

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد



Faculte de Medecine

Dr.B .Benzerdjeb-Tlemcen

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE L'INTERNAT

LA PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE



Présenté par :

Madouni Salim

Madani Khaled

Encadreur : Professeur N.MESLI

Année universitaire: 2013/2014

العلم

قال الشافعي

أخي لن تنال العلم إلا بسنة
سأنيك من تفصيلها بيان

ذكاء وحرص واجتهاد وبلغة
وصحبة أستاذ وطول زمان



À notre directrice de thème,

Professeur : MESLI

- *Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce thème.*
- *Vous nous avez guidés et fait confiance pour la réalisation de ce travail.*
- *Nous vous remercions également pour vos conseils, votre aide et votre disponibilité.*
- *Nous vous remercions de votre participation et de votre intérêt pour ce travail.*
- *Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.*
- *Nous souhaitons que ce travail soit à la hauteur de vos espérances.*

Table des matières

Introduction

PREMIERE PARTIE : L'HEMOSTASE

I. Généralité

II. Mécanisme de l'hémostase

A. L'hémostase primaire

1. Les acteurs en présence
 - a. Les cellules endothéliales
 - b. Les plaquettes
 - c. Le facteur von Willebrand
 - d. Le fibrinogène
 - e. Le collagène

2. Le déroulement du processus

- a. Temps vasculaire
- b. Adhésion plaquettaire
- c. Agrégation plaquettaire

B. La coagulation ou hémostase secondaire

1. Les acteurs en présence

- a. Eléments cellulaires
- b. Facteurs de coagulation

2. Déroulement du processus

- a. Le déclenchement de la coagulation
- b. La thrombinoformation
- c. La fibrinoformation.

3. La régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

- a. L'antithrombine
- b. Le système protéine C / protéine S
- c. Le TFPI

C. La fibrinolyse

1. Les acteurs de la fibrinolyse

- a. Facteurs plasmatiques
- b. Eléments cellulaires

2. Le déroulement

D. Que se passe-t-il après l'arrêt du saignement ?

E. Conclusion

SECONDE PARTIE: HEMOPHILIE A ET B

I. Introduction

➤ Histoire de l'hémophilie

II. Hémophilie A

A. Définition et épidémiologie

B. Etiologie et pathogénie

1. Génétique

a. Transmission et hérédité

b. Comment détecter les conductrices d'hémophilie?

2. Sévérité de la maladie

a. Hémophilie sévère

b. Hémophilie modérée

c. Hémophilie mineure

C. Signes cliniques

1. Hémorragies non extériorisées

a. Hématomes spontanés des tissus mous

b. Hémorragies intracrâniennes

c. Hémarthroses

2. Hémorragies extériorisées

a. Hémorragies digestives

b. Hématuries spontanées.

c. Plaies cutanées et muqueuse

D. Diagnostic

1. Historique clinique

2. Diagnostic au laboratoire

a. Temps de Céphaline avec Activateur, Temps de Quick et Temps de saignement

B. Facteur VIII

c. Diagnostics différentiels

D. Analyses ADN

E. Traitement

1. Thérapie de remplacement

a. Facteur VIII obtenu par génie génétique (artificiel)

b. Facteur VIII dérivé du plasma
c. Risque de survenue d'inhibiteurs au cours du traitement substitutif

2. Desmopressine (Minirin ®, Octim® spray)
3. Agents anti-fibrinolytique
4. Thérapie génique

. III. Hémophilie B

- A. Définition et épidémiologie
- B. Etiologie et pathogénie
- C. Manifestations cliniques
- D. Diagnostic
- E. Traitement

➤ Indication thérapeutique de l'hémophilie

F.complication

- Y a-t-il des précautions à prendre ?
- Quelles sont les autres modalités de prise en charge de l'hémophilie en complément du traitement substitutif ?
- Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?
- Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Conseils Généraux

Conclusion

Bibliographie

RESUME

Les Objectifs

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



Introduction

L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc ne touchant essentiellement que les garçons. Elle implique une diminution, voire un déficit total en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation ce qui entraîne un trouble de la coagulation.

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

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

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

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

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

Dans un premier temps, nous décrirons le mécanisme de l'hémostase à travers ses différentes étapes (l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse).

Dans la seconde partie, nous nous intéresserons à la maladie en elle-même avec la présentation de l'hémophilie A puis de l'hémophilie B.

PREMIERE PARTIE:

L'hémostase

I. Généralités

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

L'hémostase se divise en trois temps :

- ✚ L'hémostase primaire comporte une vasoconstriction locale, l'adhésion plaquettaire et enfin l'agrégation plaquettaire. Elle ferme la brèche par un « thrombus blanc » (clou plaquettaire).
- ✚ La coagulation, une séquence d'activations enzymatiques en cascade, consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (« thrombus rouge »).
- ✚ La fibrinolyse intervient, au fur et à mesure que le vaisseau lésé se répare, pour limiter l'extension du thrombus, en assurer la résorption complète, et finalement, reperméabiliser le vaisseau.

Les deux premiers temps sont initiés simultanément et sont étroitement imbriqués, des cellules, des protéines circulantes et des phospholipides participant simultanément à chacune des phases. Néanmoins, il est plus facile d'exposer le déroulement du processus d'hémostase en conservant ce schéma de trois phases.

Le rôle de l'hémostase est donc d'arrêter les hémorragies et de préserver la fluidité du sang (rôle de maintenance). Hémorragies et thromboses constituent pour l'organisme deux urgences qui peuvent être de risque vital immédiat. La mise en jeu des processus d'hémostase peut donc être très rapide, localisée et est toujours régulée par des mécanismes multiples et complexes.

II. Mécanisme de l'hémostase

A. L'hémostase primaire

Déclenchée dès l'apparition d'une brèche vasculaire, elle met en jeu des cellules et des protéines plasmatiques et aboutira à la formation du premier thrombus à prédominance plaquettaire. Elle est suffisante à l'arrêt du saignement au niveau des capillaires et des petits vaisseaux.

1. Les acteurs en présence

a) Les cellules endothéliales

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

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

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

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

- Enfin, ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur von Willebrand (FvW), prostacycline (PGI₂), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (plasminogen activator inhibitor-1 PAI).

- ❖ La média, plus ou moins développée suivant le type de vaisseau, est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction et en fibroblastes.
- ❖ L'adventice fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires.

b) Les plaquettes

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

Le taux normal de plaquettes est chez l'adulte de 150 à 400 x 10⁹ /L, elles sont en équilibre entre trois états : circulation libre, adhésion à la surface endothéliale lésée, agrégation.

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

Les plaquettes portent les antigènes érythrocytaires ABO, les antigènes HLA et des antigènes spécifiques : les antigènes HLA, permettant de décrire cinq groupes. Des anticorps peuvent donc apparaître après transfusions de plaquettes, rendant les transfusions plaquettaires suivantes inefficaces.

