

*République Algérienne Démocratique Et Populaire*  
*Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique*  
*Université Abbès Laghrour- Khenchela*  
*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*  
*Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire*



**Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master Académique en Biologie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Option : Génétique**

**Thème**

***Étude de l'hémophilie :  
aspects biologiques et génétiques***

*Soutenu : le /09/2020*

*Présenté par :*

***BOUDJEMAA Bariza & REKKABE Fatima El-zahra***

**Devant le jury :**

**Présidente : Pr Bendjemana Katia**    **Professeur**    **Université Abès Laghrour- Khenchela**  
**Examinatrice : Dr Sebihi Fatima Z**    **MCB**    **Université Abès Laghrour- Khenchela**  
**Encadreur : Dr Derouiche Faouzia**    **MCB**    **Université Abès Laghrour- Khenchela**

***Année Universitaire 2019-2020***

## **Remerciements**

*En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner, d'exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers. Et qui nous a aidé et donné la patience et le courage durant ces longues Années d'étude.*

*A notre directrice de thèse, le Docteur Faouzia Derouiche, pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce mémoire et de le juger, pour son encadrement, le partage de ses connaissances, son esprit critique et ses encouragements qui nous ont permis de mener à bien ce travail. Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.*

*Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de Jury qui ont accepté de juger ce mémoire.*

*A notre présidente de mémoire, Madame le Professeur Bendjamana Katia, Pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire, pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.*

*A notre examinatrice de mémoire, Madame le docteur Sebihi Fatima Z pour nous avoir aimablement accepté de participer à ce jury de mémoire, pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.*

*A nos professeurs, pour nous avoir transmis leurs connaissances, avoir contribué à notre formation et accompagnée pendant nos études.*

*A nos parents et notre famille, pour nous avoir soutenue, écoutée, encouragée, tout au long de ce travail et tout au long de nos études.*

*Un immense merci à tous, pour nous avoir soutenue dans ce travail.*

**Bariza et Fatima Elzahra**



## *Dédicace*

Merci **Allah** (mon dieu ) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir , la force d'y croire , la patience d'aller jusqu'à au bout rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire

### *"je dédie ce mémoire*

*Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie , le symbole de tendresse , qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite . A ma mère "**Khemissa Rekab** ".*

*A mon père "**Rekkab Ahmed** ", tu et un homme merveilleux , un homme de qualité au horizon illimité ,à me donner l'aide et à me protéger.*

*A mes frères : Mohamed et AbdAnnour pour leur soutiens .*

*A mes sœurs : **Wahiba ,Wissam , Hadjira , Nour el hoda** , et la petite "**BahidiWatine** ".*

*A toute ma famille (**Rekkab** )  
mes oncles et mes tantes .*

*A mon sœur et mon binôme : **Bariza** .*

*A tout l'ensemble des enseignants du département de la biologie .*

*Enfin qu'a toutes mes amies . A toute ma promotion 2019/2020 et tous les étudiants de la biologie.*

*A tout ceux qui l'estiment et m'aiment.*

**Fatima Zahra**

# Dédicaces

je dédie ce mémoire :

*A mon cher Papa MOUHAMED TAHAR,  
De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention,  
m'inculquer les valeurs nobles de la vie, et de la responsabilité.*

*A ma chère maman NOUA,  
La plus douce et la plus aimante. Tu représentes pour moi le symbole de la  
bonté par excellence.*

*Je t'aime maman.*

*Pour ma vie et mon cher mari Kfirou*

*Pour vos conseils et votre soutien constants en cours de route*

*Vous avez toujours vécu des moments importants.*

*Je vous souhaite du bonheur dans votre vie, que Dieu vous protège et nous resterons  
tous ensemble pour la vie. Je vous aime beaucoup*

*A tous mes amis*

*A Mes Professeurs : Hamada Youcef*

*Maazoz lakhider, bendjoumana katia*

*A tous mes chers professeurs :*

*A tous mes collègues de travail*

*A mon frère kamel et son épouse Dalal A mes sœurs : Wahiba et Nawel*

*A ma sœur Samia et son mari Fayz*

*A ma sœur Madina et son mari Adel*

*A ma sœur Ghalia et son mari Hicheme*

*A ma sœur Nadjet et son mari Omar A*

*ma sœur Fouzya et son mari Nabil,*

*A mes frère Yacine et Chamsso*

*A ma sœur Zineb*

*Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi,  
tout au long de mes études.*

**BARIZA**

## *Étude de l'hémophilie : aspects biologiques et génétiques*

### **Résumé**

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire rare de transmission récessive liée au chromosome X. C'est une maladie gravement invalidante en raison des séquelles musculaires et articulaires liées à la répétition des accidents hémorragiques mettant en jeu le pronostic fonctionnel avec parfois un risque vital. Cette anomalie génétique, se traduisant par un déficit le plus souvent constitutionnel en un facteur de coagulation. VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B). Le rôle de ces deux facteurs dans le processus général de coagulation permet de mieux comprendre les aspects cliniques de cette maladie. Le traitement de l'hémophilie est complexe et coûteux, et le meilleur traitement se procure par l'éducation sanitaire préventive. Malgré les grands progrès qui ont été réalisés ces dernières années sur tous les aspects de la prise en charge des patients hémophiles, elle continue à représenter un véritable défi économique pour les pays en voie de développement comme l'Algérie. Dans cette étude, nous nous intéressons à l'évaluation des aspects biologiques, génétiques, évolutifs et thérapeutiques des hémophiles.

**Mots- clés:** Hémophilie; Facteurs de coagulation; Diagnostic; Traitement.

***Study of hemophilia: biological and genetic aspects***

**Abstract**

Hemophilia is a rare inherited hemorrhagic disease of recessive transmission linked to the X chromosome. It is a severely debilitating disease due to the muscular and joint sequelae linked to the repetition of bleeding events involving the functional prognosis with sometimes life risk. This genetic anomaly, resulting in a deficiency most often constitutional in coagulation factor VIII (haemophilia A) or factor IX (haemophilia B). The role of these two factors in the general coagulation process allows us to better understand the clinical aspects of this disease. The treatment of hemophilia is complex and expensive, and the best treatment can be obtained through preventive health education. Despite the great progress that has been made in recent years in all aspects of the management of hemophilia patients, it continues to represent a real economic challenge for developing countries like Algeria. In this study, we are interested in the evaluation of the biological, genetic, evolutionary and therapeutic aspects of hemophiliacs.

**Keywords:** Hemophilia; Coagulation factors; Diagnostic; Treatment.

**Liste des abréviations**

- ABR** : Annualized BleedingRate
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- AMH** :Association marocaine des hémophiles
- ARNm**: Acide RibonucléiqueMessenger
- CDC**:Center for Disease Control and Prévention
- CHU** : Centre hospitalieruniversitaire
- CNOPS** : Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
- CNSS** : Caisse Nationale de SécuritéSociale
- COX-2** :Cyclo-oxygénase2
- CTH** : Centre de traitement de l'hémophilie
- FAR** : Forces ArméesRoyales
- FMH** :Fédération Mondiale de l'Hémophilie
- FT** : Facteur tissulaire
- FvW** : Facteur de willebrand
- FVIIIc** :Activité coagulante du facteur VIII
- FIXc** : Activité coagulante du facteurIX
- HIV**: Human Immuno de ficiency Viruses
- HVB** : Hépatite virale B
- HVC** :Hépatite viraleC
- ITI** : Immuno ToléranceImmune
- NFS** : Numération formulesanguine
- PFC** : Plasma frais congelé
- RAMED** : Régime d'Assistance Médicale aux Economiquement Démunis
- SPSS**:Statistical Package for the SocialSciences
- TCA** : Temps de céphalineactivée
- TP** : Taux deprothrombine

**Liste des Figures et tableaux**

<b>Figure 01.</b> Evolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères .....	<b>04</b>
<b>Figure 02.</b> Phase d'initiation.....	<b>05</b>
<b>Figure 03.</b> Phase d'amplification.....	<b>05</b>
<b>Figure 04.</b> Phase de propagation.....	<b>06</b>
<b>Figure 05.</b> Facteurs de coagulation.....	<b>07</b>
<b>Figure 06.</b> Image montrant une hémarthrose du genou gauche.....	<b>11</b>
<b>Figure 07.</b> Volumineux hématome des tissus mous .....	<b>12</b>
<b>Figure 08.</b> Localisations dangereuses des hématomes.....	<b>12</b>
<b>Figure 09.</b> Arbre généalogique 01(une femme porteuse de l'hémophilie (XX)..... mariée à un homme sain	<b>16</b>
<b>Figure 10.</b> Arbre généalogique 02 (une femme saine (XX) ..... mariée à un homme hémophile (XY)	<b>17</b>
<b>Figure 11.</b> Arbre généalogique 03(une femme porteuse de l'anomalie(XX) ..... mariée à un homme hémophile (XY)	<b>18</b>
<b>Figure 12.</b> Gène du facteur VIII .....	<b>19</b>
<b>Figure 13.</b> Représentation schématique de la structure ..... dufacteur FVIII et FVIIIa	<b>20</b>
<b>Figure 14.</b> Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIXa .....	<b>21</b>
<b>Figure 15.</b> Principe de l'analyse du marqueur RFLP Bell..... De l'intron 18 du gène du facteur VIII par PCR	<b>23</b>
<b>Figure 16.</b> Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs.....	<b>37</b>
<b>Tableau 01.</b> Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave .....	<b>09</b>
<b>Tableau 02.</b> Comparaison selon le type et la sévérité de l'hémophilie .....	<b>09</b>
<b>Tableau 03.</b> Comparaison selon les types d'épisodes hémorragiques .....	<b>10</b>
<b>Tableau 04.</b> Marqueurs ADN utiles des gènes facteur VIII et facteur .....	<b>24</b>
<b>Tableau 05.</b> Détail de médicament prescrit.....	<b>34</b>
<b>Tableau 06.</b> Activités sportives auxquelles pour une personne atteinte d'hémophilie.....	<b>39</b>

**Table des matières**

<b>Résumé.</b>	<b>I</b>
<b>Abstract</b>	<b>II</b>
<b>Q='a</b>	<b>III</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>IV</b>
<b>Liste des figures et tableaux</b>	<b>V</b>
<b>Table des matières</b>	<b>VI</b>
<b>Introduction</b>	<b>01</b>
<b>Chapitre I : Aspect biologique</b>	
<b>1.Rappel Historique</b>	<b>03</b>
<b>2.Physiologie de l'hémophilie</b>	<b>04</b>
<b>2.1. Coagulation</b>	<b>04</b>
<b>2.1.1. Initiation de coagulation</b>	<b>04</b>
<b>2.1.2. Phase d'amplification</b>	<b>05</b>
<b>2.1.3. Phase de propagation</b>	<b>05</b>
<b>2.2.Processus hémostatique normale</b>	<b>06</b>
<b>2 .3.Facteurs de la coagulation</b>	<b>06</b>
<b>2 .3. Facteurs de la coagulation</b>	<b>07</b>
<b>2.4. Déroulement de la coagulation</b>	<b>07</b>
<b>2.4.1. Déroulement et l'activation du processus de coagulation in vivo</b>	<b>07</b>
<b>2.4.1.1.Voies d'activation</b>	<b>07</b>
<b>3. Sévérité de la maladie</b>	<b>08</b>
<b>3.1. Hémophilie sévère</b>	<b>08</b>
<b>3.2. Hémophilie Modérée</b>	<b>08</b>
<b>3.3.Hémophilie mineure</b>	<b>08</b>
<b>4. Signes de l'hémophilie</b>	<b>10</b>
<b>4.1. Hémarthroses</b>	<b>11</b>
<b>4.2. Hématomes</b>	<b>11</b>
<b>4.2.1.Hématomes superficiels</b>	<b>11</b>
<b>4.2.2.Hématomes profonds</b>	<b>11</b>
<b>4.2.3.Hématomes spontanés des tissus mous</b>	<b>12</b>

4.3. Hémorragies extériorisées des cavités naturelles	13
4.3.1. Hémorragies Hématuries	13
4.3.2. Hémorragies Digestives	13
4.3.3. Hémorragies intra buccales	13
4.3.4. Hémorragies Peropératoire	13
4.3.5. Hémorragies intra crâniennes	13
5.Épidémiologie de l'hémophilie	13
5.1. Dans le monde	13
5.2. En France	13
5.3. Au Canada	14
5.4. En Afrique	14
5.5. Au Maroc	14
<b>Chapitre II : Aspect génétique</b>	
1. Transmission génétique de l'hémophilie	15
1.1. Quelques rappels	15
1.1.1. Femme porteuse de l'anomalie (XX) mariée à un homme sans anomalie XY	16
1.1.2. Femme saine (XX) mariée à un homme hémophile (XY) (Figure 10)	17
1.1.3. Femme porteuse de l'anomalie(XX) mariée à un homme hémophile (XY)	17
2. Description des gènes de l'hémophilie et des facteurs de coagulation	18
2.1. Hémophilie A	18
2.2. Hémophilie B	20
3. Pathologie moléculaire des gènes d'hémophilie	21
3.1. Hémophilie A	21
3.2. Hémophilie B	21
4. Diagnostic	22
4.1. Circonstances de découvertes	22
4. 2.Diagnostic moléculaire	23
4.2.1. Hémophilie A	23
4.2.1.1. Approche directe	23
4.2.1.2. Approche indirecte	23
4.2.2. Hémophilie B	24
4.2.2.1. Approche directe	24
4.2.2.2. Approche indirecte	24
5. Diagnostic biologique de l'hémophilie	24
5.1. Diagnostic biologique de l'hémophilie A	24
5.1.1. Diagnostic différentiel de l'hémophilie A	25

5.2. Diagnostic biologique de l'hémophilieB	26
5.2.1. Diagnostic différentiel de l'HémophilieB	26
<b>Chapitre III :Traitement</b>	
1. Traitements substitutifs	27
1.1. Indications et posologies	28
1.2. Prophylaxie de longue durée	28
1.3. Complications des traitements substitutifs	29
1.4. Avantages des concentrés de facteurs d'aujourd'hui	30
5.Évaluation clinique et biologique de l'efficacité et de la tolérance du traitement substitutif	31
2. Traitement non substitutif	32
2.1. Desmopressine (DDVAP)	32
2.2. Anti-fibrinolytiques	33
3. Prescription des traitements	33
3.1. Renouvellement de la prescription	34
4. Inhibiteurs	34
4.1.Comment se forment les inhibiteurs?	36
5. Médicaments qu'une personne atteinte d'hémophilie doit éviter de prendre?	37
6. Une personne atteinte d'hémophilie peut-elle faire du sport?	37
7. Existe-t-il des vaccins qu'une personne atteinte d'hémophilie peut prendre?	38
8.Quelles autres précautions une personne atteinte d'hémophilie?	38
<b>Conclusion</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	
	42
	43



# ***Introduction***

### **Introduction**

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle de transmission héréditaire due à l'absence ou au déficit d'un facteur de la coagulation, une protéine de la coagulation du sang appelé facteur anti hémophilique F. Si c'est le facteur VIII qui est absent on parle d'hémophilie A, si c'est le facteur IX on parle d'hémophilie B, cinq fois moins fréquent[1].

La personne hémophilique ne parvient pas à former un caillot solide au cours du processus de la coagulation. Les manifestations cliniques de cette maladie sont le plus souvent des signes hémorragiques comme les hématomes et les hémarthroses. Les hémophiles saignent plus longtemps car le caillot ne tient pas, si la prise en charge est retardée, ces hémorragies, peuvent être fatales ou donner des séquelles invalidantes].

