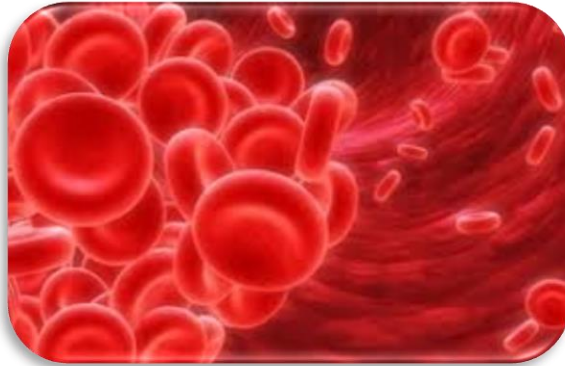




Faculté de Médecine  
Dr. B. Benzerdjeb-Tlemcen  
Département De Médecine

**Mémoire de Fin de Stage Interné  
Pour l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Médecine**

**Thème : *Prise en Charge de l'Hémophilie***



Présenté Par :

- AMRANI Mohammed
- BENAMEUR Assia Kheira
- BETTERKI Asma
- CHACHOUA Batoul Wafaa

Encadré Par :

- Dr BELHADEF Hanane

Année Universitaire : 2019 - 2020

# *Remerciements*

***A l'occasion de l'élaboration de notre mémoire de fin d'études en médecine générale, on adresse nos vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour la concrétisation de ce modeste ouvrage.***

***On remercie en particulier notre encadreur Dr BELHADEF Hanane maitre-assistante en hématologie dans le centre hospitalo-universitaire Dr. Tidjani Damerджи.***

***Nous leur exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce thème et nous avoir guidés pour la réalisation de ce travail.***

***Nous la remercions pour sa participation, ses conseils, son aide, sa disponibilité et son intérêt pour ce travail.***

***Elle trouve ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.***

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





## *Dédicace*

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que je dédie cette thèse...

A la mémoire de mon père disparu trop tôt. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut de son âme, puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible, à la mère des sentiments fragiles qui ma bénie par ses prières. Ma mère...puisse Dieu, le très haut, t'accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne te déçoive.

A mes sœurs qui m'ont soutenu et encouragé durant ces années d'études, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et succès, et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes amis de toujours : Aïmed Eddine, Abdelkhalek, Youcef, Lakhder, Charaf Eddine, Anouar, Abdelkader, ...

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble...veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère

Une spéciale dédicace à la personne qui compte déjà énormément pour moi, et que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue le long de ce projet, ma source d'espoir et de motivation, à toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail et à tous ceux que j'ai omis de citer.

AMRANI Mohammed



## *Dédicace*

Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté et le courage ; et mes parents pour leur soutien et leurs encouragements pour lesquels aucune dédicace ne pourra compenser leur sacrifice pour mon bien être et mon bonheur.

A mon cher frère Chems Eddine pour lequel j'ai beaucoup d'estimes.

A mes sœurs Amina et Meryem que je leur souhaite une vie pleine de joie et de réussite.

A mes grands pères, grands mères, mes oncles, mes tantes et toute ma famille.

A mes amies et mes collègues de la promotion de la 7ème année médecine, en particulier, ceux qui ont partagé avec moi la peine pour l'élaboration de cette humble mémoire.

A notre encadreur Dr BELHADEF Hanane.

Et tous ceux qui nous ont soutenu et collaboré pour l'achèvement de ce travail avec succès.

Je dédie ce modeste travail.

BENAMEUR Assia Kheira





## *Dédicace*

**A ALLAH** le très haut, le très grand, l'omniscient, l'omnipotent, le tout puissant, l'éternel de nous avoir aidé à tout moment, source divine de tout ce que j'étais et ce que je suis devenue, vous avez toujours guidé mon chemin, accorde moi votre clémence et soutien parce que tu sais tout ce que je veux et obtient à l'instant.

**A mes très chers parents**, je vous remercie pour m'avoir transmis les valeurs de la vie, pour votre présence, votre amour inconditionnel, vos sacrifices, votre soutien et pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans jamais manqué de rien. Je vous dois tout ce que je suis. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

**A ma chère maman NAIMA**, La plus douce et la plus aimante. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement. A l'indispensable et merveilleuse compagne, confidente, complice, éducatrice et collaboratrice que tu réussis à être chaque jour, je te remercie pour tous les sacrifices que tu fais depuis ma naissance. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer tout ce que tu mérites. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour et le respect que je porte pour toi. Ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. **JE T'AIME MAMAN**

**A mon cher Papa MOHAMMED**, De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme

Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin. Tu es un homme merveilleux, un homme de qualité aux horizons illimités.

**A mes chères sœurs**, Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi tout au long de mes études. Votre soutien, votre amour, votre respect et votre aide m'ont toujours touchée et m'ont donnée force et énergie. Je vous dois en grande partie mon succès.

Je ne pourrai d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous vos efforts consentis et votre générosité extrême. Trouvez ici ma reconnaissance et ma grande estime. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

**Aux fleurs de la famille**, mes adorables nièces et mes aimables neveux

Vous êtes des petits lustres qui ornent le ciel de notre famille.

Que dieu vous protège et vous trace un chemin plein de réussite.

**A ma grand-mère maternelle SABRA**, Pour ton amour, tes prières et tes encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'implore Dieu pour qu'il te garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de ta présence à nos côtés.

BETTERKI Asma



## *Dédicace*

Je dédie ce mémoire

A mes chers parents, pour leur patience, leur amour, leur soutien  
et leurs encouragements.

A mes frères et sœurs

A mes amies et mes camarades

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du  
primaire, du moyen, du secondaire ou  
de l'enseignement supérieur.

CHACHOUA Batoul Wafaa

# Sommaire

<b>Partie Théorique.....</b>	<b>1</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>2</b>
<b>II. Historique.....</b>	<b>5</b>
<b>III. Intérêt de question.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Épidémiologie .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Génétique .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Physiopathologie.....</b>	<b>10</b>
3.1 Mécanisme de l'hémostase .....	10
3.1.1 Hémostase primaire .....	11
3.1.2 Hémostase secondaire.....	15
3.1.3 Fibrinolyse .....	19
<b>IV. Type de description (Hémophilie sévère) .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Circonstances de découverte.....</b>	<b>22</b>
1.1 Symptomatologie hémorragique.....	22
1.1.1 Héorragies non extériorisées .....	23
1.1.2 Héorragies extériorisées .....	25
1.2 Dépistage familial avec des antécédents familiaux connus .....	25
1.3 Découverte fortuite .....	25
<b>2. Diagnostic.....</b>	<b>26</b>
2.1 Clinique .....	26
2.2 Biologique .....	26
2.3 Différentiel .....	27
<b>V. Formes cliniques de l'hémophilie.....</b>	<b>28</b>
<b>1. Selon le type.....</b>	<b>29</b>
<b>2. Selon la sévérité .....</b>	<b>29</b>
<b>VI. Complications.....</b>	<b>31</b>
<b>1. Complications liées à la maladie .....</b>	<b>32</b>
1.1 Synovite.....	32
1.2 Arthropathie hémophilique chronique.....	32
1.3 Pseudotumeurs hémophiliques .....	33
1.4 Ostéoporose .....	33

1.5	Fractures .....	33
1.6	Ostéonécroses .....	33
<b>2.</b>	<b>Complications liées au traitement .....</b>	<b>33</b>
2.1	Inhibiteurs aux facteurs VIII ou IX .....	33
<b>3.</b>	<b>Complications relatives aux infections transmises par transfusion .....</b>	<b>34</b>
<b>VII.</b>	<b>Pronostic .....</b>	<b>35</b>
<b>VIII.</b>	<b>Traitement .....</b>	<b>37</b>
<b>1.</b>	<b>Objectifs .....</b>	<b>38</b>
<b>2.</b>	<b>Outils thérapeutiques .....</b>	<b>38</b>
2.1	Traitement de l'hémophilie sans inhibiteurs.....	39
2.1.1	Concentrés de facteur VIII et IX .....	39
2.1.2	Desmopressine (Minirin ®, Octim® spray) .....	42
2.1.3	Anti-fibrinolytiques .....	42
2.2	Traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs .....	43
<b>IX.</b>	<b>Prophylaxie .....</b>	<b>44</b>
<b>1.</b>	<b>Objectifs .....</b>	<b>45</b>
<b>2.</b>	<b>Schéma thérapeutique .....</b>	<b>46</b>
<b>3.</b>	<b>Hygiène de vie et règles d'or dans l'hémophilie .....</b>	<b>47</b>
<b>4.</b>	<b>Soutien psychologique .....</b>	<b>48</b>
<b>5.</b>	<b>Suivi .....</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Autres mesures thérapeutiques.....</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Thérapie génique .....</b>	<b>49</b>
	<b>Partie pratique .....</b>	<b>50</b>
	<b>Objectif principal.....</b>	<b>51</b>
	<b>Objectifs secondaires .....</b>	<b>51</b>
<b>1.</b>	<b>Patients et méthodes .....</b>	<b>51</b>
1.1	Type et lieu d'étude .....	51
1.2	Population cible .....	51
1.2.1	Critères d'inclusion.....	51
1.3	Méthodologie.....	51
1.4	Variables étudiées.....	51
1.5	Analyse statistique des données .....	52
<b>2.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>52</b>
2.1	Caractéristiques épidémiologiques .....	52
2.1.1	Répartition selon l'âge.....	52

2.1.2	Répartition selon le sexe.....	53
2.1.3	Répartition géographique des hémophiles.....	53
<b>3.</b>	<b>Caractéristiques des diagnostiques .....</b>	<b>54</b>
3.1	Répartition selon le type et / ou la sévérité de l'hémophilie.....	54
3.1.1	Répartition selon le type de l'hémophilie.....	54
3.1.2	Répartition selon la sévérité de l'hémophilie .....	55
3.1.3	Répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie.....	55
3.2	Circonstances de découverte de la maladie .....	56
3.3	Enquête familiale.....	56
3.4	Taux d'ACC .....	57
<b>4.</b>	<b>Complications.....</b>	<b>57</b>
4.1	Présence de l'arthropathie hémophilique.....	57
4.2	Localisation de l'arthropathie hémophilique.....	58
<b>5.</b>	<b>Modalités thérapeutiques .....</b>	<b>58</b>
5.1	Type de traitement.....	58
5.2	Type de prophylaxie .....	58
<b>6.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>59</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>60</b>
	<b>Liste des figures.....</b>	<b>62</b>
	<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>63</b>
	<b>Références .....</b>	<b>64</b>



# *PARTIE THEORIQUE*





# ***I-INTRODUCTION***



L'hémophilie est une maladie constitutionnelle de transmission héréditaire selon un mode récessif lié au sexe, due au déficit en Facteur VIII (Hémophilie A) ou en facteur IX (Hémophilie B).

Les gènes des facteurs VIII et IX sont différents mais situés tous les deux sur le chromosome X expliquant l'expression clinique uniquement chez les hommes et la transmission par les femmes "dites conductrices" ou dans de rares cas "asymptomatiques".

Selon la gravité clinique et le dosage de l'activité coagulante du facteur considéré, on trouve :

- \* La forme sévère: activité <1%.
- \* La forme modérée: activité entre 1 et 5%.
- \* La forme mineure: activité entre 5 et 30%.



L'hémophilie est un trouble de coagulation.

Les personnes atteintes d'hémophilie ne saignent pas plus vite que la normale, mais elles saignent plus longtemps parce que leur sang ne contient pas assez de facteur de coagulation.

Le facteur de coagulation est une protéine présente dans le sang qui a pour fonction de maîtriser les hémorragies.

L'hémophilie est rare. Seulement une personne sur 10 000 naît hémophile environ.

Le type d'hémophilie le plus commun s'appelle hémophilie A. Le sang d'une personne atteinte ne contient pas assez de facteur de coagulation VIII (8).

L'hémophilie B est un type d'hémophilie moins commun. Dans ce cas, le sang de la personne affectée ne contient pas assez de facteur de coagulation IX (9).

Peu importe qu'une personne soit atteinte de l'hémophilie A ou B, le résultat est le

même : quand elle commence à saigner, elle saigne plus longtemps que la normale.

L'hémophilie est habituellement héréditaire, c'est-à dire qu'elle est transmise par les gènes d'un parent.

Les gènes sont porteurs de messages qui déterminent le mode de développement des cellules du corps au fur et à mesure qu'un bébé grandit jusqu'à l'âge adulte. Par exemple, ils dictent la couleur des cheveux et des yeux.

L'hémophilie peut parfois surgir dans une famille où il n'y a pas d'antécédents. C'est ce que l'on appelle l'hémophilie sporadique.

Chez environ 30% des personnes atteintes d'hémophilie, la maladie n'est pas transmise par les gènes des parents, mais est due à une mutation génétique chez la personne affectée.

L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, ne touchant donc essentiellement que les garçons.

Elle implique une diminution, voire un déficit total en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation, ce qui entraîne un trouble de la coagulation.

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

La sévérité de la maladie est grossièrement corrélée à l'importance du déficit en facteur anti-hémophilique.

L'hémophilie est une maladie de toute la vie ; une prise en charge multidisciplinaire est indispensable pour amener l'hémophile à l'âge adulte avec le moins d'handicaps possibles.

L'éducation sanitaire des médecins, des parents d'hémophiles est fondamentale pour démystifier la maladie et la rendre vivable pour le malade et sa famille.

Le traitement substitutif dont la fourniture et l'administration relèvent de la responsabilité du médecin ne constitue que l'un des aspects de la prise en charge du malade.

# ***II-HISTORIQUE***



Le mot hémophile vient du grec haemo-philia qui se traduit par « attirance pour le sang ». Ceci est en fait un raccourci du mot haemorrhaphilia qui signifie « attirance pour les saignements ».

L'hémophilie est connue depuis très longtemps mais son mécanisme de transmission était assez flou jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle.

Au II<sup>ème</sup> siècle, dans le Talmud (un recueil de discussion rabbinique) était décrite l'interdiction d'une circoncision du 3<sup>ème</sup> fils d'une famille dont les deux premiers garçons étaient morts d'hémorragie suite à ce geste chirurgical.

Des soupçons sur l'existence d'une maladie hémorragique existaient déjà, expliquant que certaines familles avaient le sang très fluide alors que d'autres avaient le sang fermement retenu. Progressivement une idée plus précise du mode de transmission et des conséquences que cette pathologie peut avoir, a été imposée.

En 1944, débute la période thérapeutique moderne de l'hémophilie lorsque la chercheuse américaine Judith Pool découvre la possibilité de traiter les hémophiles avec un cryoprécipité plasmatique.

En 1952, Rose Mary Biggs différencia l'hémophilie A de l'hémophilie B causée par le déficit du facteur IX. Elle l'appela « le facteur Christmas » à l'époque qui était le nom d'un de ses patients.

Plus récemment le clonage du gène du facteur IX a été réalisé par Choo et ses collaborateurs en 1982, celui du facteur VIII par Gitschier et ses collaborateurs en 1984.

L'hémophilie était connue comme « maladie des rois », car elle fut ancrée dans de grandes familles royales d'Europe dont la principale est la famille royale de la reine Victoria qui était elle-même conductrice et plus de 20 de ses descendants furent hémophiles, dont le plus connu était le tsarévitch Alexis Nikolaievitch (arrière-petit-fils de la reine Victoria). Raspoutine qui était un guérisseur Russe, parvint à soulager de façon assez mystérieuse les maux d'Alexis, et eu surtout l'excellente idée de lui interdire l'aspirine. Cela lui permit de rentrer à la cour impériale comme médecin.

### **III-INTERET DE LA QUESTION**





L'objectif assigné à la présente étude est de :

- Définir l'hémophilie.
- Décrire les principes étapes historiques de l'hémophilie.
- Connaître le mécanisme physiopathologique et ses conséquences.
- Savoir établir le diagnostic positif et différentiel.
- Interpréter les résultats d'un bilan paraclinique.
- Connaître les principales complications.
- Savoir la bonne conduite à tenir.
- Connaître les gestes et les traitements à éviter chez un hémophile.

### **1. Épidémiologie**

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

La formation du caillot est altérée, ce qui conduit à un saignement prolongé.