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

c) Le facteur von Willebrand

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

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

d) Le fibrinogène

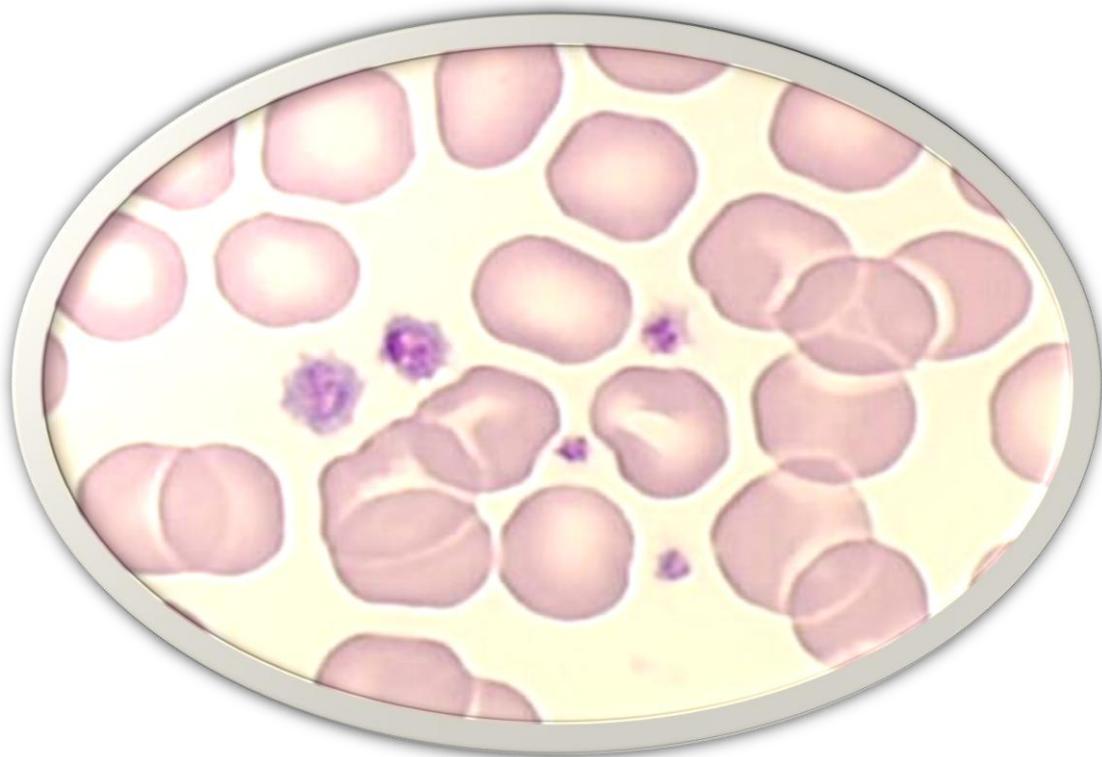
Le fibrinogène est une glycoprotéine, de masse molaire de 340 kDa, synthétisée par le foie et à très haute concentration plasmatique (2-4 mg/mL ; 6-12 μ M).

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

e) Le collagène

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

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



2. Le déroulement du processus

a) Temps vasculaire

Lors d'un dommage ou d'une rupture d'un vaisseau sanguin, une vasoconstriction quasi immédiate va apparaître dans cette zone abîmée. C'est la première réaction physiologique de l'hémostase, elle a pour effet de réduire, voire d'arrêter le flux sanguin (cas des petites veines). Elle est déclenchée par la libération d'amines vasoactives. Les cellules lésées libèrent des prostaglandines comme le thromboxane qui favorisent la vasoconstriction.

Elle favorise le processus d'hémostase en modifiant les conditions hémodynamiques :

- + réduction de la lumière vasculaire entraînant une concentration élevée de cellules et de composés plasmatiques,
- + modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées, favorisera les interactions cellulaires et moléculaires.

b) Adhésion plaquettaire

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

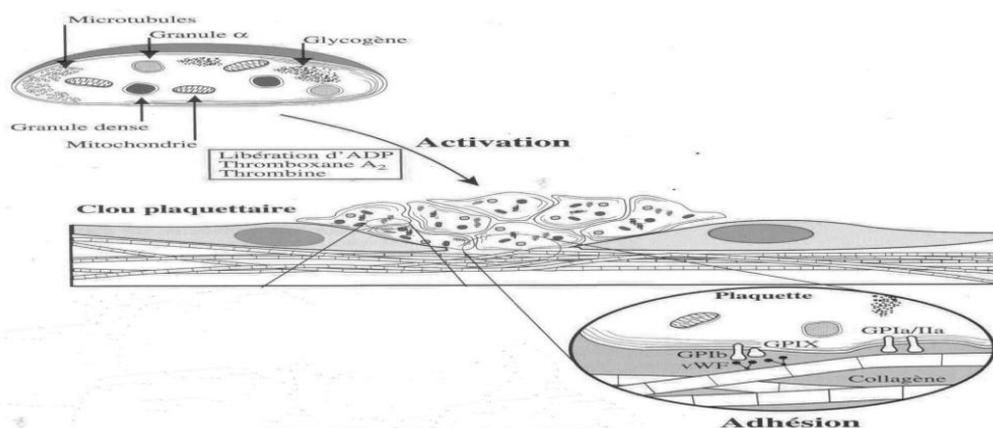


Figure 1: Adhésion plaquettaire (8)

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

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

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

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

c) Agrégation plaquettaire

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

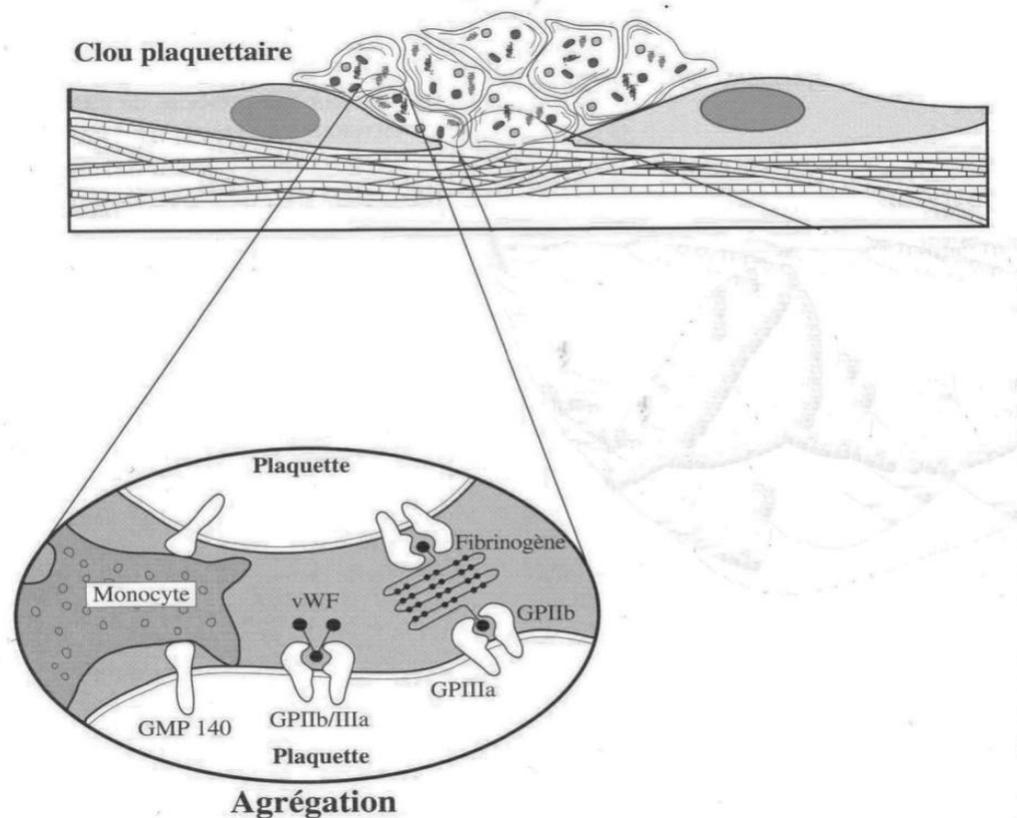


Figure 2: Agrégation plaquettaire (8)

Grâce à la libération du contenu granulaire des plaquettes, l'agrégation devient irréversible, constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire.

Généralement, les plaquettes sont liées entre elles de façon irréversible mais le thrombus peut être chassé par le flux : la réparation de la brèche est fragile.

B. La coagulation ou hémostase secondaire

La coagulation est un temps biochimique, elle représente une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de la fibrine et passe par deux voies d'activation :

- ✚ Voie intrinsèque (endogène): tous les éléments nécessaires à la coagulation sont présents dans le plasma, sans apport extérieur.
- ✚ Voie extrinsèque (exogène) la plus importante: qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire (ou facteur tissulaire FT).

Les deux voies ne respectent pas cette distinction *in vivo* et convergent en une voie commune au stade du complexe FXa/FVa (prothrombinase) pour former la thrombine qui est l'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine.