L'hémophilie se transmet de manière héréditaire selon un mode récessif, elle est liée au sexe c'est-à-dire portée par le chromosome X. La femme hérite de 2 chromosomes X (l'un provenant du père et l'autre de la mère). L'homme hérite d'un chromosome X provenant de la mère et du chromosome Y provenant du père. Les facteurs de coagulation FVIII et FIX sont codés respectivement par les gènes F8 (Xq28) et F9 (Xq27) portés sur le chromosome X. Dans l'hémophilie, ces gènes sont mutés entraînant le déficit ou l'absence du facteur de coagulation. Les femmes sont conductrices de l'anomalie, qu'elles pourront transmettre à leur descendance. Pour la femme, l'anomalie du gène situé sur l'un des chromosomes X est en général compensée totalement ou partiellement par l'autre chromosome X sain, ainsi, elles sont rarement atteintes par cette maladie, certaines peuvent cependant présenter une forme mineure d'hémophilie. Pour l'homme, l'anomalie génétique du chromosome X ne pourra pas être compensée, puisque le chromosome X est unique, il est donc systématiquement touché par la maladie. Avec une fréquence de 1 sur 5000 environ pour l'hémophilie A et 1/30000 pour l'hémophilie B, répartis de façon similaire dans le monde [3,4].

Trois formes sont décrites : les hémophilies majeures (facteur <1%) ; modérées (1-5%) et mineures (5%) ainsi, la gravité de la maladie est fortement corrélée à la sévérité du déficit, avec, le saignement et les épisodes hémorragiques préférentiellement articulaires et musculaires. Son traitement est reposé soit sur le dosage spécifique des facteurs FVIII et FIX par des concentrés de facteur FVIII ou FIX , dérivés plasmatique ou de recombinaison génétique [4].

L'hémophilie est une maladie grave due à la gravité du syndrome hémorragique qui peut mettre, dans certains cas, la vie des hémophiles en danger et provoquer un déséquilibre dans l'espérance de leur vie et ainsi nécessitant une prise en charge spécifique.

Dans le monde, 1 personne sur 1000 souffre d'un trouble de coagulation. La plupart d'entre elles ne sont pas dépistées et sont privées de traitement. En Algérie, le nombre des personnes souffrant d'hémophilie est en augmentation en Algérie, il a été environ de 543 patients en 1963, alors qu'il a dépassé de loin le triple de ce nombre en 2012, pour atteindre 1843 diagnostiqués et près de 3000 en théorie. La wilaya d'Alger à elle seule compte pas moins de 251 malades, suivie de Constantine avec 100 cas et de Tébessa avec 46 cas, tandis que dans les wilayas de Tamanrasset, Tindouf et Illizi, aucun cas n'a été recensé, peut-être à cause de l'absence de moyens et de travail d'étude pour dépister ces patients. Le dernier recensement de l'effectif des hémophiles en Algérie fait état de 2448 malades. En 2017, ils étaient 2362 patients, soit une augmentation de 86 hémophiles diagnostiqués en 2018. Ces chiffres figurent dans la communication du Dr Djamila Nadir, vice-directrice chargée des maladies non transmissibles au ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, présentée jeudi à Annaba, lors de la célébration de la Journée mondiale de l'hémophilie [5].

Dans cette étude, nous nous intéressons à l'évaluation des aspects biologiques, génétiques, évolutifs et thérapeutiques des hémophiles.



*Chapitre I*

*Aspect biologique*

## **I. Aspect biologique**

### **1. Rappel Historique**

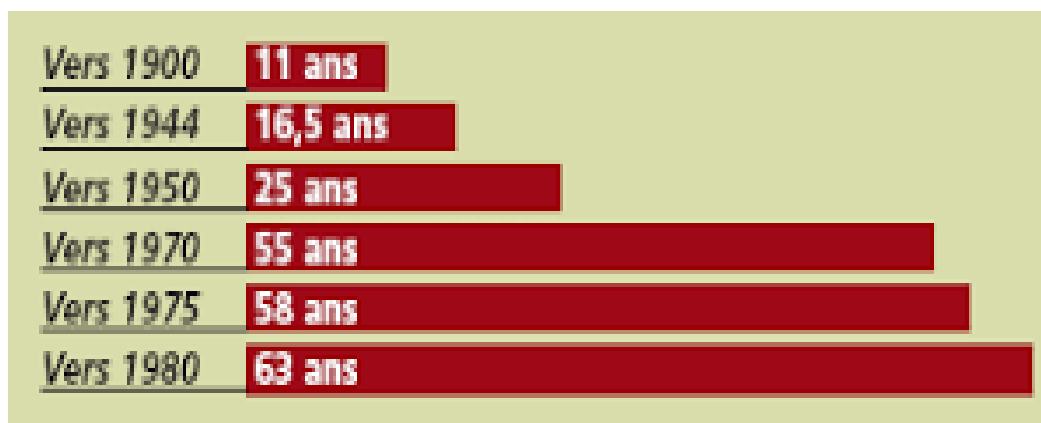
Les premières références à un état hémorragique très évocateur d'hémophilie remontent au II<sup>e</sup> siècle avant J.-C. Le Talmud babylonien indique que si une femme a perdu ses deux premiers fils suite à la circoncision, elle est exemptée de l'obligation de faire circoncire le troisième fils. Haima, qui signifie sang, et Philia, qui signifie une affection. La première description moderne de l'hémophilie est apparue plusieurs siècles plus tard, en 1803, lorsque le médecin américain Dr John Conrad Otto, a décrit un trouble héréditaire de la coagulation dans plusieurs familles dans lesquelles seuls les hommes étaient touchés, et où la transmission s'est produite par des femmes nonaffectées[6].

L'hémophilie a été souvent appelée "la maladie des rois", car la reine Victoria qui a régné sur l'Angleterre de 1837 à 1901 était porteuse du gène de la maladie, et deux de ses filles «conductrices» de la pathologie ont transmis l'hémophilie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie[6].

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, Patek et Taylor, ont découvert une substance dérivée du plasma sanguin, qui peut réduire le temps de coagulation d'un hémophile et qui a porté le nom de globuline antihémophile ouvrant ainsi la voie à l'introduction du cryoprécipité et puis des premiers concentrés de facteur de coagulation pour le traitement des hémophilies A et B. Ces concentrés ont été découverts vers le début des années 1970 et ils ont révolutionnés le traitement de l'hémophilie[7]. Par la suite le drame de culots globulaires contaminés par des virus a été déclaré et plusieurs hémophiles ont été infectés. En 1981, des concentrés pasteurisés ont été introduits sur le marché, puis d'autres techniques d'inactivation des virus pour les facteurs de coagulation dérivés du plasma ont été découvertes [7].

Les facteurs recombinants VIII et IX ont été approuvés respectivement en 1992 et 1997 venant couvrir les besoins des patients non satisfaits par les facteurs plasmatiques(**Figure 01**). Depuis, des enfants nés hémophiles peuvent espérer vivre longtemps, être en bonne santé et mener une vie normale[8].

Des études sur l'amélioration des concentrés se poursuivent, des efforts pour prolonger leur demi-vie par des protéines fusionnées d'albumine recombinante de même que d'autres technologies comme la thérapie génique pour réduire la gravité de la maladie d'un phénotype sévère à un autre modéré ou minime par la production continue de FVIII ou IX après une administration d'un vecteur génique[8].



**Figure 01.** Evolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères[8].

## 2. Physiologie de l'hémophilie [9]

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

### Coagulation

La coagulation plasmatique est l'ensemble des réactions biologiques conduisant à transformer un liquide (le plasma) en un gel constitué de fibrine. La fibrine provient du clivage enzymatique du fibrinogène par la thrombine, qui est l'enzyme-clé de la coagulation.

La théorie classique faisant intervenir deux voies indépendantes (intrinsèque et extrinsèque) s'est récemment substituée par une vision moderne caractérisée par trois phases : initiation, amplification et propagation [10 ,11].

### Initiation de coagulation

Lors de l'étape d'initiation, le facteur tissulaire (FT) provenant de la cellule endothéliale lésée lors de la brèche vasculaire, se lie au facteur VII activé (FVIIa). Le complexe ainsi formé (FT – FVIIa) permet l'activation des facteurs X (FX) et IX (FIX) en FX activé (FXa) et FIX activé (FIXa) respectivement (**Figure 02**). L'activation de ces facteurs permet ensuite la génération de quelques traces de thrombine en présence de calcium et des phospholipides représentés par la surface plaquettaire[10].

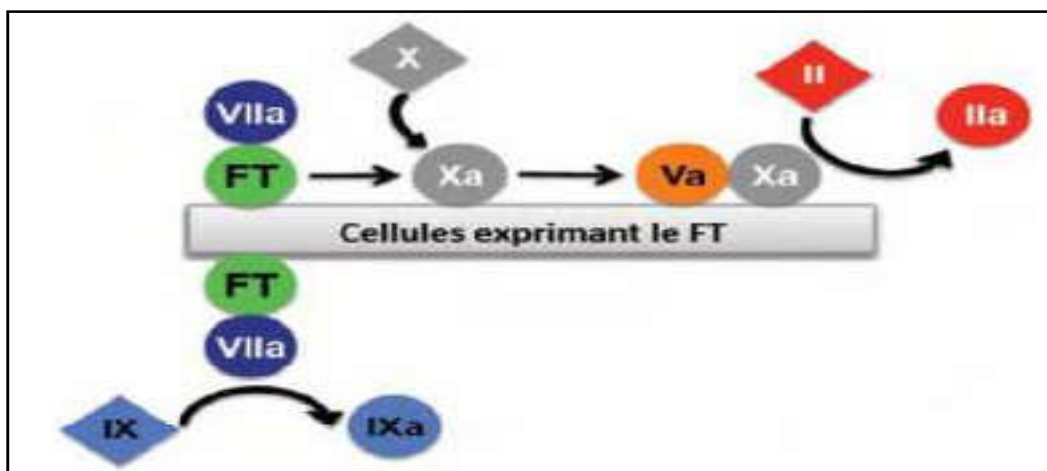


Figure 02. Phase d'initiation[10].

### Phase d'amplification

Lors de l'étape d'amplification, les traces de thrombine générées à la surface des cellules exprimant le FT vont permettre d'activer le facteur VIII (FVIII), le facteur XI (FXI) et le facteur V (FV), qui se retrouvent concentrés à la surface des plaquettes activées. A la fin de cette étape (Figure 03). [11].

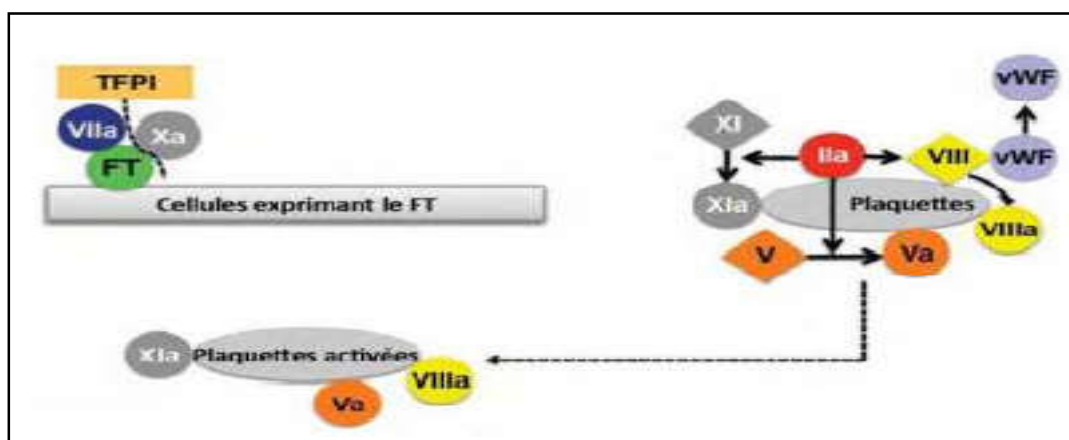


Figure 03. Phase d'amplification[10].

### Phase de propagation

Lors de l'étape de propagation, la surface des plaquettes activées se retrouve concentrée par le FXI activé (FXIa) qui va permettre l'activation du FIX. Le FIXa va ainsi former avec son cofacteur FVIII, le calcium et les phospholipides le complexe ténase. La présence du FVIIIa permet de catalyser la transformation du FX en FXa par le FIXa d'un facteur 105. La quantité importante de FXa générée par le complexe ténase permet, en présence de son cofacteur FVa, le calcium et les phospholipides (complexe nommé prothrombinase), la transformation d'une quantité importante de prothrombine en

thrombine. C'est ce pic de thrombine ou « thrombinburst » qui permet une transformation massive du fibrinogène en monomères de fibrine. La polymérisation et la stabilisation de ces monomères de fibrine par le facteur XIII activé (FXIIIa) sont la base du thrombus fibrinocruorique (Figure 04). (7).

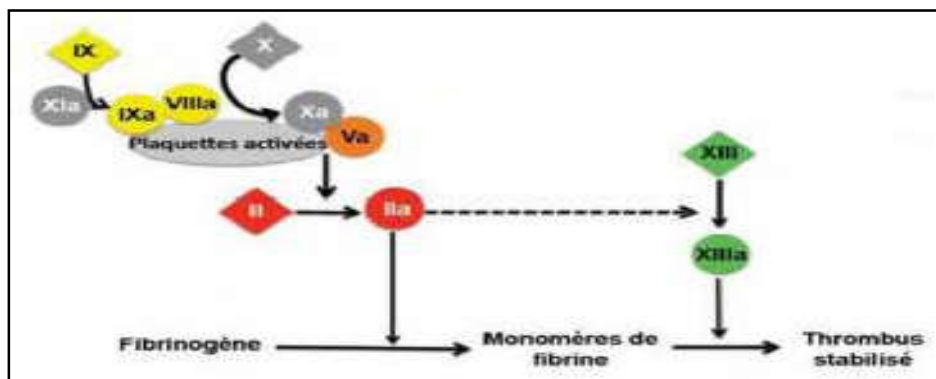


Figure 04. Phase de propagation[9].

### Processus hémostatique normale [9]

L'arrêt naturel d'une hémorragie se déroule en trois étapes :

#### ✓ construction des vaisseaux sanguins

Ce « resserrement » réflexe du vaisseau sanguin endommagé ralentit le flux sanguin tout autour de la lésion.

#### ✓ dépôt de plaquettes sanguines

À la surface de la blessure puis, adhésion des plaquettes entre elles : cet amas de plaquette forme un caillot qui interrompt le saignement.

#### ✓ coagulation du sang

Les facteurs de la coagulation sont activés. Cela provoque la formation d'un réseau de fibrine auquel adhèrent les plaquettes et les globules rouges.

Le caillot sanguin ainsi formé est appelé thrombus. Son rôle est de « colmater » la lésion d'un vaisseau sanguin.

### 2.3. Facteurs de la coagulation

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisées par l'hépatocyte (sauf les FV et FVIII qui n'ont pas d'activité enzymatique et exercent un rôle de cofacteur pour les enzymes FXa et FIXa après activation par la thrombine). Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs, une forme non active (exemple, facteur II ou prothrombine) et une forme active (exemple, facteur IIa ou thrombine). Chaque facteur à l'état activé pourra activer un autre facteur ou intervenir dans une étape de la coagulation. La déficience d'un seul entraînant différentes formes d'hémophilie.

La coagulation comporte une cascade de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de la coagulation dont plusieurs sont des protéases comportant une sérine au niveau du site actif et soumises à des activations et à des inhibitions. L'étape finale est la transformation du fibrinogène soluble en filaments de fibrine qui encerclent dans leurs mailles les cellules circulantes(Figure 05)[1,11].