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

Notons que la voie exogène est la principale lors d'une hémorragie, non résolue chez un hémophile car le déficit en FIX (hémophilie B) ou en FVIII (hémophilie A) n'est pas compensé par la voie intrinsèque.

Elle touche environ 1 naissance sur 5000 enfants de sexe masculin

### **2. Génétique**

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire rare. Elle est transmise selon un mode récessif lié au chromosome X et est due à l'absence ou à l'insuffisance d'un facteur de la coagulation sanguine.

Ce facteur est une protéine contenue dans le plasma, jouant un rôle dans la coagulation. On parle d'hémophilie A quand le facteur VIII (ou FVIII) est déficient et d'hémophilie B quand il s'agit du facteur IX (ou FIX).

La fréquence d'apparition de **l'hémophilie** est d'environ une naissance sur 10 000, ce qui la classe dans les maladies rares.

Une maladie est en effet considérée comme rare quand elle touche au maximum qu'une personne sur 2000. Il y a, en France, entre 3,5 et 4 millions de personnes touchées par une

## **INTERET DE LA QUESTION**

maladie rare pour un total de 7000 maladies. Environ 80% sont d'origine génétique.

D'autre part, 5 000 à 6 000 personnes sont atteintes par l'hémophilie en France. Les **chromosomes** sexuels jouent un rôle prépondérant dans la présence et la transmission de la maladie, l'être humain possède 23 paires soit 46 chromosomes.

Parmi ces chromosomes, deux sont appelés chromosomes sexuels, désignés par X et Y. La femme possède deux chromosomes X (XX) et l'homme possède un chromosome X et un chromosome Y (XY).

A la naissance, une fille reçoit un chromosome X de la mère et le chromosome X du père. Un garçon reçoit un chromosome X de la mère et le chromosome Y du père.

La production du facteur de coagulation est commandée par deux gènes situés sur le chromosome X.

Pour la femme (XX), l'éventuelle anomalie d'un des gènes est compensée par l'autre chromosome, sauf des cas rares.

Chez l'homme, l'anomalie du chromosome X ne peut être compensée par le chromosome Y, il est donc hémophile dès que l'anomalie est présente sur le chromosome X. Le schéma suivant (figure 1) présente les principales possibilités de transmission de la maladie, selon que les parents soient hémophiles, conducteurs ou sains.

Il n'est pas exhaustif et ne représente que deux générations mais couvre une très grande partie des possibilités de transmissions.

En résumé, il y a un risque de 50% pour une mère conductrice de transmettre l'hémophilie à son fils et un père hémophile transmettra obligatoirement le gène de l'hémophilie à sa fille, qui sera alors conductrice.

Dans 30% des cas environ, l'affection apparaît de nouveau : un enfant naît hémophile alors qu'il n'y avait aucun antécédent dans la famille. On trouve donc dans la population hémophile des familles d'hémophiles anciennes, où un enfant peut avoir un ou des frères, cousins, grand-pères ou oncles hémophiles.

Dans d'autres familles, la maladie vient d'apparaître et seul un petit garçon est hémophile. Les contextes sont donc différents.

Dans le cas où le patient est entouré de personnes connaissant la maladie et ayant une expérience de son traitement, les plus jeunes bénéficient alors de l'expérience des plus vieux qui ont déjà été confrontés aux difficultés liées à la maladie, tant du point de vue du comportement quotidien que des habitudes thérapeutiques.

Dans d'autres cas, ni le jeune malade ni ses parents n'ont une connaissance de la maladie, de son traitement et de l'offre de soin en place.

## **INTERET DE LA QUESTION**

L'hémophilie se manifeste à des degrés plus ou moins importants, en fonction du taux de facteur de coagulation déficitaire :

- Hémophilie sévère ou majeure : taux inférieur à 1% d'activité du facteur ;
- Hémophilie modérée : taux compris entre 1% et 5% d'activité du facteur ;
- Hémophilie mineure, fruste ou atténuée : taux compris entre 5% et 30% d'activité du facteur.

Ce taux reste théoriquement stable d'une génération à l'autre (une femme vectrice d'une hémophilie mineure ne pourra pas avoir un fils hémophile sévère) mais il peut diminuer légèrement avec la fatigue ou augmenter pendant un effort ou à la suite d'un accident hémorragique.

La population hémophile est constituée à 98,5% d'hommes.

En 2005, il n'y avait, selon l'InVS (Institut de veille sanitaire), que 53 femmes hémophiles recensées en France dont 41 atteintes par une forme mineure de la maladie. Une partie d'entre-elles sont des femmes conductrices pour lesquelles le chromosome X sain ne peut pas compenser la totalité de l'anomalie de l'autre chromosome X.

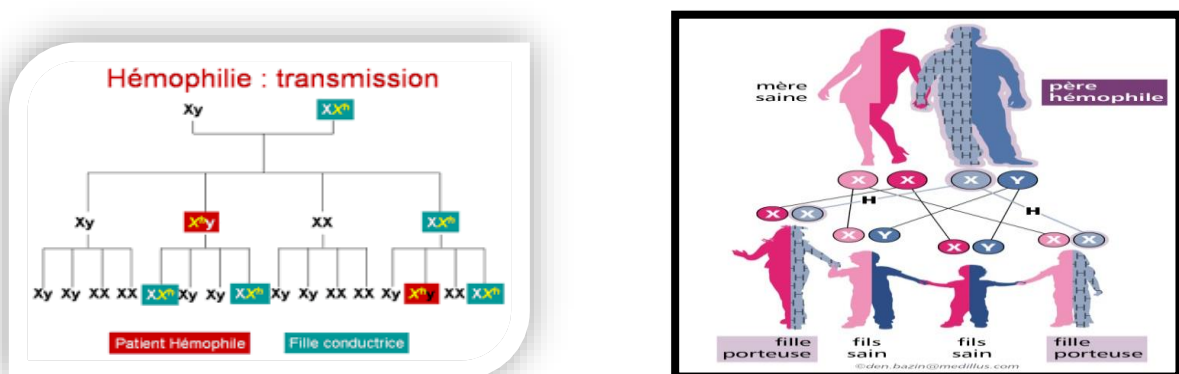


Figure 1: Transmission de la maladie

### **3. Physiopathologie**

#### **3.1 Mécanisme de l'hémostase**

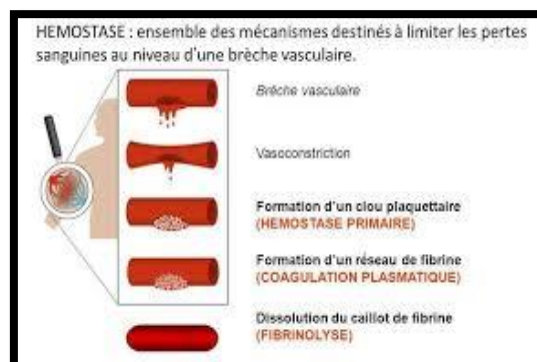


Figure 2: Hémostase

### **3.1.1 Hémostase primaire**

Déclenchée dès l'apparition d'une brèche vasculaire, elle met en jeu des cellules et des protéines plasmatiques et aboutit à la formation du premier thrombus à prédominance plaquettaire.

Elle est suffisante à l'arrêt du saignement au niveau des capillaires et des petits vaisseaux.

#### ***a. Acteurs en présence***

##### **i. Cellules endothéliales**

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

L'intima est faite d'une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous-endothélium par la membrane basale. Le sous-endothélium comporte des micro-fibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène. Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples :

- Fonctions anti-thrombiques: elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous endothéliales pro-coagulantes.

- Fonctions prothrombiques : après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation.

- Enfin, ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur de von Willebrand (FvW), prostacycline (PGI<sub>2</sub>), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (plasminogen activator inhibitor-1 PAI).

La média, plus ou moins développée suivant le type de vaisseau, est riche en fibroblastes, et en fibres musculaires permettant la vasoconstriction.

L'adventice fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires.

##### **ii. Plaquettes**

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

Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte est de 150 à 400 x 10<sup>9</sup> /L, elles sont en équilibre dans trois états : circulation libre, adhésion à la surface endothéliale lésée et agrégation.

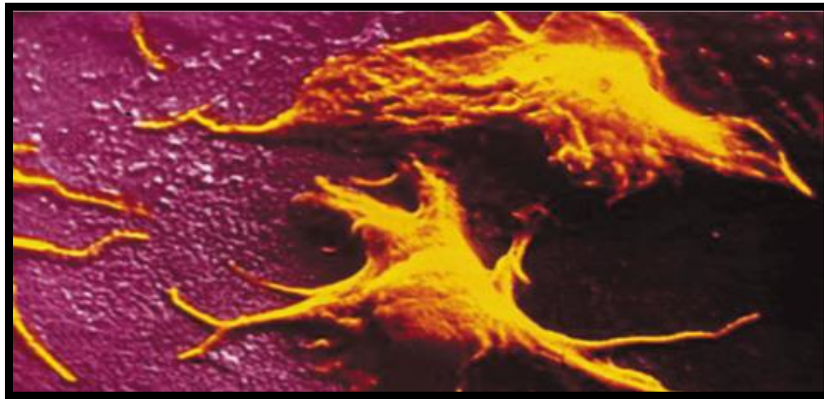
Elles circulent à l'état non activé mais sont capables de s'activer dans certaines circonstances en changeant de forme et en libérant le contenu de leurs granules de stockage.

## **INTERET DE LA QUESTION**

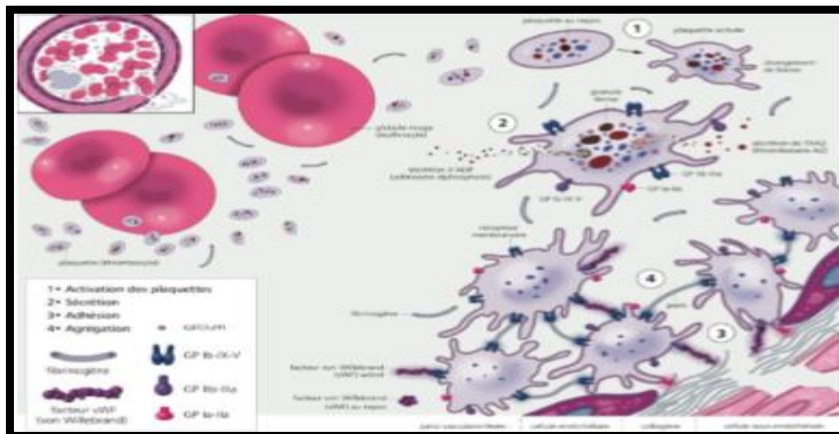
Les plaquettes portent des antigènes érythrocytaires ABO, des antigènes HLA et des antigènes spécifiques : les antigènes HLA permettent de décrire cinq groupes.

Des anticorps peuvent donc apparaître après transfusions de plaquettes rendant les transfusions plaquettaires suivantes inefficaces.

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



**Figure 3: Plaquettes**

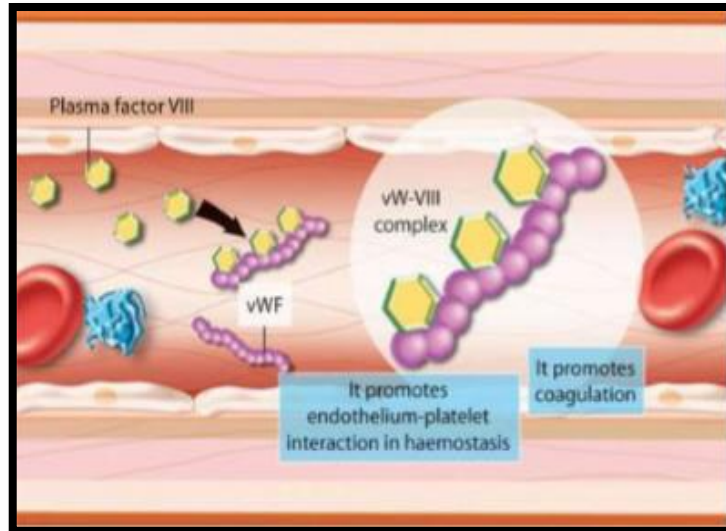


**Figure 4: Rôle des plaquettes**

### **iii. Facteur de von Willebrand**

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

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



**Figure 5: Facteur de von Willebrand**

**iv. Fibrinogène**

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

L'agrégation plaquettaire consistera en l'établissement de ponts de molécules de fibrinogène entre les GPIIbIIIa de différentes plaquettes.

**v. Collagène**

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

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

**b. Déroulement du processus**

**i. Temps vasculaire**

Lors d'un dommage ou d'une rupture d'un vaisseau sanguin, une vasoconstriction quasi immédiate va apparaître dans cette zone abîmée.

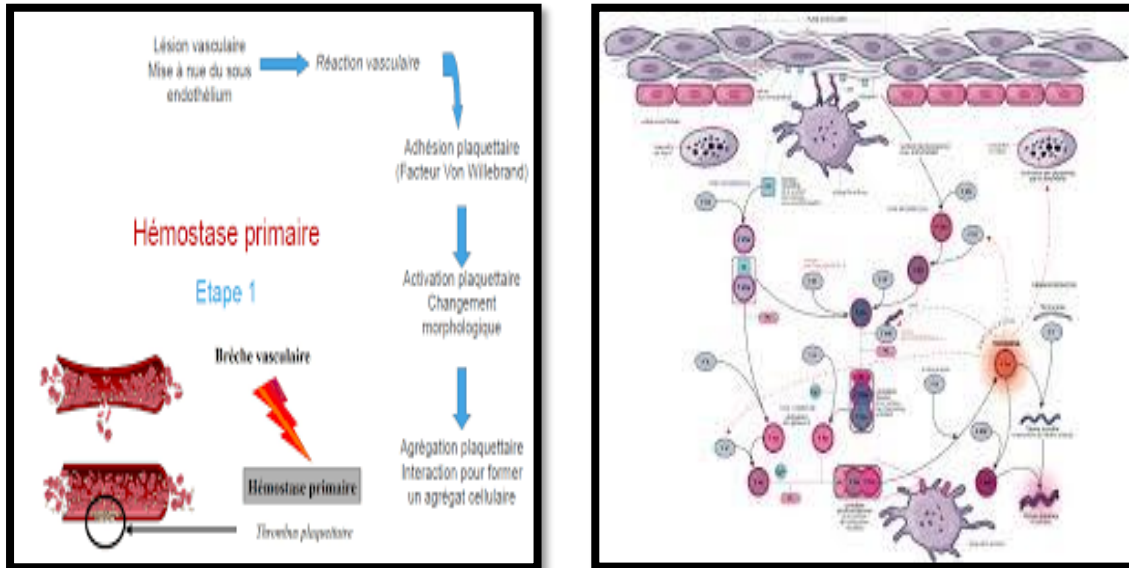
C'est la première réaction physiologique de l'hémostase, elle a pour effet de réduire, voire d'arrêter le flux sanguin (cas des petites veines).

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



## **INTERET DE LA QUESTION**

Elle favorise le processus d'hémostase en modifiant les conditions hémodynamiques : réduction de la lumière vasculaire entraînant une concentration élevée de cellules et de composés plasmatiques, modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées, favorisera les interactions cellulaires et moléculaires.



**Figure 6: Hémostase primaire**

### **ii. Adhésion plaquettaire**

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

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

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

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

Une première couche monocellulaire de plaquettes se forme ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent, sécrètent et recrutent d'autres plaquettes circulantes.

### **iii. Agrégation plaquettaire**

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

---

## ***INTERET DE LA QUESTION***

Grâce à la libération du contenu granulaire des plaquettes, l'agrégation devient irréversible, constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire. Généralement, les plaquettes sont liées entre elles de façon irréversible mais le thrombus peut être chassé par le flux : la réparation de la brèche est fragile.

### **3.1.2 Hémostase secondaire**

#### ***a. Coagulation***

L'hémostase secondaire est appelée coagulation plasmatique. Cette dernière va aboutir à la formation d'un réseau de fibrine qui va englober l'amas de plaquettes fixé sur la brèche vasculaire. Elle fait intervenir différentes molécules nommées protéines de la coagulation qui comprennent :

- Les facteurs de coagulation désignés par des chiffres romains, ils sont au nombre de 12. Le chiffre romain est suivi d'un a minuscule quand le facteur est activé.