1. Les acteurs en présence

a)Éléments cellulaires

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules ou de certains de leurs constituants :

- Les fibroblastes des tissus et ceux de la zone la plus périphérique de la paroi vasculaire constitutive expriment le facteur tissulaire (FT) qui est une véritable sentinelle hémostatique prête à activer la coagulation en cas d'effraction vasculaire.
- Dans certaines conditions, les cellules endothéliales et les monocytes, après stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, peuvent exprimer à leur surface le FT.
- Lorsque les plaquettes sont activées, les phospholipides anioniques membranaires sont externalisés et servent de surface de catalyse

aux réactions de coagulation. Les plaquettes (tout comme les monocytes) peuvent aussi libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables elles aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier.

b) Facteurs de la coagulation et ses inhibiteurs

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisées par l'hépatocyte (sauf les FV et FVIII qui n'ont pas d'activité enzymatique et exercent un rôle de cofacteur pour les enzymes FXa et FIXa après activation par la thrombine).

Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs, une forme non active (exemple, facteur II ou prothrombine) et une forme active (exemple, facteur IIa ou thrombine). Chaque facteur à l'état activé pourra activer un autre facteur ou intervenir dans une étape de la coagulation.

Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux phospholipides des membranes cellulaires, il s'agit des facteurs II, VII, X, IX et de certains inhibiteurs : protéine C, protéine S. La gamma carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant.

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des antithrombines, système protéine C, protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (tissue factor pathway inhibitor TFPI). Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le mécanisme de la coagulation.

2. Déroulement du processus

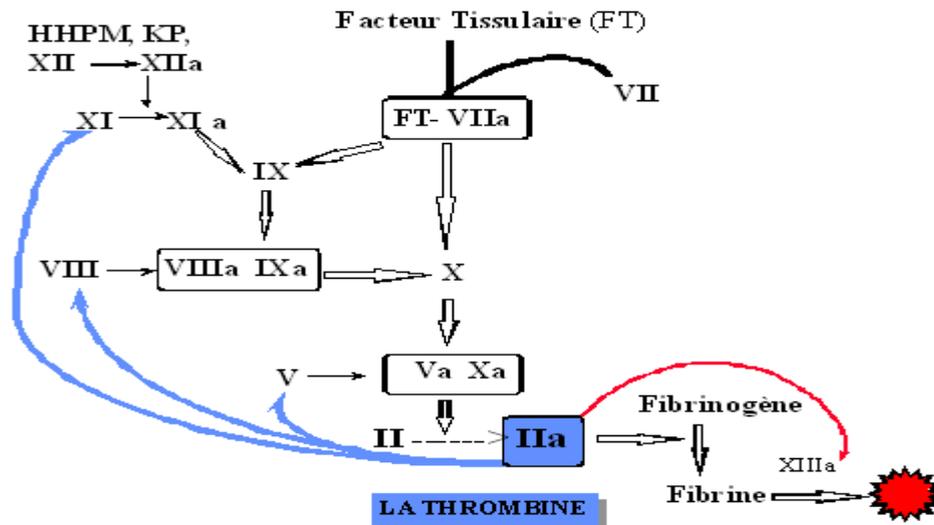


Figure 3: La coagulation

a) Le déclenchement de la coagulation

La voie exogène :

Il est admis que le facteur déclenchant de la coagulation *in vivo* est le FT. Ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le FVII. Normalement absent de la circulation sanguine, il est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire.

Lorsque le FT se trouve au contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe [FVII activé- FT] (figure 4). Il existe une toute petite quantité préalable de FVII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique. (

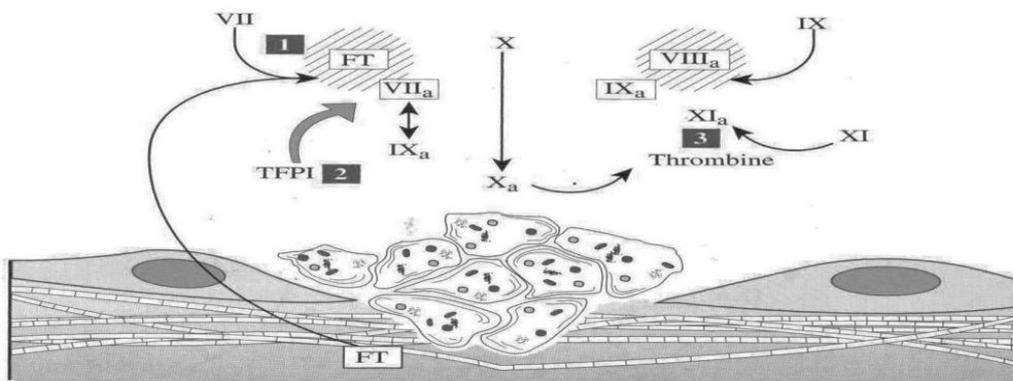


Figure 4: Voie exogène (8)

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

- ✚ Quand le FT est en excès, le complexe [FVII activé- FT] active directement le FX qui va agir avec son cofacteur Va pour former le complexe prothrombinase et générer de petites quantités de thrombine. Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le TFPI (figure 4).
- ✚ Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe [FVII activé – FT] active alors le FIX qui n'a pas un rôle prépondérant dans l'initiation de la coagulation.

L'accumulation de FIXa en présence de son cofacteur VIII activé (FVIIIa), de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du FX directement à la surface des plaquettes.

La voie endogène :

La prékallicréine (KP) circule dans le plasma liée au kininogène de haut poids moléculaire (HMKW). Le contact avec les cellules endothéliales la transforme en kallicréine qui va activer le FXII. Ce dernier active le facteur XI qui va à son tour activer le FIX.

Le FIXa, en présence de calcium et du FVIII, active le FX. (8)
Le fait que le complexe FVIIa/FT active non seulement le FX mais aussi le FIX, suggère que les deux voies sont liées *in vivo*.

b) La thrombinofomation

Le point commun entre les voies exogène et endogène est la génération de FX activé. Le FX activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase, il active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur II activé).

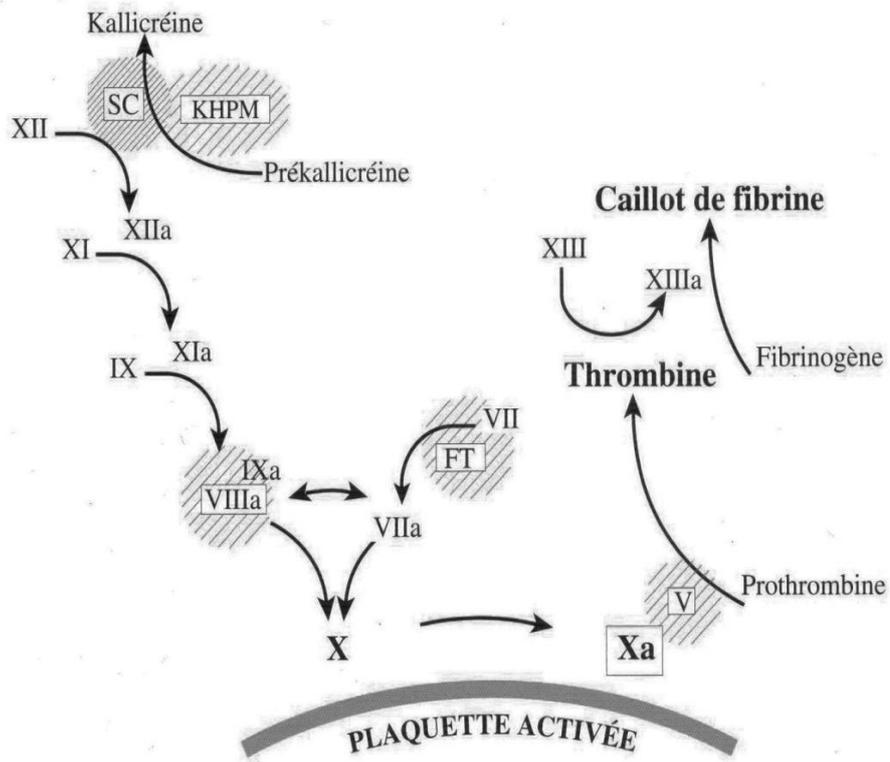
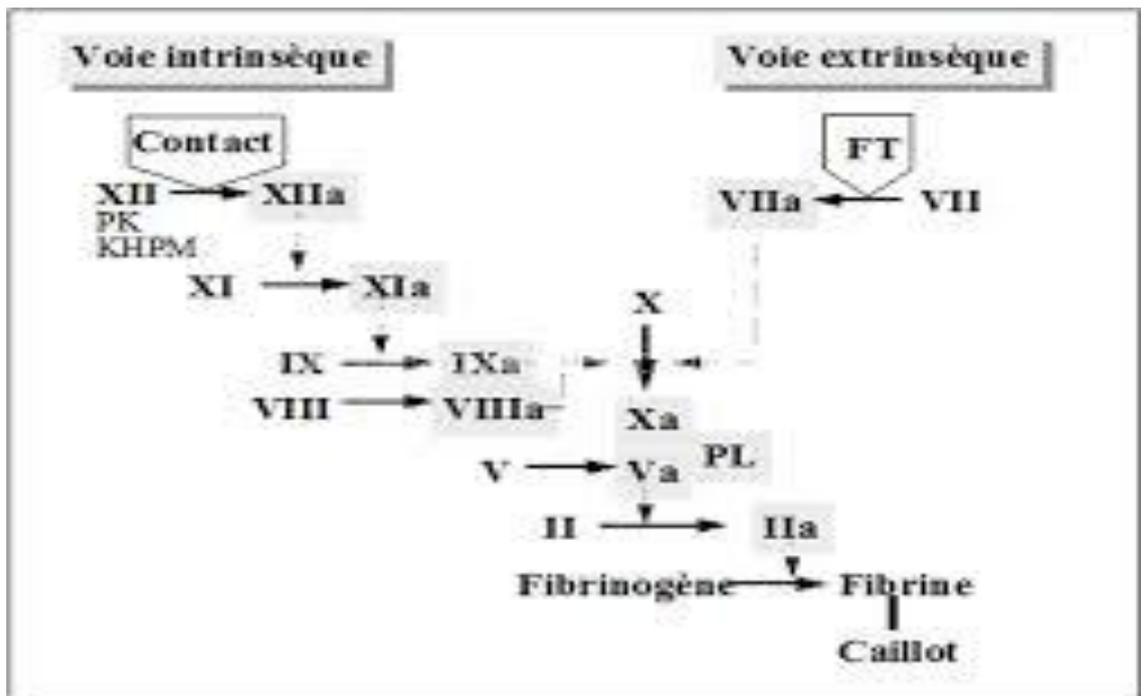