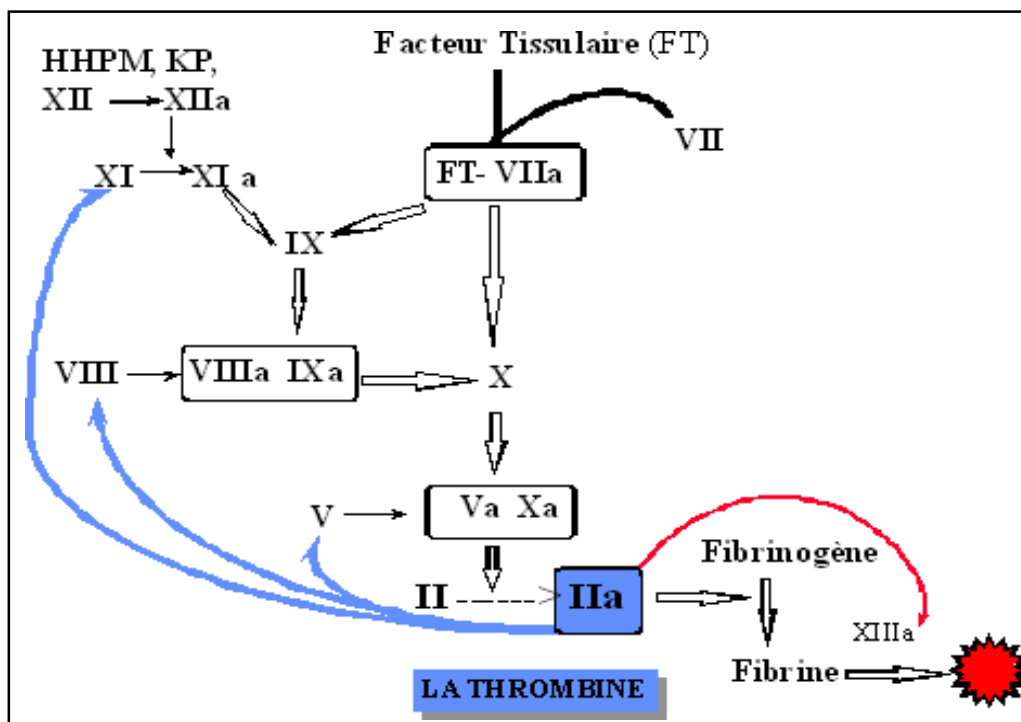


Figure 05. Facteurs de coagulation[11].

### Déroulement de la coagulation [12]

#### Déroulement et l'activation du processus de coagulation in vivo

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme centrale permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes.

#### Voies d'activation

##### ✓ la voie intrinsèque

Dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre.

**✓ voie extrinsèque**

Quipour être activée nécessite la présence d'élément tissulaire appelé thromboplastine tissulaire. Le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette distinction de voie intrinsèque.

Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation in vitro et sera très utile pour l'exploration de la coagulation car la voie intrinsèque (endogène) et la voie extrinsèque (exogène) sont respectivement explorées par le temps de céphaline activée et le temps de Quick.

**3. Sévérité de la maladie**

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

En effet, certains hémophiles avec un taux de FVIII bas ne souffrent jamais d'hémorragies graves, tandis que d'autres, dont le déficit peut être considéré comme modéré ont des problèmes fréquents. Ces discordances entre la clinique et la biologie apparaissent surtout quand il s'agit de distinguer les formes sévères les moins graves des formes modérées[13,14].L'hémophile se divise en trois formes(**Tableau 01, 02**).

**Hémophilie sévère**

Elle représente 50 % des cas. Le taux plasmatique VIII est inférieur à 1 U/dl. Les patients vont présenter des hémorragies très tôt : vers 6-8 mois, quand l'enfant devient plus actif. L'hémophilie sévère est caractérisée par des saignements spontanés des articulations et parfois même des tissus mous : un traumatisme léger peut entraîner une hémorragie mettant en péril la vie du patient[13,14].

**Hémophilie Modérée**

Elle représente 10 % à 20 % des cas. Le taux de facteurs est compris entre 1 et 5 U/dl. Les accidents hémorragiques surviennent lors de traumatismes importants ou en cas d'intervention chirurgicale mais se manifestent moins souvent par des hématomes musculaires ou des hémarthroses[14].

**Hémophilie mineure**

Elle représente 30 à 40 % des hémophiles. Le taux de facteurs est compris entre 5 et 30 U/dl. Plus le taux est élevé, plus la symptomatologie est frustrée. Les accidents sont beaucoup plus rares, voire inexistantes et la découverte peut être tardive. En effet, la symptomatologie peut rester latente jusqu'à ce que le patient subisse une intervention

chirurgicale ou une avulsion dentaire. Souvent, l'intervention se passe sans encombre mais l'hémorragie apparaît plusieurs heures après, infiltrant les tissus avoisinants et pouvant constituer un hématome diffus au pharynx et au rétro pharynx, constituant une véritable urgence chirurgicale[14].

Tableau 01. Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave[15].

Classification de l'hémophilie	Types les plus courants de saignements	Causes habituelles des saignements	Fréquence des saignements (en l'absence de prophylaxie)
<b>Légère</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saignements des muqueuses (des tissus oraux et/ou dentaires, comme la bourse, le nez, etc.)</li> <li>• Saignement mineur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blessures sportives graves</li> <li>• Traumatismes graves</li> <li>• Extractions dentaires</li> <li>• Chirurgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rare</li> </ul>
<b>Modérée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout ce qui précède, en plus de saignements...</li> <li>• articulaires</li> <li>• musculaires</li> <li>• osseux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout ce qui précède, en plus de...</li> <li>• Blessures sportives notables</li> <li>• Saignements sans cause apparente/connue (souvent à un taux de facteur combiné de 1 à 2 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variable, selon les individus et les taux de facteur</li> </ul>
<b>Grave</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les types</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tout ce qui précède, en plus de...</li> <li>• Saignements sans cause apparente/connue</li> <li>• Dorsaux ou chocs mineurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluctuant épisodique</li> </ul>

Tableau 02. Comparaison selon le type et la sévérité de l'hémophilie [16].

Séries	Kumar et al Inde	Laisouf et al Alger	Kang et al Chine	Borhany et al Pakistan	Notre série Marrakech
<b>Type d'hémophilie</b>					
A	86%	88%	85%	80%	93%
B	14%	12%	15%	20%	7%
<b>Sévérité de l'hémophilie</b>					
Sévère	57%	86%	57%	39%	45%
Modérée	21%	9%	30%	52%	39%
Mineure	23%	5%	13%	9%	16%
<b>Hémophilie A /sévérité</b>					
Sévère	63%	-	-	34%	46%
Modérée	26%	-	-	56%	39%
Mineure	14%	-	-	10%	15%
<b>Hémophilie B sévérité</b>					
Sévère	62%	-	-	58%	22%
Modérée	23%	-	-	33%	44%
Mineure	15%	-	-	9%	34%

#### 4. Signes de l'hémophilie

L'hémophilie A et B présentent les mêmes signes[17] :

- ✓ des ecchymoses importantes.
- ✓ des hémorragies au niveau des muscles et des articulations, particulièrement les genoux, les coudes et les chevilles.
- ✓ des hémorragies spontanées (saignements internes qui surviennent brusquement, sans raison évidente).
- ✓ saignement prolongé après une coupure, l'extraction d'une dent ou une intervention chirurgicale.
- ✓ saignement prolongé après un accident, particulièrement en cas de lésion à la tête.

Les manifestations cliniques du syndrome hémorragique ont été représentées essentiellement par les hémarthroses (72,5%), suivies par les hématomes (55,7%) puis les hémorragies extériorisées (37,4%). Ces valeurs se concordent avec ceux rapportées par les études de Borhany et al, Laissouf et al, alors que Kumar et al, ont rapporté des hémarthroses dans 40% des cas et des hématomes dans 30% des cas[18 ,19]. Les hémarthroses étaient localisées essentiellement au niveau du genou (59%) suivi par les articulations du coude et de la cheville chez 38% de nos patients. Dans les études de Rkain et Laissouf et al, l'atteinte de l'articulation du genou prédominait aussi, mais la cheville et le coude étaient moins touchés(**Tableau 03**).

**Tableau 03.** Comparaison selon les types d'épisodes hémorragiques [19].

Séries	RkainR abat	Laissouf et al. Alger	Borhany et al Pakistan	Kumar et al. Inde	Notre série Marrakech
<b>Hémarthrose</b>	-	-	72%	41,3%	72,5%
Genou	36 ,7%	47%	-	-	58,8%
Coude	8,8%	27%	-	-	38,2%
Cheville	11,8%	16%	-	-	38,2%
Autres	2,7%	9%	-	-	13,8%
<b>Hématome</b>	-	50%	54%	30,4%	55,7%
<b>Hémorragie extériorisée</b>	-	19%	-	-	37,4%
Gingivorragie	-	-	8%	9%	22,1%
Epistaxis	-	-	-	8,7%	10,7%
Hématurie	-	-	14%	2,17%	5,3%
Autres	-	-	-	-	6,8%

**Hémarthroses**

Il s'agit de saignements articulaires, en particulier au niveau des articulations porteuses (genou, coude, cheville). Elles apparaissent à l'âge de la marche et leur fréquence augmente au pro rata de l'activité de l'enfant. Cela se traduit par une gêne, douleur, chaleur, rougeur, gonflement et limitation de l'articulation. Sans traitement, elles entraînent une impotence fonctionnelle et un risque d'arthropathie si les saignements se répètent sur la même articulation [20] (**Figure 06**).



**Figure 06.**Image montrant une hémarthrose du genou gauche [20].

**Hématomes [20]**

Hémorragies des parties molles, touchent les muscles, et peuvent être Superficiels : front, cuir-chevelu (minime et spontanément résolutif) ou-Profonds :

**Hématomes superficiels** sont localisés aux espaces cellulaires sous-cutanés en particulier des parois thoracique, abdominale, lombaire. La simple pression ou contact un peu appuyé provoque l'apparition de ces hématomes. Chez l'enfant, ceci ne doit pas être confondu avec les manifestations de maltraitance.

**Hématomes profonds** sont en général musculaires faisant suite ou non à un Traumatisme reconnu entraînant douleurs et œdème. Les muscles fléchisseurs (qua- driceps, psoas...) sont plus souvent concernés que les muscles extenseurs. Très volumineux, ils sont associés à une anémie aiguë, un œdème qui pour certaines localisations des membres peut entraîner des compressions vasculaires ouneurologiques avec douleurs et paresthésies en cas de lésion du plexus brachial (creux axillaire), du nerf médian ou cubital (loge antérieure de l'avant-bras), du nerf sciatique (hématomes de la fesse ou du creux poplité).

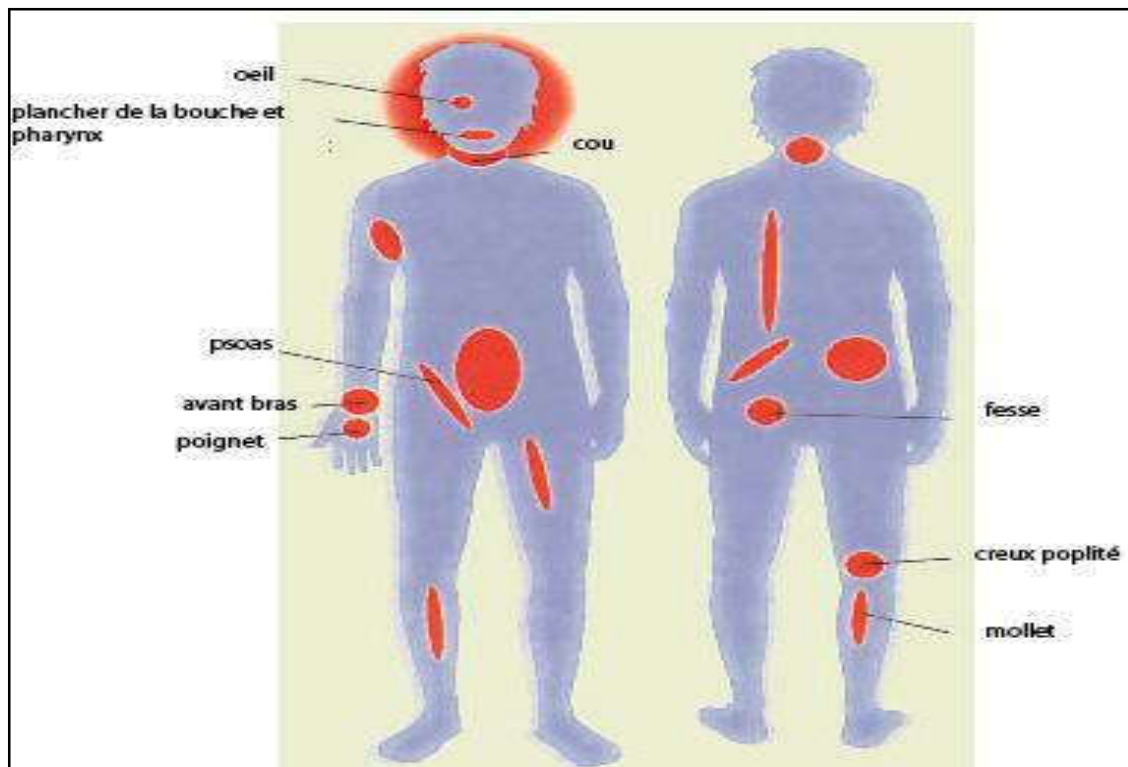
Certains de ces hématomes peuvent faire suite à des ponctions veineuses ou artérielles inappropriées. En cas de pâleur et de refroidissement des extrémités, un geste de fasciotomie peut se révéler nécessaire sous couvert d'une substitution intensive.

### Hématomes spontanés des tissus mous

Ils sont issus d'hémorragies musculaires (psoas, quadriceps,...) ou des aponévroses, ils sont douloureux et peuvent être très dangereux par le volume de sang perdu et/ou par leur localisation (compressions nerveuses,...). Ils contribuent à majorer l'amyotrophie, les rétractions tendineuses et l'instabilité articulaire(**Figure 07, 08**).



**Figure 07.** Volumineux hématome des tissus mous [20].



**Figure 08.** Localisations dangereuses des hématomes[20].

**Hémorragies extériorisées des cavités naturelles[20].****4.3.1.Hémorragies Hématuries**

La forme la plus fréquente, récidivantes, spontanées, sans retentissement (le bilan rénal est normal) spontanément résolutive (7-10j), peuvent être associées ou non à une pathologie lithiasique. Ne répond pas au traitement.

**Hémorragies Digestives**

Causes locales +++ (Ulcères), hématoméses, méléna, met en jeu le Pc vital si de grande abondance.

**Hémorragies intra buccales**

Il s'agit d'hémorragies du frein de la langue, de morsure de celle-ci, la chute des dents de lait est en générale peu hémorragique, l'hémorragie est entretenue par l'activité fibrinolytique de la salive

**Hémorragies Peropératoire**

Pour les hémophiles minimales et modérées, c'est un mode très révélateur (extraction dentaire, circoncision, amygdalectomie...)

**Hémorragies intra crâniennes**

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

**5. Epidemiologie de l'hémophilie [19,20 ,6]****Dans le monde**

L'hémophilie affecte 1 cas sur 10000 naissances dont 83% sont des hémophiles A et 20% des hémophiles B. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'il existe actuellement 1125 000 cas d'hémophiles dans le monde dont 418 000 cas atteints d'hémophiles sévère .

**En France**

Il y aurait 4 à 5000 hémophiles, 40 à 50 naissent chaque année. Le premier état des lieux du suivi de la population hémophile en France dans le cadre du projet Réseau France Coag (cohorte prospective de patients porteurs de déficits immunitaires en protéines coagulantes initiée en janvier 2003, avec pour objectif prioritaire de décrire de façon exhaustive la répartition géographique, les caractéristiques et l'évolution de cette population) trouve que à la date de l'analyse (8 octobre 2005) : 4 018 patients ont été inclus, provenant de 38 centres de traitement des hémophiles.

**Au Canada**

L'hémophilie A affecte moins d'une personne sur 10 000, soit environ 2500 Canadiens. L'hémophilie B est encore moins fréquente, n'affectant qu'environ une personne sur 150000, soit près de 500 Canadiens.

**En Afrique**

La prévalence de l'hémophilie est peu connue en Afrique pour plusieurs raisons [16-18]: coût élevé de sa prise en charge, nombre insuffisant de spécialistes en hématologie et absence de laboratoires adéquats pour le diagnostic biologique de cette maladie.

**Au Maroc**

On ne dispose pas à l'état actuel de données statistiques sur l'hémophilie au Maroc. Si on prend en considération les statistiques de l'OMS, qui estiment qu'un enfant sur 10.000 est atteint d'hémophilie, nous devons avoir au Maroc 3000 enfants souffrant de cette anomalie. Au niveau de l'AMH (association marocaine des hémophiles), 500 cas d'hémophiles sont enregistrés.