Ils ont des rôles de zymogène : précurseurs d'enzymes protéolytiques, enzymes de liaison ou de cofacteurs.

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont l'antithrombine, la protéine C, la protéine S et le TFPI.

- Le facteur tissulaire : protéine membranaire synthétisée par les fibroblastes présents dans l'adventice des vaisseaux.

Les protéines de la coagulation, à l'exception du facteur tissulaire, sont synthétisées par le foie ; ce dernier joue donc un rôle important dans le maintien d'une hémostase normale.

#### **i. Concept classique**

L'hémostase secondaire, qui va se mettre en place dans les 5 à 10 minutes suivant la brèche vasculaire, comporte deux voies principales : la voie exogène liée aux cellules endothéliales et la voie endogène en rapport uniquement avec le plasma. La coagulation plasmatique résulte d'une cascade d'activation et de réaction enzymatique.

##### **➤ Voie exogène**

C'est la voie nécessitant un rôle des cellules endothéliales. Elle est composée de deux éléments : le facteur tissulaire et le facteur VII.

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire présent dans l'adventice des cellules endothéliales fixe le facteur VII, et de ce fait l'active (VIIa). Le complexe FT/VIIa formé, va permettre d'activer à son tour le facteur X.

---

## ***INTERET DE LA QUESTION***

### ➤ **Voie endogène**

Il s'agit d'une voie qui ne nécessite pas de cellule endothéliale et qui trouve ses composants dans le plasma. Cette voie est constituée de facteurs de coagulation : facteur VIII, IX, XI, XII et de facteurs de contact qui sont :

- Le facteur XII
- La prékallikréine
- Le kinogène de haut poids moléculaire.

Les facteurs de contacts stimulent et activent le facteur XI (XIa). Ce dernier va activer le facteur IX (IXa).

Puis le complexe IXa-VIIIa active le facteur X (Xa) pour rejoindre ensuite la voie commune ( le facteur V est un cofacteur pour le facteur X).

Il est à préciser que le facteur XI peut être également activé de façon rétroactive par la thrombine. Le facteur VIII intervient donc dans cette voie endogène en qualité de cofacteur et est activée de façon rétroactive par la thrombine.

### ➤ **Voie commune**

Le facteur Va (cofacteur activé de façon rétroactive par la thrombine) va se lier au facteur X, une fois que ce dernier ait été activé (Xa) par la voie exogène ou la voie endogène. Le complexe Xa/Va transforme la prothrombine (ou facteur II) en thrombine.

La thrombine va avoir 5 fonctions importantes et différentes :

- Convertit le fibrinogène soluble (ou facteur I) en fibrine insoluble qui va envelopper solidement l'agrégat plaquettaire pour former le caillot.
- Stimule les plaquettes qui passent à proximité.
- Active les cofacteurs VIII (VIIIa) et V (Va).
- Active le facteur XI (XIa).
- Active le facteur XIII (XIIIa) qui permet de stabiliser le caillot en créant des liaisons covalentes.

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

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

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

## **INTERET DE LA QUESTION**

Il est intéressant de constater que des cellules voire des molécules ont une certaine dualité dans l'hémostase : ainsi la cellule endothéliale participe à l'hémostase primaire par la synthèse de facteur de von Willebrand et l'inhibe par la synthèse de prostacycline. Elle peut activer la coagulation en exprimant à sa surface le facteur tissulaire mais peut aussi l'inhiber en exprimant la thrombomoduline.

De même pour la fibrinolyse, elle synthétise un activateur, le t-PA et son inhibiteur, le PAI-1.

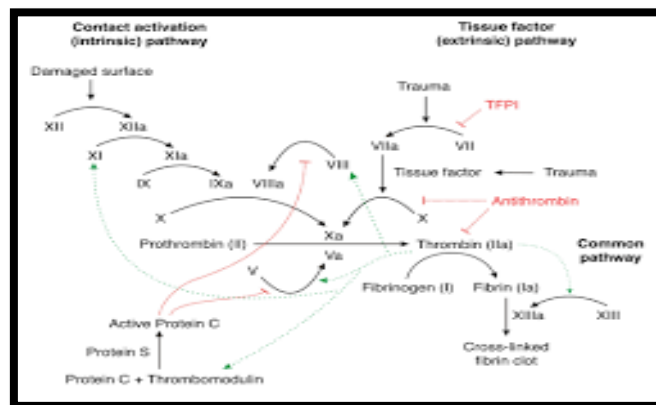
Cette dualité se retrouve, curieusement, sur certaines molécules ; ainsi la thrombine est l'enzyme clé de la coagulation, c'est elle qui transforme le fibrinogène en fibrine, et qui amplifie sa propre génération par des boucles de rétro activation.

A l'opposé, la thrombine, en présence de thrombomoduline, active la protéine C et se comporte donc comme un anti coagulant.

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



**Figure 7: Fibrinoformation**



**Figure 8: Coagulation**

### **ii. Concept actuel**

Dans le concept actuel, la coagulation est initiée par la mise à nu du facteur tissulaire (FT) qui est absent dans l'endothélium sain et apparaissant lorsque celui-ci est anormal, lésé ou activé (brèche vasculaire). Les faibles concentrations du FVIIa, toujours

## INTERET DE LA QUESTION

présentes dans le sang, sont exposés au FT et responsables de l'activation des autres facteurs de coagulation.

### ➤ Phase d'initialisation

Une altération de la paroi vasculaire est à l'origine d'un contact entre le sang et les cellules sous-endothéliales. Le facteur tissulaire (FT) se liant au FVIIa ou au FVII est ensuite activé en FVIIa. Le complexe entre le FT et le FVIIa active le FIX et le FX. Le FXa se lie au FVa sur la surface cellulaire.

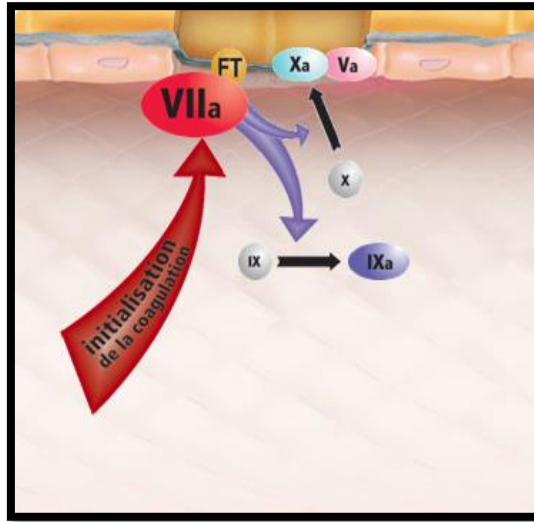


Figure 9: Phase d'initialisation

### ➤ Phase d'amplification

Le complexe FXa/FVa transforme de faibles quantités de prothrombine en thrombine. La faible quantité de thrombine générée active localement les FVIII, FV, FXI et les plaquettes. Le FXIa transforme le FIX en FIXa. Les plaquettes activées fixent les FVa, FVIIIa et FIXa.

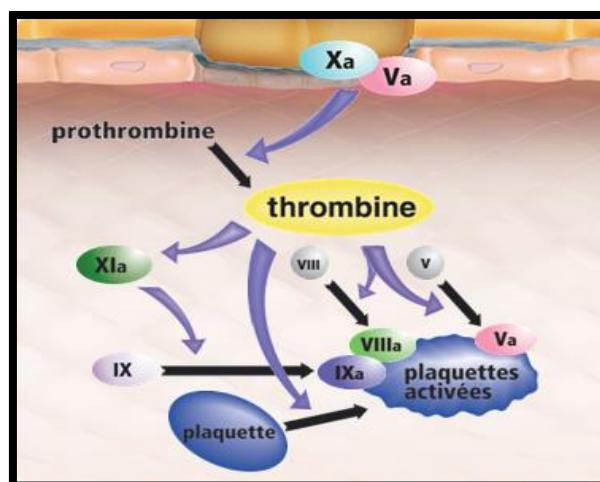
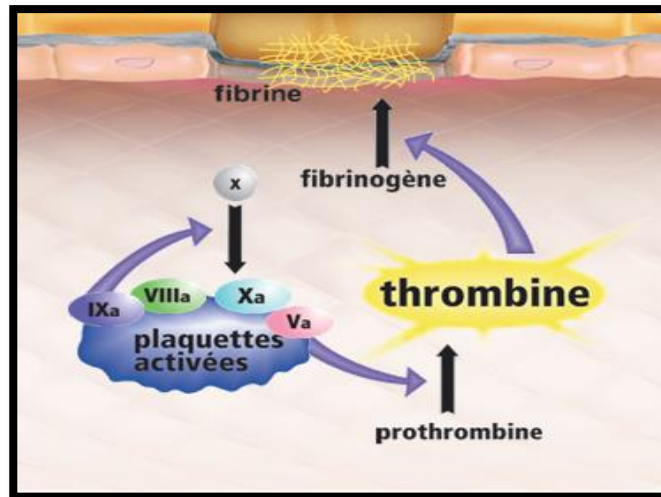


Figure 10: Phase d'amplification

### ➤ **Phase de propagation**

Le complexe FVIIIa/FIXa active le FX à la surface des plaquettes activées. Le FXa, en association au FVa, transforme d'importantes quantités de prothrombine en thrombine, engendrant ainsi un "pic de thrombine". Ce pic provoque la transformation du fibrinogène en fibrine aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine stable.



**Figure 11: Phase de propagation**

### *b. Dysfonctionnement de la coagulation*

L'anomalie génétique entraîne donc l'absence ou l'inefficacité de la coagulation, qui va engendrer un allongement des temps de saignement lors d'épisodes hémorragiques.

En situation normale, lors de la rupture de la paroi d'un vaisseau sanguin au cours d'une hémorragie, le corps réagit en deux temps pour arrêter le saignement.

Dans un premier temps, les plaquettes viennent former un premier caillot fragile.

Dans un deuxième temps, les facteurs de coagulation, parmi lesquels le facteur VIII et le facteur IX, participent à la formation de la fibrine qui transforme le caillot fragile en caillot solide. En raison du déficit en FVIII ou FIX chez les hémophiles, cette deuxième phase est déficiente. C'est ce qui empêche une coagulation efficace et provoque un prolongement du saignement.

### **3.1.3 Fibrinolyse**

La fibrinolyse est un processus qui assure la dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire suite à la réparation vasculaire en une durée de 48 à 72 heures.

Elle fait intervenir le plasminogène, synthétisé par le foie, et circulant sous forme inactive dans le plasma. Ce dernier sera activé à l'aide d'activateurs par clivage d'une liaison entre acides aminés pour donner **la plasmine**.

C'est une enzyme protéolytique très puissante capable de détruire :

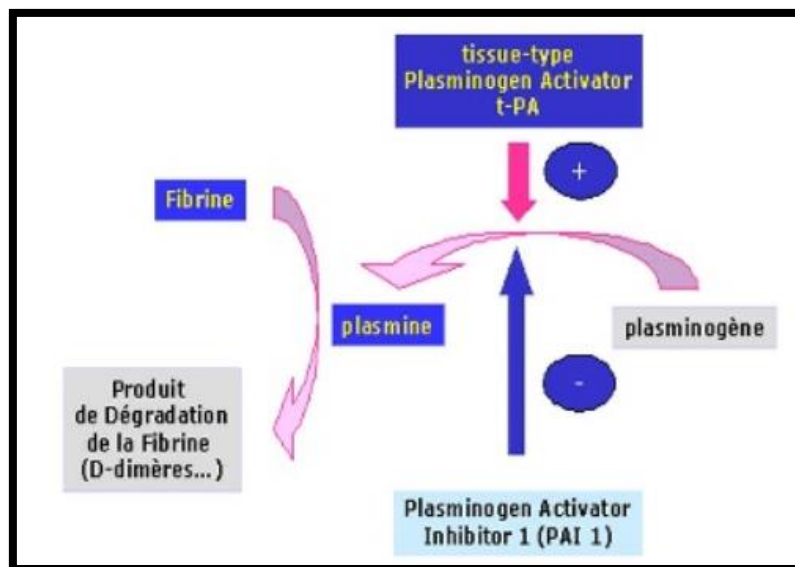


## ***INTERET DE LA QUESTION***

- Le caillot de fibrine en D-Dimères.  
- Le fibrinogène pour donner les produits de dégradation associés à la fibrine et appelés PDF.

- Les facteurs de la coagulation tels que les facteurs V, VIII, et X.

Ce phénomène doit rester localisé et la circulation de plasmine doit être régulée pour maintenir un équilibre physiologique.



**Figure 12: Fibrinolyse**

**IV-TYPE DE DESCRIPTION :**

**HEMOPHILIE SEVERE**





Les blessures superficielles sont rarement graves, contrairement aux hémorragies internes.

### **1.1.2 Hémorragies non extériorisées**

#### **a) Hématomes des tissus mous**

Ils sont issus d'hémorragies musculaires ou des aponévroses, ils sont souvent post-traumatiques et sont douloureux.

Les hématomes profonds peuvent être graves et très dangereux par le volume de sang perdu et/ou selon leur localisation :

- Les hématomes comprimant un tronc nerveux (médian et cubital à la loge antérieure de l'avant-bras, sciatique à la fesse ou au creux poplité).
- Les hématomes entraînant une réaction tendineuse ou un syndrome de VOLKMANN (consécutif à un hématome de la loge de l'avant-bras ou après un hématome du mollet).
- Les hématomes du plancher de la bouche (risque d'asphyxie).
- Les hématomes rétro-orbitaires (risque de cécité).
- Les hématomes difficiles à diagnostiquer du fait de leur topographie (psoas, espace rétro-péritonéal).

Ils contribuent à majorer l'amyotrophie, les rétractions tendineuses et l'instabilité articulaire.

Par contre, les hématomes superficiels, siégeant au niveau du thorax, de l'abdomen, de la région lombaire et du cuir chevelu s'accompagnent d'ecchymoses et se résorbent spontanément plus ou moins vite.

Les hématomes volumineux peuvent se compliquer d'anémie, de sub-ictère et plus rarement de surinfection ou nécrose cutanée. Ils peuvent selon leur localisation engager le pronostic vital ou fonctionnel.



**Figure 13: Localisation dangereuse des hématomes**

**b) Hémorragies intra crâniennes**

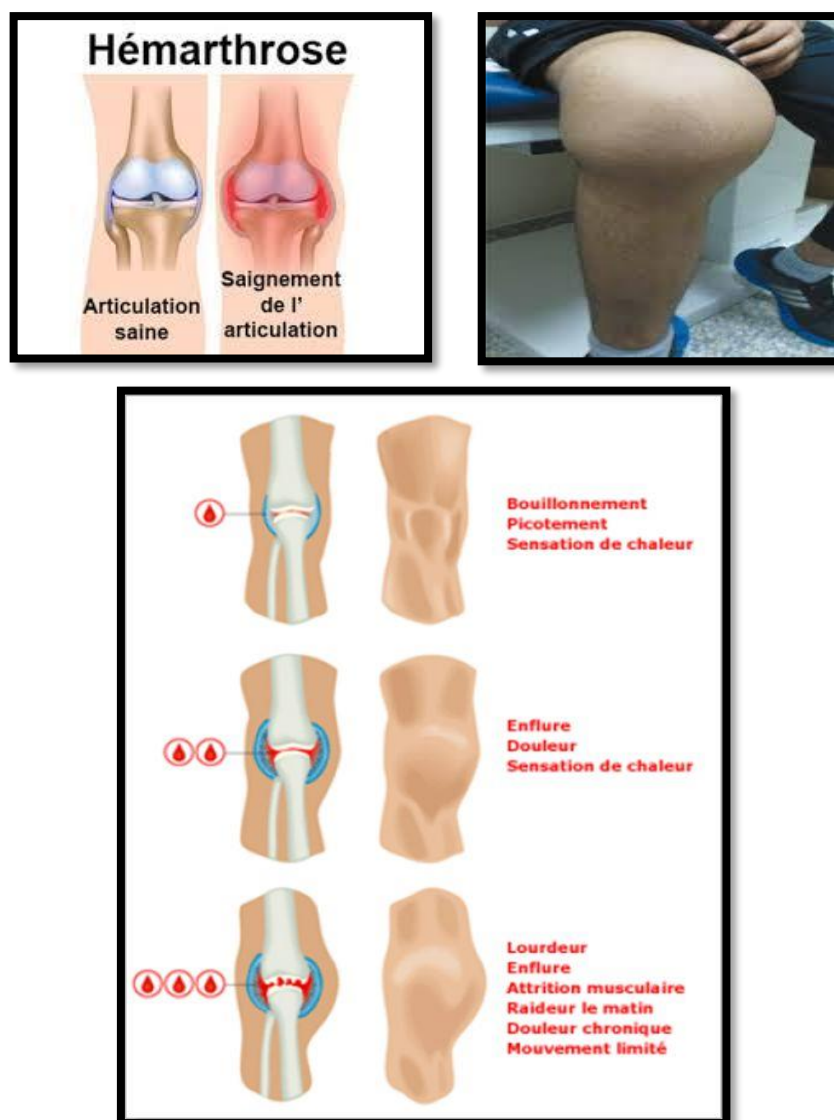
Elles sont le plus souvent post-traumatiques et signalées par l'apparition de maux de tête, nausées, vomissements, irritabilité et photophobie.

