

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE L'HÉMOPHILIE AU CHU TLEMCEM.

Présenté par :

M^{elle} : LAISSOUF Siham

M^{elle} : MERAH Fatima

Soutenu le : 24 / 06 / 2013

Le Jury

Président :

Professeur N.MESLI

Membres :

Dr N.BENMANSOUR

Dr H. BEZZOU

Dr N.KARA ZAITRI

Encadreur

Dr B.BERBER

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قُلْ إِنَّ صَلَاتِي وَنُسُكِي

وَمَحْيَايَ وَمَمَاتِي لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ (١٦٢) لَا شَرِيكَ

لِي وَبِحَاكِمَةِ أَمْرِي وَأَنَا أَوَّلُ الْمُسْلِمِينَ (١٦٣)

الأنعام

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la patience, le courage et la force d'accomplir ce modeste travail.

Nous exprimons notre gratitude à notre directrice de thèse, Docteur B. BERBER pour l'aide compétente qu'elle nous a apportée, pour sa patience, sa confiance en nous et ses encouragements. Son œil critique nous a été très précieux pour structurer ce travail.

Nous tenons à remercier Professeur N.MESLI pour nous avoir accueillis dans son service et pour avoir accepté de présider le jury de notre thèse.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous sommes très reconnaissants envers monsieur S.HASSAIN délégué de Novo Nordisk, pour sa générosité et son aide malgré ses charges professionnelles. Ainsi qu'envers le personnel du service d'hémobiologie du CHU d'Oran

Aux assistantes Dr R.KHIAT du service d'hématologie clinique, et Dr AYAD du service d'hémobiologie, à Dr N.AID et Dr A.BENGDIH résidentes au service d'hémobiologie du CHU Tlemcen, que nous remercions pour leurs collaborations au cours de la réalisation de ce travail.

Au personnel du service d'hématologie; pour leur aide.

Nos remerciements s'étendent à tous nos enseignants durant nos longues années d'études.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Aux bijoux de ma vie mes parents : Mohamed et Hamidi Zohra, je souhaite que vous trouverez à travers ce mémoire le faible témoignage de vos efforts, sacrifices et prières. Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, bonheur et longue vie.

À mon frère Youcef et mes sœurs Salima et Zina, qui m'ont soutenu et qui ont cru en moi.

À mon amie Dr Moulay Assia, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence.

À tous les membres de ma famille, en particulier ma grande mère. Vous avez de près ou de loin contribué à mon éducation.

Aux âmes des personnes qui nous ont quittées et entre les mains desquelles j'aurai souhaité voir ma thèse : mes grands parents el'Hadj AEK el'Hadj Mahfoud, el'Hadja Hasna et mon oncle madjid. Que Dieu vous accorde sa miséricorde.

À tous mes amis, Je ne citerai pas de noms de peur d'en oublier, mais sachez que ma fidélité envers vous ne souffre ou ne souffrira d'aucune équivoque. Vous êtes, pour moi, une source d'estime à jamais.

Dédicace

Aux joyaux de ma vie, mes parents la source de mon réussite. Vous représentez pour moi, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Maman, tu m'as donné la vie et tu n'as jamais cessé de me témoigner toute ton affection. Tu es l'exemple parfait du sacrifice d'une mère pour ses enfants. Je voudrais renouveler mon attachement à une mère dont l'amour, les prières et l'attention ne nous ont jamais fait défaut, une mère toujours soucieuse du bonheur et de la réussite de ses enfants.

Aucun mot et aucune parole ne seront suffisamment exprimés mon Immense gratitude pour tous les efforts consentis.

Que Dieu t'accorde santé et longue vie, pour que nous puissions ensemble savourer les fruits de ce travail et que je puisse continuer à t'honorer. Merci Maman!

Papa, j'ai toujours bénéficié de ta protection dans un esprit d'affection et de générosité! Tu m'as toujours soutenu et fait de telle sorte que je sois dans de bonnes conditions pour mes études. Si aujourd'hui j'arrive à un stade que tu as toujours espéré pour moi, c'est grâce à ton aide inestimable. Saches que tu es un modèle pour moi et une source de motivation intarissable.

Que ce modeste travail, qui n'est que le couronnement de tes sacrifices, soit un témoignage de toute mon estime et de ma reconnaissance. Et n'en doute jamais, tu es pour moi le meilleur des pères.

À tous les membres de ma famille, mes frères Ibrahim et Boumediene et mes sœurs Asma, Ahlem et plus particulièrement à Chaimaa.

À ma grande mère, Merci pour toutes vos prières.

À ma tante Ahlem, Merci pour tous vos conseils, soutiens et encouragements.

À ma nièce Israa. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À tous les miens qui ont été arrachés à la vie et qui me restent chers à jamais. Reposez en paix; Que Dieu vous accorde sa miséricorde et exhausse vos prières : mes grands pères el'Hadj LAISSOUF Boumediene et el'Hadj RAHMANI Bouzien et ma grande-mère LAISSOUF Fatna.

À tous ma famille et mes amis, Vous êtes, pour moi, une source d'estime à jamais.

Table des matières

Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	12
Liste des abréviations.....	13
INTRODUCTION.....	16
PARTIE THEORIQUE	
I.RAPPEL SUR L'HEMOSTASE.....	19
I.1. Définition.....	19
I.2.Physiologie de l'hémostase primaire.....	19
I.3. Physiologie de la coagulation.....	21
I.3.1. Déroulement de la coagulation.....	21
I.3.2. Rôle des facteurs antihémophiliques A et B dans la coagulation.....	23
I.4. Physiologie de la fibrinolyse.....	23
II.L'HEMOPHILIE.....	24
II.1. Introduction.....	24
II.2. Historique.....	24
II.3. Epidémiologie.....	25
II.4. Classification.....	26
II.5. Génétique et bases moléculaires.....	26
II.5.1. Hémophilie A.....	26
II.5.2. Hémophilie B.....	27
II.6. Mode de transmission.....	28
II.7. Physiopathologie.....	30
II.8. Etude clinique.....	30
II.8.1. Circonstances de découverte.....	30
II.8.2. Manifestations cliniques.....	31
II.8.2.1. Hémorragies non extériorisées.....	31
II.8.2.2. Hémorragies extériorisées.....	34

II.9. Diagnostic biologique	34
II.9.1. Bilan d'hémostase	35
II.9.1.1. Tests d'orientation	35
II.9.1.2. Tests spécifiques	37
II.9.2. Dépistage des conductrices	38
II.9.2.1. Diagnostic phénotypique	39
II.9.2.2. Diagnostic génotypique.....	39
II.9.3. Diagnostic anténatal	39
II.10. Diagnostic positif	40
II.11. Diagnostic différentiel	40
II.11.1. Diagnostic différentiel de l'hémophilie A	40
II.11.2. Diagnostic différentiel de l'hémophilie B	41
II.12. Complications	41
II.12.1. Complications de la maladie	41
II.12.1.1. Evaluation de l'atteinte articulaire.....	41
II.12.1.2. L'arthropathie hémophilique	43
II.12.1.3. Pseudotumeur hémophilique	44
II.12.2. Complications du traitement	45
II.12.2.1. Complications Infectieuses	45
II.12.2.2. Complications Immunologiques.....	45
II.13. Prise en charge de l'hémophilie	46
II.13.1. Education thérapeutique	46
II.13.2. La carte de l'hémophile.....	47
II.13.3. Livret de l'hémophile	47
II.14. Traitement	47
II.14.1. Buts	47
II.14.2. Mesures générales	47
II.14.3. Moyens thérapeutiques.....	48
II.14.3.1. Traitements symptomatiques.....	48
II.14.3.2. Traitements substitutifs	48
II.14.3.3. Autres moyens	50
II.14.4. Indications.....	53

II.14.4.1. Traitement des hémorragies superficielles.....	53
II.14.4.2. Traitement des hémorragies muqueuses	53
II.14.4.3. Traitement des hémorragies viscérales	54
II.14.4.4. Traitement des hématomes et des hémarthroses	54
II.14.4.5. Traitement pour la prévention des hémorragies lors de la chirurgie	55
II.14.4.6. Traitements des complications chroniques	55
II.14.4.7. Traitement des hémophiles avec inhibiteurs	56
II.14.5. Surveillance du traitement	57
II.14.6. Modalités thérapeutiques	57
II.14.6.1. Traitement à la demande	57
II.14.6.2. Traitement prophylactique	57
II.14.7. les perspectives.....	58

PARTIE PRATIQUE

I. INTRODUCTION.....	60
II. PATIENTS ET METHODES	61
II.1. Type, lieu et durée de l'étude	61
II.2. Recrutement.....	61
II.3. Critères d'inclusion.....	61
II.4. Recueil des données.....	61
II.5. Variables étudiées	65
II.6. Analyse des données	66
III. RESULTATS	67
III.1. Données épidémiologiques.....	67
III.1.1. Evolution du nombre d' hémophiles au CHU Tlemcen	67
III.1.2. Répartition géographique	69
III.1.2.1. Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen	69
III.1.2.2. Répartition géographique des hémophiles en dehors de la wilaya de Tlemcen	70
III.1.3. Répartition selon le type d'hémophilie	70
III.1.4. Répartition selon le type d'hémophilie et son degré de sévérité	71
III.1.5. Répartition selon l'âge.....	72
III.1.5.1. Répartition selon l'âge au diagnostic et le degré de sévérité de l'hémophilie	72

III.1.5.2. Répartition selon l'âge actuel et le degré de sévérité de l'hémophilie.....	73
III.1.6. Circonstances diagnostiques	74
III.1.7. Circoncision	76
III.1.8. Enquête familiale.....	78
III.1.8.1. Répartition des hémophiles selon les antécédents familiaux.....	78
III.1.8.2. Arbres généalogiques.....	79
III.2. Manifestations cliniques	85
III.2.1. Localisations et fréquences des hémarthroses en fonction du degré de sévérité	85
III.2.2. Localisations et fréquences des hématomes en fonction du degré de sévérité.....	87
III.2.3. localisations et fréquences des Hémorragies extériorisées en fonction du degré sévérité	88
III.3. Evolution et complications	89
III.3.1. Complications de la maladie	89
III.3.1.1. Arthropathie hémophilique.....	89
III.3.1.2. Pseudotumeur hémophilique.....	90
III.3.2. Complications du traitement.....	91
III.3.2.1. Complications infectieuses.....	91
III.3.2.2. Complications immunologiques.....	92
III.3.3. Décès	93
III.4. Prise en charge thérapeutique	93
III.4.1. Traitements substitutifs consommés sur une année	94
III.6.2. Traitements orthopédiques.....	94
III.4.2. Modalités thérapeutiques	95
III.4.3. Répartition des hémophiles selon le lieu du traitement substitutif	96
IV. Discussion	97
CONCLUSION.....	101
ANNEXES.....	107
BIBLIOGRAPHIE	123

Liste des figures

Figure 1: La phase vasculaire. [7]	19
Figure 2 : Activation et sécrétion plaquettaire. [7].....	20
Figure 3: l'agrégation plaquettaire. [7].	20
Figure 4 : Coagulation in vivo. [11].....	22
Figure 5 : Grigori Raspoutine.[20]	24
Figure 6 : Le tsar Nicolas II avec sa femme et le jeune Alexis.[20]	24
Figure 7 : Structure schématique du gène du facteur VIII et des domaines protéique correspondants. [26]......	27
Figure 8 : Structure schématique du gène et protéine du Facteur IX. [26]	28
Figure 9 : Représentation schématique de la transmission génétique de l'hémophilie à la descendance. [18]	28
Figure 10 : Localisation des hémarthroses. [26].	31
Figure 11 : Hémarthrose aiguë. [28].	32
Figure 12 : Localisation des hématomes. [26].	33
Figure 13 : Les hémorragies cutanéomuqueuses et viscérales. [26].	34
Figure 14 : Méthode d'Ivy. [4].....	35
Figure 15: Diagnostic biologique d'un allongement isolé du TCA. [29]	36
Figure 16 : Courbes de la génération de thrombine chez 02 hémophiles sévères ont des manifestations cliniques différentes. [37]	38
Figure 17 : Score radiologique de Pettersson chez un sujet hémophile A sévère de 27 ans présentant une cheville normale (A), une arthropathie modérée (B) et une arthrose au stade ultime (C).[28]	42
Figure 18 : Anatomie de l'articulation [43].	44
Figure 19 : Saignement intra articulaire [26].	44
Figure 20 : Pseudotumeur hémophilique. [28].....	44
Figure 21 : schéma d'une synovectomie.[43]	51

Figure 22 : Synovectomie sous arthroscopie. [43].....	52
Figure 23 : Prothèse totale de l'épaule de type anatomique (A), Prothèse totale de la cheville (B). [43]	52
Figure 24 : Arthrodèse du genou (a), de l'arrière pied (b). [43]	53
Figure 25 : La courbe Bethesda pour le titrage des ACC.....	63
Figure 26 : ELISA sandwich	64
Figure 27 : Evolution du nombre de patients hémophiles de 1989 à 2013.....	67
Figure 28 : Evolution de l'incidence des hémophiles de l'année 2005 à l'année 2013.	68
Figure 29 : Répartition selon le type d'hémophilie.....	70
Figure 30 : Répartition selon l'âge au diagnostic et le degré de sévérité de l'hémophilie.....	72
Figure 31 : Répartition selon l'âge actuel et le degré de sévérité de l'hémophilie.	73
Figure 32 : Circonstances diagnostiques.....	74
Figure 33 : Répartition des hémophiles selon la sévérité et les circonstances diagnostiques	75
Figure 34 : La notion de circoncision chez les hémophiles.	76
Figure 35 : le nombre de circoncis en fonction du degré de sévérité de l'hémophilie.	77
Figure 36 : Répartition selon les antécédents familiaux.....	78
Figure 37 : I ^{er} arbre généalogique à 12 hémophiles modérées.....	79
Figure 38 : II ^{ème} arbre généalogique à 9 hémophiles sévères.....	80
Figure 39 : III ^{ème} arbre généalogique à 5 hémophiles sévères.....	81
Figure 40 : IV ^{ème} arbre généalogique à 4 hémophiles sévères.	81
Figure 41 : V ^{ème} arbre généalogique à 4 hémophiles sévères.....	82
Figure 42 : VI ^{ème} arbre généalogique à 4 hémophiles sévères.	82
Figure 43 : VII ^{ème} arbre généalogique à 4 hémophiles sévères.	83
Figure 44 : VIII ^{ème} arbre généalogique à 3 hémophiles sévères.	83
Figure 45 : IX ^{ème} arbre généalogique à 3 hémophiles sévères.....	84

Figure 46 : X ^{ème} arbre généalogique à 2 hémophiles sévères.....	84
Figure 47 : Fréquence des différentes localisations d'hémarthroses chez les hémophiles.	86
Figure 48 : Fréquence de différentes localisations d'hématomes chez les hémophiles.	87
Figure 49 : Répartition des hémarthroses selon le stade radiologique de Pettersson.....	90
Figure 50 : Répartition des malades selon leur sérologie virale.	91
Figure 51 : Répartition des malades selon la présence ou l'absence d'inhibiteur.	92
Figure 52 : Evolution du nombre de patients hémophiles avec anticorps circulants.....	92
Figure 53 : Répartition des hémophiles en fonction des modalités thérapeutiques	95
Figure 54 : Modalités thérapeutiques chez les hémophiles de moins 10 ans selon l'année 2009 et 2013.....	95
Figure 55 : Répartition des hémophiles selon le lieu du traitement substitutif.....	96

Liste des tableaux

Tableau 1: Les facteurs de la coagulation. [1].....	21
Tableau 2 : Incidence et prévalence de l'hémophilie A et B dans le monde	25
Tableau 3 : Classification de l'hémophilie selon l'importance du déficit factoriel. [17]	26
Tableau 4 : Indication thérapeutique selon le score radiologique de Pettersson. [53].....	53
Tableau 5 : Conduite à tenir devant une hémarthrose ou un hématome chez un hémophile non compliqué par la présence d'un inhibiteur. [56].....	54
Tableau 6 : Conduite à tenir devant une hémarthrose ou un hématome chez un hémophile compliqué par la présence d'un inhibiteur. [56].....	56
Tableau 7 : Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen	69
Tableau 8 : Répartition géographique des hémophiles dans les Wilaya limitrophes.....	70
Tableau 9 : Répartition selon le type d'hémophilie et son degré de sévérité	71
Tableau 10 : Tableau des différents degrés de sévérité de l'hémophilie en Algérie, Tunisie Canada et France.....	71
Tableau 11 : Localisations des hémarthroses selon le degré de sévérité de l'hémophilie durant la période (2009- 2013).....	85
Tableau 12 : Localisations des hématomes selon le degré de sévérité de l'hémophilie durant la période (2009- 2013).....	87
Tableau 13 : localisations et fréquences des Hémorragies extériorisées en fonction du degré sévérité durant la période (2009 - 2013)	88
Tableau 14 : Répartition des hémarthroses selon le stade radiologique de Pettersson.....	89
Tableau 15 : Tableau comparatif de sérologie virale des hémophiles entre Tlemcen, Algérie et la France.[61].	91
Tableau 16 : La quantité et le coût des différents traitements substitutifs consommés durant la période (Mai 2012-Mai 2013)	94
Tableau 17 : Indications thérapeutiques selon le score radiologique de Pettersson.....	94

Liste des abréviations

°C	Degré Celsius
µg	Microgramme
AA	Acides aminés
ACC	Anti coagulant circulant
ADN	Acide Désoxyribo Nucléique
ADP	Adenosine Di Phosphate
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
ARN	Acide ribo nucléique
AT	anti-thrombines
ATB	anti biotique
ATP	Adenosine tri Phosphate
Ca	calcium
CHU	CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
COX	Cyclo oxgénase
CRM	Cross Reacting Material
CTH	Centre de Traitement de l'Hémophilie.
DDAVP	1-desamino-8-D-arginine vasopressin
DPI	Diagnostic préimplantatoire
EGF	epidermal growth factor
Elisa	l'enzyme-linked immunosorbent assay
ETP	Education thérapeutique
EX	Exemple
F	Facteur
FAH	Facteur Anti Hémophilique
FMH	Fédération Mondial de l'hémophilie
FT	Facteur tissulaire
Gla	Résidus gammacarboxylés
GP	Glycoproteine
h	Heurs
I ^{aire}	Primaire
IPSG	International Prophylaxis Study Group
IR	Indice de Rosner
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMA	Immunoradiométrie
J	Jour (s)
JCPA	journées cumulées en présence de l'antigène
Kb	kilo- bases
kg	Kilogramme
L	Litre
Li	Lithium
Log	logarithme

mg	Milligramme
ml	Millilitre
mn	Minute (s)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto Rhino Laryngologie
P	Poids
PC/PS	protéine C-protéine S
PFC	Plasma frais congelé
PGE	prostaglandines
PGI2	prostacycline I2 (PGI2),
PL	phospholipides
PPSB	Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B
RICE	Repos Ice Compression Evaluation
S.E	Sous endothélialium
SA	Semaine d'aménorrhée
Sec	Second (s)
T	Témoin
TCA	Temps de céphaline activée
TFPI	Tissue Factor Pathway inhibitor
TP	Temps de protrombine
TQ	Temps de Quick
TS	Temps de saignement
TXA2	Thromboxane A2
UB	Unités Bethesda
UI	Unités international
Vit	Vitamine
VWF	Facteur Von Willebrand
X	le gène sain
X ^h	le gène porteur de l'anomalie
Y	Chromosome Y
M	malade



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les coagulopathies sont des maladies dues à un ou plusieurs troubles de la coagulation sanguine, elles peuvent être congénitale ou acquise, ces troubles se traduisent soit par une hypercoagulabilité avec une tendance aux thromboses, soit par une hypocoagulabilité avec une tendance aux hémorragies. Parmi les troubles d'hypocoagulabilité héréditaire, on décrit l'hémophilie qui est une maladie hémorragique constitutionnelle à transmission récessive liée au sexe résultant d'un déficit plus ou moins complet en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B); Il s'agit d'une maladie rare, touchant un nouveau-né sur 5000 de sexe masculin, dont le ratio entre les hémophilies A et B est de *4 pour 1 ou 5 pour 1*. La maladie est ainsi transmise des femmes (conductrices) aux hommes. Cependant la notion d'antécédents hémorragiques manque totalement dans le tiers des cas lors du diagnostic car l'hémophilie résulte souvent d'une néomutation (formes sporadiques). Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité coagulante (méthode chromogénique et chromométriques) et de l'activité antigénique, le diagnostic génotypique est réservé aux formes sévères. Seule la suspicion de formes sévères d'hémophilie peut justifier un diagnostic anténatal. L'hémophilie se caractérise cliniquement par des hémorragies multiples extériorisées et ou internes (hémarthroses, hématomes, hémorragies) qui sont fonction de l'intensité du déficit en facteur (sévère, modéré ou mineur) et non du type d'hémophilie, les conséquences des hémorragies répétées, essentiellement ostéo-articulaires et musculaires font de l'hémophilie une maladie handicapante et rend très difficile l'intégration socio-professionnelle des patients.

L'espérance de vie des hémophiles ainsi que le pronostic de la maladie sont progressivement accrue avec le développement des thérapeutiques transfusionnelles et de la prophylaxie, ces derniers donnaient aux hémophiles la possibilité d'atteindre des conditions de vie satisfaisantes. Malheureusement ces traitements ont été responsables de plusieurs milliers de cas de contamination par les virus des hépatites et du sida dans les années 1980-1985. Depuis lors, des améliorations constantes ont été apportées aux procédés de fabrication des produits antihémophiliques, incluant la fabrication à l'échelle industrielle de concentrés de FVIII et IX recombinants. Par ailleurs des perspectives se dessinent dans le domaine de la thérapie génique. Bien que rare l'hémophilie, elle demeure une pathologie grave, posant des problèmes complexes voir un handicap moteur, requérant une prise en charge adéquate multidisciplinaire.

La thèse s'organise en deux grandes parties. La première partie correspond à une revue de la bibliographie comporte deux chapitres, le premier fait un rappel sur la physiologie de l'hémostase et le deuxième définit l'hémophilie, les manifestations clinique, le diagnostic biologique, les complications de la maladie et la prise en charge. Le traitement de l'hémophilie et de ses complications est vu en fin de ce chapitre ; La deuxième partie correspond à la partie pratique qui expose la méthodologie, les résultats, ainsi que les commentaires de notre étude. Cette étude est menée pendant 09 mois (Octobre 2012-Mai 2013) au niveau du service d'Hématologie du CHU Tlemcen avait pour objectif principal : Etablir le profil épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen.

Analyser les complications de la maladie et du traitement et évaluer la prise en charge thérapeutique comme objectifs secondaires

PARTIE THEORIQUE

I. RAPPEL SUR L'HEMOSTASE

I.1. Définition

L'hémostase est l'ensemble de mécanismes complexes qui permettent de maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (hémostase permanente).

L'hémostase réactionnelle est celle qui permet de colmater une brèche vasculaire et aboutit à l'arrêt du saignement. Elle comporte 3 phases intimement intriquées entre elles et qui sont :

- **L'hémostase primaire:** 3 à 5 mn, fermeture de la brèche vasculaire par « un thrombus blanc » (clou plaquettaire).
- **La coagulation:** 5 à 10 mn, formation d'un caillot de fibrine qui renforce le clou plaquettaire «thrombus rouge».
- **La fibrinolyse physiologique** 48 à 72h, processus limitant, permettant la dissolution du caillot ou la limitation de son extension. [1-2]

I.2. Physiologie de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives qui aboutissent à la formation d'un thrombus blanc. L'hémostase primaire se déclenche dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle se déroule en deux phases : [1]

➤ La phase vasculaire

Consiste en une vasoconstriction d'abord réflexe immédiate, localisée et transitoire des vaisseaux lésés puis entretenue par certaines substances libérées par les plaquettes (adrénaline, sérotonine ...). [1]

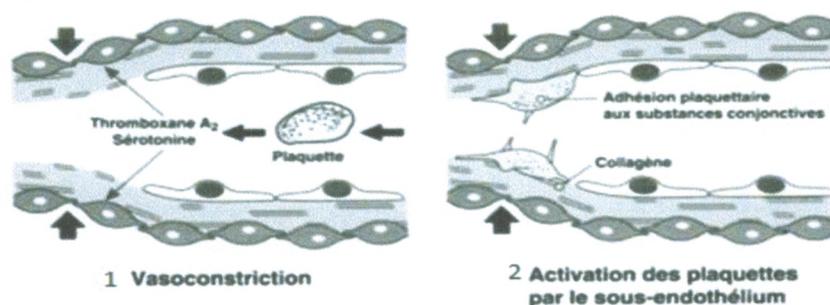


Figure 1: La phase vasculaire. [7]

➤ La phase plaquettaire

Elle comporte trois étapes :

Etape d'adhésion plaquettaire

Les plaquettes s'adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire grâce au vWF par l'intermédiaire du complexe GPIb-IX-V.

Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes. [1-3]

Etape d'activation et de sécrétion

Cette étape d'activation est marquée par l'importance des modifications morphologiques et des réactions biochimiques. [4].

Sur le plan morphologique, changement de forme des plaquettes, qui de discoïdes deviennent sphériques, avec formation de pseudopodes et réarrangement interne qui aboutit à l'augmentation et à la redistribution des complexes GPIIb/IIIa, enfin les plaquettes vont libérer les substances contenus dans leurs granules α (VWF, Fibrinogène, facteur de croissance cellulaire...) et denses (ADP, ATP, Sérotonine et Calcium ionisé).

Sur le plan biochimique, l'activation plaquettaire aboutit à la transformation des phospholipides membranaires (PL) en prostaglandines (PGE) et thromboxane A2 (TXA2), ces deux métabolites sont de puissants agents agrégants.[6].

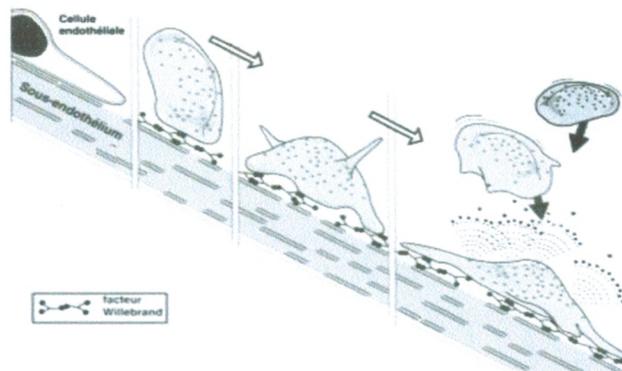


Figure 2 : Activation et sécrétion plaquettaire. [7]

Etape d'agrégation plaquettaire

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes; en présence de calcium, les complexes GPIIb/IIIa des plaquettes déposées en couche vont établir des ponts grâce au fibrinogène, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Parallèlement la libération de thrombine va permettre l'agrégation irréversible des plaquettes, de ce fait, l'agrégat plaquettaire devient plus résistant constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire. [9-7].

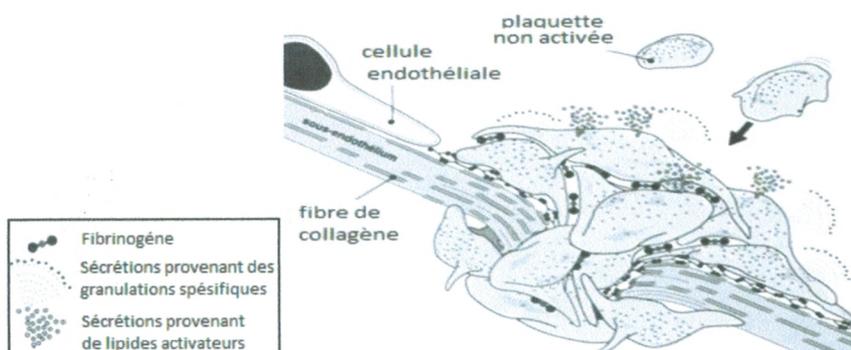


Figure 3: l'agrégation plaquettaire. [7].

I.3. Physiologie de la coagulation

La coagulation plasmatique est l'ensemble des réactions biologiques conduisant à transformer un liquide (le plasma) en un gel constitué de fibrine, ce dernier provient du clivage enzymatique du fibrinogène par la thrombine, qui est l'enzyme-clé de la coagulation. [8-14].

Les facteurs de la coagulation sont des pro-enzymes synthétisés principalement par les hépatocytes, classés selon une nomenclature internationale utilisant des chiffres romains (I à XIII), ils se présentent sous deux formes : une forme non active (ex FII: prothrombine) et une forme active (ex FIIa: thrombine). [9-10-11].

Tableau 1: Les facteurs de la coagulation. [1]

facteur	nom	particularité	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie
I	Fibrinogène	Substrat	2-4 10 ³	4-6j
II	Prothrombine	Vit K dépendant	100-150	3 -4j
V	proaccéléline	Cofacteur	5-10	12-36h
VII	proconvertine	Vit K dépendant	0.35-0.6	4-6h
VIII	Anti-hémophilique A	Cofacteur	0.1-0.2	10-16h
IX	Anti-hémophilique B	Vit K dépendant	3-5	24h
X	Stuart	Vit K dépendant	7-17	1-2j
XI	Rosenthal		3-6	1-2j
XIII	Stabilisant fibrine		20-30	3-7j

Remarque :

Le calcium ionisée est indispensable à la plus part des phases de la coagulation. De ce fait le sang recueilli sur un agent décalcifiant le rend incoagulable. [11]

I.3.1. Déroulement de la coagulation

La coagulation se déroule en trois phases

Phase d'initiation

L'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est le FT, ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le FVII. Il a été récemment démontré que des traces de FT soluble existent dans le sang circulant. [11-8]

Lorsque le FT se trouve au contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe: [FVIIa-FT]. Il existe une toute petite quantité préalable de FVIIa dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique. [11]

A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- ❖ Quand le FT est en excès, le complexe [FVIIa-FT] active directement le FX.

❖ Quand le FT est en faible quantité, le complexe [FVIIa-FT] active alors le FIX, l'accumulation de FIXa, en présence de son cofacteur le FVIIIa, de phospholipides et d'ions calcium (complexe antihémophilique) permettra secondairement l'activation du FX en FXa. [11].

Le point central sera la génération de FXa, qui en présence de FVa, de phospholipides membranaires, et de calcium (complexe prothrombinase), active la prothrombine en thrombine. La faible quantité de thrombine générée transforme une petite quantité de fibrinogène en fibrine. [11-8].

Phase d'amplification

La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse sa propre génération en :

- stimulant les plaquettes en se fixant sur son récepteur (PAR1).
- recrutant de nouvelles plaquettes et donc d'autres surfaces catalytiques
- favorisant la génération de FV et FVIII leur permettant de remplir leur fonction ; le FVIIIa se lie au FIXa en présence de Ca^{2+} au sein d'un complexe appelé ténase intrinsèque permettant la génération de quantité importante de Xa ; le FVa se fixe sur les PL et forme avec le Xa le complexe prothrombinase qui transforme la prothrombine en thrombine, cette dernière active de nouveau du FVIII en FVIIIa, c'est la boucle d'amplification au sein du quelle les facteurs anti hémophiliques A et B en sont les acteurs principaux. [11-8].