***Chapitre II***

***Aspect génétique***

## **II. Aspect génétique**

L'hémophilie est un trouble héréditaire liée au chromosome X. Elle se transmet donc d'une génération à une autre, des parents aux enfants. Elle consiste en un déficit dans l'un des facteurs de coagulation. L'atteinte du gène du facteur 8 FVIII correspond à l'hémophilie A et l'atteinte du gène du facteur 9 (F IX) correspond à l'hémophilie B[21]

Les mutations de ces gènes déterminent soit un dysfonctionnement partiel, il s'agit d'une hémophilie modérée ou mineure, soit une absence totale du facteur dans le sang, il s'agit alors d'une hémophilie sévère transmettent ce type d'hémophilie à leurs enfants en présence d'antécédents familiaux d'hémophilie[21].

L'hémophilie est causée par un gène défectueux sur le chromosome X. Les gènes que l'on trouve dans l'organisme contiennent l'information qui rend chaque personne unique. Les femmes ont deux chromosomes X et les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y [22].

Les femmes qui présentent un gène X responsable de l'hémophilie sont appelées porteuses ou « conductrices ». Elles ont aussi un gène X normal, en générale ne présentent pas de troubles de la coagulation. Et les femmes conductrices du gène de l'hémophilie ont 50 % de risque de transmettre ce gène, Les garçons qui reçoivent ce gène seront atteints d'hémophilie alors que les filles qui recevront ce gène seront porteuses[22].

Les filles de père hémophile deviennent automatiquement conductrices communément appelées « porteuses avérées ». Par contre, les pères hémophiles ne transmettent pas l'hémophilie à leurs fils[22].

### **1. Transmission génétique de l'hémophilie**

#### **Quelques rappels**

- ✓ Les garçons sont porteurs d'un chromosome Y donné par leur père et d'un chromosome X donné par leur mère, tandis que les filles reçoivent deux chromosomes X, l'un provenant de leur père et l'autre de leur mère.
- ✓ X et Y sont des chromosomes sexuels déterminant le sexe de l'enfant.
- ✓ Les gènes du facteur VIII et du facteur IX sont portés par l'un des chromosomes sexuels le chromosome X[23].

Une mutation de ces gènes entraîne un déficit quantitatif ou qualitatif du facteur de coagulation[23].

Chez les filles, qui ont deux chromosomes X, l'anomalie du gène situé sur un chromosome X est en général compensée par l'autre chromosome X, sain. Elles ne seront

pas malades mais conductrices de la maladie, qu'elles pourront transmettre à leur descendance. Ceci sera à prendre en compte lors du conseil génétique au cours d'une grossesse[23].

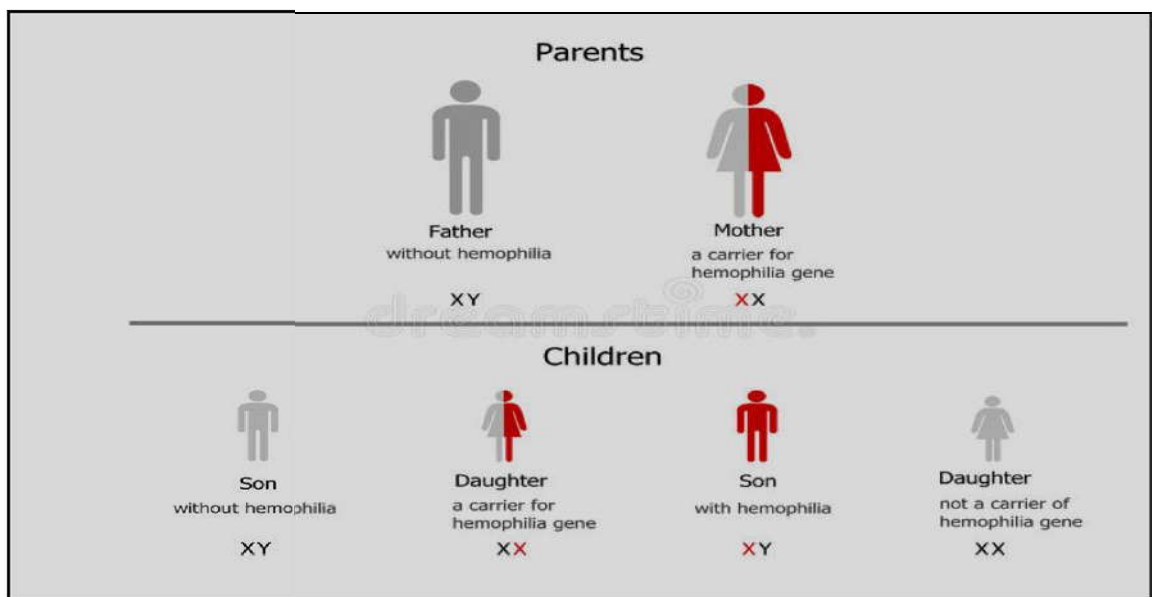
Les garçons ne peuvent pas compenser l'anomalie du gène situé sur le chromosome X, puisqu'il est unique. Ils manifestent donc la maladie.

A noter qu'un tiers des hémophiles correspondent à une mutation « de novo », c'est à dire que cette mutation n'était présente ni chez son père ni chez sa mère mais qu'elle s'est produite lors de la fécondation ou plus tard chez le fœtus. Cette mutation pourra être transmise à la descendance[23].

Trois situations peuvent se présenter

**Femme porteuse de l'anomalie (XX) mariée à un homme sans anomalie XY (Figure 09).**

- ✓ Leurs filles peuvent être sans aucune anomalie (XX) ou porteuse de la maladie (XX)
- ✓ Les garçons peuvent également être sains ou hémophiles (XY).

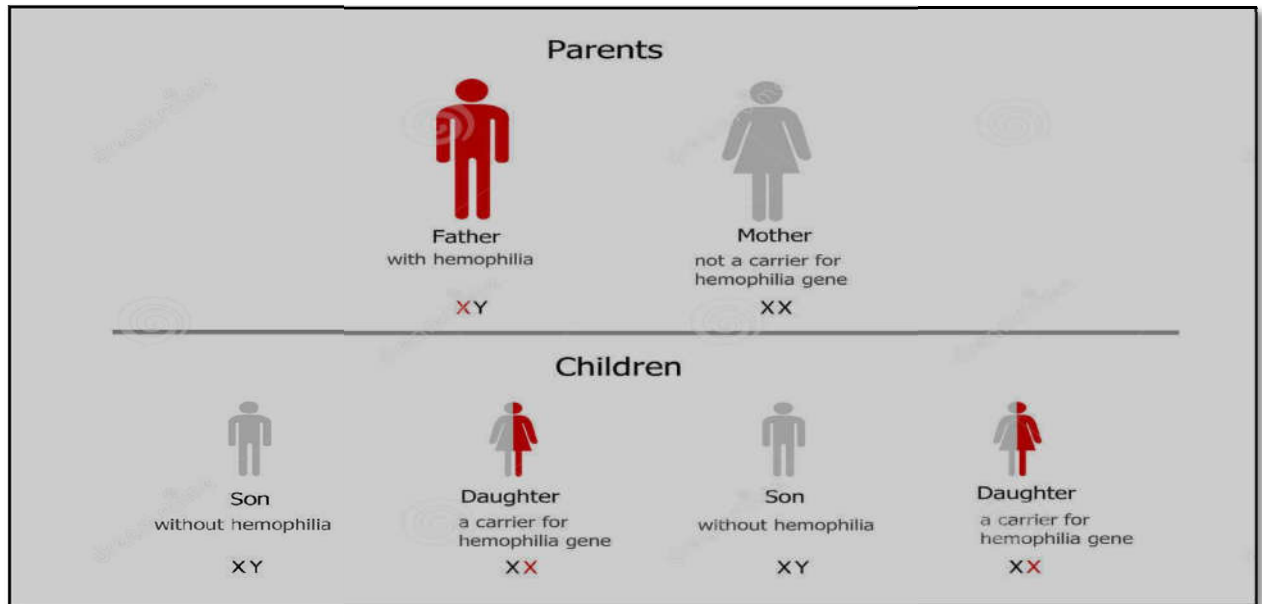


**Figure 09.**Arbre généalogique 01(une femme porteuse de l'hémophilie (XX) mariée à un homme sain (XY))[23].

**Femme saine (XX) mariée à un homme hémophile (XY) (Figure 10)**

- ✓ Leurs filles seront toutes porteuses de la maladie (XX)

- ✓ Leurs fils seront tous sains (XY)

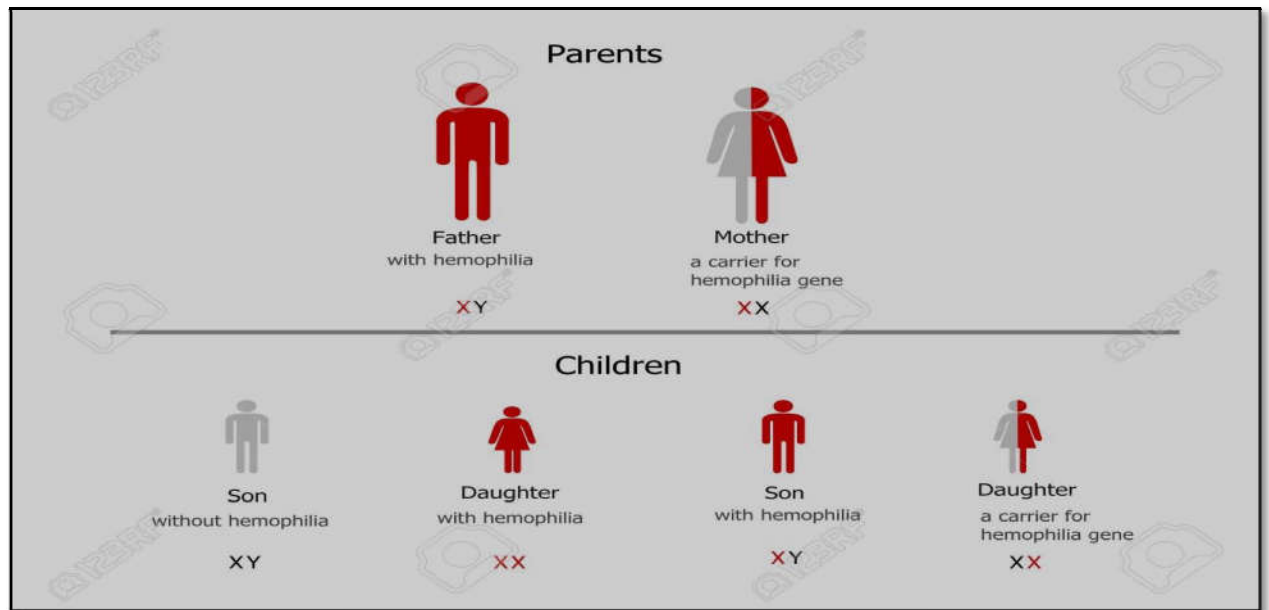


**Figure 10.** Arbre généalogique 02 (une femme saine (XX) mariée à un homme hémophile (XY)[23].

**Femme porteuse de l'anomalie(XX) mariée à un homme hémophile (XY)**  
**(Figure 11)**

Le cas est extrêmement rare (deux cas recensés en Algérie)

- ✓ 50% de leurs filles seront hémophile (XX).
- ✓ 50% seront porteuses de la maladie (XX).
- ✓ 50% des garçons seront hémophile (XY).
- ✓ 50% des garçons seront sains (XY).



**Figure 11.** Arbre généalogique 0 3 (une femme porteuse de l'anomalie (XX) mariée à un homme hémophile (XY)) [23].

Pourtant la notion d'hérédité n'est pas retrouvée chez tous les hémophiles. Dans environ 1/3 des cas, il s'agit d'une mutation spontanée du gène au niveau d'un chromosome X [23].

Dans ce cas, on ne trouve aucune autre personne atteinte dans la famille du patient. Cependant, cette mutation bien que spontanée va transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient [23].

## 2. Description des gènes de l'hémophilie et des facteurs de coagulation [24].

### 2.1. Hémophilie A

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

Le gène du facteur VIII de la coagulation est un très grand gène constitué de 26 exons répartis sur 186 kb situé sur l'extrémité du bras long du chromosome X (Xq28) et codant un acide ribonucléique messager (ARNm) de 9 kb (Figure 12, 13).

La transcription donne une protéine de 2 351 AA. La sécrétion se fait sous une forme inactive qui ne deviendra active qu'après action de la thrombine dans le plasma sanguin. Cette activation résulte d'un clivage.

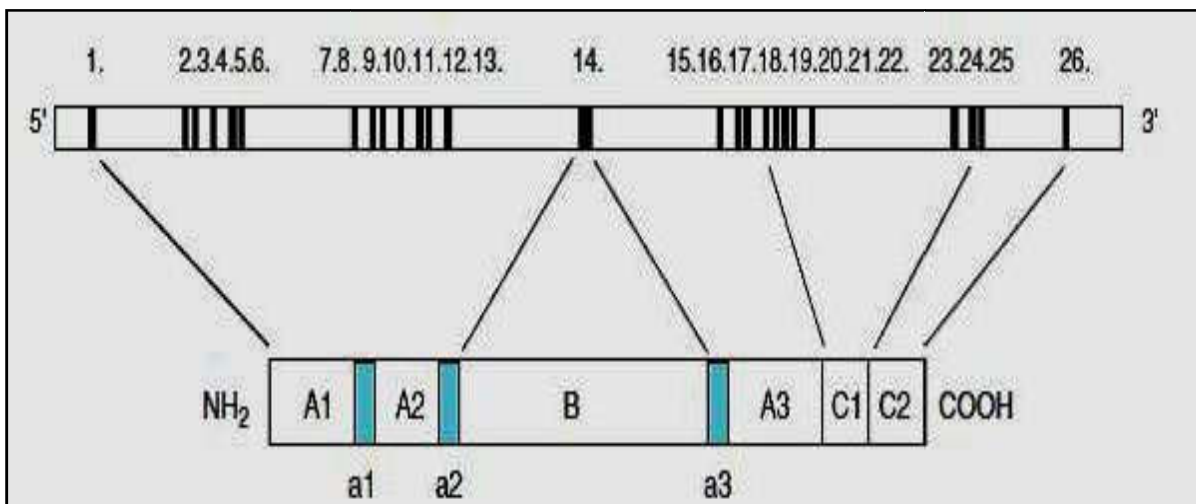
Le facteur VIII, ou facteur anti hémophilique A est essentiellement produit par les hépatocytes.

Mais les reins, la rate, le placenta et les ganglions lymphatiques peuvent également constituer des lieux de sécrétion.

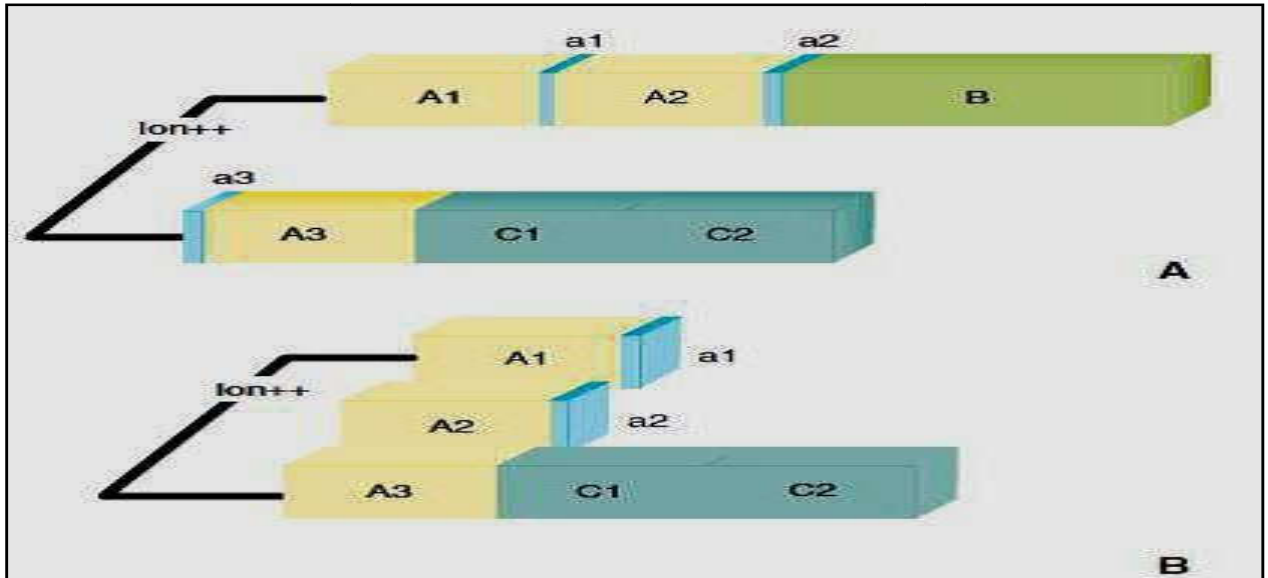
Le facteur VIII, est un hétéro dimère de 2332 acides aminés, composé d'une chaîne lourde et une chaîne légère reliées entre elles par un ion divalent. C'est une glycoprotéine de PM 330000.