Elles doivent être diagnostiquées et traitées en urgence, et peuvent évoluer rapidement vers le coma et la mort car l'une de leurs complications est la survenue d'une épilepsie.

**c) Hémarthroses**

Il s'agit de saignements articulaires, en particulier au niveau des articulations porteuses et soumises à des pressions importantes (genoux, chevilles et hanches) ou peu protégées (poignets, coudes).

Elles apparaissent à l'âge de la marche et leur fréquence augmente selon l'activité de l'enfant. Elles réalisent un tableau d'arthrite aiguë avec articulation chaude, gonflée, douloureuse et impotence fonctionnelle et provoquent une limitation de l'articulation.



**Figure 14: Hémarthroses**

### 1.1.3 Hémorragies extériorisées

#### a) Hémorragies digestives

Hématémèse, melaena, rectorragies. Il faut rechercher une lésion préexistante.

#### b) Hématuries

Elles sont spontanées, récidivantes et moins fréquentes mais peuvent poser des problèmes de traitement et se compliquer de coliques néphrétiques ou parfois associées à une infection urinaire.

#### c) Plaies cutanées et des muqueuses

Ce sont des plaies buccales, gingivorragies, épistaxis, ... qui peuvent généralement être maîtrisées par une compression locale et l'utilisation d'un produit coagulant localement.



**Figure 15: Epistaxis**

On pense généralement à l'hémophilie en cas de symptomatologie hémorragique malgré l'absence d'une histoire familiale ; l'hémophilie est actuellement sporadique dans la majorité des cas pour l'hémophilie A sévère.

### 1.2 Dépistage familial avec des antécédents familiaux connus

C'est le deuxième point par ordre de fréquence du diagnostic d'hémophilie.

Le diagnostic est fait d'autant plus tôt que la mère sait qu'elle est conductrice ou qu'elle a déjà un enfant atteint d'hémophilie d'où l'importance de faire systématiquement et précocement le diagnostic génotypique des femmes conductrices d'hémophilie ou susceptibles de l'être du fait des antécédents familiaux et de rechercher des apparentés masculins.

### 1.3 Découverte fortuite

Un bilan d'hémostase perturbé réalisé fortuitement permet parfois le diagnostic d'hémophilie, c'est le mode de diagnostic le moins fréquent. Il s'agit le plus souvent d'un bilan d'hémostase lors des examens préopératoires systématiques, qui doit être réalisé chez les enfants n'ayant pas acquis la marche. Le diagnostic doit être évoqué devant un allongement

isolé du temps de céphaline avec activateur (TCA). Le temps de Quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP) et la concentration de fibrinogène sont normaux.

## **2. Diagnostic**

### **2.1 Clinique**

La précision du diagnostic constitue un aspect important et essentiel d'une prise en charge efficace. Il faut soupçonner l'hémophilie chez les personnes qui présentent les antécédents suivants:

- Formation facile d'ecchymoses pendant la petite enfance.
- Saignement (particulièrement au niveau des articulations et tissus mous).
- Saignement excessif après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

En général, les épisodes hémorragiques se produisent tout au long de la vie. Cependant, certains enfants gravement hémophiliques ne présentent pas de symptômes pendant la première année de leur vie, tant qu'ils ne commencent pas à marcher et à explorer le monde qui les entoure. De même, les patients atteints d'hémophilie légère peuvent ne pas présenter de saignement tant qu'ils ne subissent pas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale.

- L'anamnèse familiale des épisodes hémorragiques révèle des éléments importants. En général, l'hémophilie se retrouve chez les hommes d'ascendance maternelle. Cependant, comme les facteurs VIII et IX sont susceptibles de nouvelles mutations, jusqu'à 1/3 des patients ne peuvent présenter aucun antécédent familial de coagulopathie.

### **2.2 Biologique**

Les tests de dépistage révèlent une prolongation du temps de céphaline activé (TCA) chez les personnes atteintes d'hémophilie grave ou modérée, et un TCA normal parfois chez les hémophiles légers.

Le diagnostic doit être confirmé par dosage de facteur VIII et/ou IX pour attester d'une déficience d'un de ces facteurs.

Le bilan biologique d'orientation permet de suspecter l'hémophilie en cas :

- D'une hémostase primaire, explorée par le Temps de Saignement normal (avec une numération plaquettaire normale).
- D'un temps de Quick normal.
- D'un temps de céphaline activé allongé, corrigé par l'addition de plasma témoin.

Le diagnostic sera affirmé par le dosage des facteurs VIII et IX qui permet de préciser :

- le type de l'hémophilie : A (déficit en F.VIII) ou B (déficit en F.IX).
- le degré ou la sévérité de l'hémophilie :



Hémophilie majeure ou sévère : F VIII ou IX < 1 %.

Hémophilie modérée : F VIII ou IX compris entre 1 et 5 %.

Hémophilie mineure : F VIII ou IX > 5 %.

### **2.3 Différentiel**

Le diagnostic différentiel peut être évoqué dans le cas :

- **D'un allongement du TCA avec syndrome hémorragique :**

On évoquera :

- La maladie de Willebrand de transmission autosomale donc atteignant les deux sexes qui associe dans sa forme classique une diminution du facteur de Willebrand entraînant un allongement du temps de saignement plus ou moins important.

- Le déficit en Facteur XI, également de transmission autosomale ; le TCA est corrigé par l'addition de plasma témoin. Le diagnostic est affirmé par le dosage spécifique du facteur XI.

- L'auto-anticorps anti-facteur VIII survenant dans le post-partum, au cours de certaines néoplasies, de lymphomes ou chez des sujets âgés.

- **D'un allongement isolé du TCA sans syndrome hémorragique :**

- On évoquera l'anticoagulant circulant de type antiprothrombinase survenant dans de nombreuses affections : auto-immunes (lupus érythémateux), néoplasiques, infectieuses, ou en dehors de toute pathologie connue. L'addition de plasma témoin au plasma du patient ne corrige pas le TCA. Cet anticoagulant circulant ne s'accompagne pas de risque hémorragique mais s'observe paradoxalement chez les patients présentant des thromboses à répétition.

- Le déficit en facteur XII qui sera éliminé par le dosage spécifique du facteur XII. Ce déficit n'entraîne aucun risque hémorragique même lors d'interventions chirurgicales majeures.

***V-FORMES CLINIQUES***

***DE L'HEMOPHILIE***



### **1. Selon le type**

L'hémophilie est une maladie secondaire à altération ou déficit d'un facteur de coagulation ; on parle d'hémophilie A si ce déficit touche le facteur VIII et c'est la forme la plus fréquente, et d'hémophilie B si le facteur IX est déficitaire.

La symptomatologie reste la même, et est dominée par les manifestations hémorragiques, quelque soit le type de l'hémophilie.

### **2. Selon la sévérité**

Chez les hémophiles A ou B, l'altération d'un des facteurs de la coagulation perturbe le processus de la coagulation, au point qu'un traumatisme minime peut provoquer un saignement prolongé et qui peut être parfois grave.

Les saignements constituent donc le principal signe de l'hémophilie, leur gravité dépend essentiellement du degré du déficit en facteur de coagulation.

Plus le taux d'activité du facteur est bas, plus le phénotype de la maladie sera marqué par des saignements spontanés et plus prolongés.

La sévérité de la maladie conditionne également la fréquence des manifestations cliniques et leur type d'apparition: spontané ou secondaire.

En effet, il existe des formes mineures et modérées d'hémophilie, dont les saignements sont peu fréquents et surtout secondaires à des traumatismes ou chocs, et des formes sévères dont les saignements sont plus fréquents et généralement spontanés en absence de tout traumatisme, ces derniers sont graves et peuvent passer inaperçus selon leur localisation.

Pour l'hémophilie A ou B, on parle de la forme mineure lorsque le taux de facteur déficitaire (FVIII ou FIX) est compris entre 5% et 30%, elle concerne environ 40% des formes cliniques. Chez les patients atteints d'hémophilie modérée, on a 20% des formes cliniques et dont l'activité biologique du facteur déficitaire est comprise entre 1% et 5%. Toutefois, l'hémophilie sévère est caractérisée par une activité en facteur VIII ou IX <1% et représente jusqu'à 40% des formes cliniques.

## **FORMES CLINIQUES DE L'HEMOPHILIE**

Le tableau ci-dessous représente la comparaison de la fréquence des deux types de l'hémophilie et de leur sévérité dans 4 pays dont l'Algérie. (Extrait de la thèse concernant l'aspect épidémiologique et clinique d'hémophilie 2019).

Séries	Kumar et al. (18) Inde	Laissouf et al. (14) Alger	Kang et al. (15) Chine	Borhanyet al. (16) Pakistan
Type d'hémophilie :				
A	86%	88%	85%	80%
B	14%	12%	15%	20%
Sévérité de l'hémophilie				
Sévère	57%	86%	57%	39%
Modérée	21%	9%	30%	52%
Mineure	23%	5%	13%	9%
Hémophilie A / sévérité				
Sévère	63%	-	-	34%
Modérée	26%	-	-	56%
Mineure	14%	-	-	10%
Hémophilie B / sévérité				
Sévère	62%	-	-	58%
Modérée	23%	-	-	33%
Mineure	15%	-	-	9%

**Tableau 1: Comparaison selon le type et la sévérité de l'hémophilie**

# ***VI-COMPLICATIONS***



Les complications de l'hémophilie sont principalement liées à la sévérité des manifestations hémorragiques et leur prise en charge, il existe également des complications secondaires aux traitements spécifiques de cette maladie, qu'on peut d'ailleurs les regrouper en deux grandes catégories : les complications liées à la maladie et ses manifestations hémorragiques et celles liées à la prise et outils thérapeutiques.

### **1. Complications liées à la maladie**

Ces complications affectent généralement l'appareil locomoteur, en effet les saignements répétés provoquent une détérioration progressive des articulations et des muscles, et des pertes fonctionnelles graves.

#### **1.1 Synovite**

La membrane synoviale commence à s'enflammer après une hémarthrose aiguë, se remplit de sang (hyperhémie) et devient extrêmement friable.

Une mauvaise prise en charge de la synovite aiguë peut occasionner des hémarthroses à répétitions.

#### **1.2 Arthropathie hémophilique chronique**

Elle constitue la première cause de morbidité chez les patients hémophiles sévères, et survient à n'importe quel moment à partir de la seconde décennie de la vie (et parfois plus tôt).

Elle est caractérisée par une hypertrophie synoviale, une destruction cartilagineuse et une modification de l'os adjacent. Les articulations les plus atteintes sont : les chevilles, les genoux et les coudes suivies en fréquence par les hanches et les épaules. Les autres articulations (poignets, mains, pieds) sont rarement affectées.

Les mécanismes impliqués dans le développement sont probablement multifactoriels.

Les dépôts de fer jouent un rôle majeur dans la pathogénie de cette arthropathie entraînant, après un long processus, une fibrose synoviale et une destruction du cartilage hyalin.

L'arthropathie hémophilique se manifeste par une raideur articulaire, une amyotrophie et parfois une déformation angulaire ; la douleur n'est pas toujours présente.

L'IRM reste l'examen de choix dans l'exploration de l'arthropathie hémophilique, notamment pour la détection précoce de l'atteinte articulaire.

### **1.3 Pseudotumeurs hémophiliques**

C'est une affection propre à l'hémophilie qui peut menacer la vie ou occasionner la perte d'un membre mais reste extrêmement rare et observée essentiellement chez les patients mal traités.

Elle est due à un saignement des tissus mous qui n'a pas été correctement soigné, généralement dans les muscles adjacents aux os pouvant être touchés accessoirement (les os longs ou les os du bassin).

Cette affection peut rester longtemps asymptomatique et atteindre une taille très importante.

Elle peut être également révélée par des douleurs, une tuméfaction, une fracture, une compression vasculo-nerveuse, voire une fistule cutanée ou intestinale, une surinfection ou une exceptionnelle rupture avec un choc hémorragique.

Le diagnostic résulte de la constatation physique d'une masse localisée et est confirmé par l'imagerie notamment l'IRM.

### **1.4 Ostéoporose**

L'hémophilie sévère est un facteur de risque d'ostéoporose.

### **1.5 Fractures**

Elles sont secondaires à l'insuffisance osseuse et sont particulièrement fréquentes dans la région supra condylienne du genou.

### **1.6 Ostéonécroses**

Elles intéressent essentiellement la tête fémorale (aspect de maladie de Legg-Perthes-Calvé) et le talus.

## **2. Complications liées au traitement**

### **2.1 Inhibiteurs aux facteurs VIII ou IX**

Les inhibiteurs peuvent rendre le traitement totalement inefficace physiologiquement, il s'agit d'anticorps anti-FVIII, IgG1 et IgG4, qui neutralisent l'activité coagulante du FVIII de substitution injecté au patient.

Il faut suspecter leur présence chez les patients qui n'arrivent pas à répondre cliniquement aux facteurs de coagulation, notamment s'ils étaient auparavant réceptifs.

Ils sont plus observés chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère par rapport à ceux atteintes d'hémophilie légère ou modérée avec une incidence de formation allant de 20 à 30 % en cas d'hémophilie sévère et d'environ 5 à 10 % en cas de forme modérée ou légère.



Tous les patients qui reçoivent une thérapie à base de facteurs de coagulation doivent faire l'objet d'un dépistage en matière de formation des inhibiteurs .Ce dépistage doit être également effectué chez les patients qui ont été traités intensivement par les facteurs de coagulation, avant une intervention chirurgicale ou lorsque la réponse clinique au traitement des épisodes hémorragiques est sous optimale dans la période postopératoire

La confirmation de la présence d'un inhibiteur se fait par la quantification du titre des anticorps et s'effectue au laboratoire.

### **3. Complications relatives aux infections transmises par transfusion**

Il s'agit d'une complication particulière puisqu'elle n'est pas secondaire à la maladie en elle-même mais résulte des premiers facteurs anti-hémophiliques mis à disposition.

L'émergence et la transmission du VIH, du VHB et du VHC par des produits à base de facteurs de coagulation ont provoqué une augmentation de la mortalité des hémophiles dans les années 1980 et au début des années 1990.

Actuellement et selon de nombreuses études menées dans le monde, le risque de transmission du VIH, du VHB, et du VHC par des concentrés de facteurs de coagulation est presque complètement éliminé.

La sélection attentive des donneurs et le dépistage du plasma sont nécessaires pour limiter les risques d'infections.

# ***VII-PRONOSTIC***



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

# ***VIII-TRAITEMENT***



Parmi les outils thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de l'hémophilie, on distingue 03 volets :

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

\* **Traitement prophylactique** : il consiste en l'injection régulière de fractions anti hémophiliques dans le but de prévenir l'apparition de phénomènes hémorragiques, plutôt que de les traiter après leur apparition.

\* **Traitement chirurgical** : La synovectomie, l'arthrodèse, l'ostéotomie ou l'arthroplastie,... est indiquée dans le cas des complications de l'hémophilie.

Le traitement vise, soit à arrêter le saignement lors d'une complication hémorragique, soit à le prévenir, en particulier lors d'un saignement intra-articulaire.