Phase de propagation

Le facteur XI est activé par la thrombine générée à la surface des plaquettes, transforme le FIX en FIXa,

Les plaquettes activées fixent les FVa, FVIIIa et FIXa

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 soluble en fibrine, sépare ainsi les fibrinopeptides A et B des monomères de fibrine puis polymérisation de la fibrine, qui est ensuite stabilisée par le facteur XIII, formant une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot. [8]

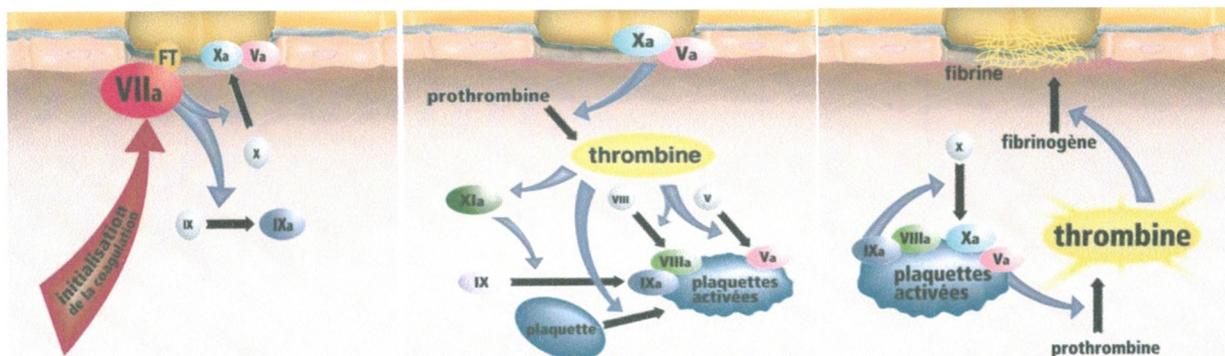


Figure 4 : Coagulation in vivo. [11]

Il y a trois grands systèmes inhibiteurs pour la régulation de la coagulation :

- 1) Système Anti thrombine (AT) : inactive IIa, Xa, IXa et XIa.
- 2) Système PC/PS : inactive Va et VIIIa et renforce la fibrinolyse en activant le t-PA.
- 3) L'inhibiteur de la voie extrinsèque TFPI: inhibe le FXa, puis le complexe TFPI/FXa inhibe le F VIIa à l'intérieur du complexe F VIIa/FT. [12-13].

I.3.2. Rôle des facteurs antihémophiliques A et B dans la coagulation

Les facteurs antihémophiliques sont indispensables à la phase d'amplification. La présence du FVIIIa cofacteur du FIXa augmente la catalyse du FX par le FIXa d'un facteur supérieur à 10^5 , induisant la présence de FXa en forte concentration [14-15].

I.4. Physiologie de la fibrinolyse

La fibrinolyse tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine grâce à la transformation du plasminogène en plasmine qui est l'enzyme principale. Comme la coagulation, la fibrinolyse fait également appel à des facteurs ou protéines plasmatiques qui amorcent et activent le processus et des protéines qui le régulent afin d'empêcher sa généralisation [14].

II.L'HEMOPHILIE

II.1. Introduction

Le mot hémophilie vient de deux mots grecs :

- HAIMA qui signifie le sang.
- PHELIA qui signifie amitié (affection). [17]

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle, rare, à transmission récessive liée au sexe, due à un déficit héréditaire en l'un des facteurs anti hémophiliques (FVIII pour *hémophilie A* ou FIX pour *hémophilie B*), qui se traduit par des hémorragies affectant essentiellement le système locomoteur (les muscles et les articulations). [17-18-19]

II.2. Historique

Près de 2000 ans : Le Talmud babylonien stipulait que si deux frères étaient décédés de complications hémorragiques après circoncision, le troisième enfant devait en être dispensé. [27]

1803 : La maladie décrite pour la 1^{ère} fois, elle est parfois dite la « **maladie royale** » parce qu'elle affligeait plusieurs membres de la noblesse européenne. En effet, certains descendants de la reine Victoria étaient hémophiles. Deux des filles de la reine Victoria, Alice et Béatrice, étaient ainsi porteuses du gène de l'hémophilie. Elles transmettent la maladie à plusieurs familles royales d'Europe, y compris celles d'Espagne et de Russie. Le plus célèbre des souverains affectés est peut-être Alexis, fils du tsar Nicolas II de Russie et d'Alice. La maladie aurait créé des tensions profondes dans la famille royale, ce qui aurait permis à Raspoutine d'accroître son influence sur la famille et, éventuellement, de causer la chute de cette dynastie autrefois puissante. [20-21]

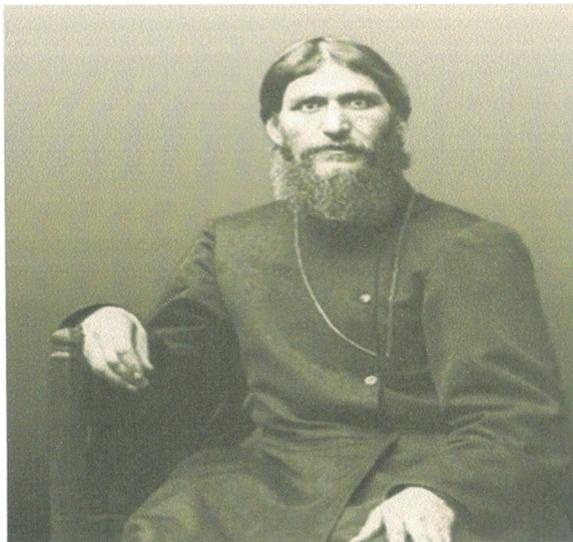


Figure 5 : Grigori Raspoutine.[20]



Figure 6 : Le tsar Nicolas II avec sa femme et le jeune Alexis.[20]

1813 : le mode de transmission de l'hémophilie lié au sexe fut établi par Hay.

1823 : le terme d'hémophilie fut introduit par Schonlein.

La responsabilité du système de coagulation a été établie par Georges Hayem à la fin du XIX^{ème} siècle.

1944 : L'existence de différents types d'hémophilies fut suggérée et confirmée quelques années plus tard par Biggs.

Dans les années 50 : utilisation de plasma d'origine animale.

Dans les années 60-70 : utilisation de cryoprécipités (facteurs de coagulation issus du plasma humain et concentrés par décongélation lente).

1982 et 1984 : Le clonage des gènes du FVIII et du FIX respectivement.

Dans les années 90 : mise au point et utilisation de facteurs de coagulation issus du génie génétique et appelés facteurs recombinants. [20-21]

II.3. Epidémiologie

Les déficits en FAH peuvent affecter n'importe quelle population masculine de la planète avec une fréquence globale de 1 pour 5000 habitants [17], il s'agit donc de maladies rares. [22]

On note une variation de *ratio* entre les hémophilies A et B de **4 pour 1** [17] jusqu'au **5 pour 1** [18], selon différentes études.

La Fédération Mondiale de l'Hémophilie (WHF) estime à environ 400,000 le nombre de personnes souffrant de l'hémophilie dans le monde.[18].

Tableau 2 : Incidence et prévalence de l'hémophilie A et B dans le monde

	Incidence	Prévalence
Hémophilie A	1/5 000 naissances masculines [22]	1/18 000 à 1/7 000 personnes du sexe masculin [18]
Hémophilie B	1/30 000 naissances masculines [29]	1/100 000 à 1/30 000 personnes du sexe masculin [18]

En Algérie :

Le nombre des hémophiles recensés en 2013 est de 1843 patients dont 83% sont des hémophiles A et 17% des hémophiles B, soit un ratio 5 pour1. [62].

En Tunisie :

Le nombre des hémophiles recensés en 2013 est de 380 patients dont 81% sont des hémophiles A et 19% des hémophiles B, soit un ratio 4 pour1. [59].

En France :

Le nombre des hémophiles recensés en 2013 est de 5986 patients dont 80% sont des hémophiles A et 20% des hémophiles B, soit un ratio 5 pour1. [61].

II.4. Classification

En fonction de l'activité résiduelle du FVIII ou du FIX présente dans le sang, on distingue divers degrés de sévérité de l'hémophilie. Il existe une corrélation entre le degré de déficit et la sévérité clinique de la maladie. [17-23]

Tableau 3 : Classification de l'hémophilie selon l'importance du déficit factoriel. [17]

La sévérité	Activité coagulante	
	FVIII : C(%)	FIX : C(%)
Hémophilie A : Sévère	<1	
Modérée	1-5	
Mineure	5>-30	
Hémophilie B : Sévère		<1
Modérée		1-5
Mineure		5>-30

Si le taux des FAH est compris entre 30 et 50 %, l'hémophilie est asymptomatique et dite **frustré**, car le plus souvent de découverte fortuite. [23]

Dans une même famille le taux de facteur anti hémophilique est le même chez tous les garçons hémophiles. [23].

II.5. Génétique et bases moléculaires

II.5.1. Hémophilie A

Gène et protéine

Le gène du **FVIII** est situé sur le bras long du chromosome **X** à la position **Xq28**, il représente environ 1 % de ce chromosome, ce qui en fait l'un des plus longs gènes connus. Il comprend 26 exons et 25 introns qui s'étendent sur une longueur de 186 kilo-bases produisant un messager de 9 kb et une protéine de 2332 acides aminés [17-19].

La biosynthèse du **FVIII** se fait principalement par le foie et secondairement par la rate et le poumon.

La protéine comprend : trois domaines "A" (330 AA chacun), un seul domaine "B" central (980 AA, est le principal site de liaison des hydrates de carbone mais la délétion de cet exon ne modifie pas l'activité coagulante de la molécule) et deux domaines "C" (150 AA chacun). La séquence peut être schématisée ainsi: A1, A2, B, A3, C1, C2.

Immédiatement après sa sécrétion dans la circulation le FVIII se lie au VWF (de façon non covalente) qui le protège contre une dégradation protéolytique, le transporte et le concentre dans les zones dans lesquelles une hémostasie est requise. [24-25]

La forme circulante du FVIII comporte une chaîne légère (A3-C1-C2) et une chaîne lourde (A1-A2-une portion de B). [21].

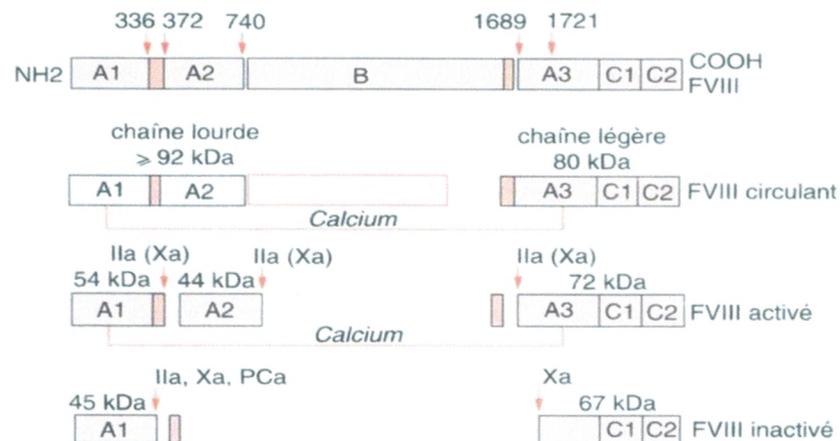


Figure 7 : Structure schématique du gène du facteur VIII et des domaines protéiques correspondants. [26].

Anomalies moléculaire :

- Délétions et insertions : 92 délétions ont été décrites à ce jour.
- Anomalies ponctuelles : correspond à des mutations faux-sens (génèrent le plus souvent des formes modérées ou mineures) et des mutations non-sens (génèrent des formes sévères). [26]
- Des anomalies d'épissage dans 6 % des cas. [17].
- Inversions : essentiellement de l'intron 22, responsables de 50 % des cas d'hémophilie sévère. Ce phénomène consiste en la recombinaison intrachromosomique entre deux séquences homologues situées l'une dans l'intron 22 (l'un des plus importants du gène du FVIII, s'étendant sur plus de 32 kb) et l'autre loin en amont du gène du FVIII (350-400 kb), du côté télomérique. Il existe dans cette zone deux copies homologues de celle de l'intron 22, rendant compte de deux types possibles d'inversion (distale ou proximale). La conséquence est la transcription dans un sens des exons 1 à 22 et dans l'autre (dans une zone très éloignée de la précédente) des exons 23 à 26. [26-27].

II.5.2. Hémophilie B

Gène et protéine

Le gène du FIX est situé sur le bras long du chromosome X à la position Xq27, sa taille est de 33,5 kb, il est morcelé en 8 exons et 7 introns, produit un message de 2,8 kb et une protéine de 415 AA. [21-26].

Le facteur IX est synthétisé par le foie; est une protéine monocaténaire, La partie N terminale comporte 12 résidus Gla ; puis s'enchaînent deux domaines EGF et la partie C terminale qui comporte le site actif sérine protéase. [26-25]

Sa synthèse requiert la présence de vitamine K, il circule dans le plasma sous forme libre. [26-25]

Anomalies du gène du FIX:

- Anomalies majeures: grandes délétions et insertions, se rencontrent chez environ 2 % des hémophiles B et sont responsables des formes sévères de la maladie.
- Anomalies ponctuelles: délétion d'un seul nucléotide (ne modifie pas le cadre de lecture), mutation non sens et mutation faux sens, ces anomalies responsables le plus souvent des formes modérées ou mineures. [26]

Cas particulier : hémophilie B type Leyden :

Avant la puberté, elle se caractérise par des manifestations hémorragiques similaires à celles d'un hémophile B sévère, les symptômes disparaissent partiellement ou complètement à la puberté. Ce cas rare résulte d'une anomalie d'une région régulant l'expression du gène située en 5' du premier exon. [27].

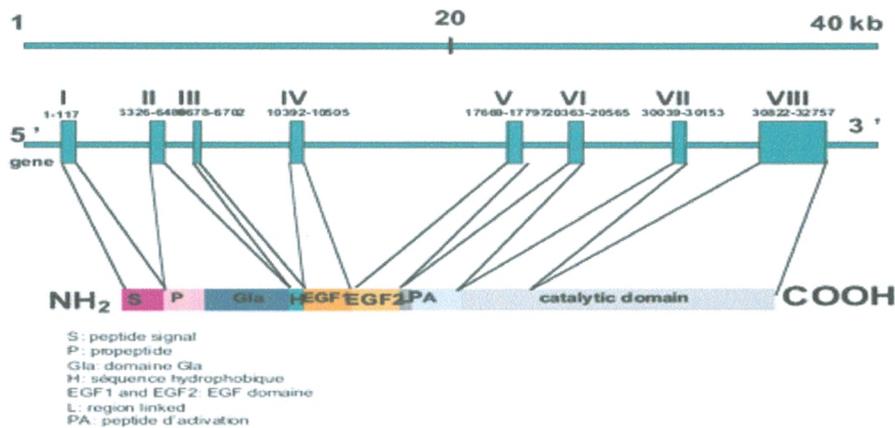


Figure 8 : Structure schématique du gène et protéine du Facteur IX. [26]

II.6. Mode de transmission

L'hémophilie est une maladie héréditaire dont la transmission est récessive, liée au chromosome X. Ce sont donc les garçons qui présentent des saignements alors que la maladie est transmise par les femmes, appelées conductrices ou porteuses. [18-28]

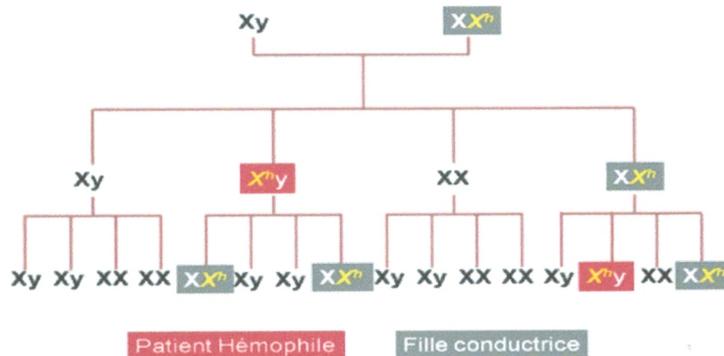


Figure 9 : Représentation schématique de la transmission génétique de l'hémophilie à la descendance. [18]

Trois situations peuvent se présenter :

Si on désigne par X^h le gène porteur de l'anomalie, et par X le gène sain, on aura :

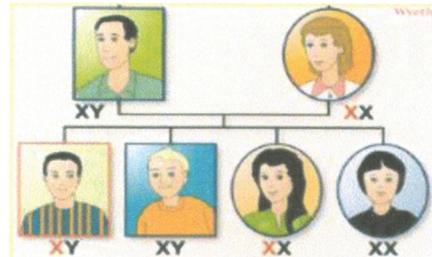
A- Une femme porteuse de l'anomalie ($X^h X$) mariée à un homme sans anomalie (XY) :

-Leurs filles peuvent être :

- Sans aucune anomalie (XX) → 25%
- Ou porteuses de la maladie ($X^h X$) → 25%

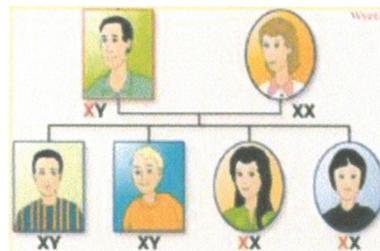
- Les garçons peuvent également être :

- Sains (XY) → 25%
- Ou hémophiles ($X^h Y$) → 25%



B- Une femme non porteuse (XX) mariée à un homme hémophile ($X^h Y$) :

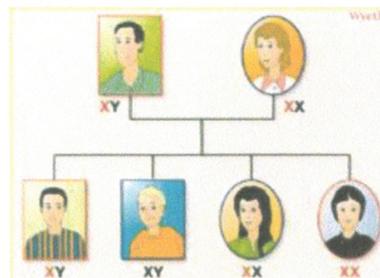
- Leurs filles seront toutes porteuses de la maladie ($X^h X$)
- Leurs fils seront tous sains (XY)



C- Une femme porteuse de l'anomalie ($X^h X$) mariée à un homme hémophile ($X^h Y$) :

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

- 50 % des filles hémophiles ($X^h X^h$)
- 50 % des filles porteuses de la maladie ($X^h X$)
- 50 % des garçons hémophiles ($X^h Y$)
- 50 % des garçons sains (XY) [17]



Dans **30 à 45 %**, aucun antécédent d'hémophilie n'est retrouvée dans la famille, on parle alors d'hémophilie **sporadique**. La "**néomutation**" peut avoir lieu dans l'ovule de la mère ou dans le spermatozoïde du père ou plus tard chez le fœtus lui-même, cette mutation, bien que spontanée va se transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient. [20-18]

Les antécédents familiaux sont déterminants pour détecter les conductrices obligatoires et potentielles : [26]

- **Conductrice obligatoire** : Une fille née d'un père hémophile. La mère d'un enfant hémophile avec une histoire familiale évocatrice, ou La mère d'au moins deux garçons hémophiles (non jumeaux homozygotes), [29]
- **Conductrice potentielle** : La fille d'une conductrice. La sœur d'un hémophile. La nièce d'un hémophile ou la mère d'un enfant hémophile sans histoire familiale évocatrice. [29]

L'hémophilie féminine existe, mais elle est exceptionnelle; les femmes peuvent être atteintes d'hémophilie, les causes pouvant en être:

- Les filles "double hétérozygotes" pour l'hémophilie nées de père hémophile et de mère conductrice. [18-26].
- Une lyonisation extrême inactivant la majorité des chromosomes porteurs du gène.
- Un syndrome de Turner (X0).
- Une translocation X-autosome.
- une disomie X maternelle : anomalie de disjonction du chromosome X au cours de la méiose aboutissant à la présence chez le zygote de deux chromosomes X maternels. [27]

II.7. Physiopathologie

Le syndrome hémorragique est secondaire au déficit du FVIII ou du FIX; ces facteurs sont indispensables à la coagulation et leur absence ralentit considérablement la quantité de FXa et par conséquent de thrombine à la surface plaquettaire ce qui est à l'origine du saignement. Ce dernier concerne essentiellement l'articulation (hémarthrose) et le muscle (hématome). [17-24-28].

Sur base des données disponibles, le FT est retrouvé dans de nombreux tissus (épithélium de l'épiderme, des muqueuses, des alvéoles pulmonaires...), mais il est absent du muscle strié et des articulations; cette absence semble rendre compte du tropisme articulaire et musculaire des hémorragies chez les patients hémophiles; Ainsi, physiologiquement, en l'absence de FT la voie intrinsèque qui est secondaire devient prédominante au niveau articulaire et musculaire. [28-30]

Il est important de noter que chez l'hémophile il n'y a pas plus de sang qui s'écoule de la blessure mais le flux dure plus longtemps et le saignement n'a pas tendance à s'arrêter. En effet, lors du processus de coagulation, les caillots de sang formés ne sont pas solides et ne protègent donc pas la blessure convenablement. [26].

II.8. Etude clinique

II.8.1. Circonstances de découverte

Les circonstances diagnostiques sont variées, Il peut s'agir :

- De l'exploration d'un syndrome hémorragique clinique (Hémorragies muqueuses, hémorragies post circoncision, ecchymoses, hématomes et hémarthroses, ses manifestations cliniques apparaissent dans différentes situations exemple manœuvres à l'accouchement, le bébé se cogne aux parois de son berceau, au moment de la marche à quatre pattes, chute de dents de lait, apprentissage de la marche chez l'enfant...).
- D'une enquête menée dans une famille où l'hémophilie est déjà connue.

- Découverte fortuite d'un allongement isolé du TCA (lors d'accidents hémorragiques; au cours de la chirurgie, des avulsions dentaires...etc), justifiant la pratique d'un TCA systématique avant toute opération. [26-30].

II.8.2. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'hémophilie sont en fonction de l'intensité du déficit en facteur (sévère, modérée ou mineure) et non du type d'hémophilie (A ou B). [26-32]

- Les manifestations hémorragiques dans l'hémophilie **sévère** sont fréquentes, spontanées ou secondaires à un traumatisme minime ou faire suite à un effort prolongé (longue marche, pratique d'un sport, port d'une charge importante...), et surviennent tôt dans la vie. [17-26]

- Dans les formes **modérées**, les saignements sont moins fréquents, apparaissent plus tardivement et sont secondaire à un traumatisme. [17-26]

- Dans les formes **mineures**, les épisodes hémorragiques sont beaucoup plus rares et ne perturbent que rarement la vie quotidienne; surviennent uniquement à la suite d'une blessure grave ou dans le cadre d'une intervention chirurgicale. De ce fait, ces formes peuvent être longtemps silencieuses et ne se révéler qu'à un âge avancé. [17-26]

En fonction de leur localisation, plusieurs types d'hémorragies peuvent être distingués. [26].

II.8.2.1. Hémorragies non extériorisées

II.8.2.1.1. Les hémarthroses

Les hémarthroses représentent 70% à 80% des accidents hémorragiques chez l'hémophile. [24]. Ce sont des hémorragies intra articulaires pathognomoniques de l'hémophilie sévère, elles se manifestent en général à l'apprentissage de la marche où le système locomoteur est très sollicité, toutes les articulations des membres supérieurs et inférieurs peuvent être touchées. Cependant, plus de 80% des hémarthroses surviennent dans les articulations soumises à des pressions importantes (chevilles, genoux,) ou peu protégées (coudes). [18-19-29].

En cas d'hémophilie sévère et en l'absence de traitement, les patients peuvent présenter jusqu'à plus de 30 hémarthroses par an. [28].

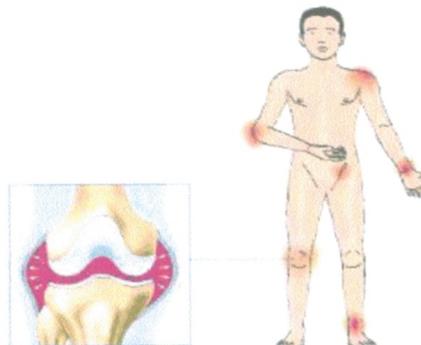


Figure 10 : Localisation des hémarthroses. [26].

Sur base de la présentation clinique, on distingue divers tableaux d'hémarthrose :

✚ **L'hémarthrose aiguë** : débute par une sensation de gêne et de limitation modérée du mouvement, elle entraîne rapidement une douleur vive, un gonflement, une augmentation de la température cutanée et une impotence fonctionnelle totale de l'articulation touchée. [31]

L'administration d'un traitement substitutif à ce stade précoce permet la régression de l'hémarthrose, d'accélérer la résorption, de diminuer rapidement la douleur bien que l'inflammation et la gêne fonctionnelle vont persister plus ou moins longtemps en fonction de la quantité de sang présente dans l'articulation, ne laissant généralement aucune séquelle cliniquement décelable grâce à une rééducation bien conduite.

En l'absence de traitement substitutif, l'hémarthrose persiste plusieurs jours, voire plusieurs semaines avant de se résorber au prix d'une importante inflammation de la synoviale, d'altérations cartilagineuses et d'atrophie musculaire consécutive à l'immobilisation ; cette impotence fonctionnelle entraîne une amyotrophie favorisant les récurrences hémorragiques. [17-26-28].

• **Les hémarthroses subaiguës** surviennent après la répétition des épisodes d'hémarthrose au niveau d'une même articulation. [28].

A cette phase, l'articulation et les tissus mous avoisinants ne se récupèrent pas totalement, elle devient une « articulation cible » (*target joint*). En effet, une articulation qui a saigné de façon répétée a plus de risque de saigner à nouveau même spontanément. [18-28].

Des signes cliniques d'atteinte articulaire sont décelables entre les saignements avec diminution de la mobilité et gonflement articulaire dans lequel peuvent intervenir un épanchement liquidien articulaire chronique, une hypertrophie synoviale identifiable à la palpation et des rétractions musculaires, ligamentaires et capsulaires. [28].

Les épisodes hémorragiques répétés au niveau d'une articulation endommagent durablement l'articulation et les os, pouvant entraîner des déformations, engendrant une synovite chronique proliférative et destructrice, désignée sous le terme d'**arthropathie hémophilique**. [18-28].



Figure 11 : Hémarthrose aiguë. [28].

II.8.2.1.2. Les hématomes

Un hématome est une collection sanguine apparaissant à l'intérieur d'un tissu après une hémorragie survenue à la suite d'un traumatisme minime ou important, il se manifeste le plus souvent par une douleur et un gonflement de la zone concernée, il représente 10 à 20 % des accidents hémorragiques [26] .Il peut s'agir:

- ❖ D'hématomes **superficiels**, localisés au niveau du tissu sous cutané souvent accompagnés d'ecchymoses; ce sont les plus fréquents et sans gravité puisqu'ils se résorbent spontanément plus ou moins vite ex: face antérieure de la jambe, face externe du bras...etc. [26]
- ❖ D'hématomes **profonds**, intra- musculaires, post-traumatiques, Leur gravité est liée :
 - Soit à leur volume, La taille de l'hématome dépend souvent de la région anatomique dans laquelle il se développe, ex: un hématome d'une loge musculaire large (fessier, mollet) peut atteindre une taille importante car le saignement se produit dans un espace extensible [17-28].
 - Soit à leur localisation (figure 12), Certains hématomes mettent en jeu :
 - Le **pronostic vital**: comme l'hématome laryngé et du plancher de la bouche (une asphyxie aigüe), hématome intracérébral ou rétro-péritonéal...
 - Le **pronostic fonctionnel**: comme les hématomes compressifs des membres avec compression vasculaire (risque ischémique) ou nerveuse (médian et cubital à la loge antérieure de l'avant-bras (risque de syndrome de Volkmann), sciatique à la fesse ou au creux poplité, hématome péri-rachidien, rétro ou périorbitaire avec risque de cécité...etc. [32-28-27].

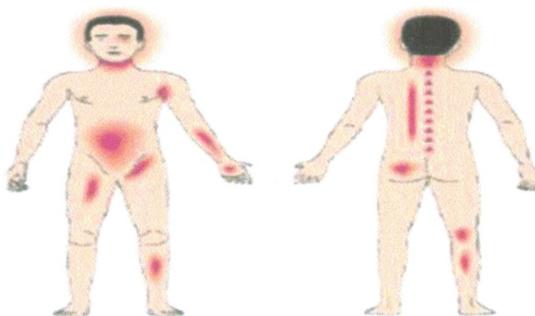


Figure 12 : Localisation des hématomes. [26].

L'hématome du psoas droit est parfois difficile à évoquer peut simuler une appendicite aiguë; une échographie permet de confirmer le diagnostic. [31]

II.8.2.1.3. Les autres hémorragies intra tissulaire

Les hémorragies intra-pleurales, cérébro-méningées, rétinienes, intra-péritonéales sont rares. [27]

Les hémorragies du système nerveux central: le risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) est 20 à 50 fois plus élevé chez le patient hémophile par rapport à la population normale, l'une de leurs complications est la survenue de crises d'épilepsie. [32-29].

II.8.2.2. Hémorragies extériorisées

Elles sont de localisations variées (digestive, ORL...etc.), souvent de diagnostic aisé mais inquiétantes pour le patient, elles représentent 10 à 20 % des accidents hémorragiques [17-29].

II.8.2.2.1. Hémorragies cutané-muqueuses

- **Hémorragies cutanées**: sont abondantes, difficiles à contrôler et siègent au niveau du front, arcades sourcillaires, cuir chevelu...etc. [27-32]
- **Hémorragies buccales**: sont le plus souvent post traumatiques, plaie du frein de la langue, brossage des dents trop intense...etc.
- **Épistaxis**: à l'occasion d'un rhume ou après une exposition prolongée au soleil [26-27].

II.8.2.2.2. Hémorragies viscérales

- **Les hématuries** : sont en général spontanées, récidivantes et moins fréquentes. [32]
- **Les hémorragies digestives**: se traduisent, par des hématomèses ou *melænas* et sont souvent révélatrices de lésions sous-jacentes du tube digestif (ulcère gastrique, polype intestinal...). [26]

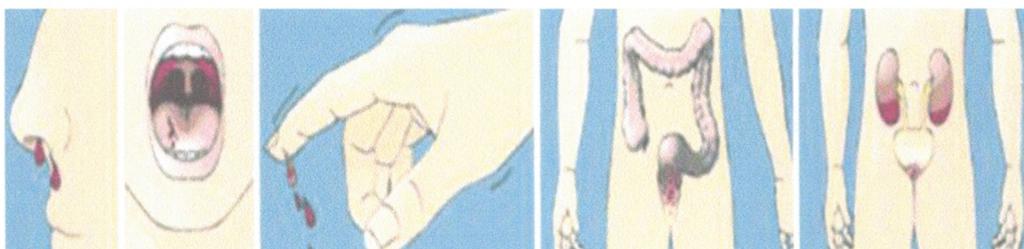


Figure 13 : Les hémorragies cutané-muqueuses et viscérales. [26].

II.8.2.2.3. Hémorragies post opératoire

Lors d'une amygdalectomie, circoncision, extraction dentaire ou de toute intervention pratiquée, chez un hémophile non diagnostiqué d'où l'intérêt de pratiquer un bilan d'hémostase complet avant tout acte chirurgical. [27].

II.9. Diagnostic biologique

Les dosages biologiques permettent de distinguer le type de l'hémophilie, d'établir le taux exact du facteur déficient ainsi que l'existence ou non d'un inhibiteur. [17]

II.9.1. Bilan d'hémostase

II.9.1.1. Tests d'orientation

Pendant longtemps, dans la représentation classique de la coagulation, ont été distinguées deux voies : La voie extrinsèque et La voie intrinsèque: place essentielle en biologie dans le diagnostic des principales anomalies de la coagulation. [11]

A. La numération plaquettaire

Cet examen est réalisé par des appareils automatiques d'une grande reproductibilité. Taux normaux de plaquettes sont de 150 à 400 Giga/L ($150 \text{ à } 400 \times 10^9/\text{L}$). [34-35].

B. Le temps de saignement

Méthode d'Ivy : Consiste à mettre un garrot au bras gonflé à une pression de 40 mm Hg et à faire une incision horizontale à l'avant-bras avec un appareil spécial standardisé jetable (un vaccinostyle), recueillir du sang toutes les 30 sec. Dans le cas normal le saignement s'arrête en 4 à 8 mn (<10 mn). [4]

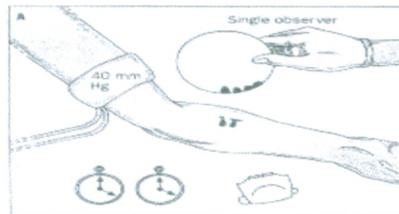


Figure 14 : Méthode d'Ivy. [4]

C. Le temps de Quick

Le TQ mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma déplaquetté, décalcifié en présence de thromboplastine et de calcium.