Figure 5: Voies de la coagulation (8)



Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids en fibrinogène. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, stimule en retour les séquences de coagulation en amont, en favorisant la génération de FVIIIa, FVa et FXIa, elle active également le FXIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot (passage de fibrine polymère en fibrine stable).

La thrombine est également un puissant activateur des plaquettes. Enfin, elle est capable d'activer des processus de rétrocontrôle en stimulant la protéine C à la surface des cellules endothéliales, elle est donc également un facteur de régulation de la coagulation.

c) La fibrinoformation

La thrombine protéolyse le fibrinogène en clivant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B, libérant ainsi des sites de liaison. Les monomères de fibrine ainsi formés vont pouvoir s'organiser en réseau (polymère de fibrine) dans les différents plans de l'espace (réseau instable, fragile et soluble).

L'activation par la thrombine du FXIII permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et très stable, emprisonnant des globules rouges d'où le terme "thrombus rouge".

Ce réseau nouvellement formé va permettre de stabiliser le clou plaquettaire et de faciliter la croissance cellulaire et la régénération du tissu endommagé.

Synthèse:

Le mode optimal de génération de thrombine est la coopération entre une cellule portant le FT et les plaquettes.

3. La régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

a) L'antithrombine

L'antithrombine III (AT-III) est une anti-sérine protéase qui inhibe la thrombine libre ainsi que les FXa, FIXa et FXIa. Elle dissocie le complexe FVIIa/FT avec la formation d'un complexe AT-III/FVIIa qui ne peut plus se lier au FT membranaire.

L'antithrombine est l'inhibiteur fondamental de la coagulation et un déficit même modéré en antithrombine constitue un facteur de risque de thrombose important.

Son action est augmentée par les molécules d'héparine sulfate présentes à la surface de l'endothélium ou par les héparines (utilisées comme anticoagulants) qui, en se liant à elles, la rendent plus active.

b) Le système protéine C / protéine S

La protéine C (PC) et son cofacteur la protéine S sont vitamine K dépendantes. La PC est activé par le complexe thrombine/thrombomoduline, présent à la surface des cellules endothéliales. L'action de la PCa est amplifiée par son cofacteur. La PCa est un inhibiteur très puissant des FVa et FVIIIa par protéolyse.

Ce fonctionnement du système de la PC illustre parfaitement les capacités d'adaptation de l'endothélium au risque thrombotique : à l'état de repos, l'endothélium exprime à sa surface la thrombomoduline qui permet à la thrombine de générer un anticoagulant, la PCa.

A l'état activé, la cellule endothéliale internalise la thrombomoduline et exprime à sa surface le FT, facteur déclenchant la coagulation.

c) Le TFPI

Il inhibe l'activation du facteur X par le complexe [facteur VIIa-FT].

Inhibiteurs	Enzymes cibles	Demi-vie <i>in vivo</i>
Antithrombine (AT)	Thrombine (IIa) FXa FIXa FXIa et FXIIa	50 à 70 h
Protéine C activée (PCa)	FVa FVIIIa	6 à 8 h
Protéine S (PS)		60 h
Cofacteur II de l'héparine	Thrombine	60 h
Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)	FVIIa	Non déterminée

Figure 7: Les inhibiteurs (3)

C. La fibrinolyse

1. Les acteurs de la fibrinolyse

a) *Facteurs plasmatiques*

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma : le plasminogène, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation.

L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- ✚ La voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot. Elle est adsorbée à la surface de la fibrine favorisant l'activation du plasminogène lié à la fibrine.
- ✚ La voie de la pro-urokinase (U-PA). La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine.

Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

- ❖ Inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline

- ❖ Inhibiteurs des activateurs de plasminogène : le PAI-1 est l'inhibiteur surtout du t-PA et le PAI-2, présent essentiellement chez la femme enceinte, est l'inhibiteur de l'urokinase.

b) Eléments cellulaires

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent des facteurs activateurs (t-PA) ou inhibiteurs de la fibrinolyse mais d'autre part, portent à leur surface ou peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées des récepteurs pour le plasminogène, ou les activateurs du plasminogène, ou bien des inhibiteurs.

2. Le déroulement

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine une fois l'endothélium réparé. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique peut donc restituer la perméabilité du vaisseau.

En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif. Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active. Dès que se forme de la fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante.

Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, active le plasminogène en plasmine (uniquement au niveau du caillot de fibrine). (5) De même la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase. Par ailleurs, les monocytes activés par différentes cytokines, (interleukine-1, TNF) expriment à leur surface le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, ils participeront à la destruction du caillot de

fibrine.

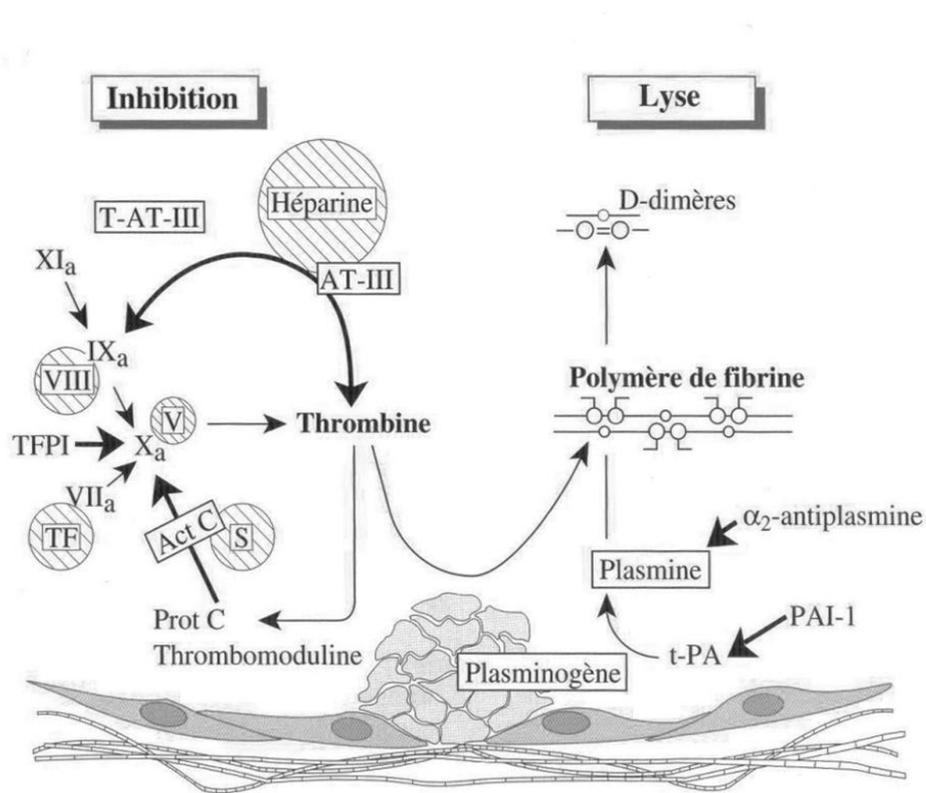


Figure 8: Inhibiteurs de la coagulation et fibrinolyse (8)