### **1. Objectifs**

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont fondés sur une amélioration constante du mode de vie de la personne ; pour ce faire, on doit :

- Identifier les situations à risques hémorragiques et traiter précocement les saignements, en particulier les hémarthroses.
- Discuter des modalités thérapeutiques adaptées au type et à la sévérité de l'hémophilie.
- Prévenir, dépister et traiter précocement l'arthropathie hémophilique.
- Prévenir, dépister et traiter la douleur.
- Prévenir, dépister et traiter les complications du traitement.
- Organiser la prise en charge des gestes invasifs.
- Proposer un accompagnement éducatif aux patients et/ou aux parents.
- Proposer un accompagnement psychologique.

### **2. Outils thérapeutiques**

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de l'hémophilie en dehors de la thérapie génique

Les mesures thérapeutiques reposent avant tout sur la prévention et le traitement des accidents hémorragiques en administrant un traitement à visée hémostatique.

Il consiste en premier lieu en l'administration intraveineuse de concentrés de facteur VIII, de facteur IX D'autres traitements comme les anti-fibrinolytiques (acide tranexamique) peuvent être utilisés de façon adjuvante ou parfois seuls.

Lorsque l'hémophilie est compliquée d'inhibiteurs anti-facteur VIII ou anti-facteur IX, le recours à des agents thérapeutiques court-circuitants (FEIBA®, Novoseven®) est requis pour rétablir la coagulation. Dans l'hémophilie B, compte tenu du risque de relance anamnétique d'un inhibiteur lié à la présence de facteur IX dans le FEIBA®, le facteur VIIa recombinant est privilégié.

### **2.1 Traitement de l'hémophilie sans inhibiteurs**

#### **2.1.1 Concentrés de facteur VIII et IX**

Le traitement substitutif fait appel à deux types de concentrés de facteurs :

- les facteurs d'origine plasmatique purifiés à partir du plasma de donneurs sains.
- les facteurs d'origine recombinante produits par génie génétique.

##### **2.1.1.1 Facteur VIII dérivé du plasma**

Les facteurs VIII dérivés du plasma sont obtenus à partir de plasma humain.

Le plasma est séparé en ses différentes composantes. C'est ce que l'on appelle le fractionnement. Les principaux produits dérivés du plasma sont :

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

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

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

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

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

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

Exemples de facteurs VIII de la coagulation dérivés du plasma:

\* **Factane**® (LFB)

\* **Octanate**® (Octapharma)

### **2.1.1.2 Facteur VIII obtenu par génie génétique (artificiel):**

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

- Le gène du facteur VIII humain est isolé par génie génétique.
- On procède à une transfection du gène dans des cellules non humaines, par exemple des cellules de reins de nouveau nés hamsters ou des cellules ovariennes de hamsters chinois puis ces cellules sont mises en culture.
- Le facteur VIII est séparé de la culture cellulaire et purifié.
- L'albumine humaine ou le sucrose sont ensuite ajoutés pour stabiliser le produit facteur VIII final.
- Le facteur de la coagulation est transformé en poudre lyophilisée et placé dans des flacons.

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

Exemples de concentrés de facteurs VIII obtenus par génie génétique:

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

### **2.1.1.3 Schéma posologique des spécialités de FVIII**

En pratique, l'injection d'une UI/kg de FVIII entraîne une augmentation moyenne d'environ 2 % du taux de FVIII circulant (on parle du taux de récupération qui est égal en théorie à 2 %/UI/kg pour le FVIII).

Le calcul des doses à injecter s'effectue à l'aide de la formule : **Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FVIII (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n.**



**n** = taux de récupération observé voire calculé à l'issue d'une épreuve de pharmacocinétique chez le patient.

La posologie est calculée en fonction du risque de la gravité de l'accident hémorragique ou du risque hémorragique de l'acte chirurgical. Ce risque hémorragique conditionne les objectifs de substitution à atteindre et la durée du traitement substitutif.

L'administration de toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII s'effectue par voie intraveineuse, ce qui nécessite un apprentissage des patients et/ou des aidants notamment les parents.

### **2.1.1.4 Facteur IX**

#### **a) FIX Plasmatiques**

Trois spécialités pharmaceutiques de FIX disposent d'une AMM en France:

- \* **BETAFACT® (FIX humain)**
- \* **MONONINE® (FIX humain)**
- \* **OCTAFIX® (FIX humain)**

#### **b) FIX Recombinant**

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

Cependant, le facteur IX est une protéine beaucoup plus stable que le facteur VIII et ne requiert pas l'ajout d'albumine pour sa stabilisation.

Le facteur IX recombinant est donc le premier concentré de facteur recombinant qui ne renferme aucune composante de sang humain.

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

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

Parmi les FIX recombinants, on distingue ceux dits à demi vie « classique » et ceux à demi vie allongée :

**FIX recombinants à demi-vie « classique »: \*BENEFIX® (Nonacog alfa)**

**\*RIXUBIS® (Nonacog gamma)**

**FIX recombinants à demi-vie allongée : \*ALPROLIX® (eftrénonacog alfa)**

**\* REFIXIA® (nonacog bêta pégol)**

**\* IDELVION®\*(albutre-penonacog alfa)**

**c) Schéma posologique des spécialités de FIX**

En pratique, l'injection d'1 UI/kg de FIX entraîne une augmentation moyenne d'environ 0,8 à 1 % du taux de FIX circulant (on parle de taux de récupération qui est égal en théorie à 1 %/UI/kg pour le FIX).

Il est à noter que le taux de récupération varie entre les FIX d'origine plasmatique (égal en théorie à 1%/UI/kg) et celui des FIX d'origine recombinante (égal en théorie à 0,7%/UI/kg) selon les RCP des spécialités pharmaceutiques concernées.

Le calcul des doses à injecter s'effectue à l'aide de la formule suivante : **Nombre d'UI à administrer = Augmentation souhaitée du taux de FIX (% ou UI/dl) x Poids (kg) x 1/n**

**n** = taux de récupération observé voir calculé à l'issue d'une évaluation pharmacocinétique préalable).

**2.1.2 Desmopressine (Minirin®, Octim® spray)**

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

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

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

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

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

Ses propriétés antidiurétiques imposent une restriction hydrique.

Son effet hémostatique s'épuise dans le temps après quelques administrations répétées et rapprochées.

Toutefois, étant incapable d'augmenter les taux de facteur IX, la desmopressine n'est guère efficace chez les patients hémophiles B.

**2.1.3 Anti-fibrinolytiques**

L'acide tranexamique est un médicament antifibrinolytique qui ne joue pas directement sur la coagulation plasmatique proprement dite mais protège le caillot constitué de l'action fibrinolytique de la plasmine.

L'acide tranexamique se fixe au plasminogène et bloque son activation en plasmine.

Il peut être utilisé seul lorsque le risque hémorragique est très faible, ou de façon adjuvante pour obtenir une action synergique avec les concentrés de facteurs.

Les deux médicaments les plus utilisés sont **l'acide  $\epsilon$ -aminocaproïque** (EACA, Caproamin®), non disponible en France) et **l'acide tranexamique** (AMCHA, Amchafibrin®).

## **2.2 Traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs**

La présence d'inhibiteurs anti-facteur VIII ou anti-facteur IX complique grandement la prise en charge des patients hémophiles puisque les inhibiteurs neutralisent les concentrés de facteur VIII ou IX administrés.

Lorsque le titre d'inhibiteurs est faible, il est possible d'administrer des doses élevées de concentrés de facteurs VIII ou IX pour saturer l'inhibiteur.

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

# ***IX-PROPHYLAXIE***



La prophylaxie est un régime de substitution qui comporte des injections intraveineuses de FVIII dans l'hémophilie A ou de FIX dans l'hémophilie B, systématiquement répétées à intervalle régulier sur une longue durée.

La prophylaxie est recommandée précocement chez tous les patients atteints d'hémophilie A ou B sévère, sans inhibiteur actif et/ou de titre élevé.

La prophylaxie vise la prévention des hémarthroses spontanées et de l'arthropathie hémophilique et des saignements graves.

### **1. Objectifs**

- Diminuer le risque d'arthropathie en évitant les hémarthroses.
- Réduire la fréquence des accidents hémorragiques.
- Améliorer la qualité de vie du patient: moins d'accidents hémorragiques entraînant moins de souffrance et une meilleure insertion sociale.
- Protéger contre le développement de l'inhibiteur.

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

Il existe plusieurs types de prophylaxies :

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

Protocoles	Définitions
<u>Traitement Episodique</u> « Traitement à la demande »	Le traitement administré au moment du saignement.
<u>Prophylaxie Continue*</u>	
Prophylaxie primaire	Traitement continu régulier entamé avant la deuxième hémarthrose et administré avant l'âge de 3 ans.
Prophylaxie secondaire	Traitement continu régulier entamé après au moins deux hémorragies des grosses articulations**, mais avant l'apparition d'une maladie articulaire.
Prophylaxie tertiaire	Traitement continu régulier entamé après l'apparition d'une maladie articulaire en vue de prévenir d'autres lésions.
<u>Prophylaxie intermittente</u> <u>ou Périodique</u>	Traitement administré pendant de brèves périodes pour prévenir les saignements ; par exemple, pendant ou après une intervention chirurgicale.

**Tableau 2: Type de prophylaxie**

## 2. Schéma thérapeutique

La prophylaxie (I aire ou II aire) est conduite selon le même schéma thérapeutique :

- **Schéma suédois** : la prophylaxie est initiée à la dose de 25 à 40 UI/Kg trois fois par semaine pour le FVIII et deux fois par semaine pour le FIX, ce protocole qui est le gold standard est très onéreux.
- **Schéma Canadien** : les doses de perfusion varient de 15-30 UI/Kg trois fois par semaine pour le FVIII et deux fois par semaine pour le FIX.

Ce modèle présente un rapport coûts/bénéfices positif, il semble le plus approprié et est à recommander en Algérie.

Le problème essentiel de la prophylaxie est lié aux difficultés d'accès veineux notamment chez le petit enfant.

Schémas de P <sub>1</sub> aire	Hémophilie A	Hémophilie B
<b>Hautes doses : Protocole Malmö (Suède -Allemagne)</b>		
	25-40IU/kg x3/semaine ou 1j/2	25-40IU/kgx2/semaine
<b>Doses Intermédiaires : Protocole Utrecht ( Pays Bas)</b>		
	15-25IU/kgx2à3/semaine*	30-50IU/kgx1à2/semaine*
<b>Escalade de doses : Protocole Canadien (Canada – France -USA)</b>		
1 <sup>er</sup> palier	50IU/kgx1/semaine	70IU/kgx1/semaine
2 <sup>em</sup> palier	30IU/kgx2/semaine	50IU/kgx2/semaine
3 <sup>em</sup> palier	30IU/kgx3/semaine 30IU /kg toutes les 72h	50IU /kg toutes les 96h
4 <sup>em</sup> palier	25-30IU/kg toutes les 48h	50IU/kg toutes les 72h
<b>Doses Pharmacocinétiques ou individualisées (Suède et Italie)</b>		
	La dose et le rythme des injections sont adaptés en fonction du taux résiduel facteur.	La dose et le rythme des injections sont continuellement adaptés en fonction du taux résiduel de facteur.
<b>Faibles doses (Inde –Thaïlande – Chine - Algérie)</b>		
	10 -15U/kg X2/semaine*	10-15U/kg x1/semaine*

**Tableau 3: Schémas thérapeutiques**

### 3. Hygiène de vie et règles d’or dans l’hémophilie

Certains gestes et traitements sont contre-indiqués chez les sujets hémophiles:

- Les injections intramusculaires.
- Le traitement acétylsalicylique et dérivés des anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- La prise de la température par la voie rectale.
- La mobilisation violente des membres.
- Les voies d’abord veineuses centrales sous Clavière ou fémorale.

En outre, il est recommandé après toute ponction veineuse de faire une compression digitale continue pendant au moins 10 à 15 minutes, suivies d’un pansement compressif durant 24 heures.

Par ailleurs, l’éducation du malade et de sa famille occupe également une place importante pour comprendre la maladie et bien vivre avec. Il faut aussi insister sur la nécessité de l’inscription des patients à une association d’hémophiles qui leur permettra de mieux s’intégrer et de s’informer.

La bonne hygiène dentaire personnelle et quotidienne est indispensable pour une prévention efficace contre la formation des caries (qui est prédisposée aux saignements) avec: brossage des dents 2 fois par jour, limitation de la consommation de sucre responsable des caries, soins des caries même minimes, consultation tous les 6 mois.

Les activités sportives adaptées doivent être encouragées.



#### 4. Soutien psychologique

La prise en charge du patient hémophile et de sa famille doit être globale pour prendre en compte tous les aspects médicaux et non médicaux de la maladie.

#### 5. Suivi

Il faut se faire suivre régulièrement dans un centre de traitement de l'hémophilie (CTH).

L'équipe pluridisciplinaire de ces centres assure un suivi global du patient hémophile. Le suivi consistera à surveiller le taux du facteur défaillant, ainsi que l'apparition éventuelle et le taux des inhibiteurs. L'état ostéo-articulaire doit également être surveillé.

L'hémophilie n'est qu'un aspect du « tableau-santé » d'une personne, et le traitement n'est qu'une composante de sa bonne santé, il faut également intégrer l'exercice, l'activité physique, les examens médicaux réguliers et les vaccins sont recommandés.

Les patients doivent discuter avec leur médecin ou leur physiothérapeute pour déterminer les activités sportives qui leur conviennent le mieux.

Un hémophile peut pratiquer la nage, le tennis de table, la marche, la pêche, la danse, le badminton, la voile et le golf, il peut jouer aux quilles ou au billard et faire du vélo. Mais les sports suivants ne sont pas recommandés pour une personne atteinte d'hémophilie aiguë : rugby, soccer, football, karaté, lutte, motocyclisme, hockey, judo et planche à roulettes.

Un bon régime alimentaire, c'est important dans la vie d'un hémophile, car tout comme l'exercice, une alimentation de qualité aide à entretenir le tonus musculaire et assure la stabilité des articulations. En maintenant un poids normal, on ménage les articulations portantes. Une saine alimentation est également cruciale pour les gens infectés par le VIH.

Enfin, toutes les vaccinations dans le calendrier habituel sont possibles. La vaccination hépatite B est vivement recommandée. L'injection doit être en sous cutanée stricte avec une aiguille intradermique dans la région deltoïdienne (permettant une compression efficace).

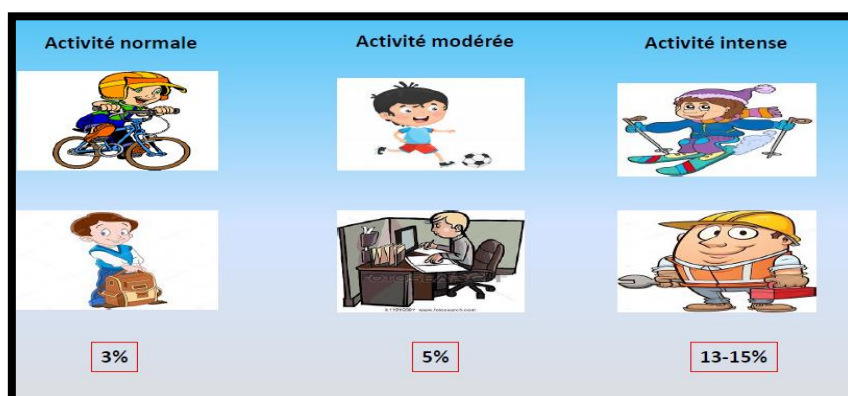


Figure 16: Activités recommandées chez les hémophiles

## **6. Autres mesures thérapeutiques**

La rééducation permet de réduire la raideur, les attitudes vicieuses et les amyotrophies.

Les anti-fibrinolytiques sont surtout indiqués dans les hémorragies buccales et ORL. On utilise habituellement l'acide tranéxamique (Exacyl<sup>®</sup>) à la dose de 15 à 20 mg/Kg trois fois par jour.

Les corticoïdes sont prescrits pendant 48 heures lors de l'installation des hématomes compressifs. Les antalgiques sont parfois indispensables dans la prise en charge du malade hémophile.

Le développement de l'auto-perfusion permet une intervention thérapeutique précoce et une bonne autonomie. La prise en charge psychologique est indispensable.