Le facteur VIII circule dans le plasma lié au facteur Willebrand qui le protège d'une rapide dégradation protéolytique. Sa demi vie est de 10 à 12h, sa concentration plasmatique de 0.10 à 0.20 mg /l.

La structure du facteur VIII a été décrite dans les années 1980, Lorsque la protéine a été purifiée, il est composé de séquences A1, A2 et B pour la chaîne lourde. Les domaines A3, C1 et C2. En effet, le facteur VIII qui joue le rôle essentiel de cofacteur du F IX dans la voie intrinsèque de la coagulation. Elle touche environ 1 naissance sur 5000 enfants de sexe masculin et représente 80 à 85 % Des hémophiles.



**Figure 12.** Gène du facteur VIII (FVIII) [24].



**Figure 13.** Représentation schématique de la structure du facteur FVIII et FVIIIa[24].

## 2.2. Hémophilie B

L'hémophilie B est un trouble de la coagulation congénital causé par une anomalie qualitative ou quantitative du facteur 9 de la coagulation (FIX), qui joue un rôle de sérine protéase de 415 acides aminés dans la voie intrinsèque de la coagulation. Il en résulte une formation lente du caillot et un saignement prolongé. Elle est cinq fois moins commune que l'hémophilie A.

Le gène du facteur (FIX) de la coagulation est plus petit, contient 8 exons et est réparti sur 34kb ; Situé sur le brin long du chromosome X. à l'origine d'un ARNm de 2.8kb et d'une protéine de 415 AA (**Figure 14**).

Le facteur FIX est une enzyme (sérine-protéase) qui forme un complexe enzymatique (ténase) à la surface des plaquettes pour activer le facteur X.

Sa structure est une sérine-protéase, vitamine K dépendante, de PM : 57kDa, comportant 415aa. Le FIX est organisé en plusieurs domaines. À l'extrémité N-terminale se trouve le domaine GLA comportant de nombreux résidus d'acide glutamique, permettant la liaison aux phospholipides électro-négatifs par l'intermédiaire d'un ion calcium. Ce domaine est commun à tous les facteurs vitamine K dépendants car il nécessite une gamma carboxylation vitamine K dépendante pour être fonctionnel. Le FIX possède également 2 domaines de type EGF (epidermal growth factor (Facteur de croissance épidermique)) : EGF1 et EGF2, Le pré-pro-peptide est clivé avant la sécrétion puis, il y a des modifications post-Transcriptionnelles

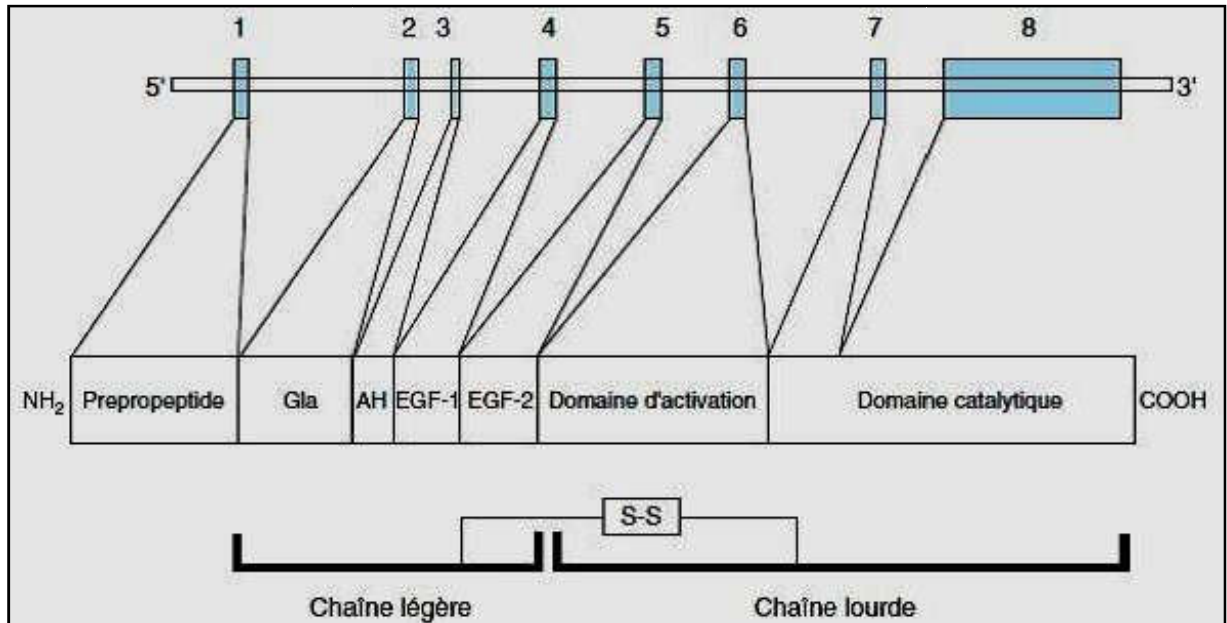


Figure 14. Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIXa [24].

### 3. Pathologie moléculaire des gènes d'hémophilie [24, 25].

#### Hémophilie A

Les anomalies génétiques responsables de l'hémophilie, ont été écrites comme suit : délétions, mutations ponctuelles et inversions.

##### ✓ Délétion :

Elles sont peu fréquentes et ne présentent que moins de 5% des cas. On distingue : plus de 80 grande délétions (2 à 210 kb) 40 petites délétions (1 à 23 Pb) et 10 micro – insertions.

##### ✓ Mutations ponctuelles

On en connaît actuellement 174 types. Les mutations non-sens sont à l'origine de formes sévères de la maladie alors que les mutations faux sens sont responsables de formes plus modérées de la maladie.

##### ✓ Inversion

L'existence d'une séquence Homologue entre l'intron 22 et une région télomérique favorise un appariement pathologique intra-chromosomique au cours de la méiose entre ces zones. La protéine codée est une protéine tronquée correspond aux exons 1 à 22, (à l'origine de près de 50% des cas d'hémophilie A)

**Hémophilie B**✓ **Mutation ponctuelles**

Plus de 1000 mutations ponctuelles (substitutions, insertions et délétions) et la mutation du promoteur du gène sont actuellement connues.

✓ **Délétions**

50 délétions ont été décrites. Les hommes dont les taux de facteur de la coagulation varient de 5 à 40 % de la normale ont de tous temps reçu un diagnostic d'hémophilie légère. Les femmes ont par contre simplement été désignées « porteuses » du gène (24)

**4. Diagnostic[15]****Circonstances de découverte**

Le diagnostic d'hémophilie est fait plus précocement qu'autrefois dans les pays développés. Il n'est cependant pas toujours fait dès la connaissance d'une histoire familiale d'hémophilie ou dès les premiers accidents hémorragiques. Celui-ci est fait d'autant plus précocement que l'hémophilie est plus sévère ou qu'il existe une histoire familiale d'hémophilie.

➤ **En période néonatal**

- ✓ Hémorragie cérébro-méningée (accouchement par forceps).
- ✓ Hémorragie à la chute du cordon ombilical.

➤ **Chez un enfant de moins de 1an (à 6 mois généralement)**

- ✓ Les ecchymoses multiples lors de mouvements dans le berceau.
- ✓ Un hématome ou hémarthrose vers l'âge de un à l'apprentissage de la marche (un gros hématome du front ou de la fesse).
- ✓ Des hématomes au niveau d'un prélèvement sanguin, d'une injection intra musculaire ou d'une vaccination.
- ✓ Hémorragies prolongées suite à une plaie de section.

➤ **Du déficit combiné en Facteur V et FVIII**

D'origine moléculaire différente (anomalie sur les protéines de transport des deux facteurs), cette pathologie est définie par un double déficit mineur en FVIII et FV. Le TCA et le TQ sont généralement allongés mais de façon inconstante

4. 2.Diagnostic moléculaire [25].

**Hémophilie A**

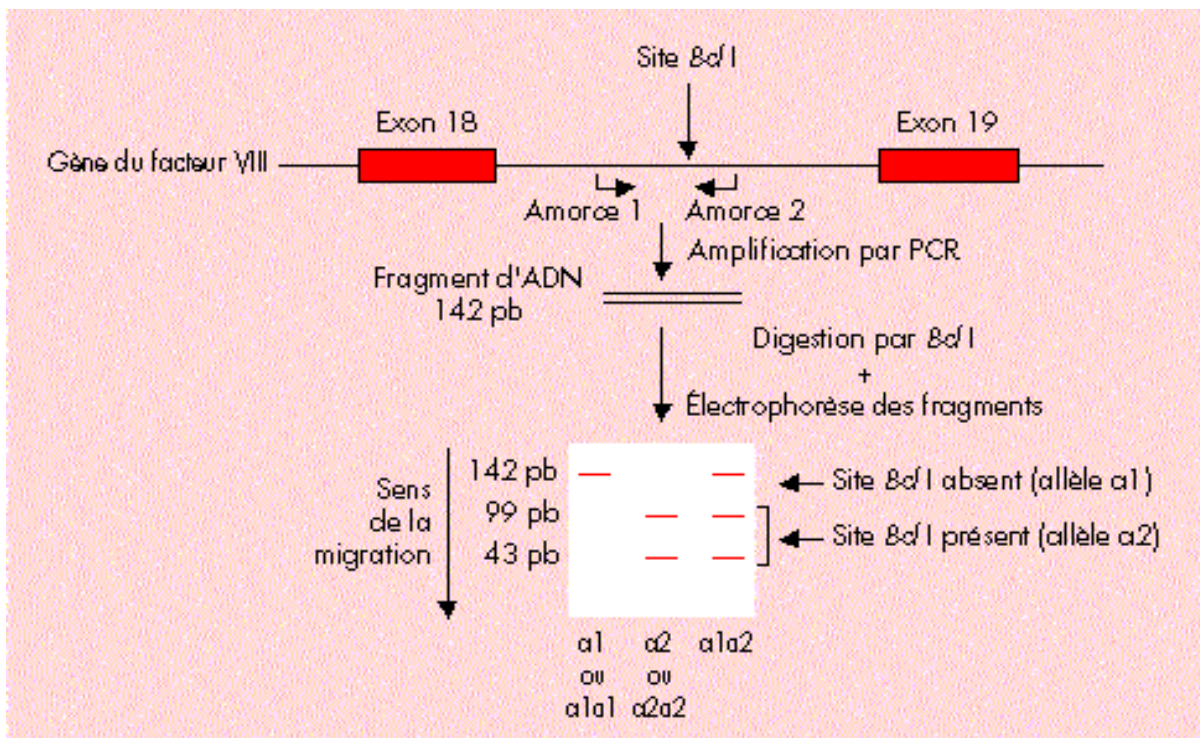
**Approchedirecte**

Recherche directe de la pathologie moléculaire, basée sur la mise en évidence du défaut moléculaire responsable de la maladie en se basant sur des techniques performantes : PCR, Southern blot, SSCP,DGGE.

Comptetenu de la taille du gène et de nombre de mutation ponctuelles pour les cas sévères une recherche des invertirons par southern blot peut être réalisée et certaines mutations ponctuelle touchant des dinucléotides CG sont ciblées grâceà l'utilisation de l'enzyme derestriction TaqI,le site de coupure est TCGA ce site est donc aboli lorsqu' il y a une substitution de C par un Tou du G par un A.

**4.2.1.2 Approcheindirecte**

Par les marqueurs polymorphes de l'ADN, reposant sur une étude de liaison entre le locus morbide et des marqueurs polymorphes de l'ADN : RELP Bell(polymorphisme de longueur de fragments de restriction, enzyme Bell de l'intron 18) (**Figure15**).



**Figure 15.** Principe de l'analyse du marqueur RFLP Bell de l'intron 18 du gène du facteur VIII par PCR[25].

**Hémophilie B****Approche directe**

Par DGGE (électrophorèse en gradient de densité)

**Approche indirecte**

Par les marqueurs mentionner dans le tableau ce dessous (**Tableau 04**).

**Tableau04.** Marqueurs ADN utiles des gènes facteur VIII et facteur

Gene facteur VIII		Gene facteur IX	
Marqueurs	Informativité	Marqueurs	informativité
Alw NI(intron7)	30%	Dde I(intron a)	36%
[ CA](intron 13)	90%	Taq I(intrond)	45%
Bcl I (intron18)	42%	Mnl I(exon 6)	44%
Xba I(intron 22)	48%	Hha I (8Kb en 3) du	48%
[GT][AG](intron22)	45%	gène	
Bgl I (intron 25)	30%		
St 14 (5Cm de gène)	80%		

En résumé,l'identification de la mutation pathogène chez un hémophile permet de proposer un dépistage simple des conductrices, même chez des femmes généalogiquement éloignées, alors que l'approche indirecte impose souvent d'étudier de nombreux membres de la famille et permet rarement de statuer dans les cas sporadiques [25].

**5. Diagnostic biologique del'hémophilie[26].****Diagnostic biologique de l'hémophilieA**

Le diagnostic d'une hémophilie A repose sur la mise en évidence d'un déficit isolé en FVIII. Le dosage du FVIII peut être réalisé selon deux méthodes biologiques : une méthode dite « chromométrique » et une méthode dite « amidolytique » ou « chromogénique ». Ces deux méthodes sont très différentes et complémentaires. Actuellement, en France, la méthode chromométrique est la plus répandue dans les LBM.

Le dosage chromométrique du FVIII repose sur la mesure d'un TCA. Ce test est effectué sur le plasma du malade dilué mélangé à un plasma déficient en FVIII. Il présente des performances variables, selon les réactifs utilisés. Outre les caractéristiques de l'activateur utilisé pour le TCA, la nature des phospholipides et plasma déficient en FVIII sont des paramètres déterminant dans les performances de l'analyse. Le dosage

chromogénique du FVIII est fondé sur la mesure de l'activité enzymatique d'un facteur de la coagulation sur un substrat chromogène.

Les deux méthodes, chromométriques et chromogéniques, sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances notamment dans les formes modérées et mineures d'hémophilie A (30 % des cas). La discordance la plus fréquemment observée est un taux de FVIII, au moins 2 fois supérieur par méthode chromométrique que par méthode chromogénique. Plus rarement (30 % des cas discordants), une discordance inverse peut être observée. L'activité du FVIII déterminée par méthode chromogénique semble la mieux corrélée aux phénotypes hémorragiques des patients, hémophiles modérés ou mineurs. Au moment du diagnostic de l'hémophilie A, il est donc intéressant de disposer de ces deux méthodes de dosage du FVIII.

Le dosage immunologique du FVIII est également réalisable mais peu fait en pratique courante. La méthode a été classiquement décrite pour différencier les déficits quantitatifs (*Cross Reacting Material negative* ou CRM-) des déficits qualitatifs (*Cross Reacting Material positive* ou CRM+). Actuellement, peu de laboratoires d'analyse réalisent ce dosage.