Au niveau du caillot de fibrine, la plasmine générée dégrade le fibrinogène et la fibrine en produisant des fragments très hétérogènes, appelés PDF (Produits de la Dégradation de la Fibrine). Certains PDF sont spécifiquement de la fibrine : ce sont les D-Dimères.

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine (alpha 2 antiplasmine (ou antiplasmine rapide) et alpha 2 macroglobuline). Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine.

D. Que se passe-t-il après l'arrêt du saignement ?

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

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

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

E. Conclusion

Les processus d'hémostase primaire et de coagulation aboutissent à la formation d'un caillot alors que la fibrinolyse tend à le détruire. Il y a donc un équilibre permanent entre d'un côté l'hémostase primaire et la coagulation et de l'autre la fibrinolyse; c'est la balance coagulolytique .

Une hémorragie peut être due à un défaut de l'hémostase primaire (thrombopénie, thrombopathie), à une coagulopathie (absence d'un ou plusieurs facteurs de coagulation), ou à un excès de fibrinolyse (excès d'activation ou défaut d'inhibiteurs).

Il est intéressant de constater que des cellules voire des molécules ont une certaine dualité dans l'hémostase : ainsi la cellule endothéliale participe à l'hémostase primaire par la synthèse de facteur de von Willebrand et l'inhibe par la synthèse de prostacycline. Elle peut activer la coagulation en exprimant à sa surface du facteur tissulaire mais peut aussi l'inhiber en exprimant de la thrombomoduline. De même pour la fibrinolyse, elle synthétise un activateur, le t-PA et son inhibiteur, le PAI-1.

Cette dualité se retrouve, curieusement, sur certaines molécules: ainsi la thrombine est l'enzyme clé de la coagulation, c'est elle qui transforme le fibrinogène en fibrine, et qui amplifie sa propre génération par des boucles de rétro activation. A l'opposé, la thrombine, en présence de thrombomoduline, active la protéine C et se comporte donc comme un anti coagulant.

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

SECONDE PARTIE: Hémophilie A et B

I. Introduction

Maladie connue au IIème siècle, sa gravité ainsi que l'atteinte principale des mâles est confirmée au XIIème siècle par un chirurgien arabe. Le terme haemophilia apparaît en 1828, il vient de deux mots Grecs: *haïma*, qui signifie sang et *philia* qui signifie affection.

Il est très probable que jusqu'au début du XXème siècle, seules les formes graves sont reconnues. A cette époque, l'âge moyen de décès est de 11 ans dans les formes les plus sévères.

Les familles royales européennes sont atteintes à partir de la descendance de la reine Victoria, elle devient la « maladie des rois », cela contribue largement à la connaissance scientifique et populaire de la pathologie.

La méconnaissance de l'hémophilie est avant tout liée à sa rareté. L'hémophilie (1 naissance sur 10 000) fait en effet partie des maladies "rares". En France, on compte environ 6 000 patients hémophiles dont la moitié atteints d'hémophilie sévère. Elle s'exprime essentiellement chez les garçons, mais touche également une dizaine de filles en France.

Au niveau mondial, il y aurait plus de 400 000 personnes atteintes d'hémophilie, mais seulement 20 % d'entre-elles sont diagnostiquées et ont accès aux traitements.

L'Histoire de l'Hémophilie



L'hémophilie est connue depuis très longtemps. Ses aspects cliniques et héréditaires étaient, globalement, connus avant même la naissance de Jésus-Christ. En effet, la circoncision, pratique sacrée du judaïsme, s'accompagnait parfois d'accidents hémorragiques redoutables. Dès 200 ap. J.-C., le Talmud de Babylone évoque une maladie qui serait à l'origine de ces saignements anormaux. De plus, il soupçonne déjà une transmission par les femmes puisqu'il dispense de circoncision le troisième fils d'une mère qui aurait déjà perdu deux enfants victimes de complications hémorragiques après un tel acte.

Progressivement, une idée plus précise du mode de transmission de l'hémophilie semble s'imposer, puisque l'on trouve dans les écrits rabbiniques qu'une femme est dispensée de faire circoncire ses enfants si une de ses sœurs a perdu des fils après la circoncision.

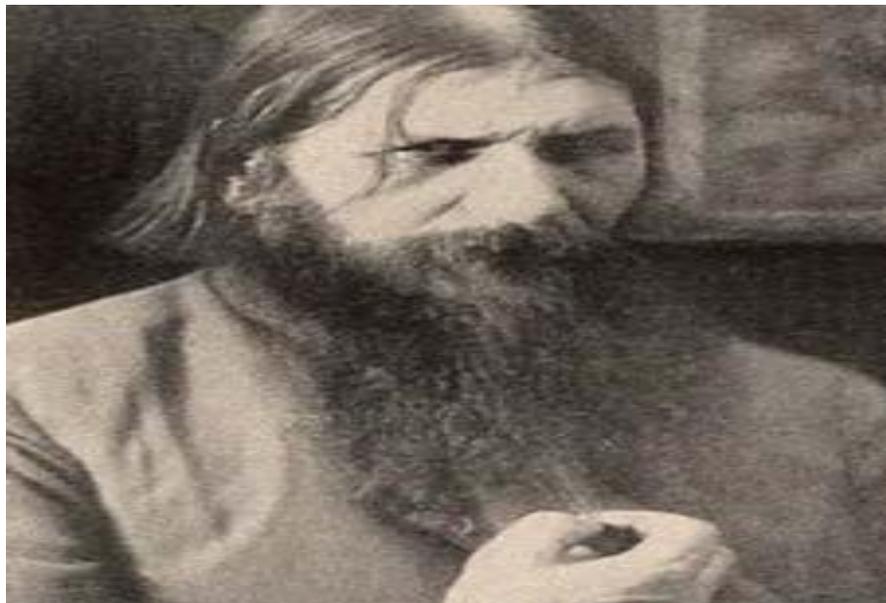
Moses Maimonidès (1135-1204), philosophe et médecin juif, a confirmé ces règles et étendu la dispense de circoncision du troisième fils aux femmes remariées. Ces questions seront encore longtemps discutées et interprétées par les rabbins au fil des siècles.

Des influences sur la religion et sur la politique :

A côté de ses liens avec le judaïsme, l'hémophilie a joué un rôle souvent sous-estimé dans l'Histoire, et en particulier sur le destin des grandes familles royales d'Europe. Ainsi, plus de vingt descendants de la reine Victoria (1819-1901) furent hémophiles. Une de ses petites filles, Alix, épousa Nicolas II, prince de toutes les Russies. Leur fils tant attendu, Alexis, naquit en 1904. Mais très vite, sa tendance aux hémorragies fut identifiée. Sa mère, qui savait qu'elle avait transmis cette maladie connue dans sa famille, se sentait très coupable. Dans son désespoir, elle se laissa convaincre de faire appel à Raspoutine, un prêtre qui, disait-on, faisait des miracles. Raspoutine (ou « le débauché » en russe) parvint de façon assez mystérieuse à soulager les maux de l'enfant. Il gagna ainsi la confiance de toute la famille, au point de prendre part au

pouvoir. On le soupçonne même d'avoir joué un rôle dans la révolution de 1917.