Le recours à la chirurgie est discuté selon les cas : synovectomie en cas d'hémarthroses fréquentes, arthrodèse en cas d'arthropathie évoluée (elle a un rôle antalgique), ostéotomie, allongement des muscles et des tendons (pour corriger une déformation) et prothèse de la hanche ou du genou en cas d'atteinte osseuse majeure.

## **7. Thérapie génique**

L'hémophilie a été longtemps considérée comme incurable. Les récents essais cliniques de la thérapie génique dans l'hémophilie B (phase I) et les essais précliniques dans l'hémophilie A ont fait naître un énorme espoir de guérison, ou du moins l'espoir d'atténuer de façon durable les manifestations hémorragiques dans les formes sévères.

La thérapie génique avec les gènes du facteur VIII et du facteur IX pourrait de plus être associée à une diminution de l'incidence des inhibiteurs, puisqu'elle vise à induire un état prophylactique permanent, connu pour être associé à une fréquence moindre de survenue d'inhibiteurs anti-facteurs VIII.

Par ailleurs, certaines approches cellulaires ont même envisagé d'introduire un gène codant pour le facteur VII sous sa forme déjà activée.

La thérapie génique est basée sur le transfert in vivo ou ex vivo de gènes (codant pour le facteur VIII ou le facteur IX) dans le génome d'un hôte pour permettre l'expression in vivo des protéines codées, c'est-à-dire les facteurs de coagulation dans l'hémophilie. Les vecteurs viraux AAV (Adenovirus Associated Virus) et les lentivirus sont aujourd'hui les vecteurs les plus prometteurs.

Des premiers résultats encourageants ont récemment été obtenus chez l'Homme dans l'hémophilie B sévère. Pour l'hémophilie A, les progrès sont moins avancés mais des résultats intéressants ont été observés dans des modèles murins et canins.



# *PARTIE PRATIQUE*



## **Objectif principal**

Etablir le profil épidémiologique, clinique, évolutif et thérapeutique de l'hémophilie au service d'Hématologie-clinique du CHU de Tlemcen.

## **Objectifs secondaires**

Analyser les complications de la maladie.  
Evaluer la prise en charge thérapeutique.

## **1. Patients et méthodes**

### **1.1 Type et lieu d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective faite sur les dossiers des patients hémophiles au sein du service d'Hématologie-clinique du CHU de Tlemcen.

### **1.2 Population cible**

Il s'agit de 45 cas d'hémophilie colligés au service d'Hématologie-clinique du CHU de Tlemcen.

#### **1.2.1 Critères d'inclusion**

Les patients porteurs d'hémophilie congénitale avec ses deux types A et B, ses différents stades de sévérité et ses complications avec une confirmation du diagnostic par le dosage biologique du facteur anti-hémophilique.

### **1.3 Méthodologie**

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients, en analysant les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de l'hémophilie.

### **1.4 Variables étudiées**

- Type de l'hémophilie.
- Sévérité de l'hémophilie.
- Age au diagnostic.
- Age de l'hémophile.
- Antécédents familiaux.
- Circonstances de découverte.
- Taux d'ACC (Anticorps circulants).
- Existence ou non d'arthropathie hémophilique.
- Type de traitement.
- Type de prophylaxie.

## 1.5 Analyse statistique des données

Les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft Office Excel 2007.

Les variables sont représentées en termes d'effectif et/ou pourcentage.

## 2. Résultats

### 2.1 Caractéristiques épidémiologiques

#### 2.1.1 Répartition selon l'âge

##### 2.1.1.1 Répartition selon l'âge au diagnostic

La moyenne d'âge au diagnostic des patients est inférieure à 2 ans avec des extrêmes de quelques mois après la naissance jusqu'à un âge supérieur à 10 ans.

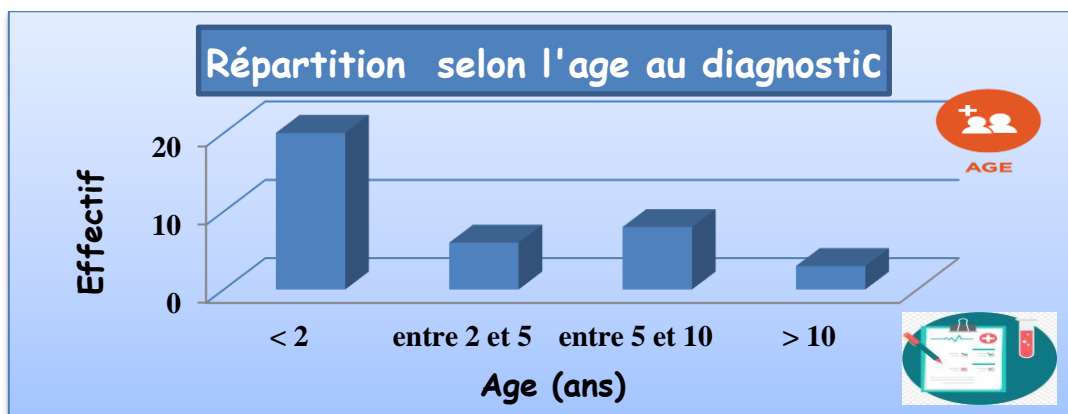


Figure 17: Répartition selon l'âge au diagnostic

##### 2.1.1.2 Répartition selon l'âge au diagnostic et le degré de sévérité de l'hémophilie

- Pour les formes sévères, la majorité des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 2 ans et une minorité des cas sont diagnostiqués à divers tranches d'âge entre 2 ans et 10 ans.
- Pour les formes modérées, 100% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 2 ans.
- Pour les formes mineures, aucun cas n'est diagnostiqué.

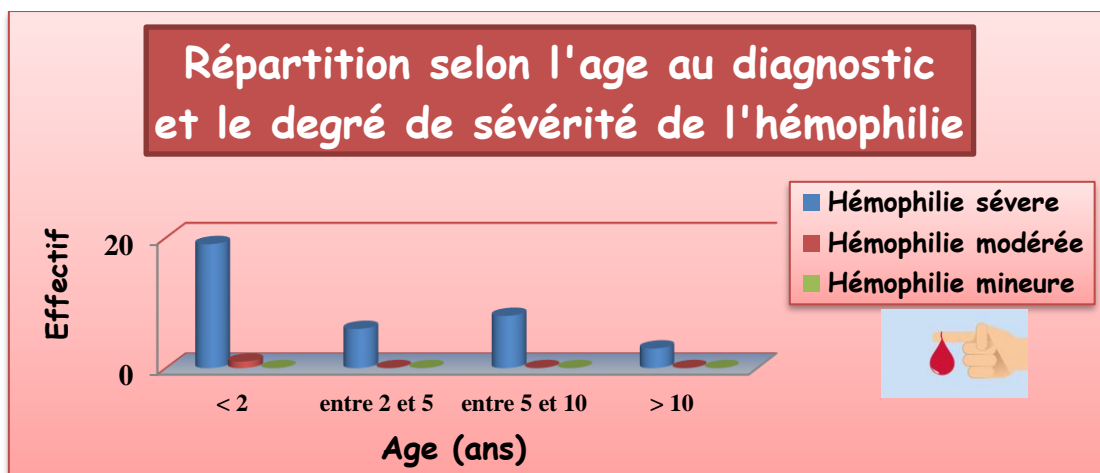
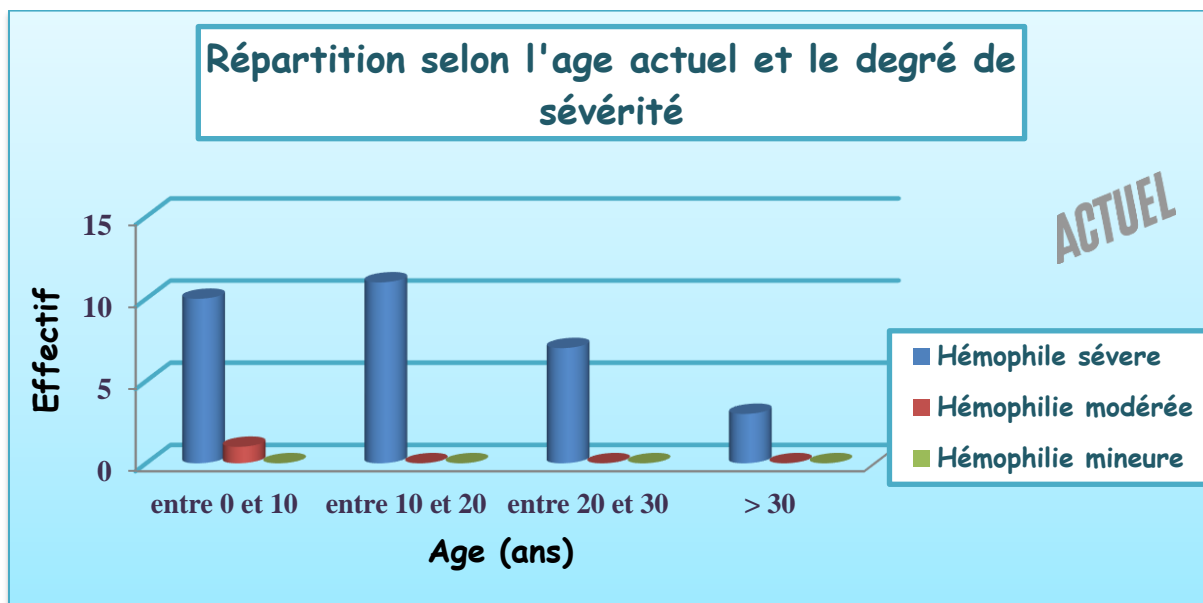


Figure 18: Répartition selon l'âge au diagnostic et le degré de sévérité de l'hémophilie

**2.1.1.3 Répartition selon l'âge actuel et le degré de sévérité**

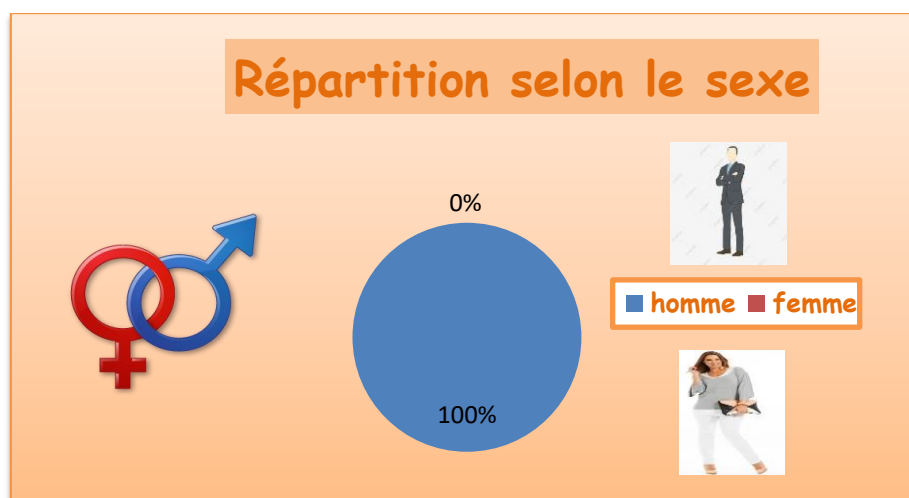
- Actuellement, la plupart des patients hémophiles sont des adolescents.
- Quelques uns des patients hémophiles sévères dépassent l'âge de 30 ans.



**Figure 19: Répartition selon l'âge actuel et le degré de sévérité**

**2.1.2 Répartition selon le sexe**

L'hémophilie est une affection qui touche essentiellement les patients de sexe masculin.



**Figure 20: Répartition selon le sexe**

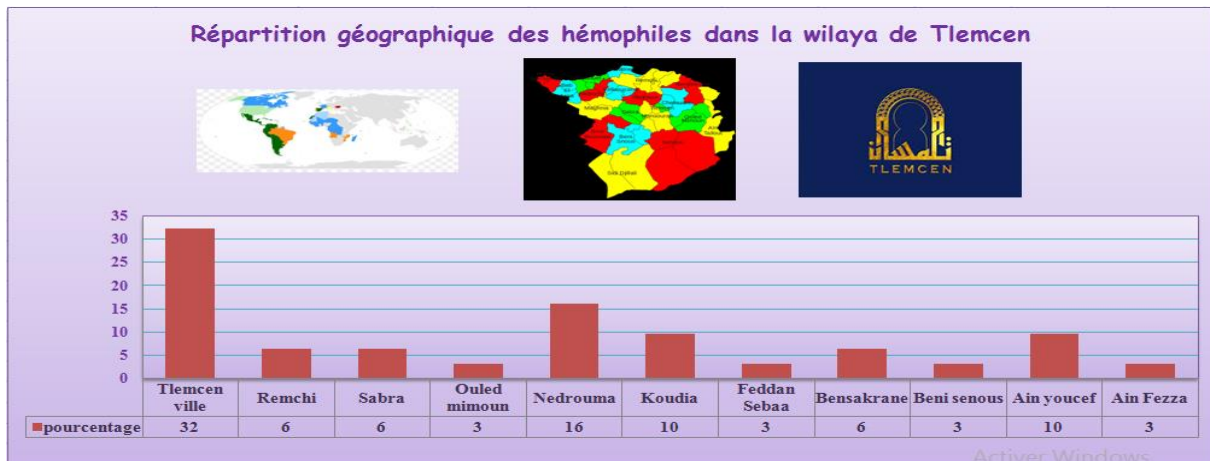
**2.1.3 Répartition géographique des hémophiles**

Wilaya de Tlemcen : 69% des patients ; d'autres wilayas : 31% des patients.

**2.1.3.1 Répartition géographique dans la wilaya de Tlemcen**

Tlemcen ville : 32% des patients.

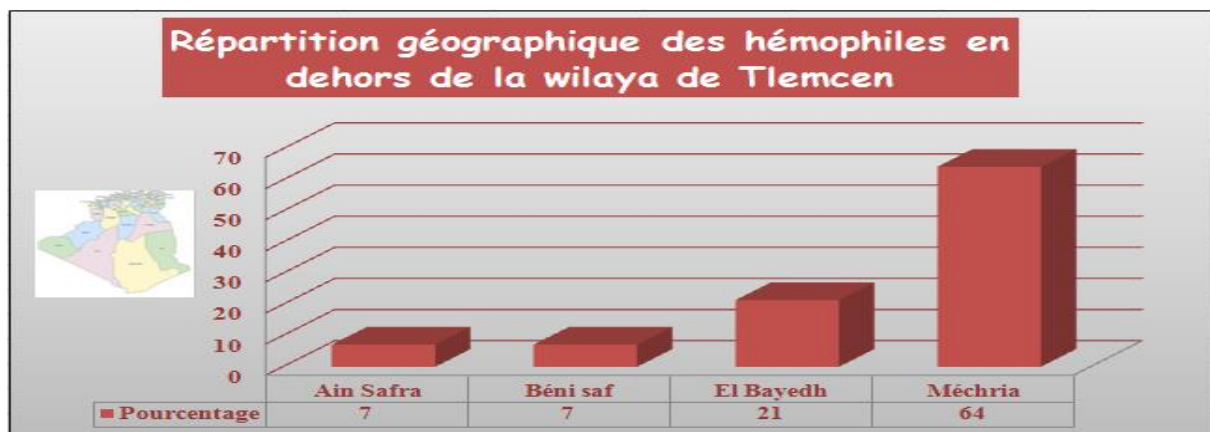
Nedroma (16%), Koudia (10%), Ain youcef (10%), Remchi (6%), Sabra (6%), Benskrane (6%), Ouled mimoun (3%), Beni senous (3%), Ain fezza (3%) et Feddan sebaa (3%).



**Figure 21: Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen**

**2.1.3.2 Répartition géographique en dehors de la wilaya de Tlemcen**

Méchria : 64%, El Bayedh : 21%, Béni saf : 7% et Ain safra : 7%.