Quelle que soit la méthode de dosage, les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, notamment un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent masquer un déficit en FVIII. D'autres circonstances peuvent entraîner des variations et les tests doivent donc être répétés en cas de forte suspicion clinique.

### **Diagnostic différentiel de l'hémophilie A**

Il est important de distinguer l'hémophilie A constitutionnelle :

- ✓ De l'hémophilie A acquise : le contexte est différent puisque ce diagnostic est réalisé chez un patient le plus souvent adulte et âgé présentant brutalement une symptomatologie hémorragique en général marqué, survenant chez un sujet indemne de toute pathologie hémorragique antérieure. Le déficit en FVIII est systématiquement associé à la présence d'un anticorps spécifique dirigé contre le FVIII (autoanticorps anti-FVIII).
- ✓ De la maladie de Willebrand: l'anomalie est liée au facteur Willebrand. Le diagnostic est évoqué devant un déficit fonctionnel du VWF (VWF:RCo = activité cofacteur de la ristocétine ou autres méthodes de mesure de l'activité du VWF). Le taux antigénique (VWF:Ag) permet de distinguer les déficits quantitatifs des déficits qualitatifs. Une attention particulière doit être portée sur le type 2N

caractérisée par un défaut de liaison facteur Willebrand au FVIII aboutissant à un déficit isolé en FVIII (d'où un rapport FVIII/VWF:Ag < 0,7). Le profil biologique d'une maladie de Willebrand de type 2Nest très proche de celui d'une hémophilie A mineure, d'où la nécessité de mesurer systématiquement l'affinité du Facteur Willebrand pour le FVIII pour le Willebrand(VWF:FVIII) afin de distinguer ces 2 pathologies en cas de suspicion chez un patient sans antécédent familial connu d'hémophilie.

- ✓ Du déficit combiné en Facteur V et FVIII : d'origine moléculaire différente (anomalie sur les protéines de transport des deux facteurs), cette pathologie est définie par un double déficit mineur en FVIII et FV. Le TCA et le TQ sont généralement allongés mais de façon inconstante

#### **Diagnostic biologique de l'hémophilie B**

En l'absence d'antécédent familial bien établi, le diagnostic d'hémophilie B est porté devant un allongement du TCA et un déficit isolé en FIX. Le dosage chromométrique du FIX repose sur la mesure du TCA d'un mélange du plasma du malade dilué et d'un plasma déficient en FIX. Cette méthode est actuellement automatisée dans les LBM. Il existe une méthode chromogénique de dosage du FIX. Comme pour le FVIII, les deux méthodes chromométrique et chromogénique sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances. Néanmoins, le développement des méthodes chromogéniques pour le dosage du FIX est à la fois plus récent et leur utilisation plus restreinte que pour le FVIII. Nous disposons donc de peu de données concernant l'analyse de ces discordances et par conséquent, sur l'intérêt de coupler les 2 méthodes au moment du diagnostic. Le dosage immunologique du FIX est possible.

#### **Diagnostic différentiel de l'Hémophilie B**

Il est important de distinguer l'hémophilie B constitutionnelle : des déficits acquis combinés liés à une carence en vitamine K ou à une insuffisance hépatique, d'une hémophilie B acquise, très exceptionnelle compte tenu d'une structure et d'une biologie très différente de celle du FVIII et d'une immunogénicité très faible, en comparaison à celle du FVIII.

***Chapitre III***

***Traitement***

## **I. Traitement**

Les principaux objectifs visés par les traitements de l'hémophilie sont: Traiter ou prévenir les hémorragies[27] en utilisant:

- ✓ Un traitement substitutif en facteur déficitaire (à visée curative ou préventive).
- ✓ Traitement non substitutif à action anti fibrinolytique ou à Desmopressine (DDVAP)[28].

### **1. Traitements substitutifs [27]**

La thérapeutique substitutive a modifié très favorablement l'évolution de la maladie, permettant entre autres de prolonger la durée de vie des hémophiles et de mieux gérer les complications orthopédiques. Le traitement substitutif doit être débuté le plus précocement possible, dès le diagnostic, le principe étant d'obtenir en permanence un taux de facteurs >30%. Il doit être entrepris par un service spécialisé.

On distingue les concentrés plasmatiques et les concentrés recombinants :

#### ✓ **Facteurs plasmatiques**

Comme l'indique leurs noms, les facteurs plasmatiques anti hémophiliques VIII et IX sont des dérivés du fractionnement du plasma humain: ce sont des fractions «coagulantes du plasma » ayant une teneur élevée en facteurs. Ces produits sont soumis à des règles de sécurité transfusionnelle. Les facteurs anti hémophiliques préparés à partir de plasma humain, sont ensuite purifiés par chromatographie d'échange d'ion ou d'affinité. Du fait de leur instabilité, les facteurs doivent être stabilisés par adjonction d'albumine humaine pasteurisée. Après sa fabrication, le produit final subit un procédé d'inactivation virale. Cette étape est essentielle pour prévenir le risque infectieux. Les de pasteurisation (chauffage à 60 °C pendant 10 heures), chauffage à la vapeur, sont efficaces, mais le plus employé est le traitement par solvant-détergent. Le détergent utilisé (tri-n-butyl phosphate TNBP) permet la destruction de l'enveloppe des virus. Ces méthodes d'inactivation virale sont très efficaces pour détruire le VIH, le virus de l'hépatite B et de l'hépatite C. Le produit final est à nouveau soumis à des tests pour y vérifier la présence de bactéries ou de virus.

#### ✓ **Facteurs recombinants**

Ce sont des produits issus par génie génétique. Ils ont certains avantages en comparaison avec les facteurs plasmatiques :

- Absence du risque virologique - indépendance vis-à-vis du don de plasma
- Production théorique illimitée.

**Indications et posologies [29]****✓ Traitement substitutif curatif**

La quantité à substituer du facteur anti-hémophilique dépend de plusieurs facteurs:

- ✓ Type de l'hémophilie - sévérité de l'hémophilie - type de complication hémorragique.
- ✓ Poids du patient : les taux de récupération est d'une unité internationale (UI) par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse entraîne une augmentation d'environ 2% du facteur VIII et d'environ 1% du facteur IX (il existe une grande variabilité).
- ✓ Individuelle: chez les enfants et les adultes bien musclés, l'élévation du taux par kilo de poids corporel est plus faible que chez les adultes obèses, mal musclés). Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII est basé sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité coagulante plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl.

L'utilisation des facteurs recombinants est bien codifiée par l'OMS qui a établi des recommandations sur l'activité plasmatique nécessaire des facteurs ainsi que la fréquence et ou la durée des perfusions dans les deux types d'hémophilie et en fonction des différents types de saignements.

**✓ Traitement substitutif préventif**

Le traitement prophylactique anti hémophilique a modifié la vie des hémophiles. Il consiste à donner régulièrement des concentrés de facteurs en moyenne de 2 à 3 fois par semaine, d'une manière systématique en dehors des épisodes hémorragiques.

**Prophylaxie de longue durée [30]**

Le traitement préventif au long court des patients hémophiles a été instauré dans les pays nordiques il y a plus de trente ans, dans l'idée de diminuer au maximum la fréquence des hémorragies, et d'éviter autant que possible les dégâts liés à la présence du sang dans les articulations. Ce type de traitement concerne essentiellement les patients atteints de forme plus ou moins sévère d'hémophilie.

Traiter préventivement un enfant plusieurs fois par semaine n'est pas toujours aisé compte tenu des difficultés d'accès des veines. Parfois, on doit poser une chambre implantable : celle-ci exige une hygiène correcte et une solide formation des parents. C'est également un traitement très coûteux, mais il permettrait d'éviter à long terme la destruction des articulations et les interventions orthopédiques, certainement beaucoup plus dispendieuses

On distingue deux types de prophylaxie de longue durée : la prophylaxie primaire et la prophylaxie secondaire.

✓ **Prophylaxie primaire**

La prophylaxie primaire consiste en 2 à 3 injections de facteurs anti-hémophiliques par semaine. L'âge de début ne fait pas encore l'objet d'un consensus parmi les praticiens. Ce peut être dès l'âge de 1 ou 2 ans avant le premier accident hémorragique de l'enfant, notamment en Suède, ou plus fréquemment après la survenue du premier accident hémorragique. Elle est généralement poursuivie jusqu'à la fin de l'adolescence, voire au-delà.

✓ **Prophylaxie secondaire**

La prophylaxie secondaire est envisagée suite à la répétition d'épisodes hémorragiques, notamment dès la survenue de plusieurs hémarthroses consécutives au niveau de la même articulation cible. L'objectif est alors la stabilisation des lésions articulaires déjà existantes et la protection des articulations encore indemnes.

**Complications des traitements substitutifs[27].**

Les deux principales complications des traitements substitutifs sont les infections et l'apparition d'inhibiteurs de facteurs.

✓ **Infections**

Avant 1980, les risques de transmission d'hépatite B et C ainsi que le VIH étaient élevés. Le risque d'hépatite B peut être actuellement éliminé par la vaccination précoce et systématique des enfants. Quant à l'hépatite C et l'infection par le VIH, le risque est pratiquement nul depuis l'avènement de produits très sécuritaires et l'application de mesures préventives rigoureuses (sélection des donneurs, dépistage du génome viral, inactivation virale, etc). Le risque de transmission de certaines infections virales (hépatite virale A, Parvovirus) reste mal connu.

La vaccination et le suivi sérologique sont fortement recommandés. Quant aux agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC) comme les prions (responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jacob), leur infectiosité n'est pas démontrée. La nanofiltration aurait théoriquement un rôle protecteur.

**✓ Allo immunisation**

Le traitement substitutif induit la production d'anticorps anti-facteur VIII (ou inhibiteurs du facteur VIII), qui viennent détruire le facteur VIII et donc abolir tout bénéfice thérapeutique du traitement.

La prévalence des inhibiteurs anti-FVIII est très variable, entre 4 et 20 % dans la majorité des études. Outre les facteurs de risque propres au patient ou liés aux modalités d'administration du FVIII, les procédures de diagnostic (fréquence et sensibilité des tests) influencent largement les valeurs de prévalence rapportées. En France, les données actuelles de la cohorte FranceCoag1 indiquent que sur 1053 hémophiles A sévères, modérés ou mineurs recensés ayant reçu un traitement substitutif, 146 ont un antécédent d'inhibiteur.

La prévalence est ainsi voisine de 6 %. L'incidence, qui tient compte de l'évolution dans le temps et notamment de la disparition spontanée ou induite des inhibiteurs, n'est pas connue en France. Au Royaume-Uni, pour la période 1977-99, elle a été évaluée à 6,4/1000 patient-années en moyenne, avec une nette augmentation (8,1/1000) depuis le milieu des années 90. Cette valeur est très dépendante de l'âge, puisqu'elle atteint 34,4/1000 patient-années chez l'hémophile A sévère de moins de 5 ans.

L'allo-immunisation doit être suspectée en cas d'inefficacité des substitutions. En fonction du titre de l'anticorps on définit : les hémophiles faibles répondeurs : taux < 5 unités Bethesda qui n'augmente que faiblement après injection de facteurs. Les hémophiles forts répondeurs : taux > 5 unités Bethesda avec augmentation rapide du titre après injection de facteurs.

**Avantages des concentrés de facteurs d'aujourd'hui [31]**

Les facteurs de coagulation offerts de nos jours comportent de nombreux avantages par rapport aux produits dont on disposait dans les années 1950, 1960, 1970 et 1980.

En voici quelques-uns :

- Ils sont très concentrés. Cela signifie qu'une faible quantité renferme suffisamment de facteur VIII ou de facteur IX pour maîtriser l'hémorragie, même en cas de chirurgie majeure. Ils sont donc très efficaces.
- Ils sont pratiques. Les concentrés peuvent être conservés au réfrigérateur, à la maison, pendant un maximum d'un an, ou encore, à la température ambiante pendant trois à douze mois.

- Ils sont faciles à préparer. On mélange une petite quantité d'eau stérile, 5 à 10 ml, au concentré en poudre. Quelques secondes à une minute plus tard, la solution est prête à être administrée en perfusion.
- La perfusion est rapide. On l'administre en 15 à 20 minutes au maximum.
- Ils sont très sécuritaires. Aucun des concentrés de facteur VIII ou de facteur IX.

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

1. On s'informe toujours auprès de chaque donneur pour déterminer s'il est plus susceptible que la normale d'héberger un virus hématogène. Si la personne présente un facteur de risque, on ne l'autorise pas à donner de son sang.
2. Chaque don de sang est soumis à des tests pour y déceler la présence d'anticorps dirigés contre les virus connus : VIH, hépatite B, hépatite C. Si les résultats des tests effectués sur un don de sang sont positifs, le sang n'est pas utilisé et le donneur ne peut plus donner de son sang.
3. Après sa mise en commun, le plasma est soumis à un nouveau test pour y déceler des pathogènes connus. Si le plasma résultant de la mise en commun contient quelque trace de contamination que ce soit, il n'est pas utilisé.
4. Après sa fabrication, le produit final subit un procédé d'inactivation virale. Cela permet de détruire les virus qui pourraient se trouver encore dans le produit sanguin. Les méthodes d'inactivation virale sont les suivantes :
  - chauffage du concentré de facteur par la vapeur
  - traitement du concentré de facteur au moyen de solvants-détergents.

Ces méthodes d'inactivation virale sont très efficaces pour détruire le VIH, le virus de l'hépatite B et de l'hépatite C. Le produit final est à nouveau soumis à des tests pour y vérifier la présence de bactéries ou de virus.

**Évaluation clinique et biologique de l'efficacité et de la tolérance du traitement substitutif [32].**

- Le plus souvent (traitement des hémarthroses), l'efficacité du traitement est basée sur la clinique. Lors du traitement d'un accident hémorragique grave ou d'une intervention chirurgicale, la surveillance du taux de facteur circulant permet d'adapter les posologies afin de maintenir le taux minimum requis.
- Toute suspicion d'inefficacité du traitement doit conduire à rechercher un inhibiteur. Cette recherche s'effectue en laboratoire d'hémostase par la méthode de

Bethesda, elle est également basée sur l'évaluation de la pharmacocinétique du facteur chez le patient (récupération et demi-vie observées inférieures à celles attendues).

Chez les patients nouvellement traités, la recherche d'inhibiteur est effectuée de manière systématique, environ tous les 5 jours d'exposition au traitement, jusqu'à ce que la période à haut risque d'immunisation ait été atteinte (50 jours cumulés de traitement). Ensuite, une surveillance annuelle ou avant intervention chirurgicale est suffisante. Il n'existe pas de marqueur biologique de suivi d'efficacité avec les facteurs activés. L'adaptation posologique est basée sur l'évaluation clinique du risque hémorragique et de la réponse au traitement. Lors d'administrations répétées (chirurgie, accident hémorragique grave), il existe un risque thrombotique. Les réactions allergiques sont très rares avec les concentrés actuels, de très haute pureté. Néanmoins, des réactions allergiques parfois majeures peuvent être observées chez les patients avec hémophilie B sévère, souvent dans un contexte d'apparition d'inhibiteur

## **2. Traitement non substitutif [28].**

### **Desmopressine (DDVAP)**

La DDAVP (1-Desamino-8d-Arginine Vasopressine) est un composé synthétique dérivé de l'adrénaline et proche de la vasopressine. Elle a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de FvW, de FVIII et de l'activateur tissulaire du plasminogène. Elle n'est efficace que s'il existe une synthèse minimale de FVIII et de FvW, c'est à dire qu'elle ne peut être utilisée chez les patients atteints de formes sévères d'hémophilie A. Administrée chez l'hémophile, la desmopressine multiplie les taux de FVIII de base par un facteur de 3 à 5, mais il existe une grande variabilité individuelle de " à taux bas de FVIII.

La desmopressine exerce une activité antidiurétique qui cause une rétention d'eau pouvant entraîner une baisse des taux plasmatiques de sodium. Ceci impose des précautions d'emploi (restriction hydrique pendant la durée du traitement, précaution chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'épilepsie et chez les migraineux) et justifie des contre-indications (enfants de moins de 2 ans).