Si l'on a bien constaté l'efficacité des interventions de Raspoutine sur le jeune Alexis, on s'interroge aujourd'hui encore sur la nature réelle de ses armes thérapeutiques. Outre la prière, le magnétisme ou encore l'hypnotisme, Raspoutine utilisait des tissus animaux, dont on sait maintenant qu'ils raccourcissent la durée des hémorragies. Mais surtout, Raspoutine demanda l'arrêt de tous les traitements prescrits par les médecins de la faculté, notamment l'aspirine, dont les propriétés antidouleur étaient connues à l'époque, mais pas les propriétés hémorragipares...



Grigori Efimovitch Novykh, dit « Raspoutine » (1871 – 1916).

Les temps obscurs :

Jusqu'au XIXe siècle au moins, la connaissance du mécanisme de l'hémophilie est restée assez obscure. Pourtant, comme nous l'avons déjà évoqué, les premières tentatives de compréhension de la maladie remontent très loin.

Ainsi, dès le IVe siècle av. J.-C., Hippocrate montre qu'il est possible d'arrêter les hémorragies en appliquant du froid. Bien plus tard, vers 1100 ap.

J.-C., Alucasis, chirurgien arabe renommé, décrit des manifestations hémorragiques chez des hommes et propose de les traiter par cautérisation.

William Harvey (1578-1657), par la suite, découvre la circulation du sang et, vers 1730, Petit indique qu'un coagulum (ou caillot) est responsable de l'arrêt d'une hémorragie.

Mais il faudra attendre **1803** et **John Conrad Otto médecin de philadelphie,**

(1774-1844), pour avoir la première véritable description de l'hémophilie au plan clinique et génétique.

D'où vient le mot « hémophilie » ?

Le mot « *hémophilie* », qui vient du grec *haemo-philia*, c'est-à-dire « *attirance pour le sang* », est en fait un raccourci du mot *haemorrhaphilia* « *attirance pour les saignements* ».

L'origine du mot est discutée. Certains pensent qu'on parlait d'hémophilie dès le XVI^e siècle. D'autres attribuent la paternité du mot à Schönlein, médecin allemand, ou à Hopff, son élève à Zurich, dans les années 1820-1840.

Notons que, selon ce dernier, l'hémophilie ne touchait que des hommes délicats, minces, aux cheveux blond-roux, aux yeux bleus, anxieux et timides !

A l'époque, cependant, on ne dispose toujours d'aucun traitement véritablement efficace. **John Conrad Otto** préconise pour sa part l'utilisation du sulfate de soude.

En **1855**, **Grandidier**, qui publie la première revue d'un grand nombre de cas, avec 420 hémophiles, conseille, lui, le jus de citron, l'opium, le chlorure de fer ou l'acétate de plomb.

La découverte progressive des mécanismes de la coagulation :

Vers **1845**, **Buchanan** observe que l'addition de plusieurs extraits tissulaires du sang accélère la coagulation. En **1859**, Denis réalise la première étude sur la **chimie du sang** pour comprendre sa coagulation. Il découvre, alors, le premier facteur de coagulation, le plus abondant : le **fibrinogène**. Il constate que le fibrinogène se transforme en fibrine pour arrêter les hémorragies.

Peu d'années après, vers **1870**, **Arthus Pages** observe que le sang est incoagulable sans *calcium*.

Cette découverte est considérable pour la biologie : la neutralisation du calcium permet alors de différer la coagulation et rend possible son examen en laboratoire.

En **1880**, **Hammarsten** isole le fibrinogène et, à la même époque, **Schmidt** participe à la découverte progressive de la thrombine, enzyme qui transforme le fibrinogène en fibrine, et de son précurseur, *la prothrombine*. Enfin, en **1905**, **Weil** démontre que le sérum humain normal corrige le temps de coagulation de l'hémophile in vitro et in vivo.

L'hémophilie : un déficit en facteur de la coagulation

Pendant très longtemps, on a expliqué l'hémophilie par la présence dans le sang d'un anticoagulant.

Et ce n'est que vers **1937** que **Patek** et **Taylor** découvrent que l'hémophilie est, au contraire, caractérisée par *l'absence d'un composant anti hémophilique* ».

Vers **1938-1839**, **Brinkhous** précise ces résultats en parlant de déficit en « facteur anti hémophilique » (appelé aujourd'hui « *facteur VIII* »). Jusque dans les années **1960**, *d'autres facteurs* de la coagulation vont être découverts. Entre 1944 et 1946, Edwin Cohn met au point une technique de fractionnement⁴ du plasma et montre les propriétés antihémophiliques d'une fraction sanguine nommée « fraction I ».

Hémophilie A, hémophilie B et maladie de Willebrand :

Autour de **1950**, en Amérique latine, **Pavlovsky** fait une observation inattendue. En mélangeant le sang de deux hémophiles, il obtient une

coagulation normale. Il en conclut qu'il ne s'agit pas du même type de déficit, bien que les symptômes des deux malades soient similaires.

Plusieurs travaux permettront de confirmer cette découverte du facteur IX. En 1952 notamment, Rose Mary Biggs précise le diagnostic de ce second type d'hémophilie, appelée aujourd'hui « hémophilie B », et lui donne à l'époque le nom d'un de ses patients nommé Christmas (« Christmas disease »).

En **1953**, **Rosenthal** définit ce qu'il pense être un troisième type d'hémophilie ou « **hémophilie C** ».

En réalité, il s'agissait du déficit en facteur XI, aux symptômes et au mode de transmission bien différents de ceux de l'hémophilie.

Aujourd'hui, on s'accorde pour ne reconnaître sous l'appellation « hémophilie » que deux types de déficits :

En facteur VIII (hémophilie A)
ou
En facteur IX (hémophilie B).

Cependant, toujours dans les années **1950**, les spécialistes, et en particulier **Inga Marie Nilsson** (1923-1999) en Suède, identifient aussi un déficit en facteur VIII dans une maladie hémorragique qui, pourtant, ne ressemble pas à l'hémophilie.

Elle s'en distingue à la fois par ses symptômes et par son mode de transmission (elle touche aussi bien les hommes que les femmes). Cette **pathologie** prit le nom de celui qui l'avait **décrite** pour la première fois en **1925** : **Erik von Willebrand** (1870 - 1949).

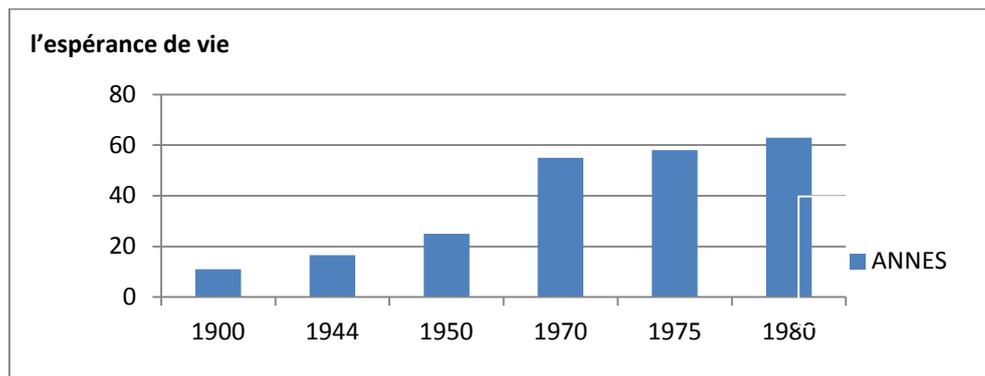
Plus tard, on fit la découverte du **facteur Willebrand**, déficitaire dans cette maladie, et de ses deux principales fonctions :

La protection du facteur VIII₆ et l'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire blessée.