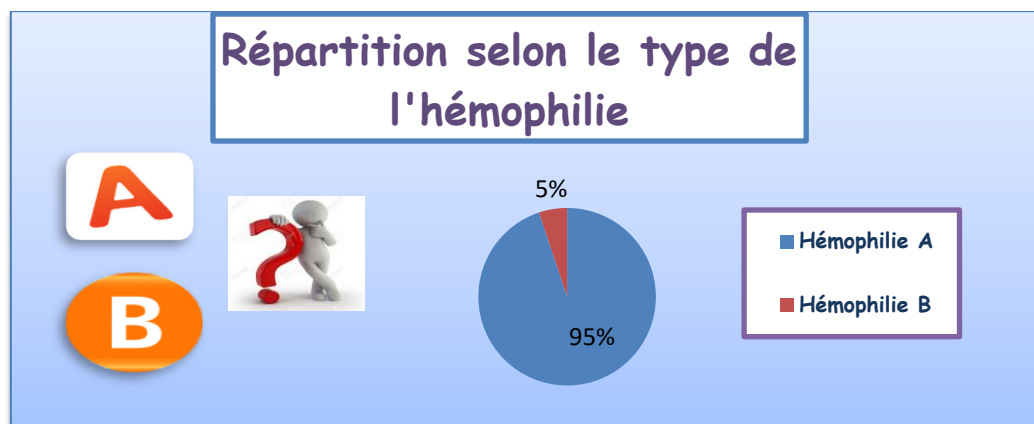
**Figure 22: Répartition géographique des hémophiles en dehors de la wilaya de Tlemcen**

**3. Caractéristiques des diagnostics**

**3.1 Répartition selon le type et / ou la sévérité de l'hémophilie**

**3.1.1 Répartition selon le type de l'hémophilie**

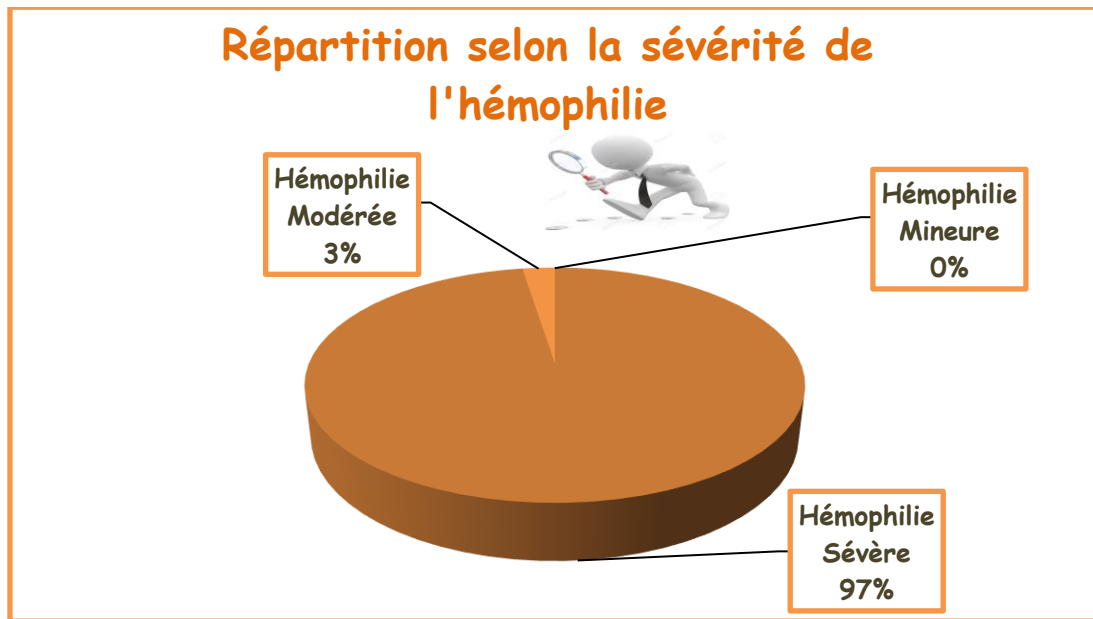
95% d'hémophilie A et 5% d'hémophilie B.



**Figure 23: Répartition selon le type de l'hémophilie**

**3.1.2 Répartition selon la sévérité de l'hémophilie**

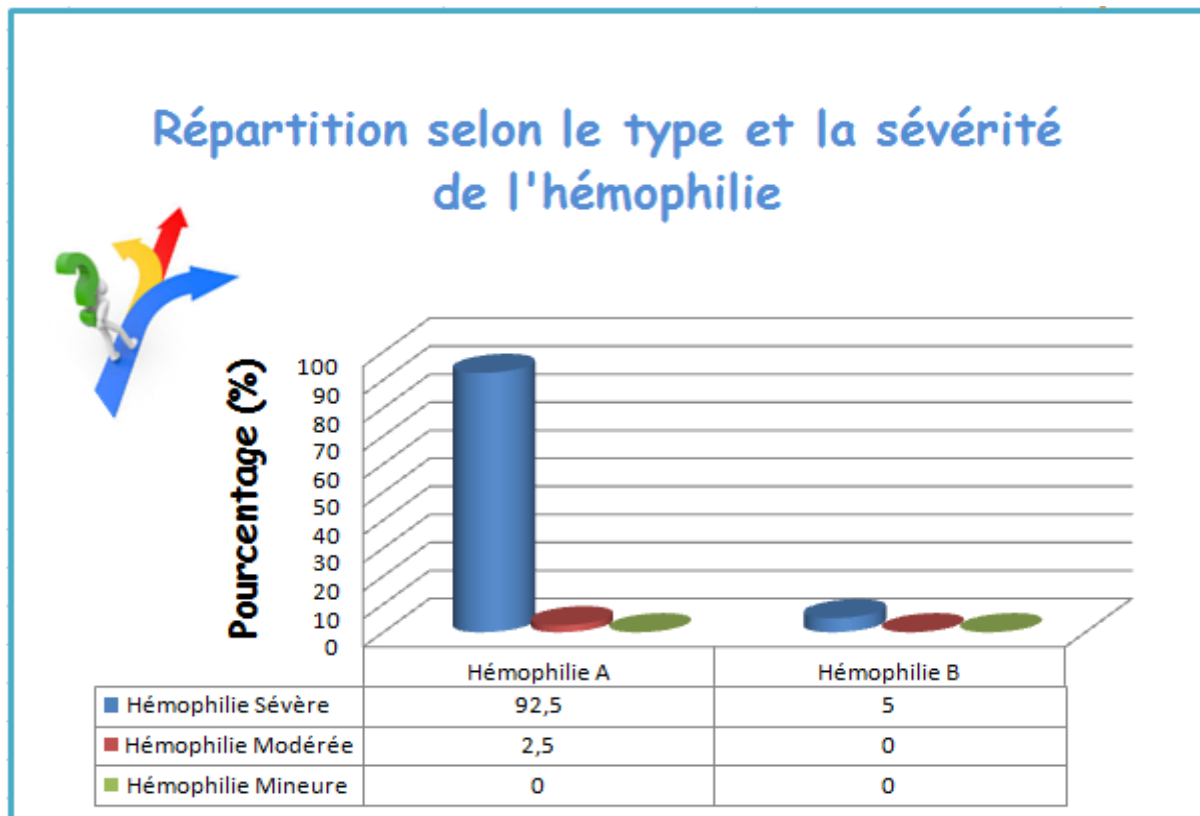
Les patients ont été répartis selon le degré de sévérité de l'hémophilie en 97% d'hémophilie sévère, 3% d'hémophilie modérée et 0% d'hémophilie mineure.



**Figure 24: Répartition selon la sévérité de l'hémophilie**

**3.1.3 Répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie**

Le graphe suivant présente la répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie.

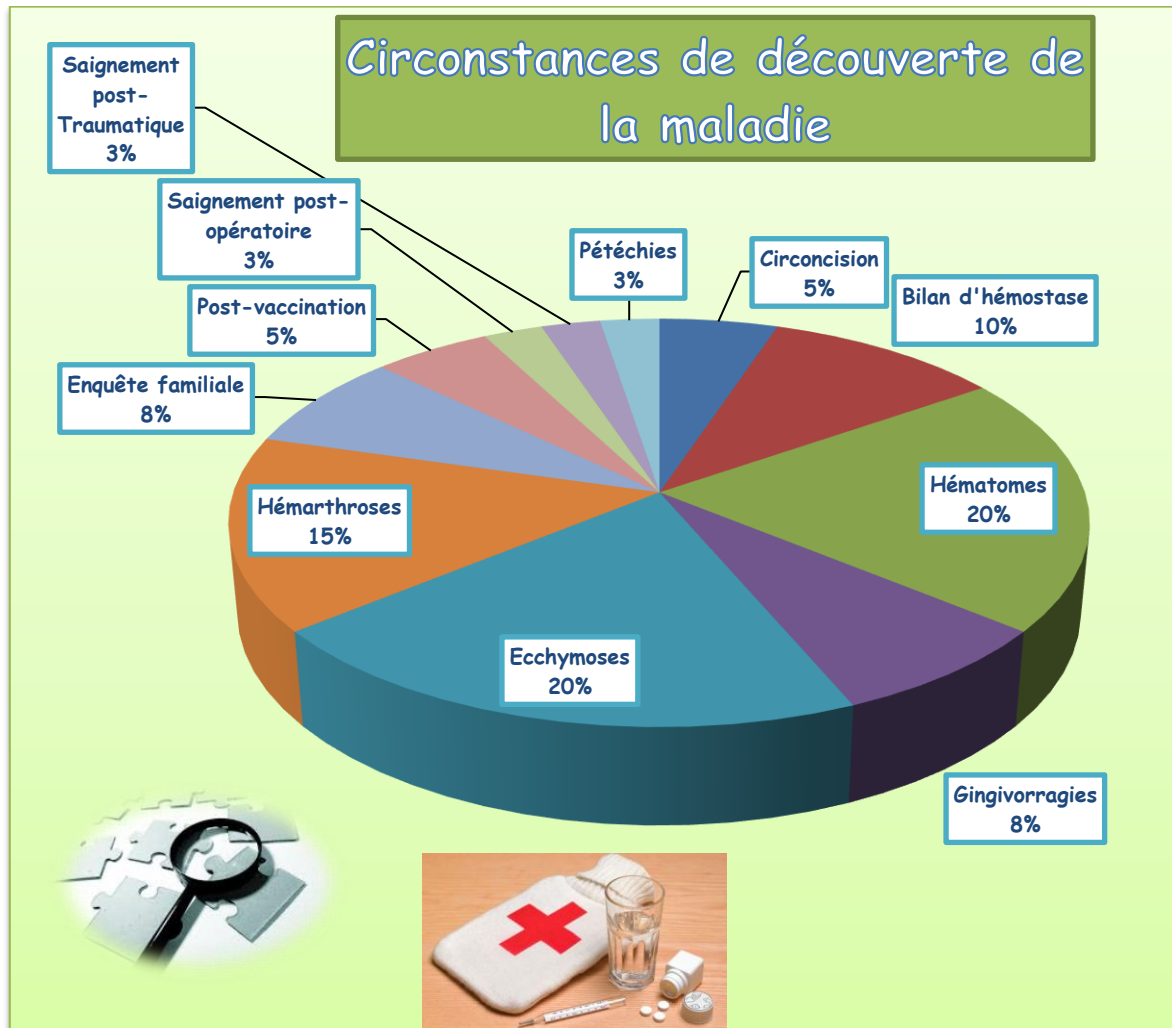


**Figure 25: Répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie**



### 3.2 Circonstances de découverte de la maladie

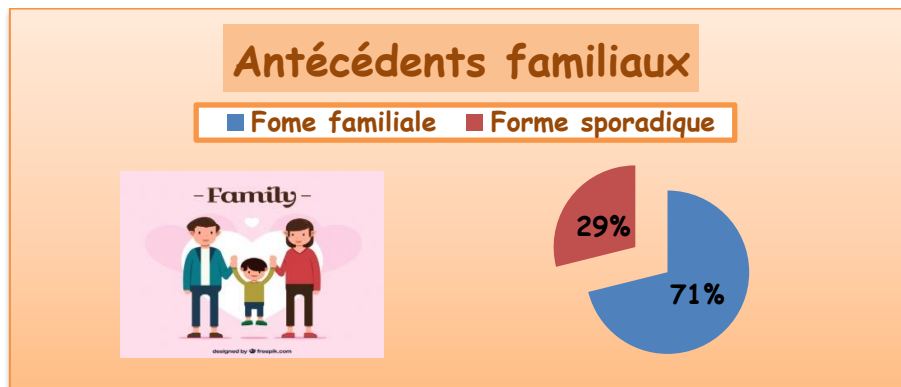
Les patients ont été diagnostiqués suite à **des accidents hémorragiques** : hématomes (20% des cas), ecchymoses : (20%), hémarthroses (15%), gingivorragies (8%), hémorragie post-circoncision (5%), pétéchiés (3%), saignement post-traumatique (3%) et saignement post-opératoire (3%); ou bien **fortuitement lors d'un bilan d'hémostase** dans 10% des cas ou **d'hémorragie post-vaccination** dans 5% des cas et **dans un contexte familial** dans 8% des cas.



**Figure 26: Circonstances de découverte de la maladie**

### 3.3 Enquête familiale

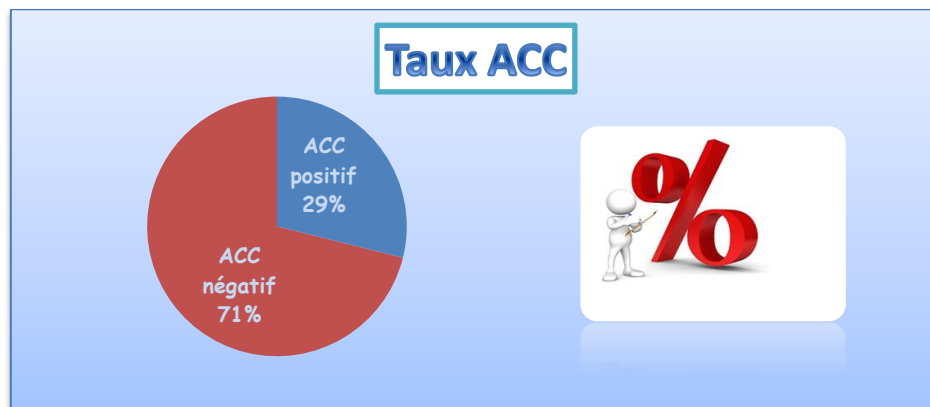
Le caractère familial de l'hémophilie a été retrouvé chez 71% des patients et le caractère sporadique chez 29% des patients.



**Figure 27:Antécédents Familiaux**

### 3.4 Taux d'ACC

Dans cette étude, 71% des patients ont un ACC négatif, par contre 29% ont un ACC positif.

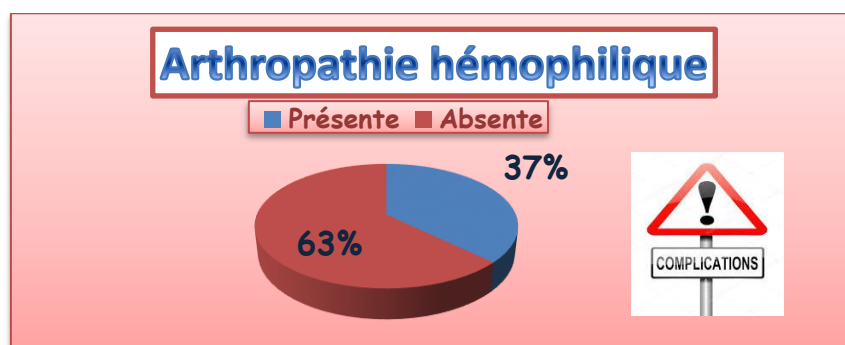


**Figure 28:Taux ACC**

## 4. Complications

### 4.1 Présence de l'arthropathie hémophilique

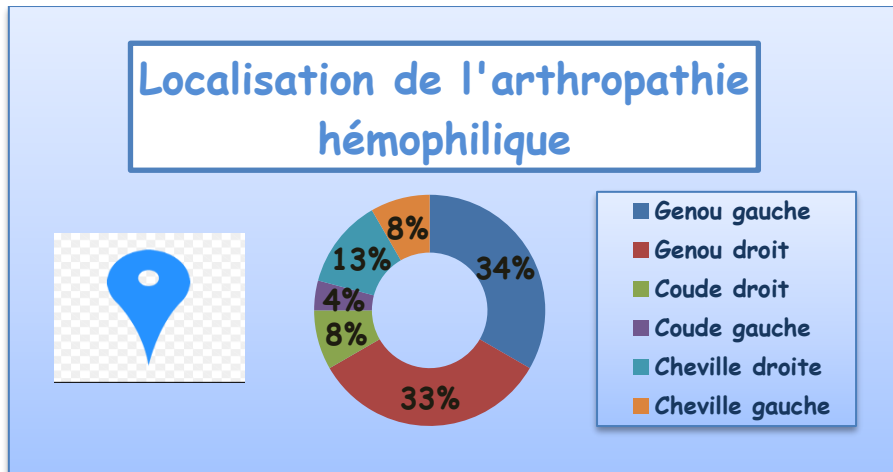
L'arthropathie hémophilique a été observée chez 37% des patients, par contre 63% des patients n'ont pas été touchés par cette complication.



