut risque hémorragique, une administration de plasma frais congelé avec une hospitalisation ambulatoire seront proposés en concertation avec l'hématologue.

6. Thrombasthénie de Glanzmann

6.1. Épidémiologie et étiologie

La prévalence de cette maladie hémorragique rare n'est pas connue. Transmise sur un mode autosomique récessif, elle est due à des anomalies quantitatives et/ou qualitatives d'un récepteur impliqué dans l'agrégation plaquettaire et donc dans l'hémostase primaire (intégrine α IIb β 3).

6.2. Description clinique et traitement

La thrombasthénie de Glanzmann a un tableau d'expression clinique variable allant de quelques ecchymoses à des hémorragies sévères pouvant être létales. Chez tous les patients, elle touche préférentiellement les muqueuses avec la survenue d'épisodes importants de gingivorragies, épistaxis, purpura, et ménorragies.

Le risque d'allo-immunisation plaquettaire étant élevé chez ces patients, la transfusion plaquettaire doit être réservée à des indications restreintes et notamment en pré-chirurgical. L'administration d'arginine vasopressine (desmopressine) lui est préférée.

6.3. Conduite à tenir en chirurgie orale

Le degré de risque hémorragique de la chirurgie et la concertation avec l'hématologue du patient guideront là encore la prise en charge. Le patient pourra être supplémenté par desmopressine voir par culots plaquettaires et seront généralement surveillés en hospitalisation ambulatoire.

Une hémostase locale soigneuse devra être respectée. L'aspirine et les AINS sont contre-indiqués.

7. Purpura thrombopénique immunologique

7.1. Épidémiologie et étiologie

Aussi appelé purpura thrombopénique idiopathique (PTI), cette hémopathie auto-immune est causée par une destruction des plaquettes par des auto-anticorps et une production plaquettaire insuffisante. Sa prévalence est estimée entre 1 et 5/10000 avec une prédominance féminine modérée.

7.2. Description clinique et traitement

Les manifestations cliniques du PTI sont directement corrélées au taux de plaquettes circulantes du patient. Ainsi, un tiers des patients avec une thrombopénie modérée seront asymptomatiques tandis que des patients avec un taux de plaquette inférieur à 30000/ μL présenteront des syndromes hémorragiques cutanéomuqueux, et ceux avec un taux inférieur à 10000/ μL des saignements viscéraux graves.

La stratégie thérapeutique du traitement du PTI se construit en fonction de la sévérité de l'atteinte et consiste en l'administration de corticoïdes (prednisone), d'immunoglobulines (CLAIRYG[®]), de rituximab (MABTHERA[®]), voire en une prise en charge chirurgicale (splénectomie). Les transfusions de culots plaquettaires sont d'une faible efficacité et peuvent paradoxalement entraîner une thrombopénie plus marquée.

7.3. Conduite à tenir en chirurgie orale

La thrombopénie étant fluctuante et non prédictible chez ces patients, il sera proposé pour la chirurgie une hospitalisation ambulatoire avec transfusion soit d'immunoglobulines soit de culots plaquettaires en pré-opératoire immédiat, voire la veille de la chirurgie avec dosage plaquettaire le matin de l'acte.

L'hémostase locale devra être rigoureuse et là aussi les AINS et l'aspirine sont contre-indiqués.

Rédacteur : Dr Charlène Kichenbrand

Lecteur : Pr Laurent Devoize

Dernière mise à jour : 19/08/2019

Remarque et suggestions : charlene.kichenbrand@gmail.com