Enfin : les premiers traitements :

Jusqu'au *milieu du XXe siècle*, la médecine est restée quasiment *impuissante* face à l'hémophilie, les solutions thérapeutiques restant très

limitées. Ainsi, on avait par exemple recours aux vitamines, aux extraits ovariens (ce qui semblait logique étant donné que l'hémophilie épargnait les femmes), aux injections de peptone ou encore au sodium. Bien sûr, certaines des solutions utilisées, telles que le sérum antidiphthérique, le sérum frais intramusculaire ou les transfusions de sang citraté, donnaient quelques résultats. Mais l'absence de traitement véritablement efficace condamnait globalement les hémophiles sévères à une espérance de vie bien plus faible que la moyenne (*voir graphique ci-dessous*) et à des infirmités importantes, responsables d'une qualité de vie médiocre.



Evolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères *Selon différents registres, sur la population suédoise, néerlandaise et française*

Dans les années **1940**, *les débuts de la transfusion sanguine* ont amené un progrès considérable en permettant une correction, même de courte durée. Les premiers essais se sont développés avec **Pavlovsky** (1947), **Erik Sköld**, puis **Olof Ramgen** (1962). Mais c'est le *cryoprécipité plasmatique*, découvert en **1964** par **Judith Poole**, qui va réellement révolutionner les traitements.

En effet, le cryoprécipité est beaucoup plus riche en facteurs de coagulation que le sang frais et donc beaucoup plus efficace.

Au cours de ces années, les premiers diagnostics biologiques d'hémophilie par mesure du temps de coagulation sont réalisés. On constate que ce temps, habituellement d'environ 10 minutes, s'allonge jusqu'à plus d'une heure chez les patients hémophiles.

Une véritable révolution thérapeutique :

A partir de ces années **1960**, *les traitements évoluent très rapidement*. Aux alentours de **1970**, *les techniques de fractionnement* du plasma se

développent. Vers **1975**, on commence à utiliser des *préparations de PPSB (facteurs II, VII, X et surtout IX) pour les hémophiles B, et la desmopressine (Pier Manucci) pour les hémophiles A modérés et certains malades de Willebrand.*

Puis les *concentrés de facteurs VIII et IX* font leur apparition. Ils représentent un progrès important car leur forte activité liée à un faible volume permet un traitement plus rapide, rendant possibles l'administration à domicile ou encore les interventions chirurgicales.

Avec cette révolution thérapeutique s'impose progressivement l'idée que l'hémophilie ne tue plus. Cependant, la plupart des hémophiles sévères à cette époque restent très handicapés physiquement à cause des séquelles laissées par leurs nombreuses hémarthroses. C'est alors qu'**Inga Marie Nilsson** démontre qu'un traitement hebdomadaire permet d'éviter les hémarthroses, et ainsi les infirmités à moyen ou long terme. *L'idée de la prophylaxie est née.*

Les années noires et la course à la sécurité :

L'euphorie liée à cette révolution thérapeutique est malheureusement brève. En effet, entre **1983 et 1985**, les pools de plasma à l'origine des concentrés, c'est-à-dire le mélange de plusieurs milliers de dons de sang, permettent la *diffusion massive d'agents infectieux non détectés* chez les donneurs.

Un grand nombre d'hémophiles sont *contaminés par le VIH* et la quasi-totalité d'entre eux par le virus de l'hépatite C. Après ce drame, la sécurité des produits devient une priorité absolue. En **1985** apparaissent les *premiers produits chauffés*. Dans les années qui suivent, les procédés d'inactivation virale sur les dérivés plasmatiques sont généralisés et améliorés de façon quasi continue. Parallèlement, les médicaments recombinants offrent une alternative intéressante par rapport à leurs homologues plasmatiques puisque, fabriqués par génie génétique, ils n'utilisent pas de plasma comme matière première.

Le tout premier facteur VIII recombinant est injecté à Chapel Hill, aux Etats-Unis, en 1987. Mais c'est en 1992 que les premiers facteurs VIII recombinants arrivent sur le marché. Plus tard apparaissent également un facteur IX et un facteur VII (hémophilie avec inhibiteurs) recombinants.

Enfin, afin d'éliminer pour l'avenir tout risque de transmission d'agents

pathogènes encore mal connus ou inconnus, de nouvelles générations de recombinants¹⁰ voient le jour.

Où en sommes-nous aujourd'hui ?

Les produits anti hémophiliques actuellement disponibles, et d'une façon générale dans les pays les plus favorisés, sont à la fois efficaces et très sécurisés. Cependant, plusieurs voies d'amélioration sont encore possibles. Un des objectifs consiste à limiter le risque d'apparition d'inhibiteurs, en réduisant l'immunogénicité des produits. Mais l'industrie pharmaceutique se penche également sur d'autres pistes : *améliorer la durée d'action* des produits dans l'organisme (demi-vie), trouver d'autres *modes d'administration* que la voie intraveineuse... Un dernier et important défi, enfin, est posé par le constat qu'actuellement, un tiers seulement des hémophiles dans le monde est diagnostiqué.

De façon corrélative, on estime que plus de 75 % des hémophiles ne reçoivent pas de traitement adapté. Ainsi, beaucoup sont encore condamnés à une qualité et une espérance de vie semblables à celles que connaissaient les hémophiles français dans la première partie du XXe siècle. La Fédération mondiale de l'hémophilie, dont l'AFH est membre, met en place des programmes importants pour essayer de structurer la prise en charge dans les zones les plus défavorisées, mais beaucoup reste encore à faire¹¹.

«L'histoire de l'hémophilie a tissé des liens avec la sociologie et le médico-légal lors de la terrible histoire du sang contaminé.

Elle a entraîné des prises de conscience bouleversantes sur la culpabilité du médecin et l'absence de risque zéro dans les démarches médicales et thérapeutiques.»
«Du diagnostic prénatal, de la prolongation retrouvée d'une espérance de vie normale au développement des fractions coagulantes et des traitements modernes, l'histoire de l'hémophilie doit être relue. Elle illustre d'une manière éclatante les progrès de la médecine et apporte un message d'espoir très attachant.»

Pr. M.M. Samama

Hémophilie A

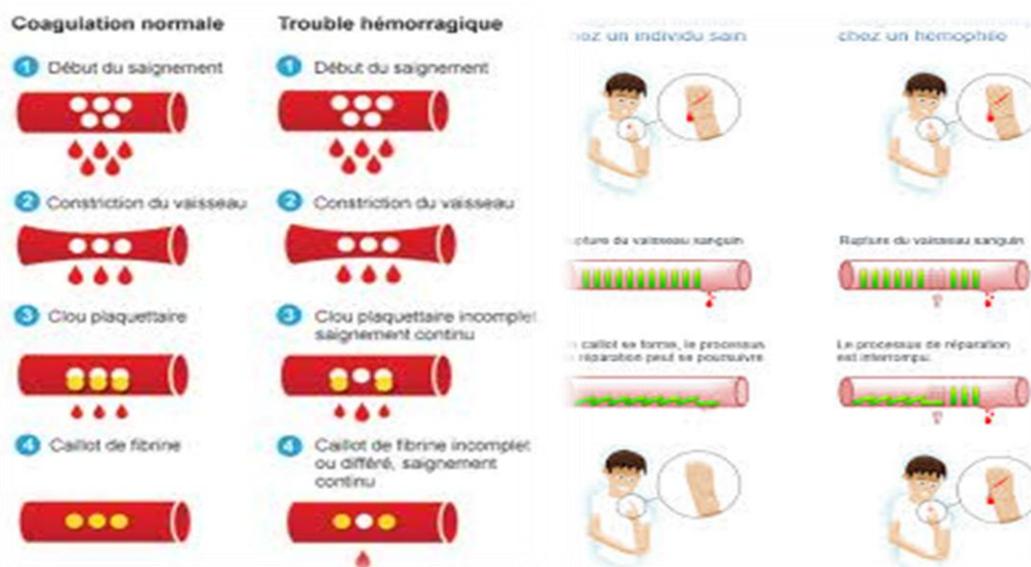
A. Définition et épidémiologie

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

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

Notons que la voie exogène est la principale lors d'une hémorragie mais que nous n'avons toujours pas résolu pourquoi chez un hémophile, le déficit en FIX (hémophilie B) ou FVIII n'est pas compensé par la voie extrinsèque.

Elle touche environ 1 naissance sur 5000 enfants de sexe masculin et représente 80 à 85% des hémophiles.