**Anti-fibrinolytiques**

L'acide tranexamique est un anti-fibrinolytique qui inhibe complètement l'activation du plasminogène en plasmine. L'usage de l'acide tranexamique (Exacyl®) est vivement conseillé dans certaines conditions, en particulier en cas d'hémorragies buccales ou ORL à la dose de 15-20 mg/kg per os, trois à quatre fois par jour. Il n'y a aucun intérêt en revanche à utiliser ces médicaments de façon continue. Les effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement ou diarrhée), mais ces symptômes disparaissent généralement en réduisant posologie. L'utilisation d'acide tranexamique est contre-indiquée pour le traitement de l'hématurie, car son utilisation peut empêcher la dissolution des caillots dans l'uretère, ce qui provoque des uropathies obstructives graves et une possible perte permanente de la fonction rénale.

**3. Prescription des traitements [33].**

Les traitements anti hémorragiques ne peuvent être prescrits que par le médecin hospitalier spécialiste des maladies hémorragiques constitutionnelles telles que par exemple l'hémophilie et la maladie de Willebrand.

Pour être valable, cette prescription doit comporter les mentions suivantes :

- L'identification de l'hôpital dans lequel exerce le médecin (nom, coordonnées postales, numéro de Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux appelé FINESS)
- L'identification du médecin (nom, coordonnées, numéro d'identification appelé numéro du Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS),
- La date de l'ordonnance (la première dispensation de médicament doit être réalisée dans les trois mois maximum à partir de la date de prescription, au-delà l'ordonnance devient caduque),
- L'identité du patient (nom, prénom, date de naissance et éventuellement mention du poids obligatoire pour les enfants),
- Le nom commercial du médicament et son nom scientifique (appelé Dénomination Commune Internationale (DCI)) ainsi que son dosage (il s'agit de la présentation adaptée au – traitement prescrit, par exemple, un flacon de 3000 UI pour une dose injectée de 3000 UI),
- La description du traitement prescrit , on parle de schéma posologique qui décrit la dose, le jour de prise ou rythme et la durée du traitement (exemple :

injection de 3000 UI, trois fois par semaine pour un traitement prophylactique,

- Les modalités de renouvellement autorisé pour les pathologies chroniques avec une durée de validité de 6 mois pour le Facteur VIII et Facteur IX dans le cadre d'une Prescription Initiale Hospitalière (PIH) autorisant le renouvellement par un médecin généraliste dans l'intervalle des six mois et de un an dans le cadre d'une prescription hospitalière stricte pour les autres médicaments hémostatiques,
- Des mentions complémentaires peuvent être ajoutées comme des conseils utiles à la bonne conduite du traitement,
- La signature du prescripteur, élément

#### Renouvellement de la prescription

Le renouvellement des prescriptions dépend du type de médicament prescrit ; le détail est présenté dans le tableau ci-dessous(**Tableau05.**).

**Tableau05.** Détail de médicament prescrit[33].

Type de médicament	Type de prescription	Durée de renouvellement
FVIII et FIX	Prescription Initiale Hospitalière pouvant être renouvelée par un médecin généraliste dans l'intervalle	6 mois
Autres facteurs de coagulation	Prescription hospitalière stricte	1 an maximum (Art. R.5123-2 du Code de la santé publique)
Facteur Willebrand	Prescription hospitalière stricte	1 an maximum (Art. R.5123-2 du Code de la santé publique)

#### 4. Inhibiteurs [34]

Les inhibiteurs sont un moyen pour l'organisme de lutter contre ce qu'il perçoit comme un corps étranger. Cela signifie que dès qu'un concentré de facteur est perfusé, il est éliminé.

Cela ressemble à ce qui se produit lorsqu'une personne reçoit une transplantation d'organe. Le système immunitaire perçoit l'organe comme un corps étranger et essaie de le

rejeter. Les gens qui reçoivent des transplantations d'organes doivent prendre des médicaments pour empêcher ce phénomène.

Chez les hémophiles qui fabriquent des inhibiteurs dirigés contre les concentrés de facteur, le rejet débute dès que le produit est injecté. Cela signifie que le concentré de facteur est détruit avant d'avoir pu enrayer l'hémorragie.

C'est une complication très grave de l'hémophilie, parce que les concentrés de facteur deviennent ainsi inefficaces. Le traitement des hémorragies n'agit plus. Les hémophiles qui ont des inhibiteurs sont exposés à un risque de difformités par suite des saignements qui affectent leurs articulations, sans compter que les risques d'hémorragie interne posent une menace bien réelle.

Les inhibiteurs affectent environ une personne atteinte d'hémophilie A gravé sur trois à un moment ou l'autre de sa vie. La plupart des gens développent ces inhibiteurs alors qu'ils sont de très jeunes enfants, peu après avoir reçu leur première perfusion de concentré de facteur VIII. Certains développent par contre des inhibiteurs plus tard au cours de leur vie.

Les inhibiteurs affectent également une personne atteinte d'hémophilie A légère ou modérée sur 50. Ces inhibiteurs se développent habituellement à l'âge adulte. Ils ne font pas que détruire les concentrés de facteur VIII perfusés, ils détruisent également le facteur VIII de l'organisme lui-même. Par conséquent, les hémophiles qui étaient atteints à un degré léger ou modéré se trouvent ainsi atteints d'hémophilie grave. Heureusement, chez deux sur trois de ces hémophiles, les inhibiteurs disparaissent spontanément en moyenne en l'espace de neuf mois. Pour les autres, les inhibiteurs persistent et posent de graves problèmes.

Avec l'hémophilie B, les inhibiteurs sont beaucoup plus rares. Ils affectent environ une personne sur 100. Dans la plupart des cas, ces inhibiteurs se développent après une première perfusion de concentré de facteur IX. Malheureusement, chez les personnes atteintes d'hémophilie B, les inhibiteurs peuvent être extrêmement dangereux, parce qu'ils s'accompagnent parfois de réactions allergiques lorsque le facteur IX est administré.

Les inhibiteurs affectent les gens à des degrés divers. Certaines personnes répondent ' faiblement. ' Cela signifie que les inhibiteurs sont présents à des taux faibles (ou titres faibles). Ils éliminent alors beaucoup plus lentement les concentrés de facteur perfusés.

D'autres personnes réagissent fortement. Leurs inhibiteurs sont alors présents à des taux élevés et se mettent en action rapidement lorsque les concentrés de facteur sont perfusés. Par conséquent, les concentrés de facteur perfusés sont rapidement neutralisés. Les inhibiteurs peuvent même varier en intensité chez une même personne. Parfois, les inhibiteurs d'une personne sont très actifs et parfois, ils disparaissent presque entièrement.

#### **Comment se forment les inhibiteurs?**

Les médecins ne savent pas pourquoi précisément les inhibiteurs affectent certains hémophiles plus que d'autres, mais ils ont avancé deux [34](Figure 16) :

- La première cause possible serait de nature environnementale, c'est-à-dire extérieure à l'hémophile. Les médecins croient qu'un élément du concentré de facteur déclenche la réaction du système immunitaire. C'est pourquoi de nombreux médecins qui traitent les hémophiles préfèrent leur faire changer de marque de concentré le plus rarement possible. Si un produit fonctionne bien et qu'il n'a pas provoqué la formation d'inhibiteurs, les médecins ne recommanderont pas à l'hémophile de passer à un autre produit, à moins d'avoir de très bonnes raisons.
- La deuxième cause possible est de nature génétique. Certains hémophiles présentant une mutation d'un type précis de leur gène du facteur VIII peuvent être plus sujets à la formation d'inhibiteurs. Cela explique pourquoi le développement des inhibiteurs est parfois courant dans une famille. Les membres d'une même famille, bien sûr, partagent la même mutation génétique. Cette cause génétique de la formation des inhibiteurs est également très probable dans l'hémophilie B. Les inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII s'installent également chez des gens qui ne souffrent pas de la héréditaire proprement dite d'hémophilie. C'est ce que l'on appelle l'hémophilie acquise, parce qu'elle débute après la naissance.

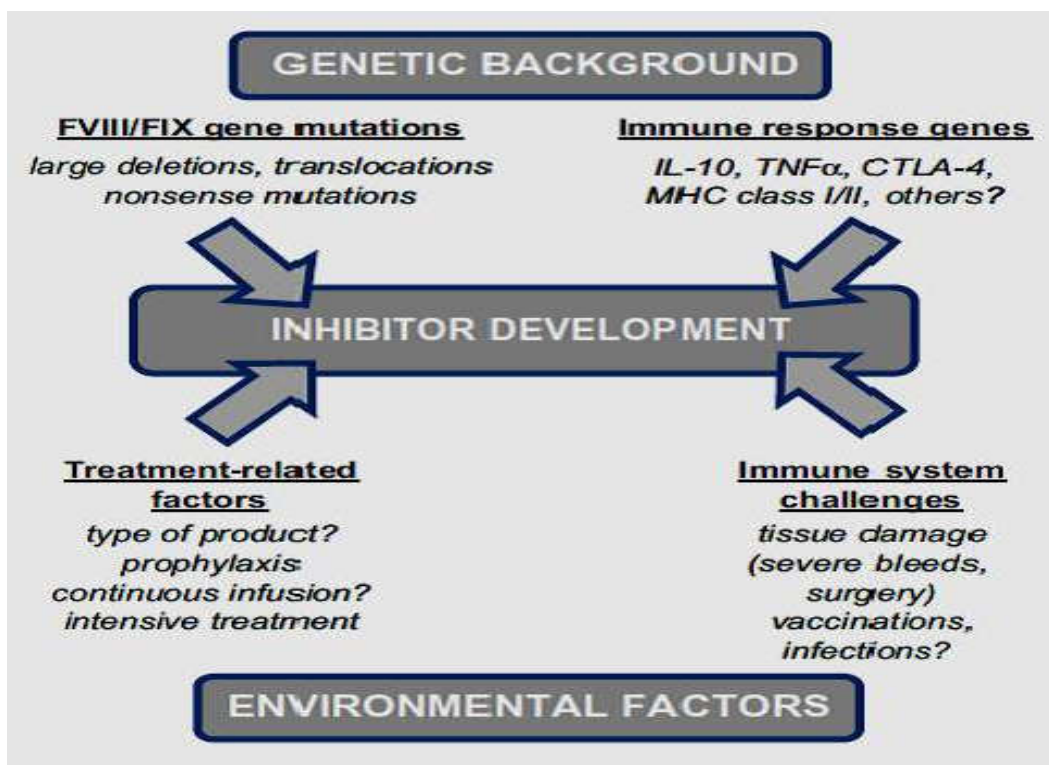


Figure 16. Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs [34].

### 5. Médicaments qu'une personne atteinte d'hémophilie doit éviter de prendre?[35]

Certains médicaments d'usage courant affectent la façon dont les plaquettes colmatent les brèches dans les vaisseaux sanguins. Par conséquent, les gens atteints d'hémophilie doivent éviter à tout prix de prendre les médicaments suivants :

- l'aspirine (AAS) et les autres médicaments qui en renferment (Alka-Selzer, Anacin, Aspirin, Bufferin, Dristan, Midol, 222, pour n'en nommer que quelques-uns);
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'indométhacine, l'ibuprofène et le naproxen;
- les médicaments qui 'éclaircissent' le sang, comme la warfarine ou l'héparine.
- Les médicaments qui renferment de l'acétaminophène peuvent être utilisés pour la fièvre, les maux de tête et les douleurs mineures.

### 6. Une personne atteinte d'hémophilie peut-elle faire du sport?[36]

Il est important pour toutes les personnes atteintes d'hémophilie de faire régulièrement de l'exercice pour renforcer leurs muscles et leurs articulations et pour maintenir un bon état de santé général. Être en bonne forme physique peut en fait réduire le nombre d'épisodes de saignements.

Quiconque souffre d'hémophilie devra découvrir par lui-même les activités physiques qui lui conviennent ou non. Bien des gens qui présentent des formes bénignes d'hémophilie s'adonnent à toutes sortes de sports, notamment à des sports de contact, comme le soccer et même à des sports plus dangereux encore, comme le ski. Les gens dont la maladie est plus grave peuvent par contre constater que ces activités entraînent des saignements importants.

Les spécialistes des centres de traitement de l'hémophilie et des troubles de la coagulation peuvent conseiller les gens individuellement au sujet de ces risques.

Les gens atteints d'hémophilie grave doivent prendre un traitement prophylactique de concentré de facteur juste avant de participer à des sports. Ce conseil s'adresse également à certaines personnes atteintes d'hémophilie légère. Les activités sportives auxquelles peut s'adonner une personne atteinte d'hémophilie(**Tableau06**).

#### **7. Existe-t-il des vaccins qu'une personne atteinte d'hémophilie peut prendre?[37]**

Il en existe. L'hépatite B peut encore être transmise par certains produits sanguins. Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé aux gens qui ont régulièrement besoin de recevoir du sang ou des produits sanguins.

Dans de très rares cas, l'hépatite A a été transmise par les produits sanguins. Par conséquent, pour les gens qui sont traités au moyen de sang ou de produits sanguins, les médecins recommandent une vaccination contre l'hépatite A. Cette recommandation s'adresse tout spécialement aux personnes déjà infectées par le virus de l'hépatite C parce que l'hépatite A peut-être grave, voire fatale, chez les personnes qui ont déjà contracté le virus de l'hépatite C.

Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C

#### **8. Quelles autres précautions une personne atteinte d'hémophilie?[38]**

Quiconque souffre d'hémophilie doit porter un bracelet Medic Alert. L'hémophilie est mal connue et difficile à diagnostiquer. En cas d'accident, le bracelet Medic Alert sera très utile au personnel médical.

Toute personne atteinte d'hémophilie doit connaître sa maladie, le traitement à recevoir en cas d'urgence et avoir sur elle les renseignements à ce propos. Cette personne doit savoir que les injections intramusculaires lui sont contre-indiquées et se faire suivre régulièrement dans une clinique de traitement de l'hémophilie.

Avant de partir en voyage, la personne doit se procurer le matériel nécessaire pour l'administration des traitements et se munir des adresses des cliniques de l'hémophilie des régions qu'elle s'apprête à visiter. (La Fédération mondiale de l'hémophilie offre un carnet où se trouvent les adresses des cliniques de la plupart des pays du monde

**Tableau 06.** Activités sportives auxquelles pour une personne atteinte d'hémophilie[36].

Sport	Risque relié à l'activité	Articulations (par ordre décroissant)	Niveau de stress aux articulations	Équipement recommandé	Commentaires
Natation	Très faible	Épaules	*	Aucun	La natation est un sport à faible risque en autant qu'on évite les plongeurs. Le stress aux articulations est directement lié à l'intensité et à la durée de l'activité. Les coups de pied à la surface de l'eau peuvent irriter les genoux.
Ski nautique	Élevé	Genoux Épaules Coudes	*** ** **	Gilet de sauvetage	Très exigeant pour les muscles. Risques élevés à cause des éléments extérieurs (ex. vitesse lors de l'impact avec l'eau, possibilité d'être frappé par un ski, etc.).
Planche à voile	Moyen	Colonne vertébrale Épaules Coudes	** ** *	Gilet de sauvetage	Leçon utiles pour apprendre la bonne technique. Les vents violents augmentent les risques, spécialement dans le cas des débutants.
Golf	Faible	Épaules Coudes Genoux	* * *	Bonnes chaussures	
Ennis	Faible	Genoux Chevilles Coudes	** ** *	Chaussures de tennis	
Squash / Raquetball	Moyen	Genoux Chevilles Coudes Épaules	*** *** ** **	Bonnes chaussures	Verres protecteurs Les contacts avec la balle ou la raquette peuvent causer des blessures.
Volleyball	Faible/moyen	Genoux Mains (doigts/poignets) Chevilles	** ** *	Genouillères Bonnes chaussures	Les risques augmentent avec le niveau de compétition.
Basketball	Faible/moyen	Genoux Chevilles Doigts	*** *** **	Chaussures de basket Genouillères	Les chaussures de basket prévenir les entorses aux chevilles. Les genouillères protègent les genoux en cas de chute.
Baseball	Moyen	Épaules Genoux Coudes	** ** **	Genouillères Bonnes chaussures Casque protecteur (	Risque élevé de blessures aux tissus mous.