**Figure 29:Présence de l'arthropathie hémophilique**

## 4.2 Localisation de l'arthropathie hémophilique

Les articulations les plus touchées fréquemment par l'arthropathie hémophilique sont : le genou gauche (34%), le genou droit (33%) et les autres articulations tels les coudes et les chevilles à un degré moindre.

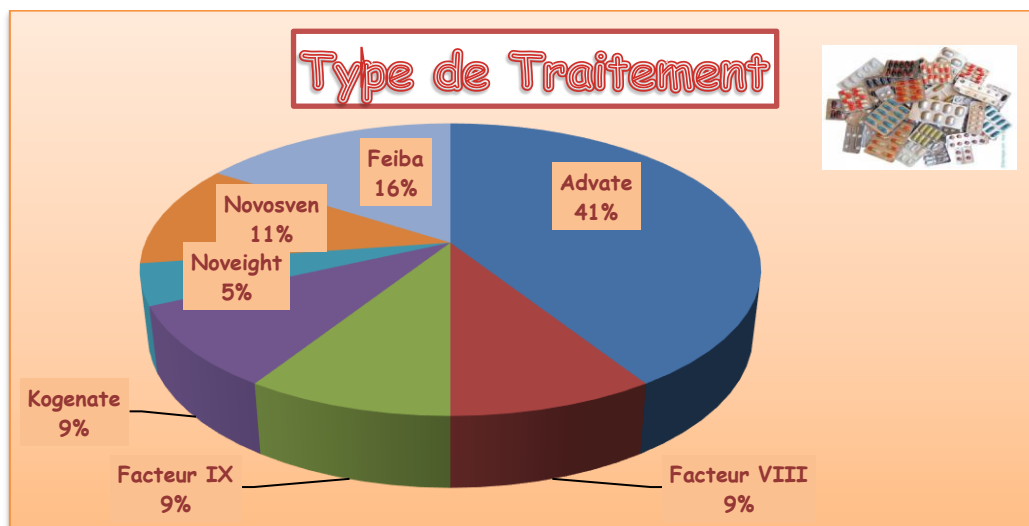


**Figure 30: Localisation de l'arthropathie hémophilique**

## 5. Modalités thérapeutiques

### 5.1 Type de traitement

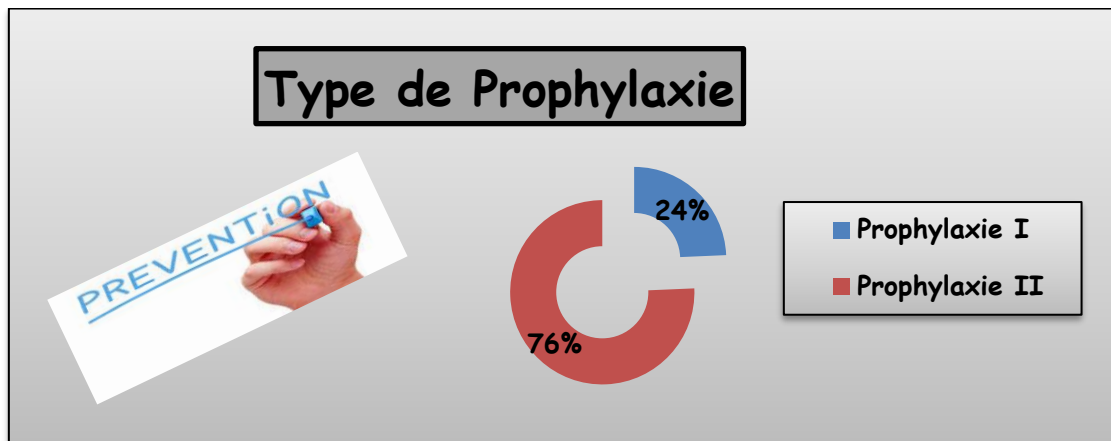
L'Advate a été utilisé chez 41% des patients, le Feiba chez 16%, le Novosven chez 11%, le Facteur VIII chez 9%, le Facteur IX chez 9%, le Kogenate chez 9% et le Noveight chez 5%.



**Figure 31: Type de traitement**

### 5.2 Type de prophylaxie

76% des hémophiles sont sous prophylaxie secondaire par et 24% sont sous prophylaxie primaire.



**Figure 32: Type de prophylaxie**

## 6. Discussion

- L'hémophilie est une affection héréditaire qui est diagnostiquée dans la majorité des cas avant l'âge de 2 ans suite à des accidents hémorragiques le plus souvent et qui touche essentiellement le sexe masculin.
- Selon les résultats épidémiologiques, le ratio d'hémophilie A / hémophilie B est de 19.
- Concernant le degré de sévérité de l'hémophilie, la forme sévère est la forme la plus fréquente par contre la forme mineure est sous diagnostiquée et peut passer inaperçue.
- La moitié des patients sont des adolescents et des jeunes adultes.
- Cependant concernant la répartition géographique dans la wilaya de Tlemcen, plus d'un quart des patients est de Tlemcen centre ; pour ce qui est des autres wilayas, presque deux tiers proviennent de la wilaya de Naama (Méchria).
- Les circonstances de découverte de la maladie les plus souvent retrouvées sont des accidents hémorragiques, parfois l'hémophilie est de découverte fortuite lors d'un bilan d'hémostase ou d'une enquête familiale lorsqu'ils existent des antécédents familiaux.
- L'arthropathie hémophilique est une complication handicapante et plus grave dont la localisation la plus fréquente est le genou.
- Le développement des inhibiteurs aux facteurs VIII ou IX est aussi une complication redoutée.
- Le traitement le plus utilisé dans 41% des cas est l'Advate.
- Par ailleurs, le traitement prophylactique a été administré pour prévenir l'apparition des saignements.

# ***CONCLUSION***



L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc touchant essentiellement les garçons.

L'altération du gène (FVIII pour l'hémophilie A et FIX pour l'hémophilie B) entraîne un déficit de synthèse ou de fonction de certaines protéines de la coagulation : le facteur VIII pour l'hémophilie A et le facteur IX pour l'hémophilie B.

Le principal signe pouvant mettre en péril dans certains cas la vie du malade est le saignement (hémorragies digestives, intracrâniennes, ...). Il est donc important de diagnostiquer un hémophile dès son jeune âge afin de le prendre en charge dans un centre spécialisé.

L'hémophilie reste une pathologie grave de la coagulation. Néanmoins, on a des espoirs certains d'améliorer au moins la situation des patients atteints de formes sévères par la thérapie génique, toutefois le traitement substitutif s'imposera comme la solution thérapeutique principale, sinon exclusive.

Les malades sont traités le plus souvent à la demande lors d'épisodes hémorragiques ou de situations à risque par un traitement prophylactique, que l'on adapte à la sévérité de l'expression clinique et au mode de vie du patient.

Le développement d'inhibiteurs anti-facteur VIII ou anti-facteur IX constitue une complication majeure et coûteuse qui nécessite le recours à des thérapies court-circuitantes comme le facteur VIIa et le FEIBA®.

L'hémophile, en particulier celui atteint d'une forme sévère ou modérée, nécessite durant sa vie une surveillance clinique et biologique attentive. Cette surveillance requiert la participation de multiples intervenants médicaux et non médicaux, dont l'action doit être coordonnée par une structure centrale, du type des centres régionaux de traitement de l'hémophilie.

Toutefois, la participation du malade même à son destin reste irremplaçable dans ce type de pathologie.

---

**Mots clés :** hémophilie, enfant, coagulation, hémorragie, hémarthrose, hématome, facteur VIII, facteur IX, arthropathie, prophylaxie, éducation.

---

<b>Figure 1:</b> Transmission de la maladie.....	10
<b>Figure 2:</b> Hémostase.....	10
<b>Figure 3:</b> Plaquettes.....	12
<b>Figure 4:</b> Rôle des plaquettes.....	12
<b>Figure 5:</b> Facteur de von Willebrand.....	13
<b>Figure 6:</b> Hémostase primaire.....	14
<b>Figure 7:</b> Fibrinof ormation.....	17
<b>Figure 8:</b> Coagulation.....	17
<b>Figure 9:</b> Phase d'initialisation.....	18
<b>Figure 10:</b> Phase d'amplification.....	18
<b>Figure 11:</b> Phase de propagation.....	19
<b>Figure 12:</b> Fibrinolyse.....	20
<b>Figure 13:</b> Localisation dangereuse des hématomes.....	23
<b>Figure 14:</b> Hémarthroses.....	24
<b>Figure 15:</b> Epistaxis.....	25
<b>Figure 16:</b> Activités recommandées chez les hémophiles.....	48
<b>Figure 17:</b> Répartition selon l'âge au diagnostic.....	52
<b>Figure 18:</b> Répartition selon l'âge au diagnostic et le degré de sévérité de l'hémophilie.....	52
<b>Figure 19:</b> Répartition selon l'âge actuel et le degré de sévérité.....	53
<b>Figure 20:</b> Répartition selon le sexe.....	53
<b>Figure 21:</b> Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen.....	54
<b>Figure 22:</b> Répartition géographique des hémophiles en dehors de la wilaya de Tlemcen.....	54
<b>Figure 23:</b> Répartition selon le type de l'hémophilie.....	54
<b>Figure 24:</b> Répartition selon la sévérité de l'hémophilie.....	55
<b>Figure 25:</b> Répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie.....	55
<b>Figure 26:</b> Circonstances de découverte de la maladie.....	56
<b>Figure 27:</b> Antécédents Familiaux.....	57
<b>Figure 28:</b> Taux ACC.....	57
<b>Figure 29:</b> Présence de l'arthropathie hémophilique.....	57
<b>Figure 30:</b> Localisation de l'arthropathie hémophilique.....	58
<b>Figure 31:</b> Type de traitement.....	58
<b>Figure 32:</b> Type de prophylaxie.....	59

**Tableau 1:** Comparaison selon le type et la sévérité de l'hémophilie..... **30**

**Tableau 2:** Type de prophylaxie..... **46**

**Tableau 3:** Schémas thérapeutiques ..... **47**



- [1] Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC. Physiologie de l'hémostase. In : Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MC. Abrégés Hématologie et transfusion. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2008. p.311-21.
- [2] Karlin L, Coman T. Trouble de l'hémostase et de la coagulation. In : Karlin L, Coman T. Cahiers des ECN Hématologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2009. p. 237-38.
- [3] LODTER. Physiologie de l'hémostase. Toulouse : s.n. 2008.
- [4] SZEFFNER J. L'hémostase...autrement? Paris : Phase 5 Editions Médicales, 2008. pp. pp 14-28.
- [5] BINET C., ZANDECKI M. Hématologie. s.l. : Elsevier Masson, 2011.
- [6] DE REVEL T. et DOGHMI K. Physiologie de l'hémostase. 2004.
- [7] Bauduer F. L'hémophilie et l'histoire du judaïsme au travers de la circoncision. In : Bauduer F, Samama MM. Histoire de l'hémophilie.... L'hémophilie dans l'Histoire. Puteaux : Bayer HealtCare Biological Products; 2005. p. 15-7.
- [8] Auzanneau M. Histoire de l'hémophilie et de ses traitements. Hémophilie malad. Willebrand [Internet]. Sept 2005 [consulté le 21/07/2015] ; 171 : [4p].
- [9] Bauduer F. L'hémophilie et l'histoire des familles royales européennes. In : Bauduer F, Samama MM. Histoire de l'hémophilie.... L'hémophilie dans l'Histoire. Puteaux : Bayer HealtCare Biological Products; 2005. p. 19-27.
- [10] Micheau M, Castet S, Huguenin Y, Mimoun A, Bauduer F, Cahoreau V. Autour de cas cliniques, prise en charge de l'hémophilie congénitale et acquise ; 8 octobre 2013.
- [11] Delavaud C, Roussel-Robert V, Stieltjes N, Allo JC. Paris : SAU COCHIN ; Hémophilie-Maladie de Willebrand ; Jan 2015. [ consulté le 20/08/15].
- [12] JONES P. - L'hémophilie et la vie - 1992, Ed. Frison Roche – Paris.
- [13] Université Odontologique de Montpellier. Cours sur l'hémostase. Montpellier : s.n. Janvier 2007.
- [14] Volot F. Hémophilie majeure ou modérée : les définitions ont-elles évolué ?. In : Nguyen P. L'hémophilie en questions Tome 1. Paris : Editions médicales ; 2010. p.7-11.
- [15] complication de l'hémophilie -world federation of hemophilia : [www1.wfh.org pdf 1508PDF](http://www1.wfh.org/pdf/1508PDF)
- [16] Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complication of hemophilia
- [17] PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) HEMOPHILIE ; Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation 10-10-2019 –pp :15-30 –pp40-50

- [18] UNIVERSITY DE GRENOBLE : thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université de GRENOBLE/ Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie : variants du facteur Xa dépourvus du domaine Gla-Thèse soutenue publiquement le 07 février 2013
- [19] HILMAN Robert S., AULT Kenneth A. et RINDER Henry M. *Hématologie en pratique clinique - guide de diagnostic et de traitement*. Portland: Medicines Sciences - Flammarion, 2007. pp. pp 321-337
- [20] Gringeri, A., et al., *Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group*. Blood, 2003.102(7): p. 2358-63.
- [21] [www.monespacehemophilie.com/hemophilie\\_france/adulte/adulte-vieprivee.jsp#](http://www.monespacehemophilie.com/hemophilie_france/adulte/adulte-vieprivee.jsp#)
- [22] Site web de la World Federation of Hemophilia. [www.wfd.org](http://www.wfd.org)
- [23] Hémophilie dans la pratique du médecin de famille /forum Med Suisse 2011;11(26):452-457
- [24] Tuddenham, E., *Gene therapy for haemophilia B*. Haemophilia, 2012. 18 Suppl 4: p. 13-7.

## **Résumé :**

L'hémophilie est une maladie constitutionnelle de transmission héréditaire selon un mode récessif lié au sexe, due à un déficit en Facteur VIII (Hémophilie A) ou en Facteur IX (Hémophilie B). Son diagnostic repose sur le dosage spécifique des facteurs VIII et IX. Il existe 3 formes d'hémophilie : les hémophilies majeures (facteur anti-hémophilique < 1%), modérées (entre 1 et 5%) et mineures (> 5%). Son traitement repose sur l'utilisation de la desmopressine (hémophilie A modérée et mineure), des concentrés de facteurs VIII ou IX, des dérivés plasmatiques ou de la recombinaison génétique.

## **Abstract :**

The hemophilia is a constitutional transmission one hereditary according to a mode sex-linked recessive, due to Factor VIII deficiency (Hemophilia A) or in Factor IX (Hemophilia B). His diagnosis is based on the specific dosage of factors VIII and IX. There are 3 forms of hemophilia : major hemophilia (antihemophilic factor <1%), moderate (between 1 and 5%) and minor (> 5%). Its treatment is based on the use of desmopressin (moderate and minor himophilia A), factor VIII or IX concentrates, plasma derivatives or genetic recombination.

## **ملخص :**

الهيموفيليا هو مرض ينتقل عن طريق الوراثة في وضع متنحي مرتبط بالجنس، بسبب نقص العامل الثامن (الهيموفيليا أ) أو العامل التاسع (الهيموفيليا ب). يعتمد تشخيصه على الجرعة المحددة للعاملين الثامن والتاسع. يوجد 3 أشكال معروفة للهيموفيليا : الهيموفيليا الرئيسية (العامل >1%)، المعتدلة (بين 1 و 5%) و الصغرى (< 5%). يعتمد علاجها على استخدام الـديزموبريسين (الهيموفيليا أ المعتدلة والصغرى)، مركّزات العوامل VIII أو IX ، مشتقات البلازما أو إعادة التركيب الجيني.