La valeur moyenne par rapport à un plasma témoin varie entre 12 et 14 sec. [36]

Le TQ est converti en TP à l'aide de la courbe de Thivolle. C'est un pourcentage, qui correspond à 100 % de la normale. Les valeurs inférieures à 70 % sont considérés comme pathologiques. [36-11]

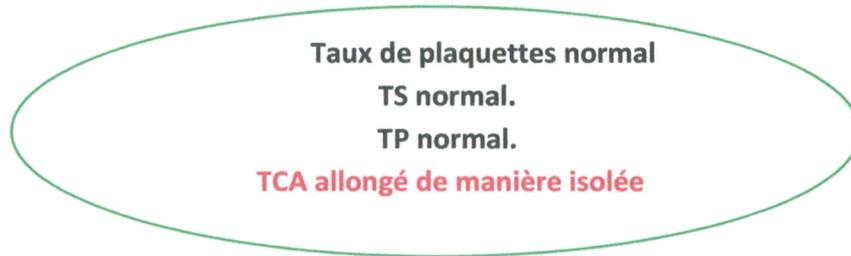
Le TQ explore la voie extrinsèque (FVII) et la voie commune (I, II, V, X). [34]

D. Le temps de céphaline activateur «TCA»

Il mesure le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma déplaquetté, décalcifié en présence de phospholipides (céphaline), d'un activateur de la phase contact (Kaolin, acide ellagique, cérite...) et de calcium. [36-11]

Le résultat est exprimé en secondes par rapport au temps d'un plasma témoin, valeur moyenne varie entre 20 et 40 sec, ou en ratio [temps du malade/temps du témoin], un rapport supérieur à 1,2 chez l'adulte et à 1,3 chez l'enfant, confirme un allongement du TCA. [4-36]

Le TCA explore la voie intrinsèque (KHPM, PK, VIII, IX, XI) et la voie commune (I, II, V, X). [34]



E. Test de correction

- TCA du mélange (volume à volume plasma malade, plasma Témoin).
- Incubation à 37°C pendant 2 h des 3 tubes (M, T et M+T). Elle améliore la sensibilité du test.
- Le résultat du test est exprimé par l'indice de Rosner :

$$IR = \frac{([TCA\ M+T] - [TCA\ T])}{TCA\ M} \times 100$$

- ✓ Avec TCA du malade (M), TCA du témoin (T) et TCA du mélange (M+T)

UN $IR < 12$ est en faveur de l'existence d'un déficit factoriel.

$12 < IR < 15$ douteux.

UN $IR > 15$ est en faveur de la présence d'un anticoagulant circulant. [29]

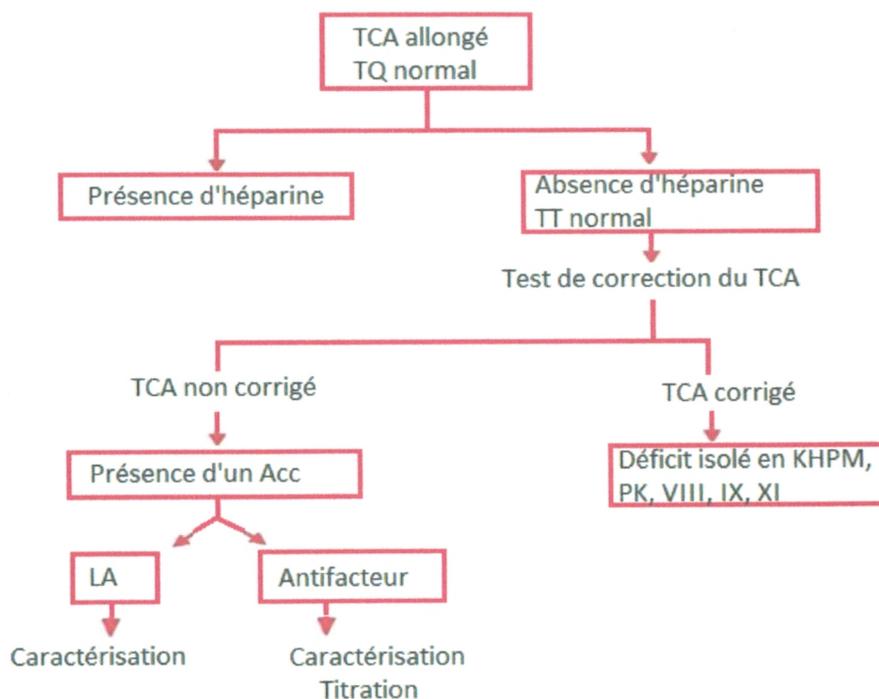


Figure 15: Diagnostic biologique d'un allongement isolé du TCA. [29]

II.9.1.2. Tests spécifiques

II.9.1.2.1. Dosage spécifique des facteurs de coagulation (FVIII, FIX)

Le dosage des facteurs VIII et IX permet de préciser :

- le type de l'hémophilie : A (déficit en FVIII) ou B (déficit en FIX).
- le degré ou la sévérité de l'hémophilie

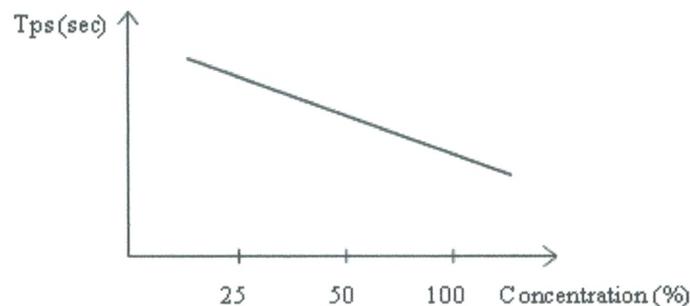
Il existe plusieurs techniques de dosage des facteurs de la coagulation. Certaines d'entre elles permettent d'apprécier l'activité coagulante du FVIII (FVIII:C) ou du FIX (FIX:C). D'autres permettent de mesurer les VIII ou IX antigènes (FVIII: Ag, FIX: Ag). [21]

Mesure de l'activité coagulante par dosage chromatométrique

• **Principe :** TCA effectué sur un mélange dilué de plasma à tester et d'un plasma réactif déficient en facteur que l'on veut doser (VIII ou IX) contenant tous les autres facteurs en concentration normale. [29].

Dans ces conditions l'allongement du TCA observé est directement proportionnel aux concentrations circulantes du facteur concerné. [29].

• Les résultats sont exprimés en pourcentages par rapport à une droite d'étalonnage (Log/Log). Les Valeurs normales : 60-150%. [29].



• **Prudence :** Les droites d'étalonnage sur la majorité des automates ne sont pas linéaires de 0 à 100%. Deux types de gammes doivent donc être effectués, gamme « large » 25-100% et gamme fine (0- 25%) ; sur les gammes fines un blanc réactif doit être systématiquement passé car les plasmas déficients réactifs peuvent contenir des traces du facteur. [29].

Mesure de l'activité antiqénique

Le FVIII et le FIX antigène (FVIII:Ag, FIX:Ag) peuvent être dosés par radio immunologie ou par une technique ELISA (ELISA FVIII ou ELISA FIX). [26]

➤ **Hémophilie A :** Les patients chez lesquels le dosage antiqénique retrouve, même à l'état de traces, la présence du FVIII sont dits aussi « **CRM+** » (Cross Reacting Material). Le risque de développer un inhibiteur est probablement plus faible chez ces patients que chez les sujets **CRM-**. [24] Habituellement le taux de FVIII : Ag est proche de taux de FVIII: C.

➤ **Hémophilie B** : Sur le plan biologique on distingue d'après le rapport FIX: C/FIX: Ag les hémophiles :

B- : avec un rapport proche de 1, qui ont donc une diminution proportionnelle du FIX: C et FIX: Ag. **B+** : avec un rapport inférieur à 0,5, qui ont donc une diminution plus marquée du FIX: C que du FIX: Ag; environ 5 % des hémophiles B sévère ont un taux de FIX: Ag normal. [26-27].

II.9.1.2.2. Test global : test de génération de thrombine

Les temps de coagulation sont utilisés en routine pour évaluer la coagulation de manière globale, mais, ces tests ne mesurent pas la génération de thrombine, car au moment où la caillot est formé, seulement 3% de la prothrombine est activée.

Mesure de la génération de thrombine dans le plasma pauvre en plaquettes (PPP) et le plasma riche en plaquettes (PRP), c'est une méthode automatisée utilisant un substrat chromogène (usage d'un Fluorocan de Thermo®), cependant, une standardisation des conditions pré-analytiques et de la méthode est nécessaire avant son introduction en routine. Ce test mime les mécanismes de coagulation physiologiques. [37]

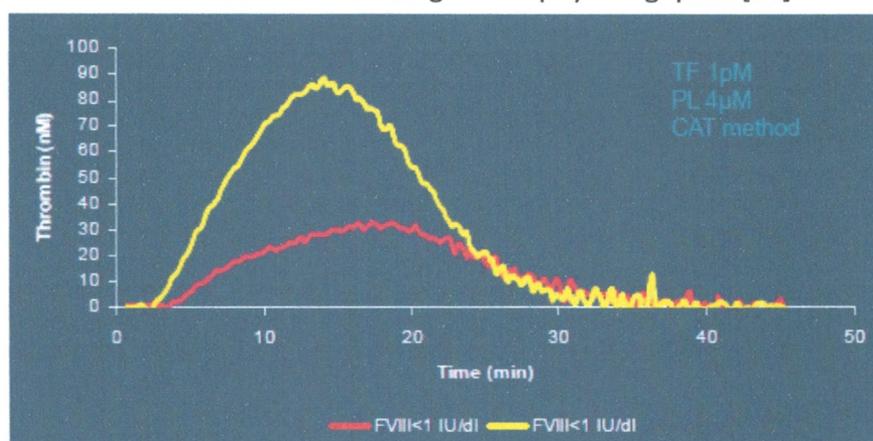


Figure 16 : Courbes de la génération de thrombine chez 02 hémophiles sévères ont des manifestations cliniques différentes. [37]

II.9.2. Dépistage des conductrices

Il permet d'évaluer le risque encouru de mettre au monde un enfant hémophile, la reconnaissance de leur statut est importante, pour cela le dosage systématique de FVIII ou de FIX est nécessaire. [26].

Taux de facteur VIII ou IX chez les conductrices :

- Le plus souvent **modérément abaissé (30-50%)** ou **normal** sans que cela écarte la possibilité que la femme soit effectivement conductrice. [18]
- Dans 1/3 des cas **taux bas** pouvant entraîner un syndrome hémorragique (phénomène amplifié par lyonisation de l'X) [29].

II.9.2.1. Diagnostic phénotypique

Hémophilie A :

Il repose sur le dosage du FVIII:C couplé au dosage VWF:Ag. Un rapport **FVIII:C/VWF:Ag < 0,7** retrouvé à plusieurs reprises en dehors de toute grossesse est évocateur du statut de conductrice, néanmoins, certaines conductrices présentent un rapport normal rendant impossible le diagnostic phénotypique. Une analyse génétique doit alors être envisagée. [26].

Hémophilie B :

Les conductrices ont, en théorie, un taux de FIX : C de 50 % de la normale mais de grandes variations sont également possibles. En outre le taux de FIX : Ag est normal dans 50 % environ des hémophilies B rendant difficile voire ininterprétable l'analyse du rapport FIX: C/FIX: Ag. [26].

II.9.2.2. Diagnostic génotypique

L'analyse génotypique permet l'identification de la mutation responsable de l'anomalie, elle se fait selon deux approches :

- **Directe** par la mise en évidence du défaut génétique en cause comme, par exemple, l'inversion de l'intron 22 dans l'hémophilie A, Cette analyse est :

- *difficile pour FVIII (gène = 26 exons 186Kb)

- * méthode de choix pour FIX (gène= 8 exons 33Kb). [26-29].

- **Indirecte** par l'association du défaut causal et de marqueurs polymorphes situés à proximité ou au sein du gène. (à partir des ADN garçons malades (définition de l'haplotype de l'X porteur du gène muté) et des ADN garçons sains (fournit l'haplotype sain). [29].

Seule, une forme sévère peut justifier une étude génotypique.

L'étude de l'ADN du chromosome X est faite à l'aide de sondes géniques, les familles détectées de cette manière sont dites informatives. [26-31].

II.9.3. Diagnostic anténatal

Il est réalisée par ponction de sang fœtal au 2^{ème} trimestre de la grossesse (18^{ème} SA) en évitant la contamination du sang par le liquide amniotique qui peut stimuler et activer FVIII:C. Pour le FIX ce dosage est extrêmement délicat car son taux est bas à cet âge. Il doit être comparé de celui des autres facteurs Vit K dépendants. [38- 39]

Lorsque la mutation causale (de type inversion de l'intron 22 du gène du FVIII) a été identifiée dans la famille, le diagnostic est réalisé par ponction des villosités trophoblastiques avant la 10^{ème} SA (dès les 8-9^{ème} SA) pour une étude de l'ADN. Lorsqu'elle n'a pas été identifiée, la stratégie diffère selon qu'il s'agit d'une hémophilie avec antécédents familiaux ou d'une hémophilie sporadique. [39]

- Si la femme n'est pas informative pour aucun des polymorphismes testés et si le fœtus est de sexe masculin : un prélèvement de sang fœtal à la 18^{ème} SA est recommandé.

- *Si la femme est informative* pour au moins un marqueur, un diagnostic sur ADN trophoblastique peut être tenté à la 11^{ème} SA. [39]

NB : Les couples doivent être informés des possibilités diagnostiques offertes et des risques associés. [39]

Il est également possible de faire un **diagnostic préimplantatoire (DPI)** dans le cadre d'une fécondation in vitro. [39]

II.10. Diagnostic positif

C'est l'association de :

- Manifestations cliniques d'une hémophilie.
- Un TCA allongé de manière isolée corrigé par test du mélange.
- Un taux de FVIII ou de FIX bas [32].

II.11. Diagnostic différentiel

II.11.1. Diagnostic différentiel de l'hémophilie A

A. La maladie de Willebrand de type 1, 2A, 2B, 2M, 3

La transmission de la maladie est autosomale dominante, le syndrome hémorragique n'est pas comparable. Sur la plan biologique, allongement du TS, du VWF: RCo, une diminution du VWF: Ag. [25].

B. Maladie de Willebrand 2N (Normandie)

Cette maladie se caractérise par la présence de variant du VWF ayant une affinité faible pour la liaison au FVIII, le diagnostic différentiel avec l'hémophilie A mineure repose sur l'étude de la liaison FVIII-VWF qui est normale dans l'hémophilie A et diminuée dans le Willebrand type 2N [25-40].

C. Hémophilie acquise

L'hémophilie acquise est une maladie hémorragique rare liée à la présence, chez des sujets *non hémophiles*, d'anticorps dirigés contre le FVIII (auto-anticorps anti FVIII), cette pathologie affecte majoritairement des adultes (aucune cause sous-jacente n'est identifiée dans la moitié des cas.), ou plus rarement des jeunes femmes dans le postpartum ou à distance d'un accouchement. Elle peut être associée à une pathologie auto-immune, un cancer, une hémopathie maligne ou liée à certains médicaments (antibiothérapie). [26-41]

Pour le diagnostic, Le TCA est constamment allongé et non corrigé par l'apport de plasma témoin normal avec un **IR > 15**. [23].

II.11.2. Diagnostic différentiel de l'hémophilie B

Dès lors que les autres facteurs Vit K dépendants sont normaux, en règle générale, il n'y a pas de diagnostic différentiel en dehors des très rares inhibiteurs acquis du FIX associés à une maladie auto-immune, une maladie de Gaucher ou à une infection. [42].

Pour le diagnostic, Le TCA est constamment allongé et non corrigé par l'apport de plasma témoin normal avec un **IR > 15** [23].

II.12. Complications

II.12.1. Complications de la maladie

II.12.1.1. Evaluation de l'atteinte articulaire

Un bilan musculo-squelettique complet doit être réalisé chez tout patient hémophile (tous les six mois chez l'enfant et au minimum tous les ans chez l'adulte) en vue d'évaluer l'état de la fonction articulaire et musculaire et de permettre son suivi en consultation. L'articulation elle-même est le siège d'une destruction progressive clinique et radiologique. [28].

II.12.1.1.1. Les scores cliniques

Plusieurs scores cliniques ont été proposés. Nous citerons :

- ✓ Le **score de Gilbert**; est un score orthopédique qui permet de quantifier le déficit sur base de différents aspects fonctionnels et structurels de l'articulation: douleur, fréquence de saignement, déformation dans le plan frontal, présence d'un flossum, limitation de l'amplitude articulaire, instabilité, amyotrophie, présence de craquements et gonflement de l'articulation. Malgré un manque de qualités psychométriques (reproductibilité, sensibilité), ce score est toujours utilisé en pratique quotidienne. [28].

Un score nul correspond à une articulation normale, un score à 17 traduit des lésions chroniques maximales. [43]

- ✓ Le **score PEDNET**, a été récemment développé et validé, le **PEDNET** (score de l'European Network for haemophilia management (d'après Hill et Ljung)), Il est recommandé pour le suivi des enfants hémophiles sévères sous prophylaxie.

Un score nul indique une articulation normale, un score à 21 correspond à une articulation détériorée. [43].

II.12.1.1.2. L'imagerie

❖ Radiographie standard

Elle reste l'examen de base accessible à tous et peut fournir des renseignements utiles sur l'état du squelette et sur les parties molles. Des systèmes de classification des arthropathies hémophiliques ont été proposés. Deux d'entre eux sont retenus principalement:[28]

✓ La classification d'Arnold et Hilgartner: correspond à cinq stades de gravité croissante, s'adresse essentiellement à l'articulation du genou. [43]

Stade I : correspond à une synovite aiguë et un épaissement visible des parties molles péri-articulaire, sans lésion osseuse.

Stade II : correspond à une synovite subaigüe, et une ostéopénie épiphysaire et déjà un remaniement osseux sous la forme d'une hypertrophie épiphysaire.

Stade III : Un passage à l'arthropathie chronique, le synovial est plus opaque et l'interligne articulaire n'est pas pincé.

Stade IV : L'interligne articulaire se pince mais il n'a pas disparu. Les kystes sous chondraux se multiplient et viennent s'ouvrir dans la cavité articulaire.

Stade V : Une disparition de l'interligne articulaire, souvent on assiste à une désaxation et à une dislocalisation articulaire.

✓ Le score de Pettersson: c'est un score radiologique qui permet d'évaluer le stade de l'arthropathie hémophilique chez un patient sous ou sans traitement prophylactique. Ainsi un score nul correspond à une articulation indemne; un score à 13 est le reflet d'une détérioration articulaire maximale. [43]

Une limite de ces systèmes c'est qu'ils ne sont pas adaptés pour détecter les premiers signes de l'arthropathie hémophilique chez les enfants. [28]

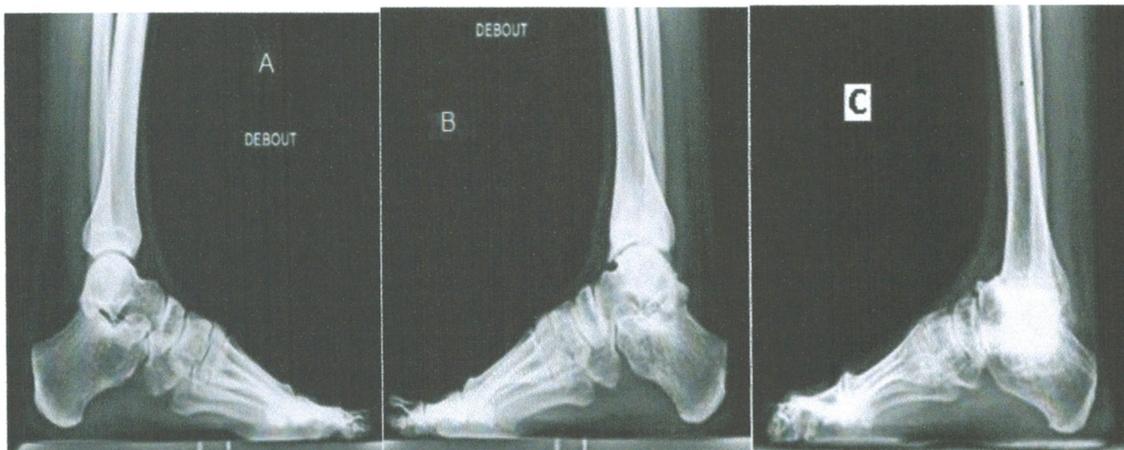


Figure 17 : Score radiologique de Pettersson chez un sujet hémophile A sévère de 27 ans présentant une cheville normale (A), une arthropathie modérée (B) et une arthrose au stade ultime (C).[28]

-Arthrose au stade ultime: nécrose avasculaire du dôme du talus, ostéophytes multiples, disparition complète de l'interligne articulaire et fusion naturelle de l'articulation.

❖ L'échographie

Accessible, non-invasive et peu coûteuse, elle peut être proposée pour distinguer l'épanchement articulaire, la synovite hypertrophique et les hématomes des tissus mous, son intérêt est de détecter à un stade précoce et infra-clinique d'éventuelles lésions articulaires. [28]

❖ Tomodensitométrie

Elle est intéressante pour l'analyse des structures osseuses mais sans intérêt pour l'évaluation de l'atteinte synoviale et cartilagineuse, elle permet de suivre l'évolution sous traitement (diminution de l'hypertrophie synoviale, régression de l'hyperthermie,...) [43]

❖ L'IRM

L'IRM est considérée comme le *gold standard* pour identifier les premiers signes d'arthropathie. Son accessibilité limitée, son coût et la nécessité de la réaliser sous sédation chez les jeunes enfants constituent cependant des inconvénients majeurs. Malgré son excellente sensibilité, l'IRM ne permet donc que difficilement le monitoring fréquent des épisodes hémorragiques aigus.

L'*International Prophylaxis Study Group* (IPSG) a récemment développé un score IRM. [28]

La radiographie standard et l'échographie demeurent les examens de base pour l'exploration de l'arthropathie hémophilique. [43]

II.12.1.2. L'arthropathie hémophilique

L'arthropathie hémophilique est secondaire à la récurrence des hémarthroses qui vont entraîner une synovite chronique, elle correspond à une déformation osteo-articulaire et peut être responsable d'un handicap important. [17-28].

Le mécanisme pathologique du développement de l'arthropathie hémophilique :

Le mécanisme est complexe et n'est pas entièrement compris. Il est considéré comme multifactoriel et caractérisé par une dégradation cartilagineuse, les épisodes répétés d'hémarthrose conduisent à une synovite et hypertrophique avec dépôt d'hémosidérine dans des macrophages synoviaux ; cette membrane est plus sensible aux microtraumatismes ce qui mène à un cercle vicieux d'hémorragies, la présence de sang à l'intérieur de l'articulation a un effet direct sur le cartilage en induisant une apoptose des chondrocytes et donc en altérant la matrice cartilagineuse. Des enzymes et des cytokines impliqués dans la dégradation de l'hémosidérine, libérés dans l'articulation, contribuent à l'inflammation synoviale et sont impliqués dans la destruction du cartilage à côté d'autres facteurs comme l'élévation de la pression intra-capsulaire.

La fibrose se développant sous la membrane synoviale est précoce, se traduit plus tard par une fibrose intra-articulaire et capsulaire, avec enraidissement voire ankylose de l'articulation. Les saignements articulaires engendrent donc une arthropathie hémophilique présentant les caractères d'une atteinte articulaire inflammatoire et dégénérative. [28]

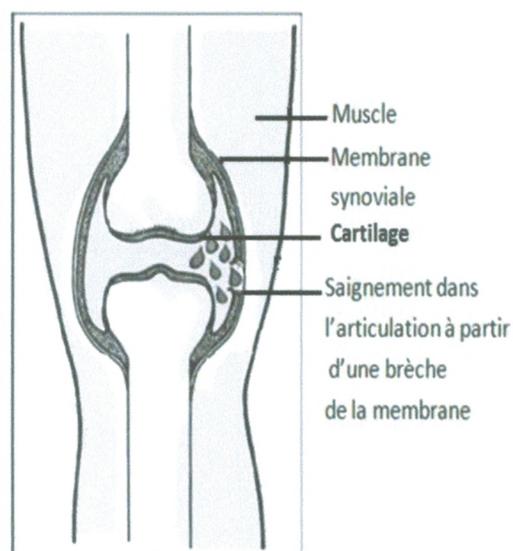
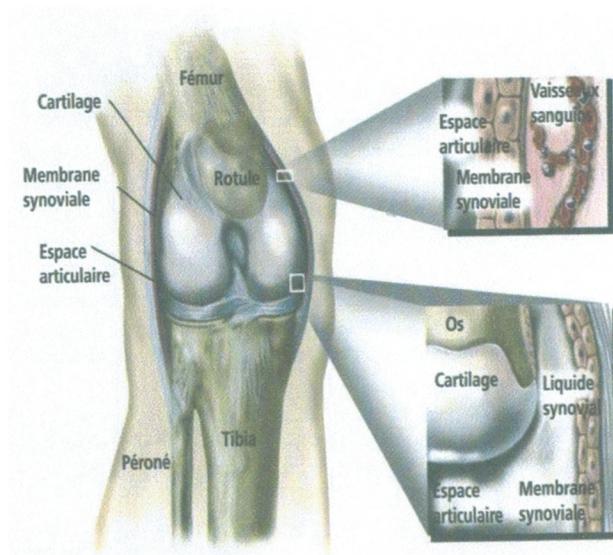


Figure 18 : Anatomie de l'articulation [43].

Figure 19 : Saignement intra articulaire [26].

II.12.1.3. Pseudotumeur hémophilique

Un hématome mal résorbé ou insuffisamment traité peut également évoluer vers une pseudotumeur hémophilique, l'hématome s'entoure d'une coque fibreuse dont la masse croît en érodant les structures osseuses sous-jacentes. Cliniquement il s'agit d'une tumeur non douloureuse, fermée, adhérente aux plans sous-jacents et dont la croissance est lente. Les sites habituellement concernés sont: fémur (35 %), pelvis (29 %), tibia (13 %). [17-26-42]



Figure 20 : Pseudotumeur hémophilique. [28]

II.12.2. Complications du traitement

II.12.2.1. Complications Infectieuses

Le deuxième risque induit par le traitement substitutif (notamment plasmatique) chez un hémophile est infectieux (surtout VIH, hépatites C et B), bien qu'il soit devenu aujourd'hui très faible, mais non nul. Avec l'avènement des FAH recombinants; le risque de transmission de virus humain est quasi nul cela est due à l'introduction des étapes de purification et d'inactivation ou d'élimination virale dans le processus de fabrication et de l'importance du contrôle d'assurance qualité. [25-26-44].

II.12.2.2. Complications Immunologiques

Les complications immunologiques sont dues à l'immunisation des patients lors d'un traitement par des concentrés de FAH, les anticorps qui apparaissent neutralisent le FAH et le rendent inefficace en quelques minutes, dans un tiers des cas, ces anticorps sont transitoires et disparaissent en quelques jours à quelques semaines, d'autres persistent à un taux plus ou moins élevé. En plus de l'apparition des anticorps circulants on note parfois des réactions allergiques : La présence d'anticorps murins (utilisés pour la purification) et de traces d'ADN et de protéines d'hamster dans le produit fini peuvent théoriquement constituer un risque allergique qui doit être pris en compte. [17-26-28]

Le plus souvent les inhibiteurs apparaissent au début de l'exposition à un traitement par facteur VIII ou IX pendant les **50 premiers JCPA** (pic à 30 JCPA) et ils sont suspectés en cas d'inefficacité du traitement et systématiquement recherchés lors du suivi du patient. [17-40]

L'apparition d'inhibiteurs peut survenir chez environ 6 à 25 % des hémophiles A et 3 à 5 % des hémophiles B et chez 20 à 25% des hémophiles sévères [56], 4 fois moins fréquents chez l'hémophile modéré et avec une fréquence encore mal évaluée chez les hémophiles mineurs. [26]

Le risque de décès est 5 fois plus important chez un hémophile avec inhibiteurs que sans inhibiteurs. [26].

Recherche et titrage d'un anticoagulant circulant (ACC)

Principe : Un plasma témoin est mélangé à volume égal au plasma à doser pure ou dilué. Le mélange est incubé à 37 °C pour laisser agir l'inhibiteur.

On réalise le dosage du facteur résiduel qui sera plus ou moins abaissé suivant la puissance de l'inhibiteur apporté par l'échantillon à tester.

En parallèle, on évalue un système de référence : plasma témoin mélangé à volume égal à du tampon.

Le titrage de l'inhibiteur recherchera la dilution du plasma malade inhibant 50% du FAH d'un plasma témoin (Une unité Bethesda).

Une unité Bethesda représente la quantité d'anticorps nécessaire pour neutraliser 50% de l'activité du FAH d'un plasma normal. [36-26].

II.13. Prise en charge de l'hémophilie

Depuis 2006, la prise en charge de l'hémophilie a été intégrée au plan national des maladies rares. [17]

L'hémophilie nécessite une prise en charge pluridisciplinaire qui doit comporter au minimum un *médecin* spécialiste de l'hémophilie (hématologiste), un(e) *infirmier(e)*, *kinésithérapeute*, *psychologue*, *pédiatre*, *chirurgien orthopédiste*, *radiologue*, *médecin de rééducation*, *stomatologiste*, *orthoprothésiste*...et une coordination entre différentes structures de soins. [17-22]

La coordination est obligatoire pour le suivi de l'ensemble des problèmes à résoudre :

- L'annonce du diagnostic, (l'explication du diagnostic, la planification du suivi et du traitement).
- L'éducation sanitaire du patient et de sa famille,
- Accompagner les épisodes de la vie courante : gestes chirurgicaux, soins dentaires, vaccinations, projet de grossesse...
- La prise en charge du traitement substitutif (Surveiller l'efficacité, la tolérance...).
- La gestion des urgences.
- La surveillance des complications immunologiques et infectieuses.
- La rééducation.

- Le conseil génétique: il est indispensable dès le diagnostic établi pour informer l'hémophile et sa famille, les préparer à la prise en charge ultérieure sur le plan génétique, en particulier pour aborder la transmission de la maladie.
- Les difficultés psychologiques, [17-22-38]

II.13.1. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ETP) est initiée dès la première visite et renforcée à chaque consultation, elle a été orientée sur deux grands axes: «l'éducation individuelle» associée à des stages de « formation continue et initiation ».

Selon l'OMS (1998) « L'ETP a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Cela a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ». [45]

Elle comporte l'apprentissage et l'évaluation des connaissances du patient et (si nécessaire) de sa famille : compréhension de la maladie, information sur l'évolution des thérapeutiques, maîtrise du traitement à domicile et/ou de l'auto-traitement le cas échéant, information sur l'utilisation et les risques des médicaments antihémophiliques et autres fractions coagulantes. [22]

II.13.2. La carte de l'hémophile

Elle est délivrée aux malades par les médecins spécialistes de l'hémophilie assurant leur prise en charge, elle permet de mieux coordonner les soins en situation d'urgence ou lors d'une consultation non programmée en dehors du CTH ou lors de la prise en charge du patient par une équipe médicale ne le connaissant pas. Elle comprend une photo (régulièrement actualisée), l'état civil avec l'adresse, téléphone, le groupage, le type et la sévérité du déficit, les coordonnées du médecin traitant, le lieu de soin habituel, l'existence d'Acc ainsi que les gestes interdits. [22-32]

A chaque consultation urgente ou non, le malade est invité à présenter sa carte aux différents professionnels de santé (médecin, infirmière, kinésithérapeute...), la carte doit être tenue à jour par le malade comme la carte d'identité. [23-32].

II.13.3. Livret de l'hémophile

Il comporte l'état civil, le type et le degré du déficit, l'état sérologique, le groupage, le statut vaccinal, tous événements hémorragiques survenus, il permet de mémoriser régulièrement l'historique du traitement (date, heure et motif de chaque injection ; étiquette du médicament utilisé) et de réunir les informations fondamentales sur la pathologie. Il donne également aux patients et aux médecins non-spécialistes des conseils sur la conduite à tenir en cas d'urgence, les attitudes à proscrire, le repérage des symptômes,...etc. [22-32]

La carte et le livret de l'hémophile sont délivrés, remplis, mise à jour, datés, signés par le médecin spécialiste assurant la coordination de la prise charge du malade. Lors de la délivrance de la carte et de livret, le médecin expliquera au malade et à son entourage le but de la carte, son contenu et ses modalités d'utilisation respectant, notamment, les principes de secret médical et de confidentialité [34].