		Chevilles	**	pour le frappeur).	
Soccer	Moyen	Genoux Chevilles Épaules	*** ** **	Bonnes chaussures Jambières	Risque élevé de blessure à la tête et de traumatisme crânien causés par un contact physique brutal.
Football (contact)	Élevé	Genoux Chevilles Épaules	*** *** ***	Casque protecteur Équipement de protection	Risque élevé de blessure à la tête et traumatisme crânien causés par un contact physique brutal.
Rugby	Élevé	Genoux Chevilles Épaules	*** *** ***	Généralement aucun pour ce sport	Dangereux à cause du risque de contact physique. Risque accru de traumatisme crânien et de blessure à la colonne vertébrale.
Haltérophilie	Moyen	Coudes Épaules Dos	*** *** ***		Une bonne technique peut réduire le risque de blessures. Pratique de l'arraché uniquement. Augmenter le nombre de répétitions plutôt que le poids. S'entraîner régulièrement. Non recommandé pour les enfants en bas âge.
Patinage	Faible	Genoux Chevilles	** **	Patins bien ajustés avec bon support de cheville.	Le port du casque est recommandé pendant la période d'apprentissage. Genouillères ou pantalons de ski.
Planche à roulette	Élevé	Genoux Chevilles	*** ***	Casque protecteur Genouillères et protège-coudes	Risque de fractures et de traumatisme crânien à cause des chutes.
Patin à roulette	Élevé	Colonne vertébrale	Stress infligé aux articulations lors de chutes.	Casque Genouillères jambière et protège-coudes.	Risque de blessures élevé à cause des possibilités de chute sur des surfaces dures. Les surfaces dures, les côtés et les rampes augmentent les risques.
Hockey de ruelle	Moyen	Genoux Chevilles	** **	Le casque et les genouillères peuvent s'avérer bénéfiques.	Risque de blessures par contact avec le bâton ou avec les autres joueurs.
Hockey sur glace	Élevé	Coudes Épaules Dos	*** *** **	Patins bien ajustés avec bon support de cheville. Équipement de protection (épaules, coudes, genoux). Casque.	Risques de blessures par contact avec le bâton, la rondelle, la bande et les autres joueurs.
Ski de fond (ski de randonnée)	Faible/ Moyen	Genoux Chevilles Épaules	** ** *	Skis et bâtons de bonne longueur.	Les deux doivent offrir un bon soutien. La difficulté du parcours affectera directement le niveau de stress sur les articulations et le risque en général (ex. chutes)
Ski alpin	Élevé	Genoux	***	Casque Bottines de ski.	Skis et bâtons de bonne longueur. Les risques de traumatismes crâniens et de saignements traumatiques sont élevés à cause des possibilités de chutes à grande

					vitesse.
Équitation	Faible/ Moyen	Colonne vertébrale	**	Casque	Les risques de traumatismes crâniens ou de lésions musculaires ou articulaires sont élevés à cause des possibilités de chute. Évitez les sauts.
Bicyclette	Faible	Genoux	*	Bicyclette bien ajustée avec selle réglée à la bonne hauteur. Casque de vélo. Cale-pieds.	Afin de réduire le stress aux genoux: 1. Bien régler la selle 2. Éviter les pentes 3. Demeurer en petite vitesse 4. Pédaler à grande révolution (80-100 tours par minute).
Course à pied	Faible/ Moyen	Chevilles Genoux	**	Bonnes chaussures (absorbent bien les coups, soutiennent bien les chevilles, bonne cambrure).	Le type de surface (pavé, sol accidenté) influencera le risque de blessure. L'intensité de l'activité (distance, vitesse, fréquence) influencera également le risque.
Karaté/Judo	Moyen/ Élevé	Genoux Coudes Chevilles	** ** *		S'il y a contact le risque de blessure est élevé. Sans contact, ces sports sont excellents pour renforcer la musculature, améliorer la souplesse, la coordination et l'équilibre.



***Conclusion***

**Conclusion**

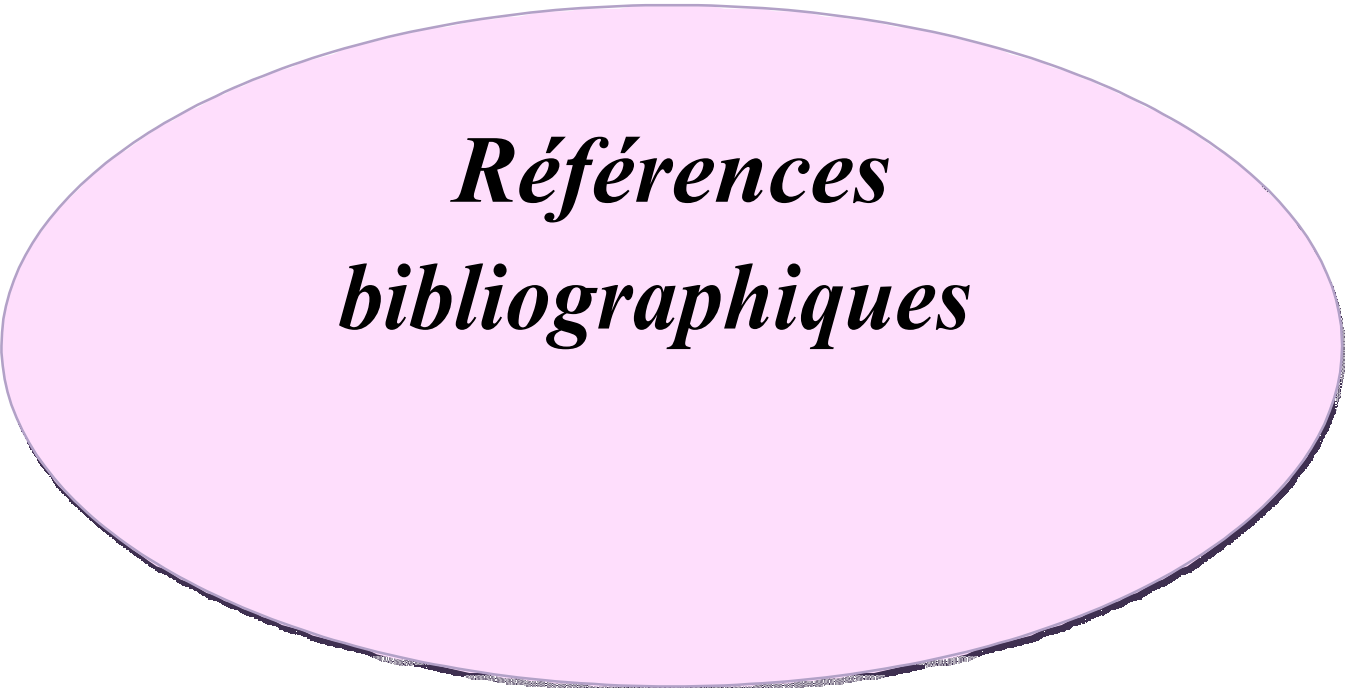
L'hémophilie est une maladie génétiquement transmissible aux générations de sexe masculin chez qui elle provoque, tout au long de leur vie, plusieurs altérations et conséquences néfastes pouvant éventuellement conduire à la mort si l'hémophile ne sait surtout pas comment s'adapter et vivre convenablement avec sa maladie.

Notre recherche bibliographique entamée, nous a permis de constater que la proportion entre les deux types d'hémophilie est environ 15% d'hémophilie B, 85% d'hémophilie A ; leur incidence est de 1 à 2 pour 10000 naissances males. L'hémophilie A concerne une naissance sur 10000, l'hémophilie B une naissance sur 60000.

Aujourd'hui, la recherche s'intéresse beaucoup plus à d'autres aspects que celui de la sécurité à laquelle la biotechnologie a déjà largement répondu, et les institutions et les sociétés doivent désormais orienter leurs recherches vers le confort de l'hémophile, avec notamment la mise au point de nouveaux systèmes visant à simplifier la reconstitution et l'utilisation des produits anti-hémophiliques. Ces avancées pourraient contribuer à une prophylaxie mieux conduite.

Dans un futur plus lointain, la thérapie génique pourrait être à l'origine d'une amélioration notable du traitement de l'hémophilie. Ce traitement permettrait à la personne hémophilique de fabriquer son propre facteur de coagulation pour une certaine période, qui reste à définir.

Enfin, le meilleur traitement de l'hémophilie reste avant tout l'éducation sanitaire pensive qui, bien suivie, empêche la survenue fréquente des accidents hémorragiques et évite ainsi les handicaps fonctionnels qui font toute la gravité de l'hémophilie.



***Références  
bibliographiques***

**Références bibliographiques**

1. Lebreton A, Lavigne G. Anti-FVIII and anti-FIX antibodies. *Revue Francophone des laboratoires*. 2012 ; 443:55-62.
2. Roberts HR, Hofman M. *Haemophilia*. 1998 ; 4 :331-334.
3. Leroy J, Poltron G, Samama M, Guilin M, C. Tobelemg hémostasie. *Thrombose*, 4<sup>e</sup>Ed, 1994.
4. Jones P. *L'hémophilie et la vie*- Ed .Frison Roche –paris 1992.
5. Gaidi MF, Journée mondiale de l'hémophilie à Annaba en 2018 ; *ElWatan* ; Algérie ; 2018. <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=24797>
6. Forbes CD. The early history of hemophilia. In Forbes CD, Aledort L, Madhok R, eds. *Hemophilia*. London:Chapman&Hall, 1997:3-6.
7. Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *haemophilia* 2003; 9:605-612.
8. Goudemand J. Urgences hémorragiques chez l'hémophile. *Urgences Hématologiques*. Paris; 2009. p 255-73.
9. DeRevel T., Doghmi.K . *Physiologie de l'hémostasie*. Encyclopédie médico-chirurgicale 2004. 22-009-D-20.
10. ShvedJ F. *Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires*. Elsevier Masson 2008.
11. SchvedJ. F. *Physiologie de l'hémostasie*. H3 hémostasie Janvier 2007.
12. NathanN, Julia A. *Trouble de l'hémostasie aux urgences*. EMC, Elsevier Masson.2007
13. Nguyen P. *l'hémophilie en questions*. Reims, CHU de Reims, sous la coordination du Pr Philippe Nguyen : Phase 5-Editions médicales, 2010.
14. Hilmand R S., Ault K A ;Rinder H M. *Hématologie en pratique clinique - guide de diagnostic et de traitement*. Portland : Médecines Sciences - Flammarion, 2007. pp. 321-337.
15. Société Canadienne de l'hémophilie. *Tout sur l'hémophilie: guide à l'intention des familles*. 2<sup>ème</sup> édition. 2010. <http://www.hemophilia.ca/fr/documentation/documents-imprimés/l-hemophilie/>. ISBN 978-1-897489-15-4. . 2010.
16. Borhany M, Shamsi T, Naz A, Khan A, Parveen K, Ansari S, et al. Congenital bleeding disorders in Karachi, Pakistan. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17.

17. Lenting p j. Blood 1998 ; 92 :3983663994. Société canadienne de l'hémophilie .Seconde édition. 2010.
18. Belhani M. Epidémiologie de l'hémophilie en Algérie .Revue Algérienne d'Hématologie n° : 1 ; Septembre 2009: 32-35.
19. Hamdi S. L'hémophilie et ses complications : expérience du service d'hématologie du CHU de SETIF. 2009. Revue Algérienne d'Hématologie n° : 2 ; Mars 2010.
20. Borhany M, Shamsi T, Naz A, Khan A, Parveen K, Ansari S, et al. Congenital bleeding disorders in Karachi, Pakistan. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011;17.
21. Chambost H. Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère. Archives de pédiatrie 13. Elsevier Masson 2006.
22. Lakich D, Kazazia HH, Antonarakis SE, Gistshier J. inversion disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. Nat Genet 1993; 5:236-41.
23. Briet E, Bertina RM, Van Tilburg NH, Velt Kamp JJ. A sex linked hereditary disorder that improves after puberty. N Engl J Med 1982; 306: 788-92.
24. Antonarakis SE, Rossiter JP, Yong M, Horst J et Al. factor VIII gene inversions in severe haemophilia A: results of an international consortium study. Blood 1985; 86: 2206-12.
25. Shved J F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. Elsevier Masson 2008.
26. Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. Haemophilia 2002; 8:98-103.
27. Schved J-F. Traitements de l'hémophilie. EMC. Elsevier Masson 2009. 13- 021-B-20.
28. Sonbol H., Pelargidou M., Lucas VS, et al. Dental health indices and caries related microflora in children with severe haemophilia. 2001, 7, pp. 468-474.
29. El khorassani M. Guide de bonne pratique dans la prise en charge de l'hémophilie .1ere édition : avril 2010.
30. Berthon-Elber M. La prophylaxie en hémophilie : pour quels bénéfices Hémophilie. décembre 2011, 196, pp. 14-17.
31. Srivastava A, Brewer AK, Bunschoten M, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19, e1-e479.

32. Negrie R,2009 au CHU Rabat-Salé. : Thèse de Medecine Faculté de Medecine de Rabat. 2008.
33. Soins généraux et prise en charge de l'hémophilie. Lignes directives de la prise en charge de l'hémophilie. Fédération mondiale de l'hémophilie. Montréal, Québec 2012. p 7-20\_ <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1489.pdf> 2012
34. Mirko Di Capua, Nicola M, DiMinnoD, Mariagiovanna Di Palo,Marrone E. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *Journal of Blood Medicine* 2014;5 207–218.
35. Scheved JF, Giansily- blazot M. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor: from fundamental to clinic. In: pathophysiological, clinical and laboratory aspects of thromboembolic disease. Proceedings of the 8th advanced teaching course of the european Thrombosis Research Organization, 2001. P. 81-6.
36. Brewer A., Correa M.E. Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders. *Treatment of haemophilia*. Mai 2006, 40.
37. Rumi MG, DE Fillipi F, Santagostino E, Colombo M. Hepatitis C in haemophilia:lights and shadows. *Haemophilia*. 2004; 10 Suppl 4:211- 5.
38. AlcalayM, Durand G. Manifestations musculaires, articulaires et osseuses de l'hémophilie. EMC 2008.

**Master Académique**

**Option : Génétique Présenté par :BoudjemaaBariza et Rekkabe Fatima Elzahra**

**Thème :Étude de l'hémophilie :aspects biologiques et génétiques.**

**Résumé**

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire rare de transmission récessive liée au chromosome X. C'est une maladie gravement invalidante en raison des séquelles musculaires et articulaires liées à la répétition des accidents hémorragiques mettant en jeu le pronostic fonctionnel avec parfois un risque vital. Cette anomalie génétique, se traduisant par un déficit le plus souvent constitutionnel en un facteur de coagulation. VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B).Le rôle de ces deux facteurs dans le processus général de coagulation permet de mieux comprendre les aspects cliniques de cette maladie.Le traitement de l'hémophilie est complexe et coûteux, et le meilleur traitement se procure par l'éducation sanitaire préventive. Malgré les grands progrès qui ont été réalisés ces dernières années sur tous les aspects de la prise en charge des patients hémophiles, elle continue à représenter un véritable défi économique pour les pays en voie de développement comme l'Algérie. Dans cette étude, nous nous intéressons à l'évaluation des aspects biologiques, génétiques, évolutifs et thérapeutiques des hémophiles.

**Mots- clés:** Hémophilie; Facteurs de coagulation; Diagnostic; Traitement.

**Mots- clés :**Hémophilie; Facteurs de coagulation; Diagnostic; Traitement.

**Jury d'évaluation :**

*Présidente : Pr Bendjemana Katia Professeur Université AbèssLaghrou- Khenchela*

*Examinatrice : Dr Sebihi Fatima Z MCB Université AbèssLaghrou- Khenchela*

*Encadreur : Dr DerouicheFaouzia MCB Université AbèssLaghrou- Khenchela*