II.14. Traitement

II.14.1. Buts

- Arrêter et traiter les manifestations hémorragiques par un traitement substitutif
- Eviter les complications de la maladie par un traitement prophylactique.
- Assurer la prévention de la maladie par un conseil génétique. [20]

II.14.2. Mesures générales

- Interdiction des injections intramusculaires. [27]

- Contre-indication de l'aspirine et autres drogues inhibant l'hémostase primaire.
- Contre-indication des plâtres circulaires. [27]
- Contre indication de la prise de la température rectal.
- Contre-indication de l'anesthésie tronculaire en chirurgie dentaire.
- Encourager les activités sportives sans risque de choc (natation, marche...) afin d'entretenir la force musculaire et la souplesse articulaire et interdire les sports violents pouvant entraîner un risque hémorragique (judo, boxe..). [55]
- Précaution lors d'une ponction veineuse, injection sous cutané (compression locale pendant 5 à 10 minutes plus un pansement semi-compressif). [46]
- La vaccination doit être faite selon le calendrier habituel ainsi que le vaccin d'hépatite B par voie sous-cutanée stricte au niveau de la face externe du bras. [22]
- Obligation d'une substitution avant la réalisation de tout geste invasif (rééducation fonctionnelle, extraction dentaire...). [23].

II.14.3. Moyens thérapeutiques

II.14.3.1. Traitements symptomatiques

- Antalgiques : en fonction de l'intensité de la douleur, Paracétamol à ne pas dépasser 80mg/Kg/j, si la douleur persiste passer au palier supérieur.
- Les AINS sont, en principe, contre-indiqués en raison de leur activité antiagrégant plaquettaire, à l'exception des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 comme le Célebrex®. [38]
- Corticoïdes : à but anti inflammatoire, utilisés pour la résorption des hématomes et des hémarthroses à la posologie de 1mg/kg n'excédant pas 10 jours. [26]
- Anti fibrinolytiques et moyens hémostatiques locaux : efficace au cours des hémorragies muqueuses, contre indiqués dans les hématuries. [22]
- Traitement martial en cas d'anémie ferriprive [21]
- Repos : pose d'une attelle postérieure 24 à 72h, mise en décharge du membre.
- Ice (la glace) : 5 à 10mn, 3 à 4 fois/ j pendant 1 à 2 j, en évitant le contact direct avec la peau.
- Compression par un bandage élastique pour limiter le gonflement.
- Evaluation : positionner la zone touchée plus haut que le cœur ce qui permet de réduire la pression et diminuer la tuméfaction. [43]

II.14.3.2. Traitements substitutifs

a. Plasma frais congelé (PFC):

- Renferme les deux facteurs, à raison de 0,7 UI de FVIII/ml de PFC, et une très faible quantité de FIX.

- La dose est de 15-20 ml/Kg, à répéter en fonction de la demi-vie du FAH (plus de six fois par jour), n'est pas viro inactivé ce qui en limite son indication. [47]

b. Complexe prothrombique activé d'origine plasmatique (aCCP)

Le PPSB (*Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart et facteur antihémophilique B*), a été utilisé à partir de la fin des années 50, une ampoule contient 10 à 40 UI/ml de facteurs du complexe prothrombique; la posologie employée est de l'ordre de 70 UI/kg toutes les 6 à 12h sans dépasser 200 UI/kg/24h en raison du fort pouvoir thrombogène, il contient des quantités faible du FIX qui peuvent relancer l'inhibiteur chez certains patients (réponse anamnestic).[26-44]

c. Concentré de facteurs anti hémophiliques

➤ **Facteurs anti hémophiliques plasmatiques**

Apparaissent au début des années 70.

Quant à leur mode de fabrication, la technique de «poolage» va augmenter les risques de contamination virale puisque la présence d'un don infectieux peut contaminer l'ensemble du pool mais cette contamination sera limitée par l'application des techniques de purification (chromatographies échangeuse d'ions, chromatographie d'exclusion ou de filtration sur gel; immunoaffinité; ultrafiltration, nanofiltration....). [21-47]

➤ **Facteurs anti hémophiliques recombinants**

Mis sur le marché dans les années 90, sont obtenus par génie génétique en introduisant les gènes du FVIII ou du FIX (vecteur d'ADN ou plasmide) dans des cellules d'origine animale, le produit retenu est ensuite purifié. [26]

Avantages des concentrés : Forte activité pour un faible volume.

Conservation à + 4 °C.

Injection en quelques minutes.

Possibilité de traitement des patients habitant loin des hôpitaux.

Inconvénient des concentrés: coût. [26]

Concentré de FVIII: Les présentations disponibles actuellement, flacon de 600 UI pour le FVIII plasmatique et flacons de 250, 500 et 1000 UI pour le FVIII recombinant.

Une unité de FVIII/kg de poids remonte le FVIII de 2 %

La demi-vie est de 8 à 16 heures. [26]

Concentré de FIX: Les présentations disponibles actuellement, flacon de 600 UI pour le FIX plasmatique et recombinant.

Une unité de FIX/kg de poids remonte le FIX de 0,8 à 1 %

La demi-vie est de 16 à 24 heures. [26]

d. Le Facteur VII activé d'origine recombinante (rFVIIa)

Le FVIIa (NOVOSEVEN®) est commercialisé depuis 1996,

Il induit la formation de complexes FVIIa-FT qui activent directement le FX au niveau de la surface plaquettaire, conduisant à la synthèse d'une grande quantité de thrombine.

La posologie préconisée est de 90 µg/kg toutes les 2 à 3h; ou dose unique de 270 µg/kg, (aussi efficace que des doses plus faibles répétées).

Le rythme d'administration et la durée du traitement varient en fonction du type du saignement [26-44].

Produit préhémostatique dénué de tout antigène FVIII ou FIX et n'induisant aucune réponse immunologique et/ou anamnestique. [48].

Avantages : Meilleure sécurité virale, facilité d'utilisation, pas de relance de l'inhibiteur, bonne tolérance. [48].

Inconvénients : Durée d'efficacité courte, injections répétées et coût élevé si utilisation prolongée. [48].

NB : Les facteurs anti hémophiliques appartiennent à la liste I des médicaments. [26]

e. Desmopressine

Le DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) est synthétisé d'une hormone, naturelle, il permet la libération du FVIII endogène par la cellule endothéliale, ce qui augmente le taux de facteur circulant de 2 à 6 fois chez les sujets répondeurs.

La Desmopressine est disponible sous deux formes, Minirin® (en IV : 0.3µg dilué dans 30 ml de sérum salé) et Octim® (spray nasal : 0.01 mg/ pulvérisation). [29-32]

Avantages : Moins coûteux que le concentré, non dérivé de plasma. [26].

Inconvénients : Surveillance clinico biologique, restriction hydrique. [26].

II.14.3.3. Autres moyens**a. Rééducation**

Les objectifs de la rééducation chez le patient hémophilique sont vastes :

- Soulager la douleur et les troubles sensitifs,
- Aider à la réabsorption hémorragique et combattre le processus inflammatoire,
- Obtenir une condition physique adaptée, améliorer la qualité de vie des patients,
- Prévenir et traiter les lésions et les séquelles qui peuvent apparaître.

Les techniques utilisées sont diverses et englobent à la fois l'exercice physique et sportif pour les patients sans lésions et les techniques de kinésithérapie, de thermothérapie, d'électrothérapie, de magnétothérapie, de thérapie au laser, d'hydrothérapie et d'ultrasons. Chacune de ces techniques poursuit un objectif propre, depuis l'élimination de l'hématome jusqu'à l'amélioration de la mobilité.

Il faut noter que chaque articulation possède ses particularités au moment d'effectuer un traitement.

La rééducation doit se faire régulièrement après un accident hémorragique ou une intervention chirurgicale, avec pour but la prévention de l'arthropathie et l'entretien de la fonction musculoarticulaire et même dans un but curatif pour récupérer la fonction musculoarticulaire. [22-43-49].

b. Synoviorthèse

Il s'agit de détruire la membrane synoviale à l'aide d'une injection de produits chimiques (acide osmique...) ou isotopiques (Or 198, P32, Li...) faite dans l'articulation, ce qui empêche l'inflammation et facilite la formation d'un tissu fibreux qui inhibe la formation de vaisseaux et réduit le risque de saignement dans l'articulation, elle ne prévient pas la dégradation de l'articulation déjà détériorée. [50]

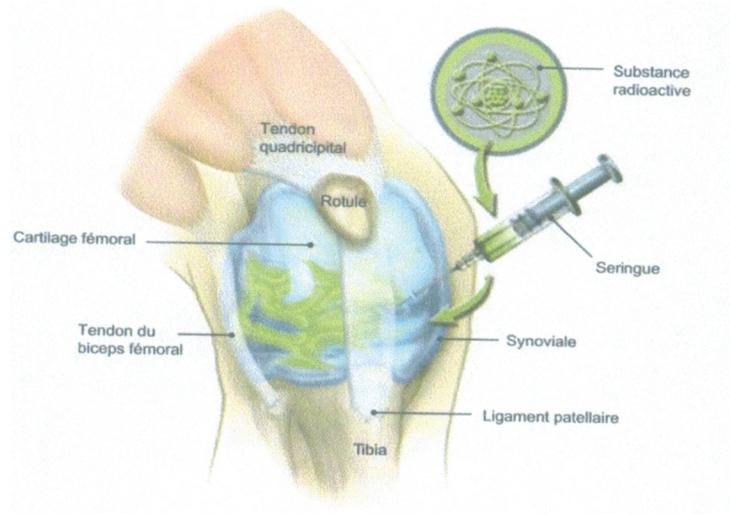


Figure 21 : schéma d'une synovectomie. [43]

c. Chirurgie orthopédique

Synovectomie : consiste en l'exérèse chirurgicale la plus complète possible de la synoviale pathologique. L'inconvénient majeur à cette technique est l'enraidissement articulaire source de complications cutanées ce qui mène à l'utilisation de la synovectomie arthroscopique (la synovectomie à l'aide de fibroscopie). [50-51].

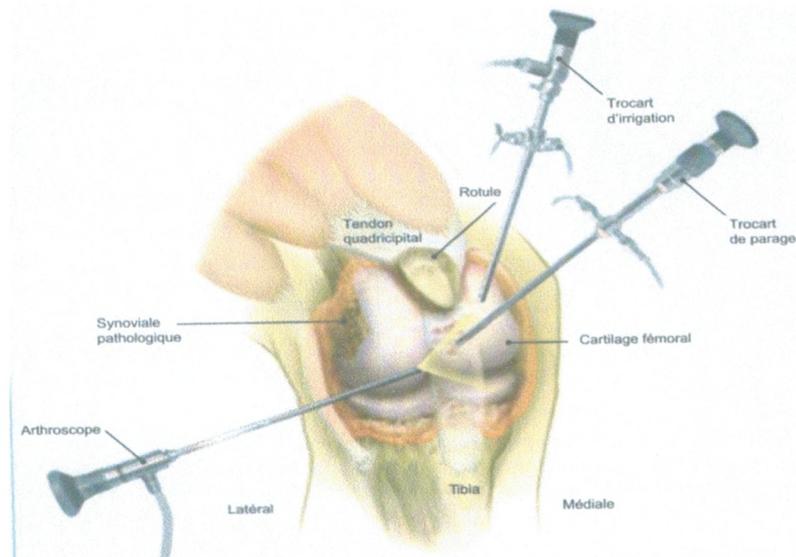


Figure 22 : Synovectomie sous arthroscopie. [43]

Ostéotomie: vise à rétablir un axe osseux afin de réduire les douleurs et la fréquence des hémarthroses. On indique chez l'enfant en croissance, une épiphysiodèse sélective. En fin de croissance, on procède soit à une ostéotomie de soustraction ou à une ostéotomie d'addition. [43-50]

Arthroplastie: Il s'agit de la réfection chirurgicale d'une articulation, elle est indiquée lorsqu'il existe une détérioration articulaire avancée. La mise en place d'une prothèse totale du genou, consiste à enlever tout le cartilage articulaire et à recouvrir l'os par les éléments de la prothèse. Les résultats sont satisfaisants sur le plan de la stabilité et de l'indolence mais décevants en ce qui concerne la mobilité. [50-52]



Figure 23 : Prothèse totale de l'épaule de type anatomique (A), Prothèse totale de la cheville (B). [43]

Arthrodèse: consiste en un blocage chirurgical de l'articulation atteinte aboutissant à une fusion osseuse. De nos jours l'arthrodèse est une indication des arthropathies évoluées de stades IV ou V, de la tibio-astragaliennne et de la sous-astragaliennne.[43-50]

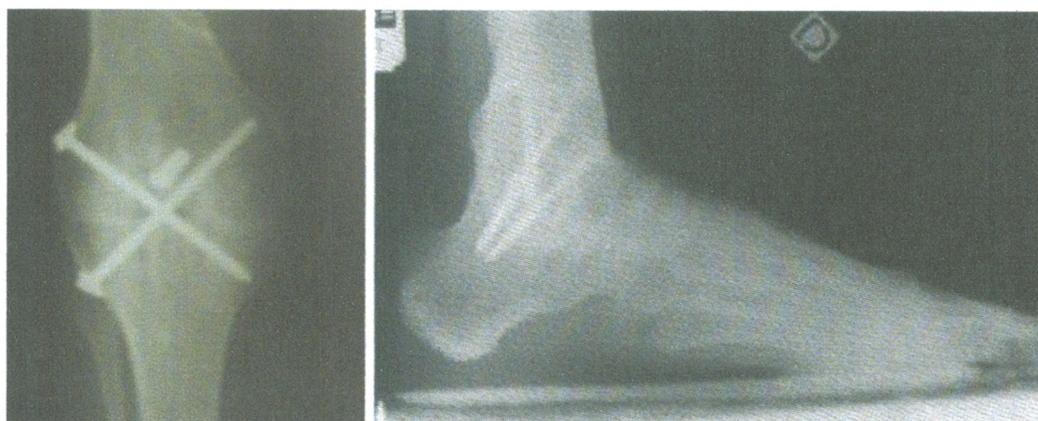


Figure 24 : Arthrodesè du genou (a), de l'arrière pied (b). [43]

Tableau 4 : Indication thérapeutique selon le score radiologique de Pettersson. [53]

Score radiologique de Pettersson	Indication thérapeutique
1-3	synoviorthèse
4-7	Synovectomie
8-10	Ostéotomie de réaxation ou arthrodesè
11-13	prothèse

II.14.4. Indications

Actuellement on utilise les concentrés FAH: plasmatiques et/ou recombinants. Les doses de FAH et leur renouvellement sont fonction de type d'hémorragie et donc du taux de FAH nécessaire au maintien de l'hémostase (30 % peut aller jusqu'à 80% au cours des chirurgies lourdes). [25-33]

Dans l'hémophilie A mineure, la Desmopressine constitue une alternative au traitement substitutif. [22]

II.14.4.1. Traitement des hémorragies superficielles

*Ecchymoses : ne nécessitent aucun traitement. [54]

*plaie cutanée ouverte : désinfection (Bétadine, eau oxygénée), compression manuelle, la substitution est inutile sauf si plaie profonde à suturer, dans ce cas injecter 20 UI/Kg une 1/2h à 1h avant le geste puis traiter localement avec un pansement compressif sans substitution jusqu'à l'ablation des fils. [54-56]

*hématomes sous cutané: compression, refroidissement et substitution le plus souvent unique à la dose 20 à 30 UI /Kg. [54]

II.14.4.2. Traitement des hémorragies muqueuses

*Buccales : insensibles à la substitution seule et nécessitent un traitement local ; nettoyage, compression, un anti fibrinolytique per os. [55]

*Epistaxis : nécessite seulement un traitement local (nettoyage, compression), si échec de la compression, un méchage résorbable. [55]

II.14.4.3. Traitement des hémorragies viscérales

*hématuries: imposent un repos strict et une hyperhydratation (1,5 L/m²/j); le traitement substitutif et les antifibrinolytiques sont contre-indiqués du fait du risque de colique néphrétique. [32].

*Hémorragies digestives : nécessitent une hospitalisation pour le traitement et l'exploration à visée étiologique. [54].

-Dose et rythme : 30 à 40UI/Kg 2-3 fois/jours pour le FVIII
1-2 fois/jours pour le FIX

* Hémorragies du système nerveux central :

Si traumatisme crânien même minime, une substitution systématique massive 40UI/Kg (indispensable avant toute exploration scannographique) répéter avec surveillance clinique et radiologique est recommandée. [54].

Si une ponction lombaire est indiquée, elle devra se faire sous couverture substitutive 20 UI/Kg 1h avant le geste. [55]

II.14.4.4. Traitement des hématomes et des hémarthroses

Tableau 5 : Conduite à tenir devant une hémarthrose ou un hématome chez un hémophile non compliqué par la présence d'un inhibiteur. [56]

	FVIII	FIX
Hémarthroses ou hématomes d'importance minime ou modéré	20-30 UI / Kg / 8h selon évolution	20-40 UI / Kg / 12h selon évolution
Hémarthroses sévères ou hématomes volumineux	30-50 UI/kg/8h puis toutes les 12h pendant 4 à 5 jours	40-60 UI/kg / 12h puis toutes les 16 h pendant 4 à 5 jours

Hémarthrose

- Les antalgiques. [54]
- RICE. [43]
- Ponction évacuatrice si hémarthrose aigu, douloureuse avec épanchement volumineux non rapidement améliorée par le traitement substitutif. [56]
- l'immobilisation précoce mais de courte durée, le lever au 2^{ème} jour.
- Une kinésithérapie précoce. [46]
- S'il n'y a pas amélioration, le traitement orthopédique est à discuter. [32].

Hématomes

- Une corticothérapie brève
- Une immobilisation stricte de 48h, certains cas nécessitent l'immobilisation de la ou les articulation(s) adjacente(s), par exemple :
 - Si hématome de la cuisse ou du mollet : attelle rigide du genou.
 - Si hématome du mollet avec équin du pied : orthèse d'immobilisation de cheville.
- Les hématomes trop volumineux pourront nécessiter une intervention chirurgicale pour l'évacuer. [18-50].

II.14.4.5. Traitement pour la prévention des hémorragies lors de la chirurgie**A. Interventions chirurgicales mineures (arthroscopie, circoncision...)**

On s'efforce d'atteindre au moment du geste des taux de FAH de 40 à 60 % et les maintient supérieur à 20-30 % durant 2 à 4 j selon la nature de l'intervention. [54]

Dose et rythme : 20-30UI/Kg 2-3 fois/jour → FVIII pendant 2-4jours
1-2 fois/jour → FIX pendant 2-4jours

B. Interventions chirurgicales majeurs (viscérale, orthopédique...)

Les taux de FAH doivent être de 80-100 % au moment de l'intervention et maintenus au-delà de 50 % les 3 premiers jours, puis au-delà de 20-30 % les jours suivants jusqu'à l'ablation des fils. [55]

II.14.4.6. Traitements des complications chroniques**A. Liées aux épisodes hémorragiques articulaires et musculaires,**

- synovite chronique : traitement initialement médical : AINS COX 2 sélectif par voie générale puis traitement intra-articulaire, synoviorthèse ou synovectomie. [22]
- arthropathie chronique : contrôle du poids, traitement médical (antalgiques,...), rééducation, synoviorthèse ou synovectomie au stade de début *ou* Ostéotomie de *réaxation*, Arthrodèse, Arthroplastie au stade d'arthropathie évolué. [22-57]
- pseudo-tumeur hémophilique : à côté du traitement préventif et de l'embolisation, le traitement d'une pseudo-tumeur évoluée ne peut être que chirurgical. [22]

L'utilisation d'orthèses, ou d'un autre matériel orthopédique, (cannes anglaises, de fauteuil) roulant est parfois nécessaire. [22]

B. Liées aux injections de produits substitutifs

- traitement des hépatites B, C et VIH en concertation avec les spécialistes: infectiologues, hépatologues. [22]
- Les traitements actuels des hépatites B et C reposent sur l'association l'*interféron* pégylé - la *ribavirine*. [22]

II.14.4.7. Traitement des hémophiles avec inhibiteurs

Deux situations sont à envisager: [26]

a-Titre d'inhibiteurs faible (< 5UB : hémophile faible répondeur)

Augmentation du taux de FAH, injecter une dose saturant l'anticorps additionnée à la dose hémostatique théorique. [40]

La dose neutralisante peut être calculée comme suit :

$$P \times 45 \times n \times 0.5 \text{ unités de FVIII}$$

Avec : **45 ml/Kg** = Volume plasmatique.

n= Titre de l'inhibiteur.

P = Poids de sujet en Kg.

La dose hémostatique sera fonction de la gravité de l'accident hémorragique à traiter. [40]

b-Titre d'inhibiteurs >5UB (hémophile fort répondeur):

Il est de bonne règle d'éviter de restimuler la réponse immune par l'administration de FAH. Il faut utiliser les *Agents « by-passant »*, ce sont des médicaments court-circuitant la voie endogène de la coagulation appelée : FEIBA® et NOVOSEVEN® (rFVIIa) [41]

- En cas de complications hémorragiques, le Novoseven® est recommandé en première intention, le FEIBA® étant associé à un risque de relance de l'inhibiteur chez l'hémophile B, est à réserver aux cas d'échec du Novoseven®.[44]

- Il est possible, en cas d'inefficacité clinique avérée avec l'un de ces traitements de recourir à l'autre en respectant un délai d'au moins 2 à 3 heures en cas de relais NovoSeven® vers FEIBA® et de 6 à 7 heures en cas de relais FEIBA® vers NovoSeven®.[44]

Tableau 6 : Conduite à tenir devant une hémarthrose ou un hématome chez un hémophile compliqué par la présence d'un inhibiteur. [56]

	FEIBA®	NovoSeven®
Hémarthroses ou hématomes d'importance minime ou modéré	70-80 UI/kg /12h selon évolution	270 µg/kg 1 injection Ou 90 µg/kg/3h (3 injections)
Hémarthroses sévères ou hématomes volumineux	70-80 UI/kg / 12h selon évolution	90 µg /kg / 2-3 h selon évolution

Depuis quelques années, des protocoles de tolérance immune ont été développés, associant un traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide...) et administration de fortes doses répétées de FVIII ou FIX. Ces traitements qui font disparaître l'inhibiteur ont d'autant plus de chance de réussir qu'ils sont entrepris précocement après l'immunisation. [57]

II.14.5. Surveillance du traitement

- ❖ Sérologie virales doivent se faire tout les six mois.
- ❖ Il repose sur la mesure des taux de FAH, la recherche systématique et titrage d'éventuels inhibiteurs spécifiques. [43]

Hémophilie sévère :

La recherche d'inhibiteur est à faire tous les 5 à 10 jours d'exposition jusqu'au 50^{ème} journées cumulées en présence de l'antigène (JCPA) puis tous les 3 mois jusqu'au 100^{ème} JCPA puis tous les 6 à 12 mois.

Un inhibiteur doit être systématiquement recherché :

- Avant et après tout traitement intensif (plus de 6 j consécutifs de traitement), en respectant un délai de 2 à 3 semaines après la dernière injection
- Après tout changement de produit (après 10 à 20 j d'exposition au nouveau produit). [43]

Hémophilie modérée et mineure :

Après tout traitement intensif, 2 à 3 semaines après la dernière injection de FVIII. [17-58]

- ❖ Selon des travaux récents, les tests de coagulation globaux, comme le test de génération de thrombine peut constituer un outil utile et performant pour adapter la thérapie substitutive chez les patients ayant un inhibiteur. [25-31]

II.14.6. Modalités thérapeutiques

II.14.6.1. Traitement à la demande

Consiste à injecter le FAH dès la survenue d'un accident hémorragique, doit se faire au plutôt possible, à la première gêne, douleur ou picotement. Ce traitement ne prévient pas l'arthropathie hémophilique. [29-45]

II.14.6.2. Traitement prophylactique

La prophylaxie est largement utilisé depuis plus de trente ans, elle a pour but de maintenir constant dans l'organisme un taux minimum du FAH déficient afin d'éviter l'arthropathie hémophilique, source d'handicap majeur, elle est classée en deux types principaux: [26-48]

a- La **prophylaxie primaire** est instaurée dès le plus jeune âge à la suite de la première hémarthrose ; de préférence avant l'âge de deux ans et avant le deuxième épisode de saignement ; plus la mise en place du traitement prophylactique est retardée après le premier épisode de saignement et plus grand est le risque de développer une arthropathie. [22-48]

b- La **prophylaxie secondaire** est instaurée plus tardivement lorsqu'il y a eu plus de deux manifestations hémorragiques voire de complications articulaires avérées, avant un

risque hémorragique connu tel qu'une intervention chirurgicale, après un traumatisme pour éviter le risque de saignement ou en fin de façon périodique lors d'hémarthroses répétées notamment au niveau d'une articulation cible.[26-32].

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 à 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. [46-80]

Le problème essentiel de la prophylaxie est lié aux difficultés d'accès veineux notamment chez le petit enfant. [26-48]

II.14.7. les perspectives

Des recherches sont menées par les laboratoires pour augmenter la demi-vie des produits substitutifs, leur durée d'action serait plus longue, ce qui réduirait le nombre d'injections, d'autres axes de traitement pourraient s'avérer intéressants par exemple, des formes orales beaucoup plus pratiques que les injections intraveineuses. La thérapie génique demeure une voie d'avenir dans le traitement de l'hémophilie et nous permet d'espérer voir guérir la maladie dans un avenir proche [26-48].

PARTIE PRATIQUE

I. INTRODUCTION

L'hémophilie est une maladie hémorragique, héréditaire, transmise selon le mode récessif, liée à l'X, due à un déficit en FVIII dans l'hémophilie A, ou en FIX dans l'hémophilie B. Ce déficit en facteur anti hémophilique se traduit par des manifestations hémorragiques, atteignant essentiellement le système locomoteur, ce qui fait du patient un handicapé moteur en absence d'une prise en charge adéquate engageant même parfois le pronostic vital.

Le traitement substitutif précoce et la prophylaxie ont permis de réduire l'importance et la fréquence des hémorragies et leurs conséquences orthopédiques, psychologiques et sociales. De même l'amélioration des produits de substitution a permis une nette amélioration de la qualité de vie de nos hémophiles en diminuant les risques de complications infectieuses (transmission de maladies virales) et immunologiques (développement d'inhibiteurs), permettant ainsi de réduire ces complications.

Objectif principal

Etablir le profil épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen.

Objectifs secondaires

- Analyser les complications de la maladie et du traitement.
- Evaluer la prise en charge thérapeutique.

II. PATIENTS ET METHODES

II.1. Type, lieu et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive faite sur dossiers de malades hémophiles suivis au service d'hématologie du CHU Tlemcen de 1989 à 2013 et sur un suivi de malades (manifestations cliniques, sérologies virales et immunologiques, examens radiologiques) sur une période de 08 mois (Octobre 2012 – Mai 2013).

II.2. Recrutement

Les patients recrutés sont des hémophiles diagnostiqués, demeurant la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes, et ayant un dossier au service d'hématologie du CHU Tlemcen.

II.3. Critères d'inclusion

- Tout âge confondu.
- Les deux types d'hémophilies A et B.
- Les trois degrés de sévérité (Hémophilie sévère, modérée et mineure).
- Les malades ayant une hémophilie compliquée ou non par la présence d'un inhibiteur.

II.4. Recueil des données

Le recueil des données a été fait sur un questionnaire hémophilie préétabli, de manière active en interrogeant les patients ou leurs parents (concernant les enfants) ou passive après étude des dossiers de patients.

II.4.1. Interrogatoire

L'interrogatoire commence par le recueil des informations personnelles : nom et prénom, âge, groupage, adresse, situation familiale, antécédents personnels et familiaux.

Les questions posées avaient pour buts de préciser l'histoire de la maladie, l'âge et les circonstances diagnostiques, le siège et la fréquence des accidents hémorragiques, ainsi que le lieu du traitement.

Ces données ont été confirmées et complétées après étude du dossier de malade par la précision du type et du degré de sévérité de l'hémophilie et du type de traitement reçu.

II.4.2. Bilan biologique

II.4.2.1. Prélèvements

- Les prélèvements ont été effectués par ponction veineuse franche, garrot peu serré sur 3 tubes : deux citratés pour la recherche et le titrage des ACC et un tube EDTA pour la sérologie virale.
- Pour la recherche et le titrage des Acc, Les tubes doivent être remplis correctement, il faut respecter le rapport volume sang / anticoagulant de 9/1.
- Pour les deux tests, les tubes doivent être agités par retournement immédiat pour éviter la formation de micro-caillots.
- Le délai entre le prélèvement et le traitement des échantillons au laboratoire doit être le plus court possible de 2 à 3 heures au maximum.
- L'analyse peut se faire sur du sang frais ou après décongélation d'un plasma pauvre en plaquettes conservé à -80°C

II.4.2.2. Recherche et titrage des Anticorps circulants par la méthode Bethesda

Recherche et titrage des Acc pratiqués chez 47 hémophiles sévères, dont 17 ont été effectués au laboratoire d'hémobiologie unité d'hémostase et thrombose du CHU d'Oran et 30 au laboratoire d'hémobiologie unité d'hémostase et thrombose du CHU d'Alger, par la méthode BETHESDA.

Principe

Le plasma à tester doit être chauffé à 56°C pendant 30 mn afin de libérer l'anticorps du complexe VIII-anti VIII ou IX-anti IX (surtout en cas de traitement par le FVIII ou le FIX). Le test utilise également du plasma témoin normal (pool habituel utilisé au laboratoire), dont le taux de FAH doit être le plus proche possible de 100 %.

Manipulation

- Un volume de plasma à tester pur ou dilué dans du sérum physiologique (1/2, 1/4, 1/8, 1/16...) est mélangé à un volume du plasma témoin.

- Un volume de plasma témoin est mélangé à un volume de sérum physiologique.
- Les différents mélanges sont incubés à 37°C pendant 2h.
- Le FVIIIc (ou FIXc) est dosé dans les différents mélanges de plasma à tester + plasma témoin, par la technique habituelle du laboratoire. Le taux de FVIIIc (ou FIXc) obtenu est noté R_2 .
- Le FVIIIc (ou FIXc) est dosé dans le mélange plasma témoin + sérum physiologique, par la technique habituelle du laboratoire, à différentes dilutions (1/10, 1/20, 1/40) avant et après incubation. Le taux de FVIIIc (ou FIXc) obtenu après incubation est noté R_1 .

Lecture et interprétation

Le taux de FVIIIc résiduel (ou FIXc résiduel) est obtenu par le rapport :

$$\text{FAHc résiduel} = (R_2/R_1) \times 100.$$

Pour le titrage, il faut choisir la dilution de plasma à tester qui donne un taux de FAHc résiduel compris entre 25% et 75% ; ensuite il suffit de lire la correspondance en Unité Bethesda /ml, sur la courbe [le pourcentage résiduel de FVIII (échelle logarithmique) en fonction des Unités Bethesda / ml (échelle linéaire)], en sachant que 50% de résiduel de FAH correspond à une Unité Bethesda / ml.

NB : pour les anticoagulants de faible titre, il est recommandé d'utiliser un témoin à 1 unité et un témoin négatif à 0 unité.

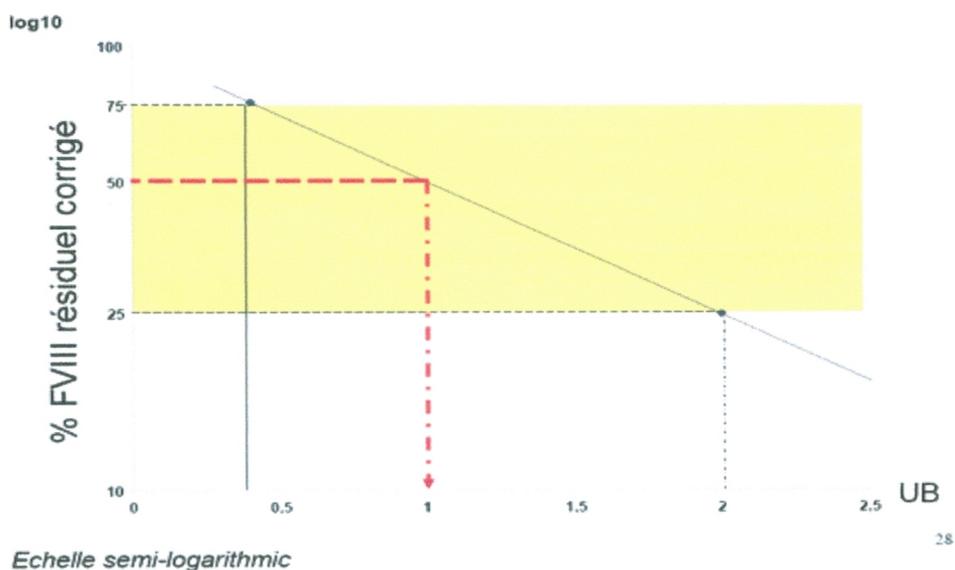


Figure 25 : La courbe Bethesda pour le titrage des ACC.

II.4.2.3. Sérologie virale par la méthode ELISA

Les sérologies virales pratiquées chez 50 patients, ont porté sur la recherche du Virus de l'Immunodéficience Humaine (HIV), de l'Hépatite B (HBS) et de l'Hépatite C (HCV), elles ont été réalisées au laboratoire de microbiologie du CHU Tlemcen par la méthode ELISA.

✚ Principe

La technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps.

ELISA Sandwich pour la recherche de l'HBS

Cette technique est utilisée afin de détecter un échantillon d'antigène dans le sérum.

✚ Manipulation

Le procédé se déroule comme suit :

- Une plaque de 96 puits (plaque de microtitration) est préparée et une quantité connue d'anticorps dit *de capture* y est liée.
- L'échantillon contenant l'antigène est appliqué à la plaque.
- La plaque est rincée, de façon à éliminer l'antigène non lié.
- Les anticorps conjugués à l'enzyme sont ajoutés.
- La plaque est rincée une deuxième fois.
- Le substrat convertible par l'enzyme en signal fluorescent est ajouté.

✚ Lecture et interprétation

Le résultat est analysé « à l'œil » ou dans un spectrophotomètre spécialement conçu pour accepter directement les plaques de 96 puits.



Figure 26 : ELISA sandwich

ELISA indirecte pour la recherche de l'HCV et l'HIV

Les étapes de l'ELISA dite indirecte, la plus couramment utilisée, pour déterminer la concentration en anticorps du sérum sont :

✚ Manipulation

- le recouvrement des puits (qui contiennent l'Ag fixés) par les échantillons de sérum à tester.
- le rinçage de la plaque, de façon à retirer les anticorps non-liés. Après rinçage, seuls les complexes antigène-anticorps demeurent attachés à la surface du puits.
- l'ajout aux puits des anticorps secondaires qui se lieront à l'anticorps primaire. Ces anticorps secondaires sont couplés à l'enzyme modificatrice de substrat qui permet de suivre l'évolution de la réaction.
- le second rinçage de la plaque, de sorte à éliminer les anticorps non liés.
- l'application d'un substrat qui, s'il est converti par l'enzyme, émet un signal chromogénique ou fluorescent.

✚ Lecture et interprétation

La quantification du résultat, à la vue ou, le plus souvent, par spectrophotométrie ou tout autre appareil d'optique. L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présente et donc à la concentration d'anticorps recherchée.

II.4.3. Examens radiologiques

L'imagerie (radiologie standard, l'échographie la TDM) a été réalisé au service de radiologie du CHU Tlemcen.

II.5. Variables étudiées

- Type de l'hémophilie.
- Sévérité de l'hémophilie.
- Age au diagnostic.
- Age de l'hémophile.
- Adresse.
- Circonstances diagnostiques.
- Notion de circoncision.
- Enquête familiale (arbres généalogiques).

- Localisation et fréquence des hémarthroses.
- Localisation et fréquence des hématomes.
- Localisation et fréquence des hémorragies extériorisées.
- Résultats de la recherche d'inhibiteurs dosés par méthode Bethesda.
- Résultats des sérologies virales (HBS, HCV et HIV) dosés par ELISA.
- Modalités thérapeutiques.
- Type de traitement reçu.

II.6. Analyse des données

L'analyse statistique est réalisée par le logiciel IBM SPSS Statistiques 20 et les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft Office Excel 2013.

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

III.RESULTATS

III.1.Données épidémiologiques

III.1.1. Evolution du nombre d'hémophiles au CHU Tlemcen

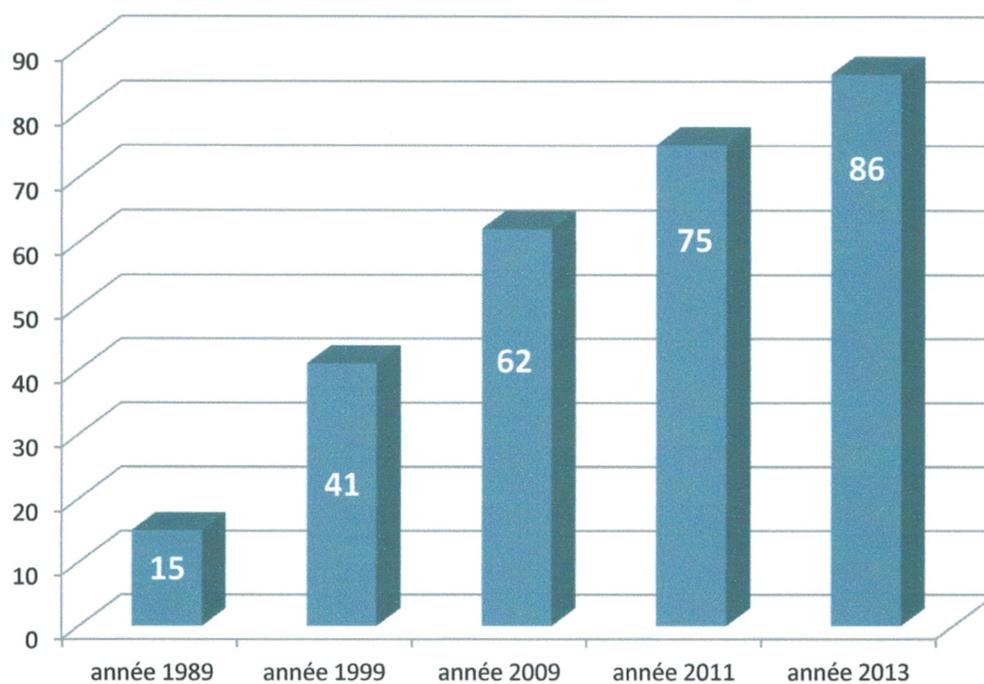


Figure 27 : Evolution du nombre de patients hémophiles de 1989 à 2013.

Prévalence de l'hémophilie A: 1/7000 personnes du sexe masculin.

Prévalence de l'hémophilie B : 1/29000 personnes du sexe masculin.

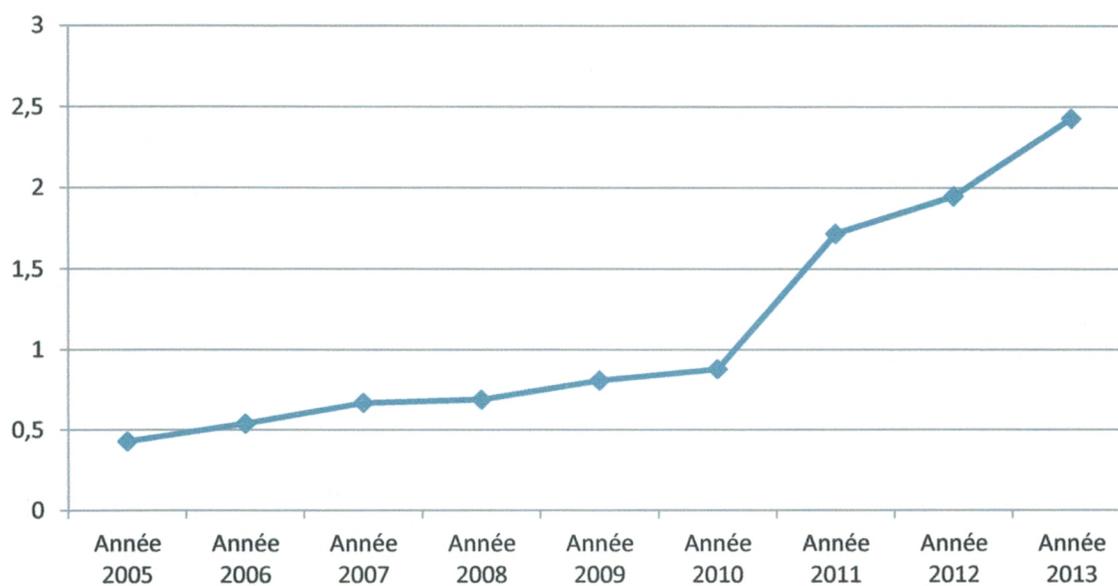


Figure 28 : Evolution de l'incidence des hémophiles de l'année 2005 à l'année 2013.

L'évolution de nombre des hémophiles ces dernières années, est en moyenne de **3** nouveaux cas / an.

III.1.2.Répartition géographique

63 (72,09 %) résident dans la wilaya de Tlemcen et 23 (27,91 %) en dehors.

III.1.2.1. Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen

Tableau 7 : Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen

Région	Nombre des hémophiles	Pourcentage
Tlemcen Ville	23	36,51%
Tlemcen Nedroma	13	20,63%
Tlemcen Ghazaouet	8	12,70%
Tlemcen Maghniya	5	7,94%
Tlemcen Benisnous	3	4,76%
Tlemcen Bensakran	3	4,76%
Tlemcen Remchi	3	4,76%
Tlemcen Henaya	2	3,17%
Tlemcen Ouled Mimoune	2	3,17%
Tlemcen Mesirda	1	1,59%
TOTAL	63	100%

III.1.2.2. Répartition géographique des hémophiles en dehors de la wilaya de Tlemcen

Tableau 8 : Répartition géographique des hémophiles dans les Wilaya limitrophes.

Région	Nombre des hémophiles	Pourcentage
Aïn Témouchent	8	34,78 %
Naâma	8	34,78 %
El-Bayadh	6	26,09%
Tindouf	1	4,35 %
TOTAL	23	100%

III.1.3. Répartition selon le type d'hémophilie

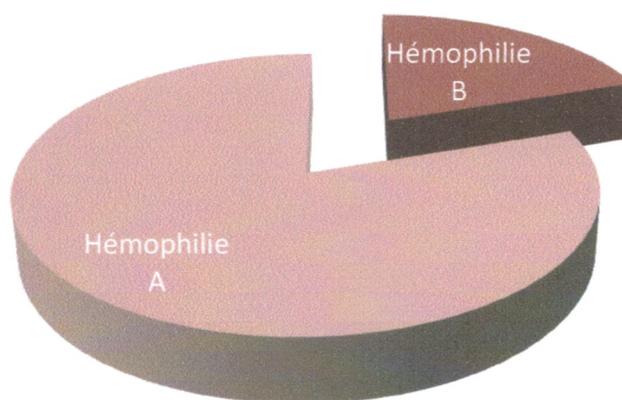


Figure 29 : Répartition selon le type d'hémophilie

L'hémophilie A (80,2%) est plus fréquente que l'hémophilie B (19,8 %), ce qui correspond à un ratio hémophilieA /HémophilieB de 4/1.

III.1.4. Répartition selon le type d'hémophilie et son degré de sévérité

Tableau 9 : Répartition selon le type d'hémophilie et son degré de sévérité

Type d'hémophilie	H. Sévère	H. Modérée	H. Mineure	Total	Pourcentage
Hémophilie A	50	16	3	69	80,2 %
Hémophilie B	8	8	1	17	19,8 %
Total Tlemcen	58 (67,4%)	24 (27,9%)	4 (4,7%)	86	100 %

A noter que parmi les 13 patients résidant à Nedroma, 12 sont des hémophiles A sévères.

Tableau 10 : Tableau des différents degrés de sévérité de l'hémophilie en Algérie, Tunisie Canada et France

	H. Sévère	H. Modérée	H. Mineure	Total
Algérie	1161 (63 %)	406 (22 %)	276 (15%)	1843 [37]
Total Tunisie	209 (55%)	80 (21%)	91 (24%)	380 [59]
Total Canada	1520 (40%)	874 (23%)	1406 (37%)	3800 [60]
Total France	2574 (43%)	1197 (20%)	2215 (37%)	5986 [61]

III.1.5. Répartition selon l'âge

L'âge médian est de 23,67 ans avec des extrêmes entre (18 mois et 67 ans).

II.1.5.1. Répartition selon l'âge au diagnostic et le degré de sévérité de l'hémophilie

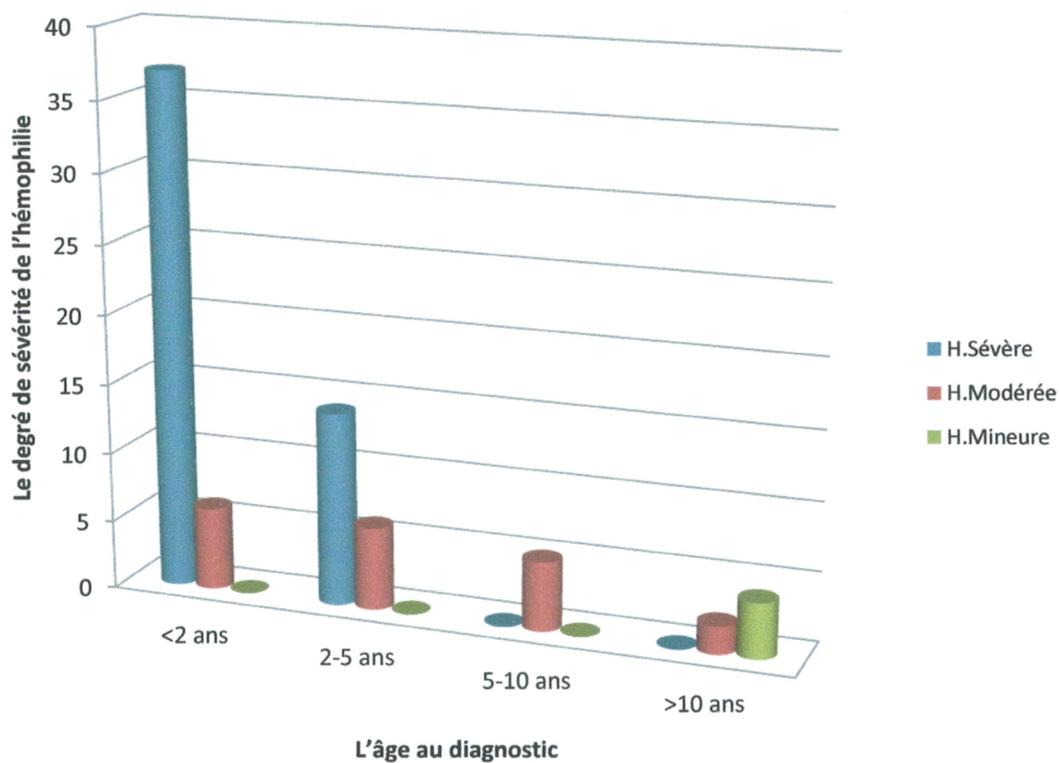


Figure 30 : Répartition selon l'âge au diagnostic et le degré de sévérité de l'hémophilie.

- Pour les formes sévères 72,55 % des cas sont diagnostiqués avant 2 ans, et 100% avant 4 ans.
- Pour les formes modérées 89,5 % des cas sont diagnostiqués avant 10 ans.
- Pour les formes mineures 100 % des cas sont diagnostiqués après 10 ans.

III.1.5.2. Répartition selon l'âge actuel et le degré de sévérité de l'hémophilie

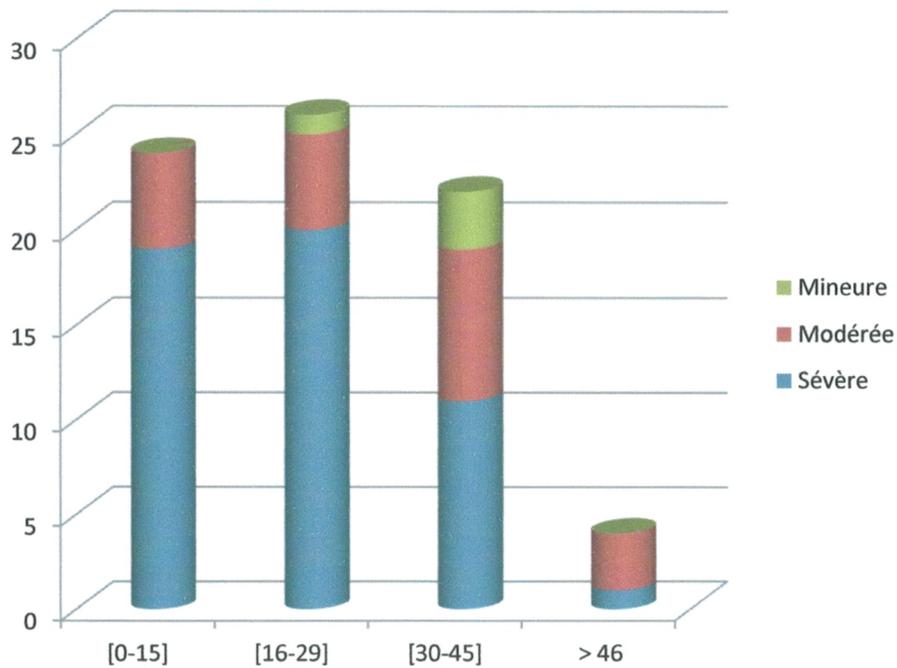


Figure 31 : Répartition selon l'âge actuel et le degré de sévérité de l'hémophilie.

- L'âge a été précisé chez les 79 hémophiles vivants.
- 24 patients (30,38 %) sont âgés de moins de 15 ans.
- Actuellement les patients hémophiles sont des adultes jeunes, Le pic de fréquence se situe dans la tranche d'âge [20-29] ans, soit ¼ de nos patients.
- Un de nos hémophiles sévère dépasse les 46 ans.

III.1.6. Circonstances diagnostiques

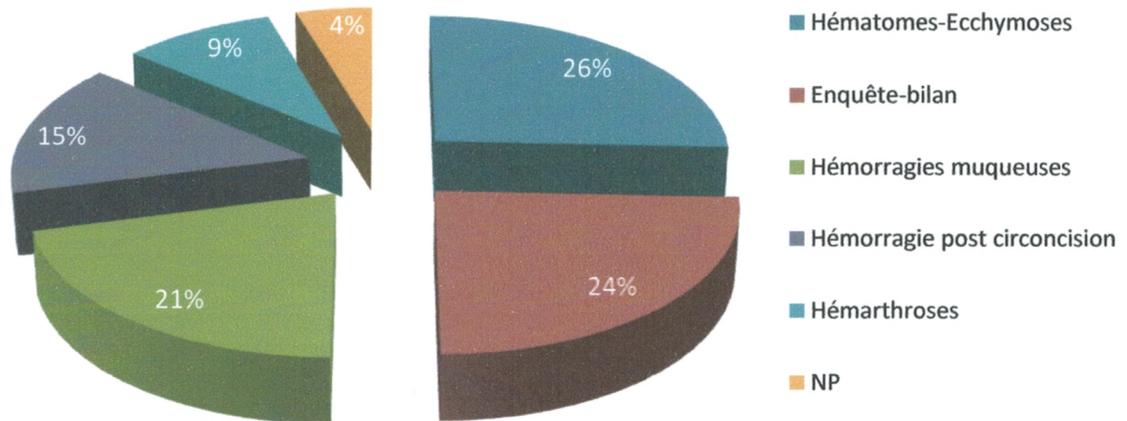


Figure 32 : Circonstances diagnostiques.

3 circonstances de découverte:

- ❖ Hémorragies extériorisés 36 % : Hémorragies muqueuses (21%), hémorragies post circoncision (15%).
- ❖ Hémorragies non extériorisés 35 % : hématomes (15 %), ecchymoses (11%) et hémarthroses (9 %).
- ❖ Enquête-bilan 25 % : Enquête Familiale (16 %) et bilan précirconcision (9 %).

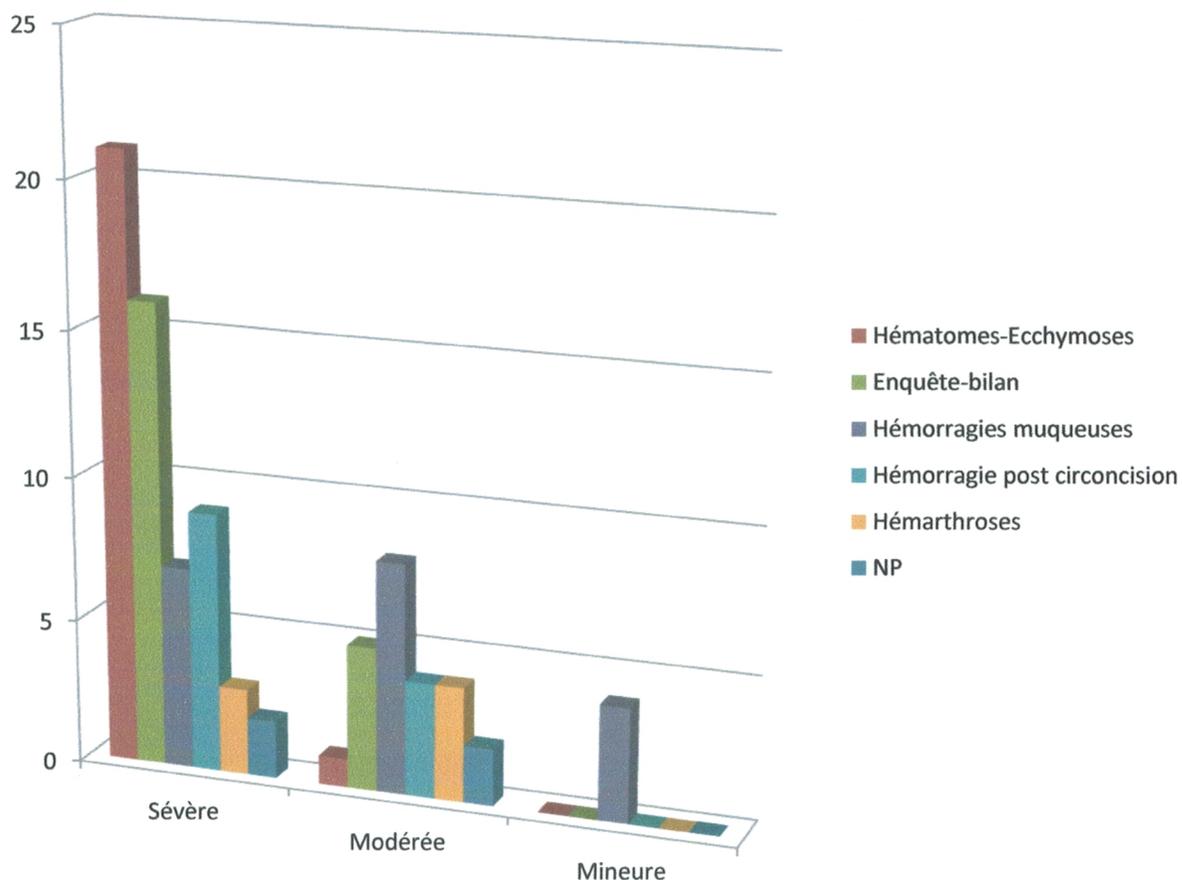


Figure 33 : Répartition des hémophiles selon la sévérité et les circonstances diagnostiques

Toutes ces circonstances sont retrouvées dans les formes sévères et modérées avec une prédominance (hématomes, ecchymoses et bilan-enquête) pour la forme sévère. Les hémorragies muqueuses prédominent dans la forme modérée et constituent la seule circonstance diagnostique de la forme mineure.

III.1.7. Circoncision

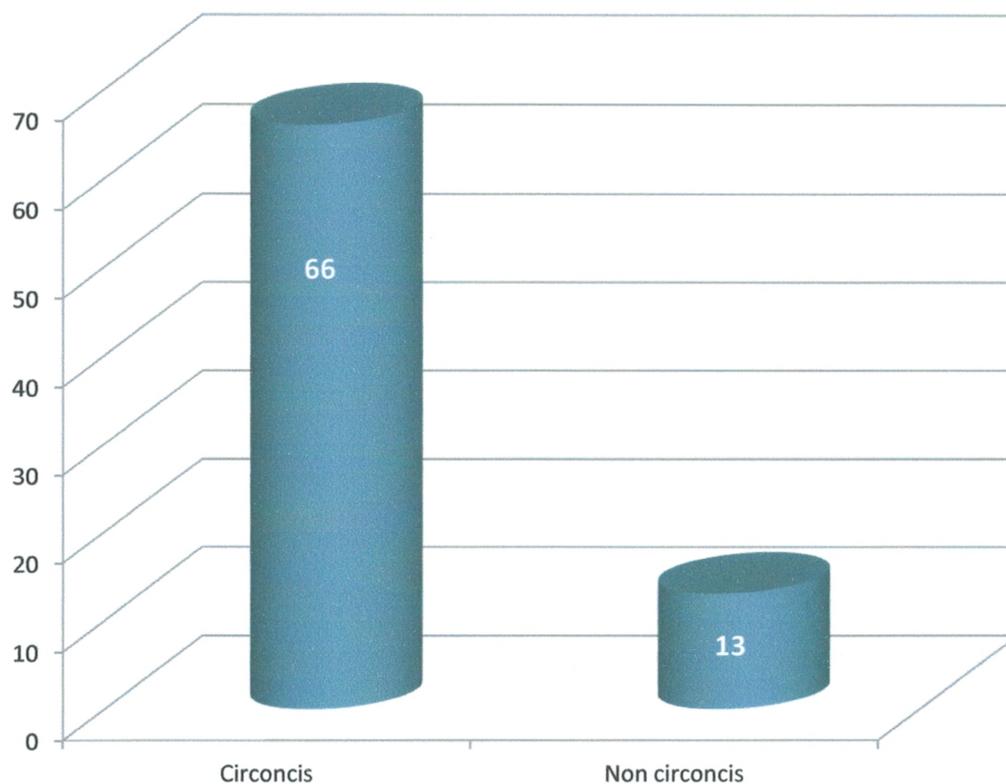


Figure 34 : La notion de circoncision chez les hémophiles.

La notion de circoncision a été précisée chez 79 hémophiles vivants.

- ❖ Pour les formes sévères 75 % des cas ont été circoncis.
- ❖ Pour les formes modérées et mineures 100 % des cas ont été circoncis.

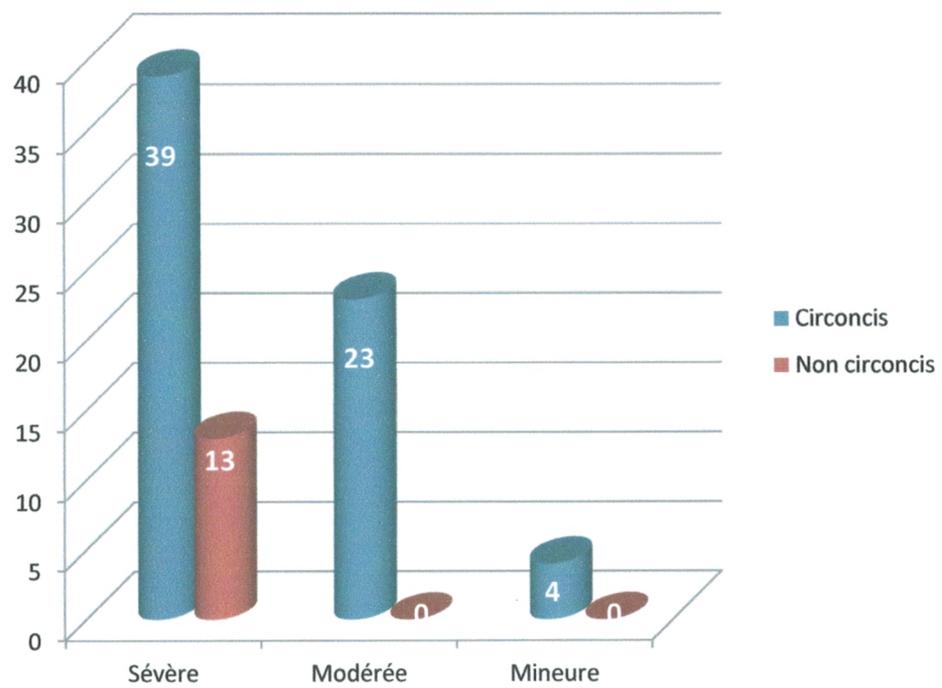


Figure 35 : le nombre de circoncis en fonction du degré de sévérité de l'hémophilie.

- ❖ Parmi les 13 hémophiles sévères non circoncis, 08 sont âgés plus que 10 ans.

III.1.8. Enquête familiale

III.1.8.1. Répartition des hémophiles selon les antécédents familiaux

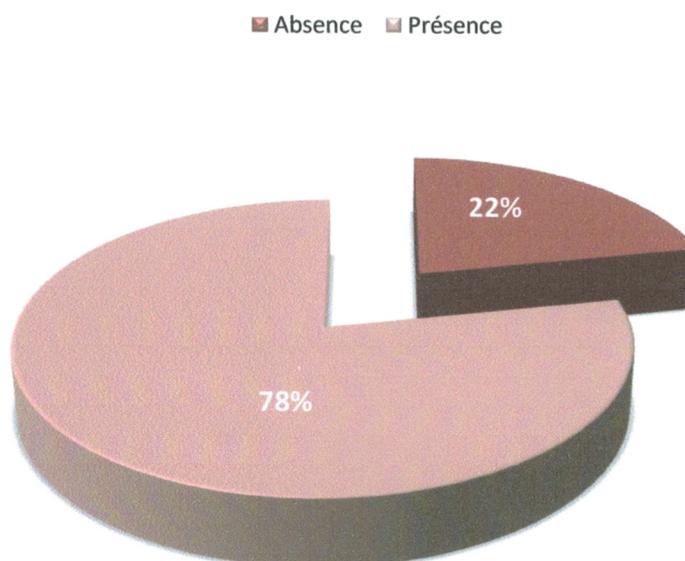


Figure 36 : Répartition selon les antécédents familiaux

Les antécédents de cas similaires dans la famille ont été retrouvés chez 67 hémophiles soit 78 % des cas. La forme sporadique étant retrouvée chez 19 hémophiles soit 22 % des cas.

Notre étude a retrouvé **40** familles d'hémophiles.

L'enquête familiale a permis d'analyser les différents arbres généalogiques. Dans **11** familles, l'hémophilie se répète chez un frère ou un cousin. En effet : une famille a **2** hémophiles, 2 familles ont **3** hémophiles, 4 familles ont **4** hémophiles, 2 familles ont **5** hémophiles, une famille a **7** hémophiles et une autre a **9** hémophiles.

III.1.8.2. Arbres généalogiques

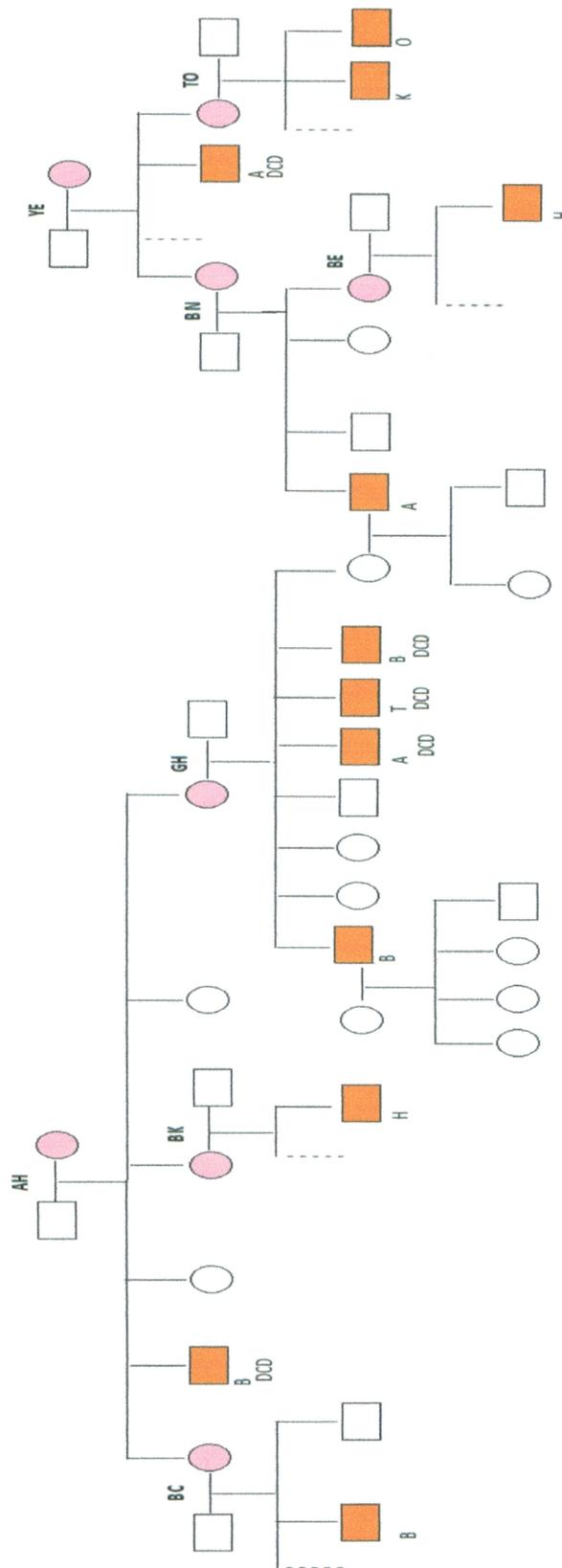


Figure 37 : 1^{er} arbre généalogique à 12 hémophiles modérés.

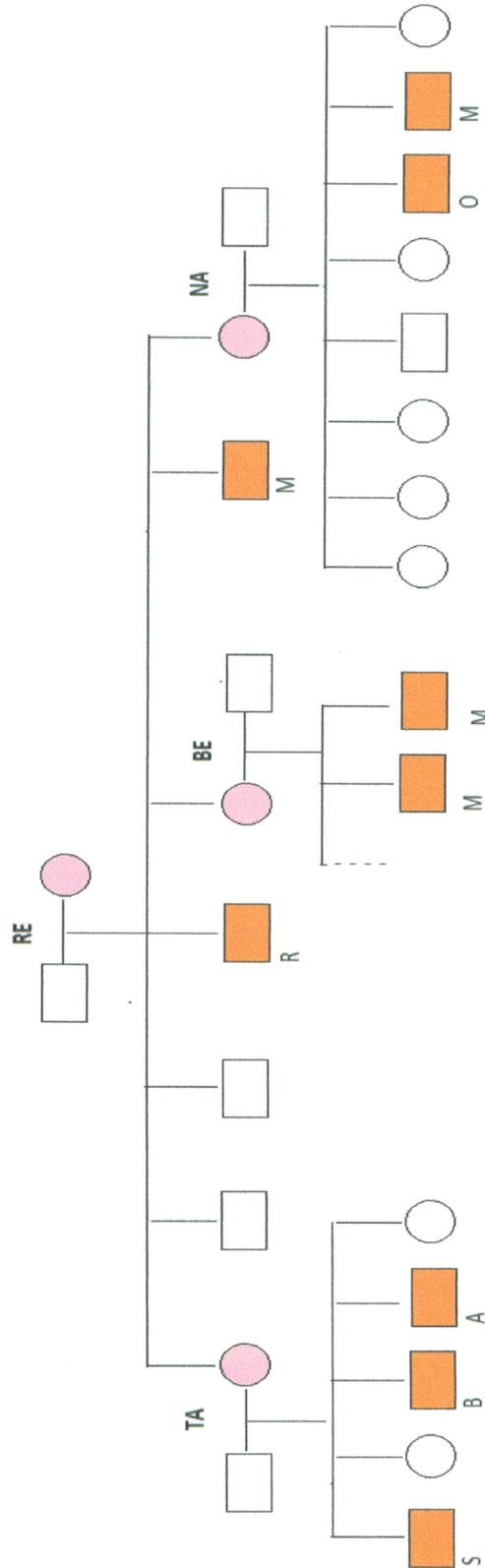


Figure 38 : II^{ème} arbre généalogique à 9 hémophiles sévères.

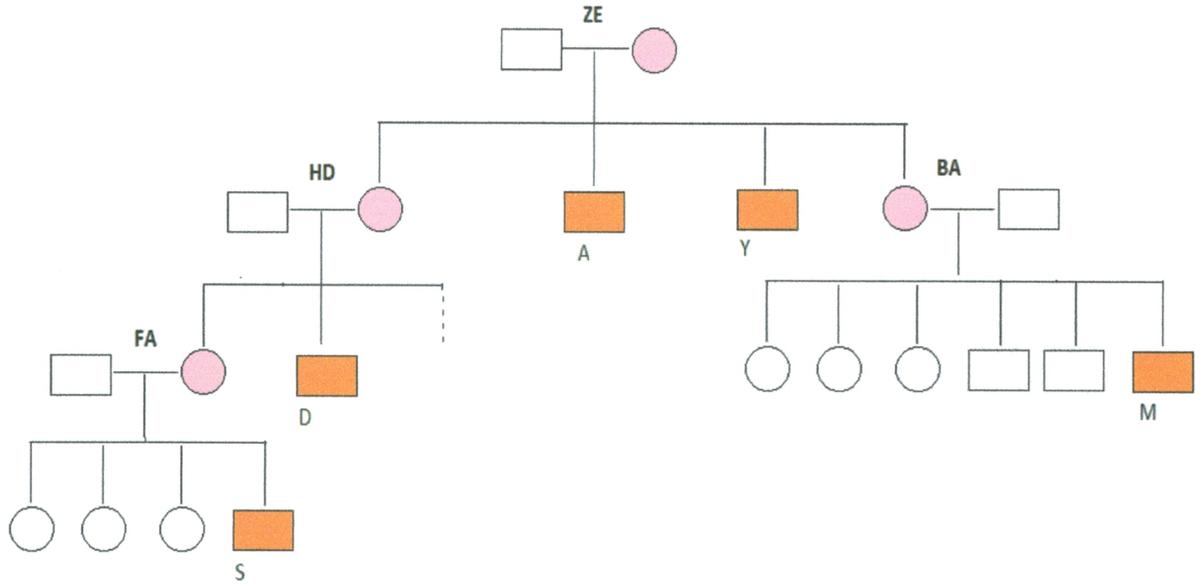


Figure 39 : III^{ème} arbre généalogique à 5 hémophiles sévères.

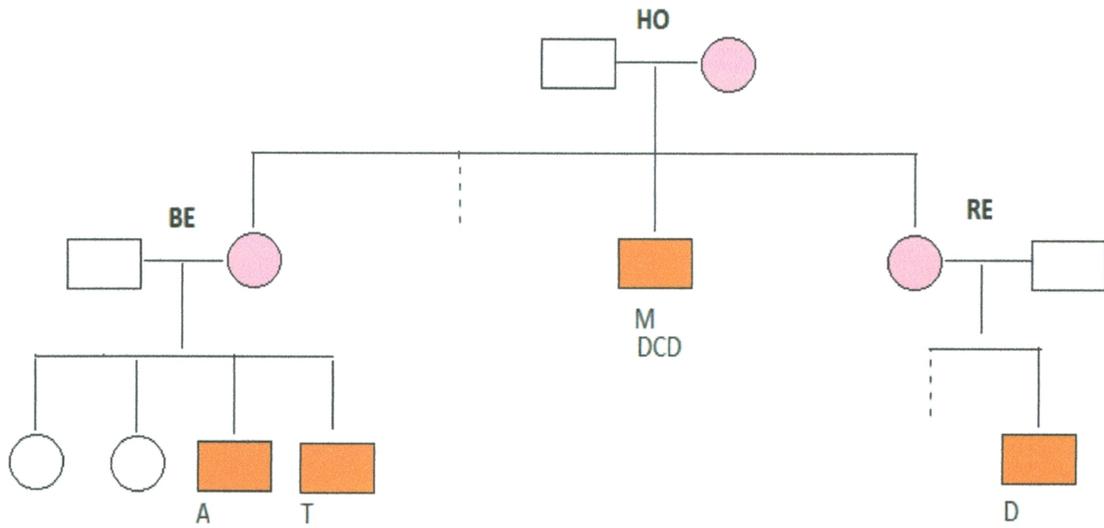


Figure 40 : IV^{ème} arbre généalogique à 4 hémophiles sévères.

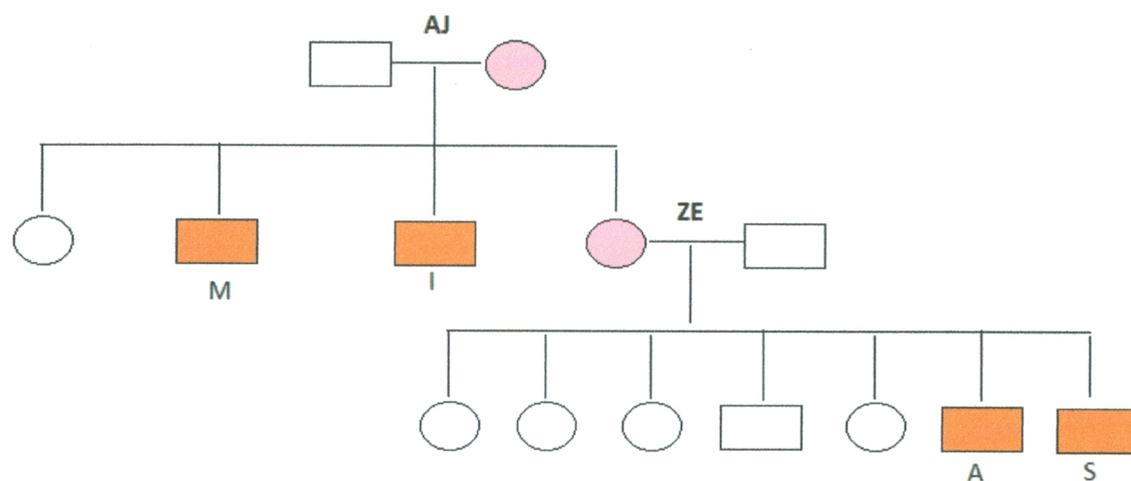


Figure 41 : V^{ème} arbre généalogique à 4 hémophiles sévères.

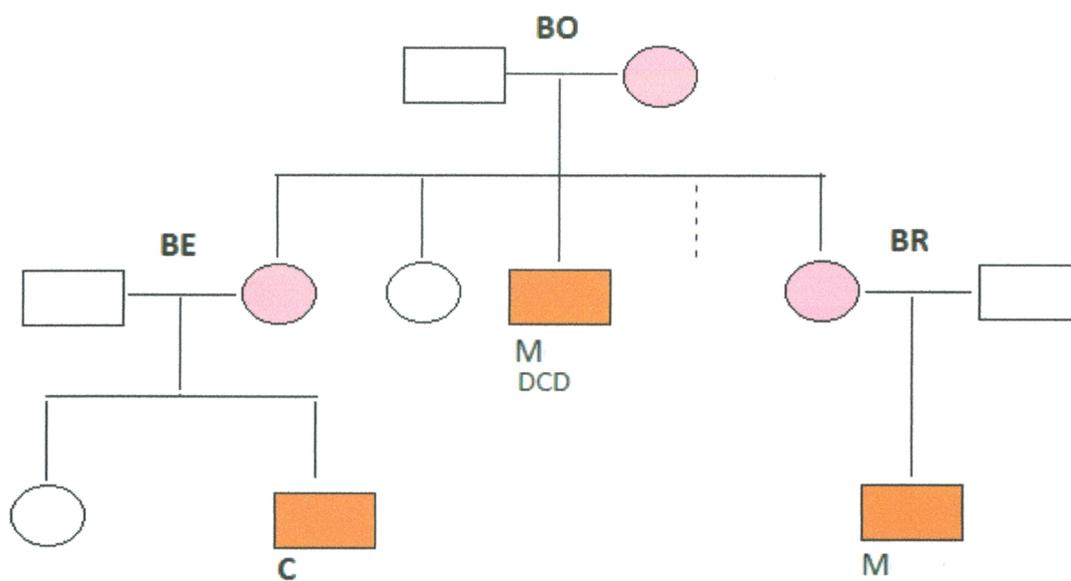


Figure 42 : VI^{ème} arbre généalogique à 4 hémophiles sévères.

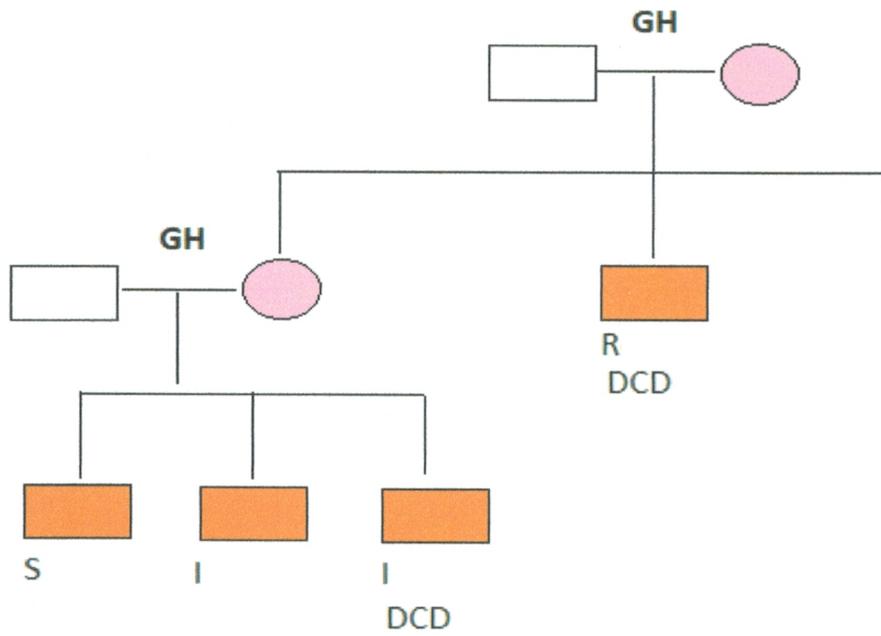


Figure 43 : VII^{ème} arbre généalogique à 4 hémophiles sévères.

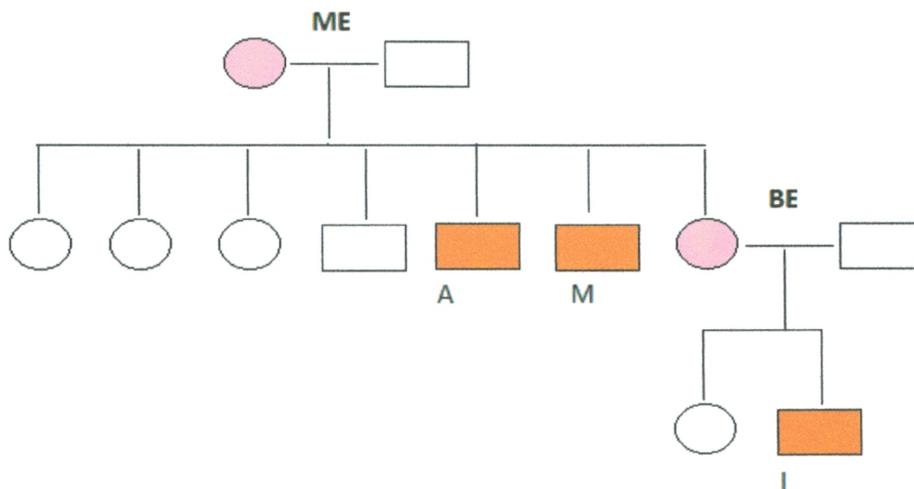


Figure 44 : VIII^{ème} arbre généalogique à 3 hémophiles sévères.

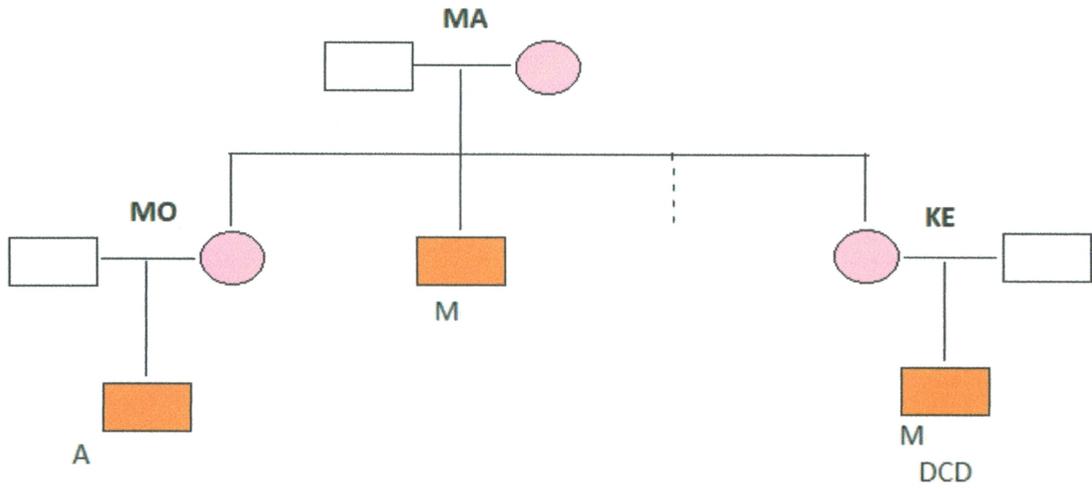


Figure 45 : IX^{ème} arbre généalogique à 3 hémophiles sévères.

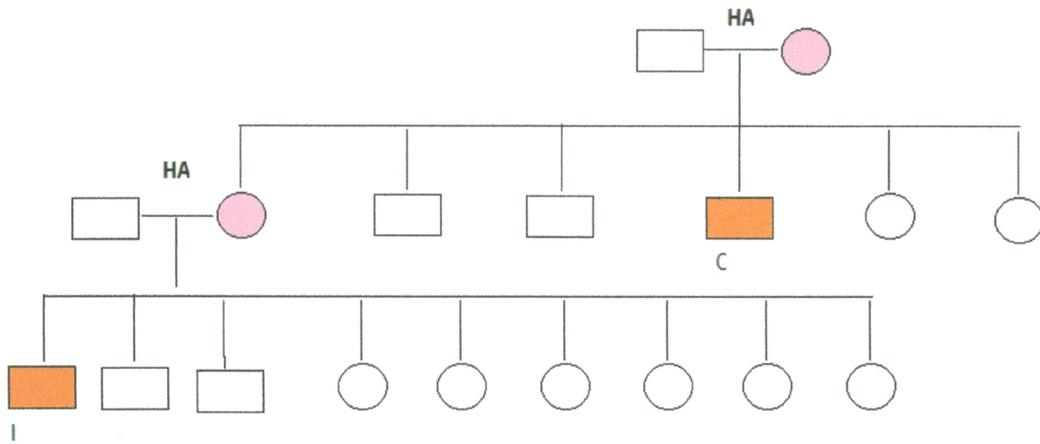
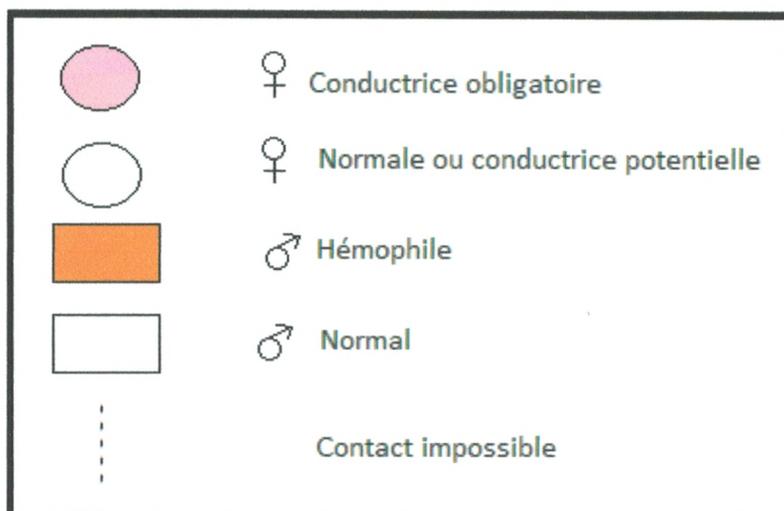


Figure 46 : X^{ème} arbre généalogique à 2 hémophiles sévères.



III.2. Manifestations cliniques

III.2.1. Localisations et fréquences des hémarthroses en fonction du degré de sévérité

Tableau 11 : Localisations des hémarthroses selon le degré de sévérité de l'hémophilie durant la période (2009- 2013).

	H. sévère	H. modérée	H. mineure	Total	Pourcentage
Genoux	37	08	00	45	47,87 %
Coudes	21	04	00	25	26,59 %
Chevilles	13	02	00	15	15,96 %
Epaules	04	00	00	04	4,25 %
Hanches	03	00	00	03	03,19 %
Poignets	02	00	00	02	2,13 %
Total	80 (85,11 %)	14 (14,89 %)	00 (00 %)	94 (100 %)	100 %

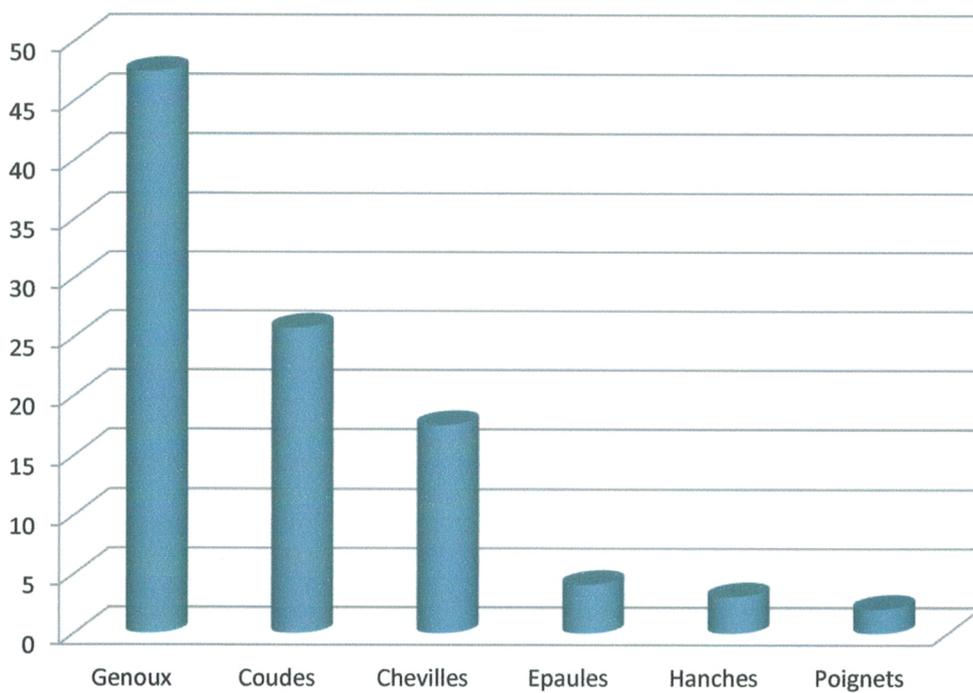


Figure 47 : Fréquence des différentes localisations d'hémarthroses chez les hémophiles.

- ❖ La localisation la plus fréquente des hémarthroses chez l'hémophile reste le genou que l'on retrouve dans presque la moitié des cas, suivie de celle du coude qui représente (26,59 %) des cas et de la cheville (15,96 %). L'articulation scapulo-humérale (4,25 %), coxo-fumérale (03,19 %) et le poignet (2,13 %) sont beaucoup plus rares.
- ❖ Les hémarthroses sont l'apanage de la forme sévère (85,11 %) contre (14,89 %) dans la forme modérée. Aucun retrouvé dans notre étude pour la forme mineure.
- ❖ Un patient peut présenter une atteinte de plusieurs articulations.

III.2.2. Localisations et fréquences des hématomes en fonction du degré de sévérité

Tableau 12 : Localisations des hématomes selon le degré de sévérité de l'hémophilie durant la période (2009- 2013).

	H Sévère	H Modérée	H Mineure	total	pourcentage
cuisse	9	2	1	12	27,27 %
mollet	7	1	0	8	18,18 %
front	5	1	0	6	13,63 %
Avant bras	5	0	0	5	11,36 %
psoas	4	0	0	4	9,1 %
fesse	3	1	0	4	9,1 %
autres	4	1	0	5	11,36 %
Total	37 (84%)	6 (13,63 %)	1 (2,27%)	44	100%

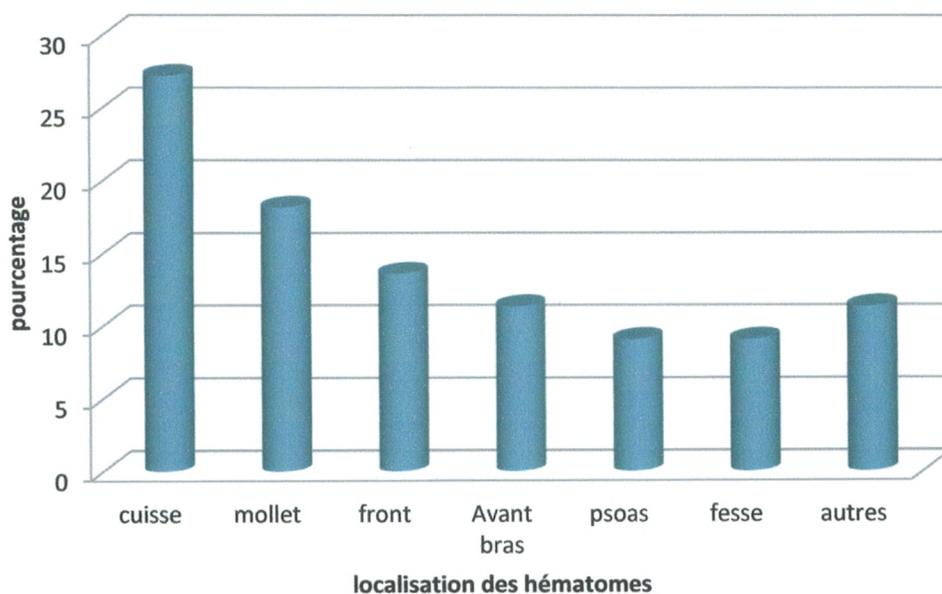


Figure 48 : Fréquence de différentes localisations d'hématomes chez les hémophiles.

- ❖ Les hématomes sont aussi l'apanage des formes sévères (84 %).
- ❖ La localisation la plus touchée est celle de la cuisse (27,27 %).
- ❖ Certaines localisations sont dangereuses comme celles du psoas posant (diagnostic différentiel avec appendicite si localisé à droite), ou de l'avant-bras avec risque de syndrome de Volkman.

III.2.3. localisations et fréquences des Hémorragies extériorisées en fonction du degré sévérité

Tableau 13 : localisations et fréquences des Hémorragies extériorisées en fonction du degré sévérité durant la période (2009 - 2013)

	H Sévère	H Modérée	H Mineure	Total	pourcentage
Buccales	5	1	0	6	37,5 %
Plaie	3	1	0	4	25 %
Epistaxis	2	0	0	2	12,5 %
Hématurie	2	1	0	3	18,75 %
Hémorragie conjonctivale	1	0	0	1	6,25 %
Total	13 (81,25 %)	3 (18,75 %)	0 (0 %)	16	100%

Les hémorragies buccales sont les plus fréquentes (37,5 %), elles regroupent gingivorragies post brossage, morsure de la lèvre ou de la langue.

Comme toutes les autres manifestations cliniques, les hémorragies extériorisées constituent également l'apanage des formes sévères (62,74 %).

III.3. Evolution et complications

L'hémophilie évolue le plus souvent vers des complications engageant le pronostic fonctionnel parfois même vital entraînant le décès du malade.

III.3.1. Complications de la maladie

III.3.1.1. Arthropathie hémophilique

Tableau 14 : Répartition des hémarthroses selon le stade radiologique de Pettersson

	1-2-3	4-5	6-7	8-9-10	11-12-13
Genou droit	7	2	02	2	1
Genou gauche	6	1	2	2	1
Coude droit	2	1	00	1	1
Coude gauche	5	0	2	1	1
Cheville droit	0	0	0	0	1
Cheville gauche	1	1	0	0	1
Epaule droit	0	0	00	0	1
Epaule gauche	1	0	0	0	1
Hanche gauche	1	0	00	0	1
Total	23 (46,94 %)	5 (10,20%)	6 (12,24 %)	6 (12,24 %)	9 (18,38)

- ❖ L'arthropathie hémophilique a été retrouvée chez 32 patients ayant une hémophilie sévère, 01 cas dans l'hémophilie modérée maçon de profession, aucun cas dans la mineure.
- ❖ 1 malade âgé de 43 ans présente 9 articulations bloquées.
- ❖ A noter que 3 cas d'hémophilie sévère adultes ont très rarement présenté des hémarthroses et ont un bilan orthopédique normal.
- ❖ L'analyse radiologique permet de faciliter les indications thérapeutiques en fonction du score de Pettersson.

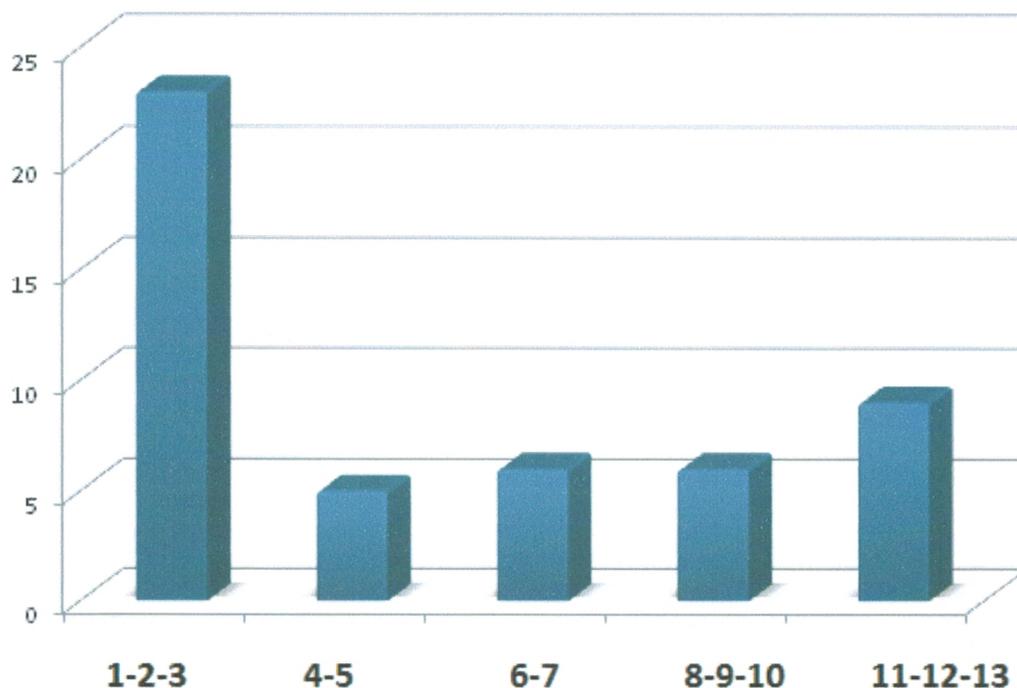


Figure 49 : Répartition des hémarthroses selon le stade radiologique de Pettersson.

III.3.1.2. Pseudotumeur hémophilique

Lors de l'évolution un de nos malades hémophiles A sévère a présenté une pseudotumeur hémophilique au niveau de la cuisse gauche avec perte de substance cutanée suturée par l'orthopédiste mais le saignement n'a pu être jugulé par les transfusions PFC et CGR (période de pénurie en FVIII) d'où son décès par défaillance cardiorespiratoire.

III.3.2. Complications du traitement

III.3.2.1. Complications infectieuses

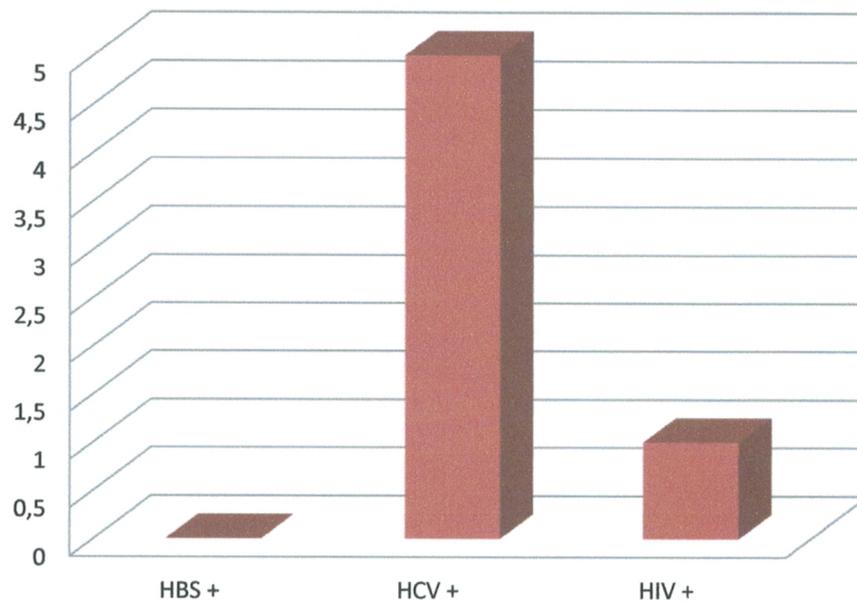


Figure 50 : Répartition des malades selon leur sérologie virale.

- ❖ Les sérologies virales : HBS, HCV, HIV faites chez 50 hémophiles.
- ❖ 5 cas HCV+ soit 10 %.
- ❖ 1 cas HIV+ (2 %) : hémophile transfusé en France en 1984 suite à une circoncision hémorragique.
- ❖ la sérologie HBS est revenue négative chez tous nos hémophiles.

Tableau 15 : Tableau comparatif de sérologie virale des hémophiles entre Tlemcen, Algérie et la France.[61].

	Tlemcen	Algérie [62]	France Coag [61]
HBS	0 %	0,5 %	
HCV	10 %	3,76 %	39,5%
HIV	2 % (1 cas)	0,32%	10%

III.3.2.2. Complications immunologiques

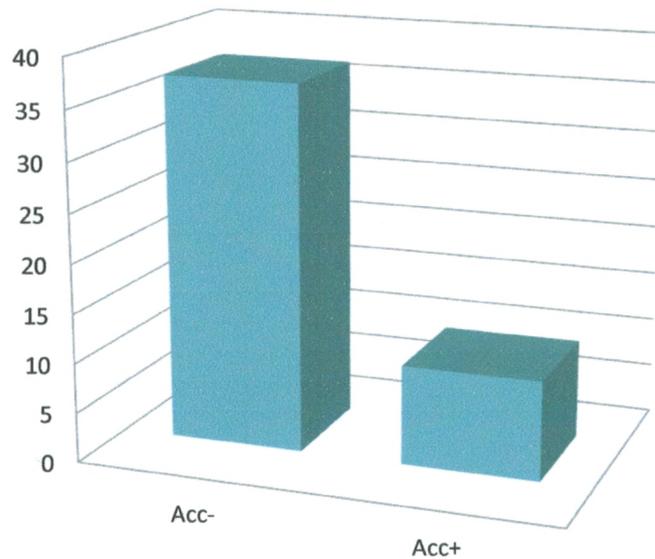


Figure 51 : Répartition des malades selon la présence ou l'absence d'inhibiteur.

- ❖ La recherche des ACC a été faite chez 47 hémophiles s'est révélée positive chez 10 hémophiles dont 03 forts répondeurs (>5 UB).

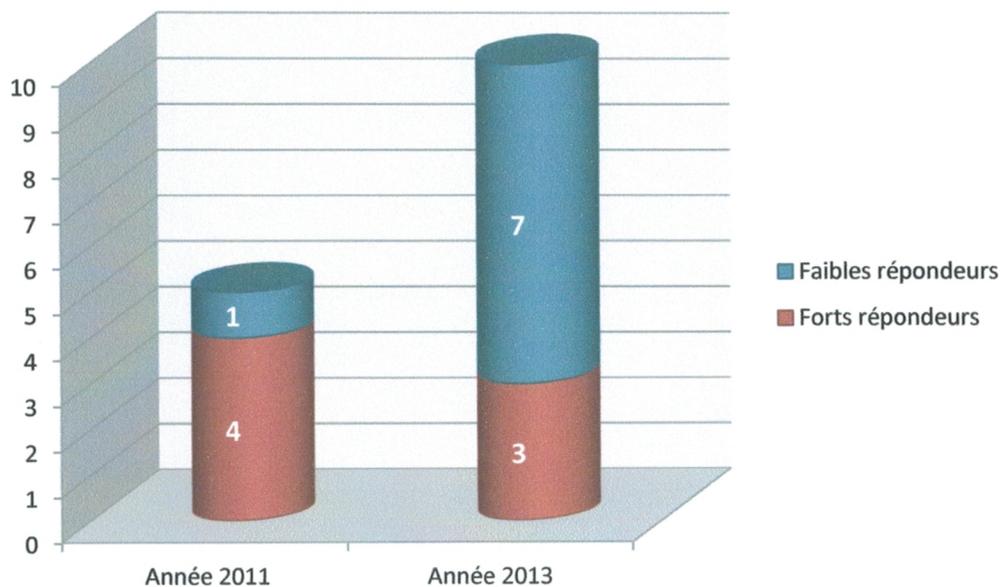


Figure 52 : Evolution du nombre de patients hémophiles avec anticorps circulants.

III.3.3. Décès

On déplore le décès de **07** hémophiles, **04** suite à un traumatisme crânien dans le bas âge, **01** adulte jeune par hémorragie de la cuisse suite à une perte de substance par pseudo tumeur hémophilique, en période de pénurie en facteurs substitutifs et **02** adultes par AVC hémorragique.

III.4. Prise en charge thérapeutique

Les séances d'éducation sanitaire et thérapeutique des hémophiles et de leurs parents ont été initiées en 2008 (Tlemcen étant choisie parmi les 4 centres pilotes pour le démarrage de ces séances) avant la généralisation de l'éducation thérapeutique à tous les centres en 2009.

Le traitement prophylactique est débuté en juin 2009.

La prise en charge des hémophiles est assurée par une équipe multidisciplinaire, deux hématologistes (assistante et résidente), une infirmière, un kinésithérapeute, une psychologue, un chirurgien orthopédiste, un médecin rééducateur, un stomatologue et un spécialiste en médecine nucléaire.

La carte d'hémophile est délivrée à tous hémophile diagnostiqué par le service d'hémobiologie.

Par ailleurs on note une négligence totale du livret, jamais utilisé par nos hémophiles.

La prise en charge thérapeutiques des hémophiles a évolué avec le temps,

- Du traitement par PFC et PPSB dans les années 90,
- Traitement par facteurs substitutifs plasmatiques à la demande reçu à l'hôpital,
- Puis traitement substitutif reçu à domicile après les séances d'éducation thérapeutique des hémophiles et de leurs parents en 2008,
- Au traitement prophylactique débuté en juin 2009 chez les petits enfants.

III.4.1. Traitements substitutifs consommés sur une année

Tableau 16 : La quantité et le coût des différents traitements substitutifs consommés durant la période (Mai 2012-Mai 2013)

FAH recombinants		FAH plasmatiques		
Kogénate®	Novoseven®	FVIII	FIX (Immunine®)	FEIBA®
282500 UI	104.6 mg	139200 UI	99000 UI	50000 UI
24798845,8 DA	.6544158,11DA	3235692,4 DA	3222880,65 DA	5195662 DA

III.6.2. Traitements orthopédiques

Tableau 17 : Indications thérapeutiques selon le score radiologique de Pettersson.

Score radiologique de Pettersson	Indications thérapeutiques	Nombre d'articulations atteintes
1-3	synoviorthèse	23
4-7	Synovectomie	11
8-10	Ostéotomie ou arthrodèse	6
11-13	prothèse	9

Dans notre série 08 synoviorthèses ont été réalisées, mais aucun patient n'a pu bénéficier d'un acte chirurgical (geste lourd et couteux).

III.4.2. Modalités thérapeutiques

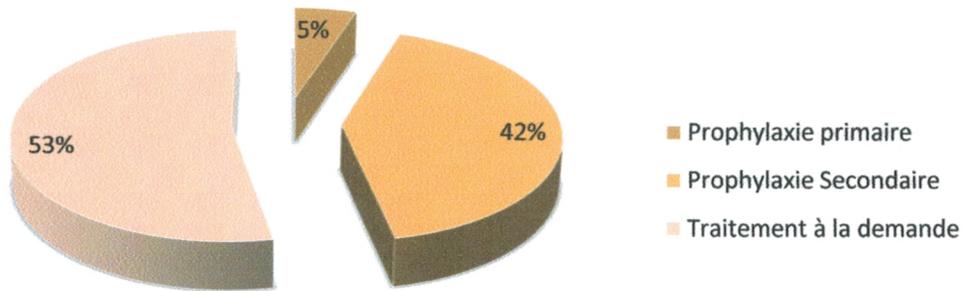


Figure 53 : Répartition des hémophiles en fonction des modalités thérapeutiques

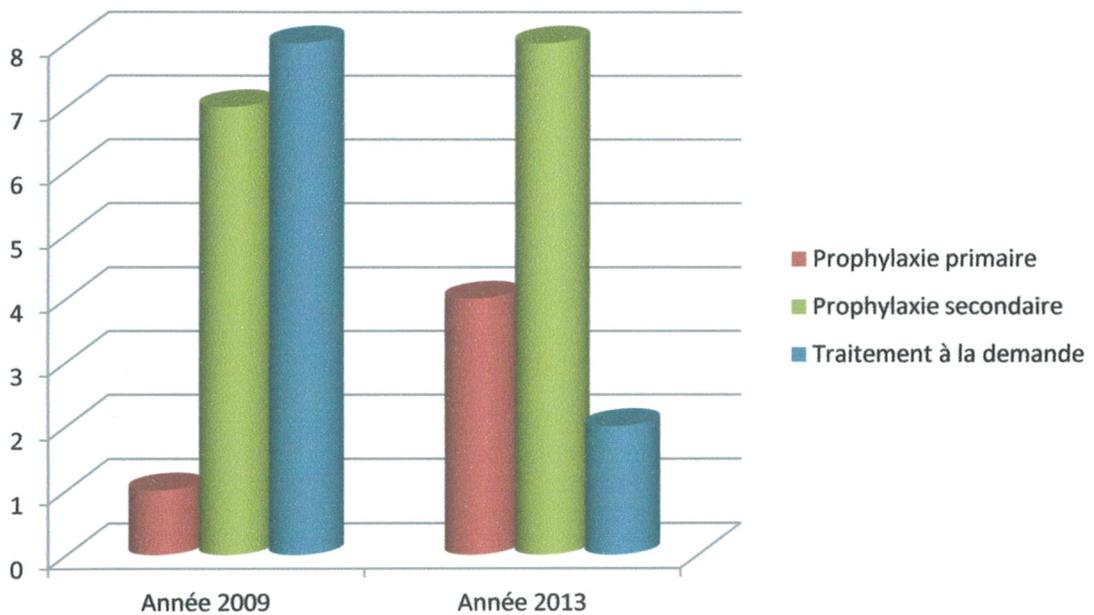


Figure 54 : Modalités thérapeutiques chez les hémophiles de moins 10 ans selon l'année 2009 et 2013.

L'évaluation de 5 ans de prophylaxie chez nos hémophiles sévères à retrouvé une réduction de la fréquence des accidents hémorragiques dans 82% des cas (2 accidents/mois à 1 accident tous les 2 à 3 mois).

III.4.3. Répartition des hémophiles selon le lieu du traitement substitutif

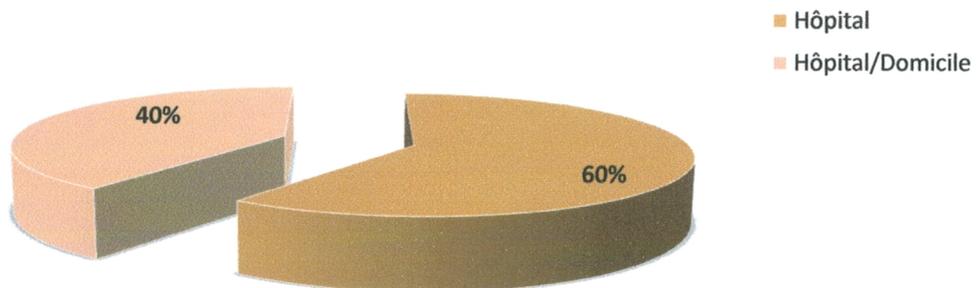


Figure 55 : Répartition des hémophiles selon le lieu du traitement substitutif.

- 37 hémophiles (soit 47%) sont sous prophylaxie.
- Seulement 40% reçoivent un auto traitement à domicile.
- 7% ont recours à l'hôpital par méconnaissance ou par peur de l'auto-traitement.

IV. Discussion

➤ Le recrutement des hémophiles évolue dans notre structure ces dernières années avec une moyenne de 3 nouveaux cas /an.

➤ La prévalence de l'hémophilie A est de 1/7000 ce qui rejoint la littérature (1/18000 à 1/7000) [18] ; alors que celle de l'hémophilie B (1/29000) est légèrement supérieure à ce qui est décrit dans le monde (1/100000 à 1/30000). [18].

➤ Selon nos résultats épidémiologiques, le ratio hémophilie A /hémophilie B est 4/1, ce qui équivaut au ratio Canadien, alors qu'en Algérie (Pr Belhani Mars 2012), et dans la littérature, sur des séries bien plus grandes, il est de 5 /1.

➤ Pour la répartition selon le degré de sévérité, nos chiffres rejoignent plus ou moins ceux au niveau national (Pr Belhani Mars 2012) mais pas les données de France Coag où l'on remarque que la forme mineure est bien plus fréquente 36% versus 15% en Algérie et 4,7% dans notre étude, (tableau 10) cette forme étant très probablement sous diagnostiquée chez nous.

➤ Selon la répartition géographique $\frac{1}{4}$ de nos hémophiles résident à Nedroma et Ghazaouet (cette dernière étant en fait le siège de l'association des hémophiles de Tlemcen) ce qui s'explique par la notion de mariages consanguins très répandue notamment dans la ville de Nedroma

➤ Les circonstances de découverte retrouvées dans la forme sévère et modérée sont les mêmes que celles décrites dans la littérature (hématomes, hémorragies extériorisées, ou enquête si cas dans la famille).

➤ La notion d'hémophilie sporadique correspondant à une mutation du chromosome X de la mère ou du fils a été retrouvée dans 22% des cas ce qui rejoint la littérature (10 à 30%) [61].

➤ 1/4 de nos hémophiles sont des adolescents et adultes jeunes (15-29ans) posant le problème de leur insertion socioprofessionnelle.

➤ La fréquence des hémarthroses dans la forme sévère (85.11%) est dans l'intervalle (70-90%) de la littérature [43] ; et en accord avec les données touche préférentiellement par ordre décroissant les articulations peu protégés par les muscles (genou 47.87%, coude 26.59%, cheville (15.96%). Selon les chiffres de France coag 2012, les hémarthroses représentent 76% des accidents hémorragiques chez l'hémophile ; Genou (44%), coude (28%), Cheville (16%) [61].

➤ De même pour les hématomes c'est également l'apanage de la forme sévère (84 %), la localisation la plus fréquente reste la cuisse (27.27 %) suivis du mollet (18%). En France, les hématomes sont plus fréquents dans la forme sévère (72%), la localisation la plus touchée est celle de la cuisse (35%).

➤ Concernant les hémorragies extériorisées, les hémorragies buccales qui regroupent (gingivorragies, plaie de la langue ou de la lèvre) sont les plus retrouvées 37,5% dans notre étude et 36% en Algérie (Pr Belhani Mars 2012).

➤ L'arthropathie hémophilique est présente chez 37.2% des hémophiles sévères, et chez 1 hémophile modéré, maçon de profession.

➤ A noter que 2 adultes avec formes sévères d'hémophilie A n'ont présenté que très rarement une hémarthrose et ont donc un bilan orthopédique normal ce que pourrait expliquer en partie le test de génération de thrombine (figure 16).

➤ Concernant les complications virales, nos chiffres rejoignent ceux décrits sur le plan national mais heureusement bien inférieurs aux données de France Coag (tableau 15) et avec l'avènement des facteurs recombinants ce risque devrait s'effondrer dans les prochaines années.

➤ Pour les Anticorps circulants, ils sont positifs chez 11% des formes sévères ce qui rejoint la littérature (10-30%).[62].

➤ A noter que 1 cas d'hémophilie A sévère ayant rarement présenté des hémarthroses et n'ayant que rarement nécessité du facteur pour des hémorragies muqueuses a présenté des ACC ce qui semble en rapport avec certaines variations génétiques, polymorphisme du facteur VIII, le type et la quantité de facteurs reçus.

➤ A noter enfin que des progrès considérables ont été réalisés, ces dernières années dans la prise en charge des hémophiles suivis à Tlemcen, depuis le démarrage des séances d'éducation sanitaire et thérapeutique en 2008 et de la prophylaxie en juin 2009 grâce notamment à la disponibilité plus ou moins régulière et continue des différents facteurs substitutifs anti hémophiliques et grâce aux efforts de toute l'équipe pluridisciplinaire responsable de cette pathologie.

CONCLUSION

Conclusion

L'hémophilie reste une pathologie rare mais grave par ses conséquences sur le plan fonctionnel et vital, vu la complexité de sa prise en charge, elle doit être multidisciplinaire. La disponibilité du produit de substitution en permanence reste primordiale. L'application du traitement prophylactique notamment pour les hémophiles sévères dès leur jeune âge permet d'espérer un avenir meilleur pour ces patients. Par ailleurs l'avenir réside dans la fabrication de facteurs anti hémophiliques à longue durée de vie, tout en espérant voir guérir l'hémophilie un jour par la thérapie génique.

Annexe 01: Score clinique adulte de Gilbert.

Critères	Degré d'atteinte	Score
Douleur	Aucune	0
	Mineure	1
	Modérée	2
	Sévère	3
Hémarthrose	Aucune	0
	Pas d'épanchement important et 1 à 3 d'épanchements mineure/an.	1
	1 à 2 épanchement important et 4 à 6 d'épanchements mineure/an.	2
	Plus de 2 épanchements important et plus de 6 d'épanchements mineure/an.	3
Déformation axial Genou	Aucune.	0
	8-15 de vagus ou 0-5° de varus	1
	> 15 de vagus ou > 5° de varus	2
Cheville	Aucune.	0
	<10 de vagus ou 0-5° de varus	1
	> 10 de vagus ou > 5° de varus	2
Coude	Aucune.	0
	varus ou vagus ≤10°	1
	varus ou vagus > 10°	2
Contracture en flessum (hanche, genou) ou en équin (cheville).	<15°	0
	≥15°	2
Instabilité	Aucune	0
	Légère	1
	sévère	2
Mobilité articulaire	Perte<10%	0
	Perte 10-33%	1
	Perte>33%	2
Amyotrophie	Aucune	0
	Minime	1
	présente	2
craquement	Aucun	0
	Présent	1
gonflement	Aucun	0
	Présent	1
	Présence d'une synovite chronique	2

Annexe 02 : Score clinique enfant PEDNET

Type de modification	Degré d'atteinte	Score
Articulation cible	Non	0
	Oui	1
Synovite chronique	Non	0
	Oui	1
Douleur	Absente	0
	Légère	1
	Modérée	2
	Sévère	3
Démarche	Marche, course, sauts normaux	0
	Marche normale, course ou saut normaux	1
	Marche normale + 1 ou 2 anomalies	2
	Marche normale + 3 ou plus anomalies	3
Force	Toute amplitude avec résistance maximale	0
	Toute amplitude avec résistance minime	1
	Toute amplitude sans résistance	2
	Incapacité à bouger dans toute amplitude	3
Atrophie musculaire	Aucune	0
	Mineure	1
	Sévère	2
Tuméfaction	Absente	0
	Mineure	1
	Modérée ou sévère	2
Amplitude	Non limitée	0
	Limitation $\leq 10^\circ$	1
	Limitation $> 10^\circ$	2
Rétraction	Absente	0
	Limitation $\leq 10^\circ$	1
	Limitation $> 10^\circ$	2
Craquement	Absent	0
	Mineur	1
	Sévère	2

Annexe 03: Score radiologique de Pettersson.

Type de modification	Atteinte	Score
Ostéoporose	non	0
	oui	1
Elargissement des épiphyses	non	0
	oui	1
Aspect irrégulier de l'os sous-chondrale	non	0
	discret	1
	important	2
Pincement de l'interligne	non	0
	<50%	1
	>50%	2
- Géode sous-chondrale	non	0
	1 géode	1
	>1 géode	2
Erosion du pourtour articulaire	non	0
	oui	1
Incongruence articulaire	non	0
	Discrète	1
	Importante	2
Dislocation articulaire	non	0
	Discrète	1
	Importante	2

Annexe 04 : Facteurs anti hémophilique

Facteurs	FVIII	FIX
Facteurs plasmatiques	Hémophil M® Monarc-M® Factane® Octanate® <u>Immunate®</u> <u>Haemoctine 500®</u>	Alphanine® Mononine® Betafact® Octafix® <u>Immuline®</u>
Facteurs recombinants 1 ^{ière} génération 2 ^{ème} génération 3 ^{ème} génération	<u>Recombinante®</u> Helixate FS® <u>Kogénate®</u> Refacto® Advate® Xyntha®	Beneix®

Les produits soulignés sont disponible en Algérie.

Annexe 05 : Fiche Hémophilie

Fiche hémophilie

Nom : Type d'hémophilie :

Prénom : Sévérité :

Date de naissance : Age :

Nº Téléphone 01:

Nº Téléphone 02:

Adresse :

Groupage rhésus :

Profession :

Niveau d'instruction :

Situation familiale : *Célibataire *Marié

*Veuf *Divorcé

Nombre de frères et sœurs :

Nombre des enfants (garçons et filles) si marié :

ATCD : *Personnels : Méd : Vaccination

Autres

Chir : Circoncision + Date

Autres

*Familiales : Cas similaire dans la fratrie :

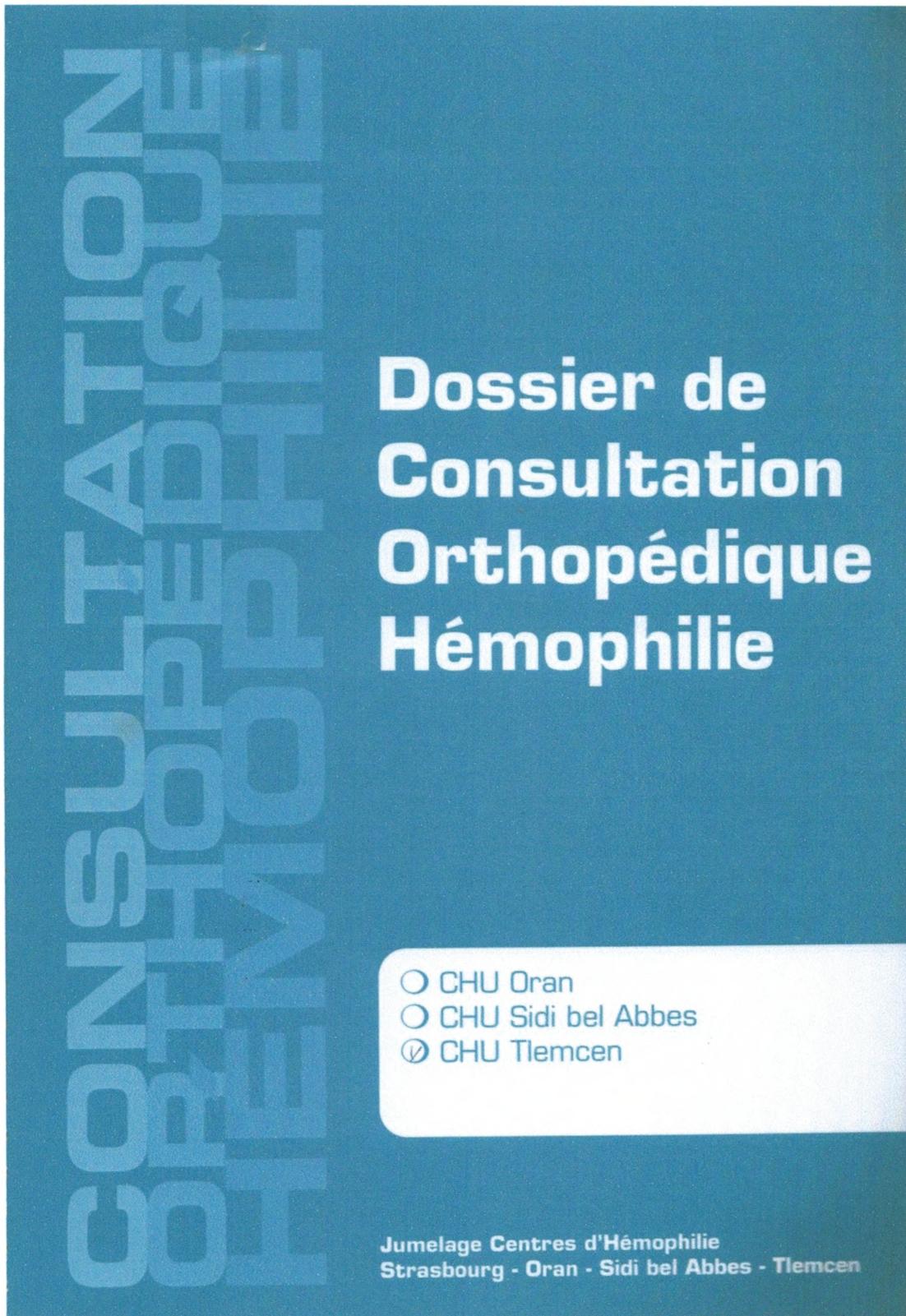
Cas similaire chez d'autres membres de la famille :

Annexe 06 : La carte De l'hémophile.

<p>Gestes et traitements contre-indiqués</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injection intramusculaire. • Traitement par l'acide acétylsalicylique et dérivés ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. • Prise de la température rectale. • Eviter les voies d'abord veineuses centrales, sous clavières ou fémorales, la voie veineuse périphérique doit être privilégiée. • Gestes invasifs sans couverture substitutive et sans compression locale. • Plâtres circulaires. • Anesthésie tronculaire en chirurgie dentaire. • Immobilisation prolongée (> = 3 jours) en cas de traumatisme sans lésions osseuses. <p>Gestes à faire ou autorisés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccination en sous cutanée stricte avec compression pendant au moins 10 minutes. • Ponction veineuse, injection en sous cutanée suivies de compression manuelle. • Paracétamol en cas de fièvre. 	<p>وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات MINISTRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE</p> <p>Carte pour hémophiles et autres troubles héréditaires de l'hémostase</p> <p>STRUCTURE DE SUIVI</p> <p>Adresse :</p> <p>N° de téléphone :</p> <p>N° de fax :</p> <p> Association Algérienne des Hémophiles</p>
---	--

<p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Date de naissance : □ □ □ □ □ □ □ □</p> <p>Adresse :</p> <p>Tél. :</p> <p>Trouble de l'hémostase</p> <p>Hémophilie : A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> Taux de facteur</p> <p>Autre déficit : Taux de facteur</p>	<p>Photo</p> <p>Anticoagulants circulants :</p> <p>Première recherche :</p> <p>Positive <input type="checkbox"/> titre :</p> <p>Négative <input type="checkbox"/></p> <p>Recherches ultérieures :</p> <p>Traitement substitutif à administrer en urgence, plusieurs doses peuvent être nécessaires</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
---	--

Annexe 07 : Dossier de Consultation Orthopédique Hémophilie.



Consultation

Date / /

Médecin

Rééducateur
Chir. orthopédiste
Médecin du Centre

Rhumatologue
Kinésithérapeute

Patient

Nom
Date de naissance

Prénom

Hémophilie

A B Inhibiteur

Antécédents hémophiliques personnels

a/ **Statut hémorragique** : fréquence saignement artériel / mois / an

b/ **Statut orthopédique** :

	Epaule droite	Epaule gauche	Coude droit	Coude gauche	Hanche droite	Hanche gauche	Genou droit	Genou gauche	Cheville droite	Cheville gauche
Synoviorthèse *										
Synovectomie *										
Prothèse *										

* préciser l'année

Evaluation : score

	Clinique adulte «Gilbert»	Clinique enfant «Pednet»	Radiologique «Pettersson»	Radiologique «Arnold et Hilgartner»	IRM «Denver»
Epaule droite	/ 0 - 14	/ 0 - 17	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Epaule gauche	/ 0 - 14	/ 0 - 17	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Coude droit	/ 0 - 16	/ 0 - 18	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Coude gauche	/ 0 - 16	/ 0 - 18	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Hanche droite	/ 0 - 16	/ 0 - 20	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Hanche gauche	/ 0 - 16	/ 0 - 20	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Genou droit	/ 0 - 18	/ 0 - 21	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Genou gauche	/ 0 - 18	/ 0 - 21	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Cheville droite	/ 0 - 18	/ 0 - 21	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10
Cheville gauche	/ 0 - 18	/ 0 - 21	/ 0 - 13	/ 0 - 5	/ 0 - 10

Indications thérapeutiques

Kiné :
Rééducation :
Synoviorthèse :
Chirurgie :

Annexe 1

Grilles d'évaluation

Score clinique adulte de Gilbert

Evaluation orthopédique (score de Gilbert, 1993)

- interrogatoire
- examen clinique des articulations cibles (genoux, chevilles, coudes)

Critère	Degré d'atteinte	Score
Douleur	aucune mineure modérée sévère	0 1 2 3
Hémarthroses	aucune pas d'épanchement <i>important</i> et 1 à 3 épanchements <i>mineurs</i> par an 1 à 2 épanchements <i>importants</i> et 1 à 3 épanchements <i>mineurs</i> par an + de 2 épanchements <i>importants</i> et + de 6 épanchements <i>mineurs</i> par an	0 1 2 3
Déformation axiale • genou *	aucune 8-15° valgus ou 0-5° varus > 15° valgus ou > 5° varus	0 1 2
• cheville	aucune < 10° valgus ou > 5° varus > 10° valgus ou > 5° varus	0 1 2
• coude	aucune varus ou valgus ≤ 10° varus ou valgus > 10°	0 1 2
Contracture mesurée : • genou • cheville • hanche	< 15° ≥ 15°	0 2
Instabilité	aucune légère sévère	0 1 2
Degré de mobilité articulaire	perte < 10% perte 10 - 33% perte > 33%	0 1 2
Amyotrophie	aucune minime présente	0 0 1
Craquement à la mobilisation	aucune présent	0 1
Gonflement	aucune présent synovite chronique	0 1 2

* **Attention** Pour le genou, la mesure des axes utilisée en Europe est différente de celle des Etats-Unis. En Europe, on utilise l'axe mécanique (tête - centre genou - milieu cheville). Aux Etats-Unis, on utilise les axes anatomiques du fémur et du tibia. Il y a donc, sur un genou normal, un angle physiologique de 5 à 7°.

Annexe 1

Grilles d'évaluation

Score clinique enfant PedNet

Score orthopédique pédiatrique PedNet (d'après Hill et Ljung), recommandé par le réseau français FranceCoag pour le suivi des enfants hémophiles sévères sous prophylaxie

Evaluation pour chaque articulation (coude, genou, cheville, droits et gauches)

Type de modification	Degré d'atteinte	Score
Articulation cible	non oui	0 1
Synovite chronique	non oui	0 1
Douleur	absente légère ou ankylose modérée, avec ou sans activité sévère, limitant l'activité	0 1 2 3
Démarche	marche, course, saut normaux marche normale, course ou saut anormaux marche normale + 1 ou 2 anomalies marche normale + 3 ou plus anomalies	0 1 2 3
Force	toute amplitude avec résistance maximale toute amplitude avec résistance minime toute amplitude sans résistance incapacité à bouger dans toute l'amplitude	0 1 2 3
Atrophie musculaire	aucune mineure sévère	0 1 2
Tuméfaction	absente mineure modérée ou sévère	0 1 2
Amplitude	non limitée limitation $\leq 10^\circ$ limitation $> 10^\circ$	0 1 2
Rétraction	absente limitation $\leq 10^\circ$ limitation $> 10^\circ$	0 1 2
Craquement	absente mineure sévère	0 1 2

Annexe 1

Grilles d'évaluation

Score radiologique de Pettersson

Evaluation radiologique (score de Pettersson), utilisée depuis 1980

Analyse pour chacune des articulations genou, cheville, coude, score de 0 à 13

Type de modification	Degré d'atteinte	Score
Ostéoporose	absence présence	0 1
Elargissement des épiphyses	absence présence	0 1
Irégularité de la surface sous-chondrale	absence présence importante	0 1 2
Rétrécissement de l'espace articulaire	absence < 50% ≥ 50%	0 1 2
Kyste sous-chondral	absence 1 > 1	0 1 2
Erosion des surfaces articulaires	absence présence	0 1
Incongruence des surfaces articulaires	absence présence importante	0 1 2
Déformation articulaire (angulation ou déplacement)	absence légère importante	0 1 2

Stades de l'arthropathie hémophilique selon des critères radiologiques (d'après Jordan)



Genou normal

Stade I

Extrémités élargies
Decalcification
Interligne normal
Surfaces presque régulières

Stade II

Microgèodes
Interligne diminué (>50%)
Surfaces irrégulières

Stade III

Gèodes ++ (ouvertes)
Interligne très diminué
Déformations ++
Condyles aplatis

Stade IV

Destruction
Interligne voisin de 0
Subluxation postérieure
Rotule fixée

Annexe 1

Grilles d'évaluation

Stade radiologique d'Arnold et Hilgartner

Classification de Arnold et Hilgartner

Stade I : Aucune anomalie radiologique
Tuméfaction des parties molles



Stade II : Ostéopénie et élargissement épiphysaire
Arthropathie subaiguë



Stade III : Kystes sous-chondraux ouverts dans l'articulation
Densification synoviale
Interligne conservé



Stade IV : Lésions du stade III majorées
Pincement de l'interligne articulaire



Stade V : Pincement majeur
Désaxation ± dislocation articulaire

Annexe 1

Grilles d'évaluation

Score IRM

Score IRM de Denver, utilisé depuis 1980

Récemment, un score basé sur des résultats IRM a été proposé et évalué

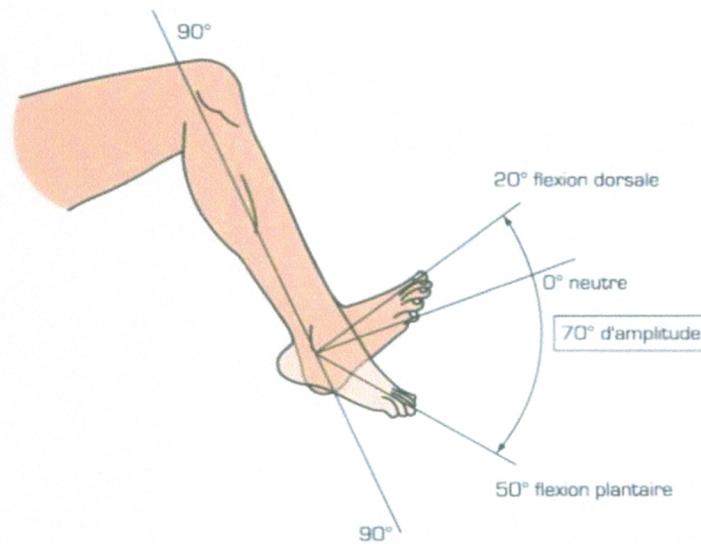
Score	Résultats
0	Articulation normale
1 2 3	Saignement / Hémarthrose faible modéré(e) important(e)
4 5 6	Hyperplasie synoviale faible modéré(e) important(e)
7 8	Kystes / érosions 1 kyste ou une érosion partielle de la surface articulaire > 1 kyste ou une érosion complète de la surface articulaire
9 10	Perte de substance sur cartilage < 50% ≥ 50%

Annexe 2

Evaluation de la mobilité des articulations

Tester la mobilité de la cheville

La flexion et l'extension de la cheville



Les flexions plantaire et dorsale sont mesurées le genou fléchi (cf. schéma) mais également le genou tendu. Dans ce dernier cas, les valeurs de flexion dorsale sont plus faibles en raison de la mise en tension du mollet.

La force

Les fléchisseurs dorsaux mobilisent la cheville en flexion dorsale et les fléchisseurs plantaires (mollet) mobilisent la cheville en flexion plantaire quand le pied n'est pas en appui.

Le contrôle

C'est la possibilité de se tenir debout sur un pied. La cheville et le pied sont très importants pour assurer l'équilibre en station debout.

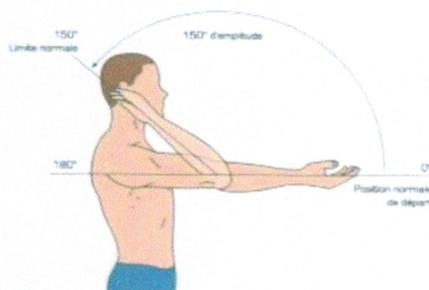
Annexe 2

Evaluation de la mobilité des articulations

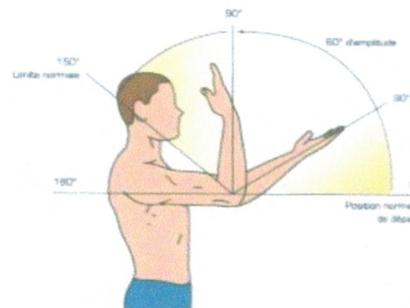
Tester la mobilité du coude

La mobilité

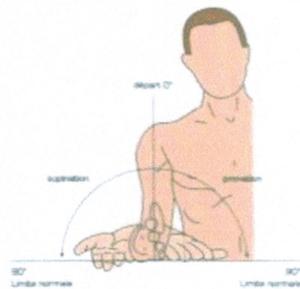
La flexion et l'extension du coude



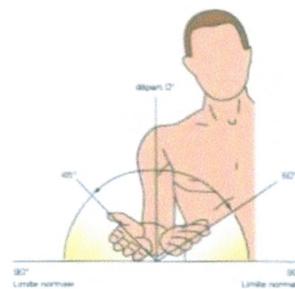
A1 : flexion normale.



A2 : mesure pour le coude atteint d'arthropathie. Dans cet exemple, le déplacement débute à 30° (flessum) et se termine à 90°. L'amplitude totale est donc de 60°.



B1 : pronosupination normale du coude.



B2 : mesure pour le coude atteint d'arthropathie. Dans cet exemple, le mouvement est limité à 45° en supination et à 60° en pronation, soit une amplitude totale de 105°.

La force

Les fléchisseurs plient le coude et les extenseurs tendent le coude. Les muscles pronateurs et supinateurs permettent à l'avant-bras de tourner sur lui-même pour présenter la main paume vers le bas (pronation) ou vers le haut (supination).

Le contrôle

C'est la possibilité d'utiliser sa main en l'éloignant ou en la rapprochant du corps, ou en l'orientant dans l'espace pour prendre un objet.

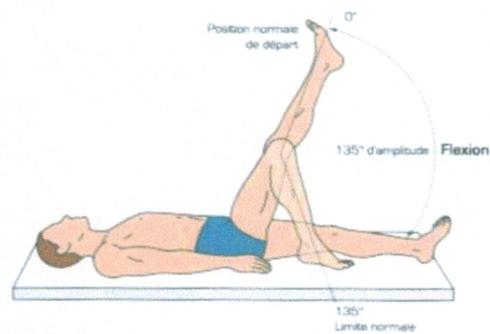
Annexe 2

Evaluation de la mobilité des articulations

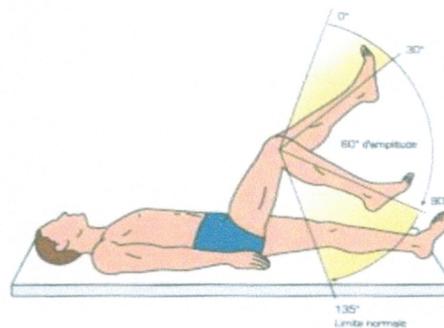
Tester la mobilité du genou

La mobilité

La flexion et l'extension du genou



A1 : la flexion se mesure de la position du genou tendu à la position de flexion maximale.



A2 : exemple de mobilités limitées : flexion de 30° et flexion limitée à 90°.

La force

En position assise, les fléchisseurs plient le genou et les extenseurs tendent le genou.

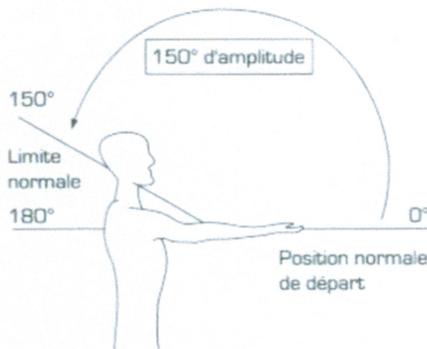
Le contrôle

C'est la possibilité de se tenir debout sur son genou.

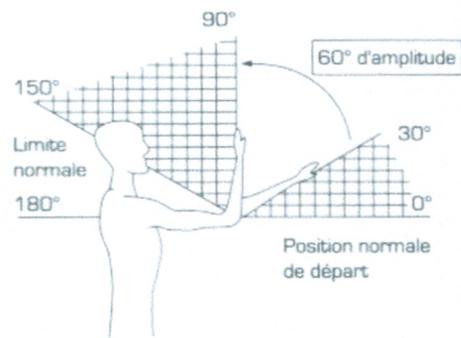
Annexe 2

Evaluation de la mobilité des articulations

Evaluation clinique de l'arthropathie selon Gilbert



C1

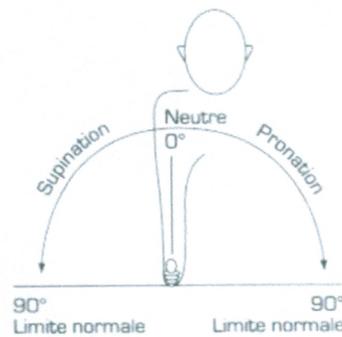


C2

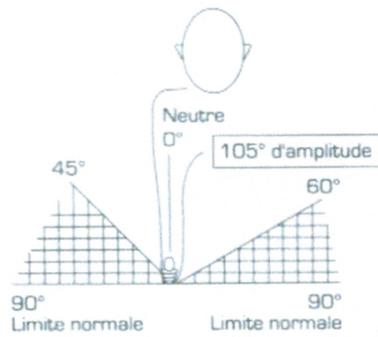
C : flexion normale

C1 : mesure pour le coude atteint d'arthropathie

C2 : dans cet exemple d'arthropathie, le déplacement débute à 30° (flessum) et se termine à 90°. L'amplitude totale est donc de 60°.



D1



D2

D : pronosupination normale du coude

D1 : mesure pour le coude atteint d'arthropathie

D2 : dans cet exemple, le mouvement est limité à 45° en supination et à 60° en pronation pour une amplitude totale de 105°.

BIBLIOGRAPHIE

1. SMAILI F. ABRGE D'HEMATOLOGIE. P : 222 à 224-226- 227-242 à 247. Eddition ISBN 9961.0.0360.8.
2. Bell B G. Collection l'ECN en fascicules hématologie. P 84-85-86-88. ALBERT.
3. Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. Hématologie, 9 p. EMC 13-019-A-05, 2002.
4. Schved J F, Biron-Andréani C. EXPLORATION DE L'HÉMOSTASE MI B – HÉMATOLOGIE – Exploration de l'hémostase Pr Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes Septembre 2006.
5. Claude N. Guide pour le diagnostic clinique et biologique de l'hémophilie et des autres désordres hémorragiques héréditaires.
6. Savage B, Cattaneo M, Ruggeri Z. Mechanism of platelet aggregation. Curr Opin Hematol 2001 ; 8 : 270-276.
7. François J. L'hémostase. P 26-10-25- 16-31. 3ème tirage 1999 ; 2-7637-7377.
8. Bezeaud A. Guillin MC. Physiologie de la coagulation. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-019-A-20, 2001, 7 p.
9. Gérard S. Hématologie Clinique et Biologique. P387- 388-394 .CHU Nord-Marseille Arnette .
10. karlin K, Coman L. Hématologie MASSON. P 237-242. ISBN 978-2-294-70070-5.
11. Schved J F, Biron-Andréani C. PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE. MB7 : Hématologie /H3-Hémostase. Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes Janvier 2007.
12. Atul B , Mehta A, Victor H. Hématologie Edition. Science médicale série Claude Bernard. ISBN: 2-7445-0141-7. P 134,144, 145.
13. Martin R. Haward P. Hamilton J. Hématologie. Coordination scientifique de l'édition française Pr Joel X .Corberand. P12, 13, 14, 15, 72, 73. ELSEVIER ISBN : 2-84299-572-4.Octobre 2004.
14. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. ThrombHaemost 2002;82:165-74.
15. Cawthern KM, Lock JB, DiLorenzo ME, Branda RF,

16. Mann KG. Blood coagulation in hemophilia A and hemophilia B. *Blood*. 2002; 91:4581-92.
17. Claude G. L'hémophilie aujourd'hui: hemophilia today. *Kinésithérapie, la Revue* Volume 9, Issue 88, April 2009, Pages 32–36.
18. Pr Jenny G, Pr Yves Laurian. Association Française des Conseillers en Génétique, Association Française des Hémophiles. L'hémophilie A et B. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*. Mai 2006.
19. GAZENGEL C, ROTHSCHILD C, ETORCHET M. Apport des nouvelles technologies au traitement substitutif des hémophilies. *Revue française des laboratoires*, avril/mai 1995, N ° 275.
20. Fédération mondiale de l'hémophilie. L'histoire de l'hémophilie. <http://www.wfh.org> (Goudemand J. L'hémophilie. *Encyclopédie Orphanet Grand Public* Mai 2006).
21. Claude N. Le traitement de l'hémophilie : des dérivés du plasma à la thérapie génique, *Hématologie*. Volume 2, Numéro 1, 17-27, Janvier - Février 1996.
22. Guide-Affection de Longue Durée. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare Haute Autorité de Santé – 2007.
23. Marie-Louise. W. *Maladies du Sang et Transfusion* P196- 201
24. Yvon R. Troubles de la coagulation et de l'hémostase -Chapitre 25. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne. 2010, Pages 367–395.
25. CAROLE É. diagnostic étiologique /pratique. Communication de Gilles Grateau, lors des Journées Internationales de Biologie, Paris, Novembre 2009 n° 427 21.
26. Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). Facteurs antihémophiliques: traitement substitutif de l'hémophilie A et B, Évaluation clinique, Évaluation pharmaco-économique, Évaluation Thérapeutique. *Revue d'évaluation sur le médicament*. Publication Juin-juillet 2003, XXIV, 3-4.
27. Goudemand. J. *Le Manuel du Résident, Hématologie II*, chap Hémophilie, 13-021-B-10, 1997 Elsevier Masson SAS.
28. Sébastien L, Cédric H. La prise en charge des hémarthroses chez les patients hémophiles. Partie 1: pathophysiologie et diagnostic. Partie 2: Traitement. *Ortho-20 Rhumato*, VOL 10, N°1-2, 2012.

29. Marie F.A. FVIII anti hémophilique A. Biologie clinique. 90-20-0045. 2004.
30. Trossaert. M. Dauty M. Hémophilie (arthropathies). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 54S (2011) e96–e99. Elsevier Masson France.
31. Michel A, Adeline D. Prise en charge rhumatologique de l'hémophilie (première partie : manifestations articulaires). *Revue du Rhumatisme*. Volume 69, Issue 9, October 2002, Pages 868–876.
32. LEROY J. POTRON G. SAMAMA M. GUILLIN M.C. TOBELEM G. Hémostase et thrombose - 4e Ed. 1994 . La Simarre Ed. JOUE LES TOURS.
33. Marie-Louise W. Hémophilie : diagnostic, génétique, complications et traitement. Etablissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg
34. Robert S, Kenneth A. Ault Henry M Rinder. HEMATOLOGIE clinique en pratique clinique Guide de diagnostic et de traitement. Médecine –science/Flammarion. P 321 à 339- 375 à 386. ISBN : 978-2-2571-0833-3.
35. Dr Philippe de Moerloose Françoise Boehlen. HEMOSTASE 2005-2006. Service d'Angiologie et Hémostase Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève
36. Lévy J-P, Varet J-P B. Clauvel F. Le frère A. Bezead/M -C Guillin Préface par le Pr J Bernard. Hématologie et Transfusion. P 297-298-301- 309-310-330-311 à 316. Édition masson ISBN 2-294-00995-0 PARIS 2001.
37. Christophe N. LES OUTILS DIAGNOSTIQUES POUR EXPLORER LA COAGULATION. Laboratoire Hématologie. Hôpital Edouard Herriot, LYON.
38. . Esther M, Brigit B, Recommandations pour le traitement de l'hémophilie. Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft. L'Association Suisse des Hémophiles (Società Svizzera Emofilia Siège social A.S.H). 2012.
39. Jenny G. Hémophilie. Hématologie [13-021-B-10] (2007).
40. Shapiro S. The immunologic character of acquired inhibitors of antihemophilic globulin (Factor VIII) and the kinetics of their interaction with factor VIII. *J Clin Invest* 1967;46:147–56.
41. M. Chaari, M. Sassi , V. Galea , G.T. Gerotziapas , I. Elalamy. Acquired hemophilia A in parturum: Case report and literature review. *La Revue de médecine interne* 33 (2012) 401–404. Elsevier Masson France EMc.

42. Schved J-F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMc. 13-021-B-10
43. Belhani M et all. Recommandations pour la prise en charge de l'arthropathie hémophilique. Comité Médical D'Hémophilie. SAHTS.
44. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante. 15 mai 2009. Rapport Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé afssaps.
45. Claude Guerois. L'éducation thérapeutique du patient hémophile. La revue Kinésithérapie. Elsevier Masson SAS. 2009.
46. Groupe de Recherché et d'Etudes de l'Hémophilie du Centre et de l'Ouest (GREHCO). Le traitement de l'hémophilie. 2éme édition. Paris 2002. Médecine et Sciences Flammarion.
47. Carricaburu D. Innovation thérapeutique et acceptabilité du risque iatrogène : l'introduction des produits antihémophiliques concentrés dans les années soixante-dix. In: Sciences sociales et santé. Volume 17, n°4, 1999. pp. 75-98.
48. Blatny J, Ingerslev J, Huth-Kühne A, Lambert A, Windyga J. Traitement de l'hémophilie -Défis actuels et futurs. Septembre 2008 – Dublin. Elsevier Masson SAS. Presse Med 2009; 38:1-9.
49. Michel R, Christian F. Kinésithérapie et hémophilie : Physical therapy and hemophilia Kinésithérapie, la Revue, Volume 9, Issue 88, April 2009, Pages 41-45
50. Balch T. Chirurgie orthopédique chez l'hémophile. Conférences d'enseignement de la Sofcot. Expansion scientifique . 34: 69-80.
51. Molho P et all. A retrospective study on chemical and radioactive synovectomy in severe haemophilia patients with recurrent haemarthrosis. Haemophilia Mars; 5(2): 115-123.
52. Mulder K, Llinas A. The target joint. Haemophilia (2004), 101 (Suppl.4), 152-156.
53. Revue Algérienne d'Hématologie n°02 (2010). Hémophilie en Algérie. Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine. DL : 2345-2009. N°ISSN :2170-0729.
54. Prise en charge en urgence d'un patient hémophile suspect d'hémorragie. Septembre 2008. Agence National pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM).

55. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. JTH 2012 (in Press).
56. Goudemand J. Urgences hémorragiques chez l'hémophile. Chap 26. Urgence 2009.
57. Aledort L.M, Haschmeyer R.H, Pettersson H. A. Longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor VIII deficient haemophiliacs. J Int Medicine. 236: 391-399.
58. Lambert T et all. Enfant hémophile. Encycl Méd Chir, Pédiatrie Maladies infectieuses. 2005. 4-080-B-20.
59. L'Association tunisienne des Hémophiles célèbre la Journée mondiale de l'hémophilie. 17 Avr 2013.David H.
60. Journée d'information et D'échanges sur le plan national maladies rares 2011-2014.Mer 19 Décembre 2012.
61. FMH. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. 2ème édition. 2012. Encyclopédie Orpha.net . Avr 2013.
62. JOURNÉE MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE. Algérie. Journal de santé médical.
63. BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 17 Avr 2013 / n°39.
64. Item 339 : Trouble de l'hémostase et de la coagulation Université Médicale Virtuelle Francophone2010-2011.
65. Dr JP Cambus. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE 2002 Module Cardiovasculaire PCEM II Rangueil
66. Pfr Cedric Hermans. Hémostase – Thrombose
67. Dr Christophe NOUGIER. LES OUTILS DIAGNOSTIQUES POUR EXPLORER LA COAGULATION Laboratoire Hématologie Hôpital Edouard Herriot, LYON. Heamophilia school .2012.
68. Francois L : Hématologie et Transfusion ; ECN. ESTEM, édition, P 119, 120, 121, 122. ISBN : 2-84371-342-0.
69. Albert N. Cas clinique en hématologie 2^{ème}. Edition : médecine-sciences Flammarion.ISBN 2-257-16511.
70. Knockaert D C, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40 years on.

71. Sannie T. Education thérapeutique du patient. 50 patients tuteurs d'ici fin 2008. *Hémophilie* 2007 ; 177 : 21-3.
72. Fautrel B, Zinc E, Golmard JL et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine*. 2002 ; 81 : 194-200.
73. Knockaert D C, Vanneste L J, Bobbaers H J. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 72 (3) :184-96.
74. Kleijn E M, Vanlier H J. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. The Netherlands FUO (Fever of unknown origin) Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 1997 ; 76 (6) : 401-14.
75. JONES P. L'hémophilie et la vie. 2002, Ed. Frison Roche .Paris.
76. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par FVIII ou FIX d'origine plasmatisque ou recombinante. Saint-Denis : Afssaps ; 2006.
77. Alcalay M. Complications musculaires de l'hémophilie. *Complications musculaires Archives de Pédiatrie*, Volume 16, Issue 2, February 2009, Pages 196-200.
78. Christine L-F et all. Traitement des anomalies de la coagulation. *Pharmacie clinique et thérapeutique* (3e édition entièrement revue), 2008, Pages 509-527
79. Cayla G, Morange P-E, Chambost H, Schved J-F. Hémophilie et pathologies cardiovasculaires. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*, Volume 2010, Issue 1, Supplement 1, June 2010, Pages 1-13.
80. René C. Risque hémorragique
Analyses De Laboratoire en Odontostomatologie, 2012, Pages 209-222
81. Raucourt E, Ternisien C. Bonne pratique et valeur diagnostique de la biologie : hémostasie-hématologie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 37, Issue 8, Supplement 1, December 2008, Pages S317-S328.
82. Perlemuter L, Gabriel P. Hématologie – Oncologie
Guide de thérapeutique (6e édition), 2010, Pages 795-917.

83. Monpoux F, Chambost H, Haouy S, Benadiba H, Sirvent N. Le facteur VII recombinant activé en pédiatrie. Hémostatique universel. Archives de Pédiatrie, Volume 17, Issue 8, August 2010, Pages 1210-1219
84. Bruel H, Picaud H, Toutain F, Saladin-Thiron C, Smokvina-Millardet K. Une présentation inhabituelle d'une hémophilie A sévère diagnostiquée en période néonatale
Archives de Pédiatrie, Volume 15, Issue 3, March 2008, Pages 321-322.
85. Jean-Pierre B, Alain C. Chapitre 15 - Éléments de diagnostic Nouvelle Approche Manipulative. Membre Supérieur, 2011, Pages 163-166
86. Boulfroy T et all. Vécu parental de l'annonce du diagnostic d'hémophilie chez l'enfant. Archives de Pédiatrie, Volume 18, Issue 6, June 2011, Pages 636-642
87. Schved J F. Prise en charge de l'hémophile aux urgences : Emergency care issues in haemophilia. Le Praticien en Anesthésie Réanimation. Volume 13, Issue 5, November 2009, Pages 365–370.EMc.
88. Benhammou A. Hématome compressif rétropharyngé chez un patient hémophile. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale. Volume 109, Issue 3, June 2008, Pages 187–189.
89. Bruel H. Picaud B. Toutain F. Saladin-Thiron C. Smokvina-Millarde K. Une présentation inhabituelle d'une hémophilie A sévère diagnostiquée en période néonatale. Archives de Pédiatrie. Volume 15, Issue 3, March 2008, Pages 321–322
90. Jemni S et all. Prise en charge rééducative d'un enfant hémophile après synovectomie du genou. Arthroplastie totale du genou chez l'hémophile. Étude des mobilités. 06-2007-93-S4-0035.
91. Yvette. M. Le problème orthopédique et la rééducation fonctionnelle chez l'hémophile. 1981. 174 pages.
92. Guodemar J, Querol. F, Almendáriz .A, López. C et Rodríguez-Merchán. E. Guía de rehabilitación en hemofilia (Guide de rééducation chez l'hémophile). Barcelone : Éditions Mayo, S.A. D.L : B-16.347-01

93. Hill.F.G. Ljung.R. Third and Fourth Workshops of the European paediatric network for haemophilia management. *Haemophilia* 2003. 9.223-228.
94. Sholapur NS, Barty R, Wang G, Almonte T, Heddle NM. A survey of patients with haemophilia to understand how they track product used at home. *Health Research Methodology Program, Department of Clinical Epidemiology and Biostatics, McMaster University, Hamilton, ON, Canada* © 2013. PMID: 23672744.
95. Arthropathie Hémophilique. *Science et santé*. 2010 n° 07. ISSN 2170-080X.
96. Yonsei M J. Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *School of Pharmacy, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*. 2013 Jan PMID: 23225801.

RESUME

Il s'agit d'une étude rétrospective prospective descriptive portant sur 86 hémophiles suivis au service d'hématologie dont l'objectif est d'établir le profil épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen durant la période 1989-2013.

L'hémophilie A 69 cas (80,2 %) est 4 fois plus fréquente que l'hémophilie B 17 cas (19,8 %), la forme sévère 58 cas (67,4%), modérée 24 cas (27,9 %) et fruste 4 cas (4,7 %). Le pic de fréquence se situe dans la tranche d'âge (15-29 ans); 30,38 % ont moins de 15 ans, Age médian est de 24 ans avec des extrêmes entre (18 mois et 67ans). Il existe 3 circonstances de découverte : hémorragies extériorisés 36 %, non extériorisés 35 % et enquête-bilan : 25%. Tous nos hémophiles sévères sont diagnostiqués avant 4 ans dont 72,5 % avant 2ans .13 hémophiles sévères sont non circoncis. Notre étude a retrouvé 40 familles d'hémophiles, une enquête familiale a permis d'analyser les différents arbres généalogiques, il en résulte des familles à 3, 4, 5, 7 et 9 hémophiles, 19 cas sporadiques soit 22 %. Les hémarthroses sont l'apanage de la forme sévère (85,11 %) ; contre (14,89 %) dans la forme modérée et aucun cas pour la forme mineure. La localisation la plus fréquente est celle du genou (47 %). Les hématomes sont aussi l'apanage des formes sévères (84 %) ; la localisation la plus retrouvée reste au niveau de la cuisse (27,27 %), Pour les hémorragies extériorisées, les hémorragies buccales sont les plus retrouvées (37,5%).La circoncision hémorragique a révélé l'hémophilie dans 1/5 des cas. L'arthropathie hémophilique a été retrouvée chez 31 patients ayant une hémophilie sévère, 1 cas dans l'hémophilie modérée. Dans notre série 7 synoviorthèses ont été réalisées, mais aucun patient n'a pu bénéficier d'un acte chirurgical. Les Sérologies virales faites chez 50 hémophiles, ont révélé 5 cas d'HCV+ soit (10 %) ,1cas d'HIV+ (2%) transfusé en France en 1984 suite à une circoncision hémorragique, la sérologie HBS est revenue négative chez tous nos hémophiles. La recherche d'inhibiteurs faite chez 47 hémophiles s'est révélée positive dans 10 cas soit (21,28 %) dont 03 forts répondeurs. On déplore le décès de 7 hémophiles. La prise en charge thérapeutique a évolué avec le temps d'une façon remarquable, avec le traitement à domicile et la prophylaxie assurée par les facteurs recombinants avec risque nul de transmission infectieuse. Actuellement, 8 enfants hémophiles sont sous prophylaxie secondaire et 4 petits enfants sous prophylaxie primaire.

Mots clés

Coagulation; Facteur VIII; Facteur IX; hémophilie; hémorragie; hémarthrose; hématome ; arthropathie ; prophylaxie ; éducation ; Inhibiteur; épidémiologie.

ABSTRACT

This is a retrospective descriptive study of 86 hemophiliacs followed in the hematology service whose aim is to establish the epidemiological profile of hemophilia in Tlemcen University Hospital during the period (1989-2013).

Hemophilia A 69 cases (80.2%) is four times more frequently than hemophilia B 17 cases (19.8%), 58 cases of severe (67.4%), moderate 24 cases (27, 9%) and four minor cases (4.7%). The peak frequency is in the age group (15-29 years) and 30.38% are under 15 years old, median age was 24 years, ranging between (18 months and 67 years). There are three circumstances of discovery: 36% of bleeding externalized, non externalizing 35% and bleeding investigation - balance sheet 25%. Hemorrhagic circumcision revealed hemophilia fifth cases. All severe hemophilia are diagnosed before 4 years of which 72.5% before 2 years .13 severe hemophiliacs are not yet circumcised. Our study found 40 families with hemophilia, the family survey was used to analyze the various family trees and found families with 3, 4, 5, 7, and 9 hemophiliacs. Our study found 19 sporadic cases or 22%. Haemarthrosis are the prerogative of the severe form (85.11%) against (14.89%) in the moderate. Note that two cases of severe hemophilia adults have never presented haemarthrosis. The most common location is the knee (47%) followed by the elbow (26.59%) and ankle (15.96%). Hematomas are also the prerogative of severe forms (84%), the location of the thigh is the most found (27.27%) For externalized bleeding, oral bleeding is found the most (37.5%). The hemophilic arthropathy was found in 31 patients (39,24 %) with severe hemophilia, 1 case in moderate hemophilia. In our series 7 synovectomy were performed, but no patient could benefit from surgery. Viral Serology made in 50 hemophiliacs revealed 5 cases of HCV + or (10%), 1 case of HIV + (2%) transfused in France in 1984 following a circumcision bleeding, serology HBS came back negative for all hemophiliacs. The search for inhibitors made in 47 hemophiliacs was positive in 10 cases or (21.28%) but only 3 high responders. The death of seven hemophiliacs is deplored. The therapeutic management has evolved considerably in recent years. Currently, it is based on self-treatment at home, and prophylaxis by recombinant anti hemophilic factor, 8 children with hemophilia are under secondary prophylaxis and four small children in primary prophylaxis.

Keywords

Coagulation; Factor VIII, Factor IX ; hemophilia ; hemorrhage; hemarthrosis; hematoma; arthropathy; prophylaxis; education; Inhibitor; epidemiology.