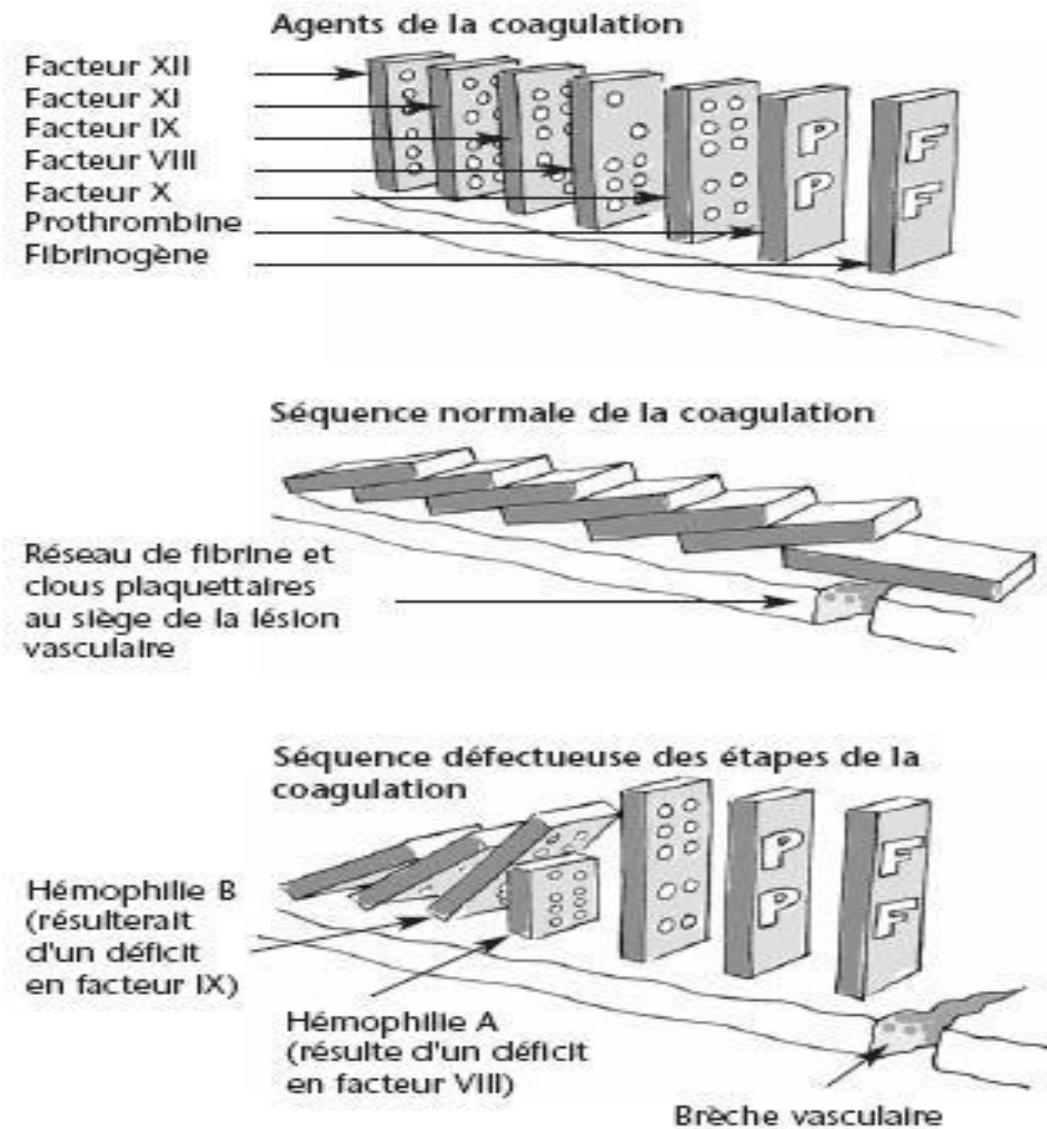


Figure 9: Coagulation chez un hémophile

1

B. Etiologie et pathogénie

1. Génétique

La maladie présente une hérédité liée au chromosome X : le gène *F8* du facteur VIII, très grand (186 kilo bases), est situé sur l'extrémité du bras long du chromosome X.

Les lésions moléculaires à l'origine de l'hémophilie A sont très diverses :

- ✚ évènements modifiant de façon très importante la structure du gène : il s'agit dans la majorité des cas de délétions partielles ou totales du gène, et quelques fois d'insertions,
- ✚ réarrangement du gène brut (inversion unique),
- ✚ mutations non-sens (phénotype sévère) et mutations faux-sens (intensité du déficit plus variable et probabilité de développer un inhibiteur moins importante).

L'altération du gène entraîne un déficit soit de synthèse, soit de fonction de ces protéines de la coagulation.

a) Transmission et hérédité

La transmission se fait selon un mode « récessif lié à l'X », il y a donc une atteinte quasi exclusive des garçons. En effet, le gène muté ne peut pas être compensé par l'autre chromosome sexuel Y, ils ne possèdent donc qu'une seule copie des gènes codant pour le facteur VIII.

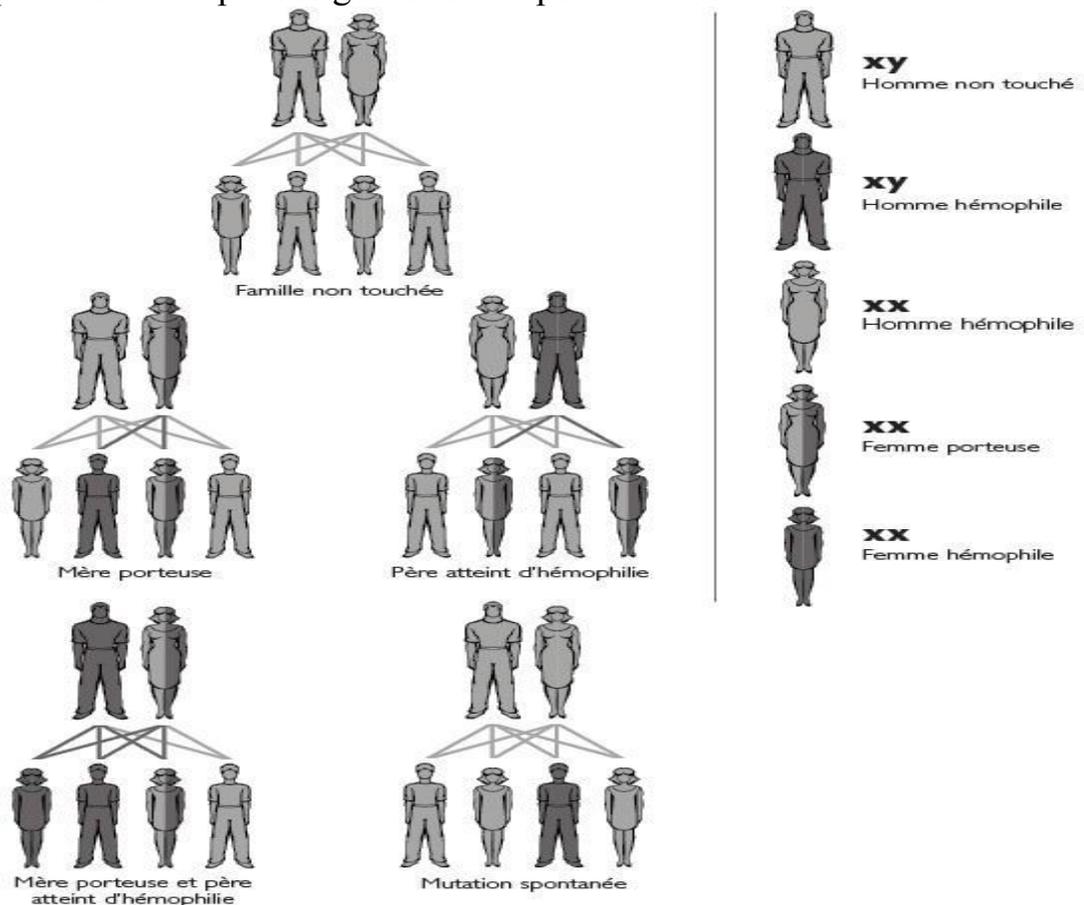
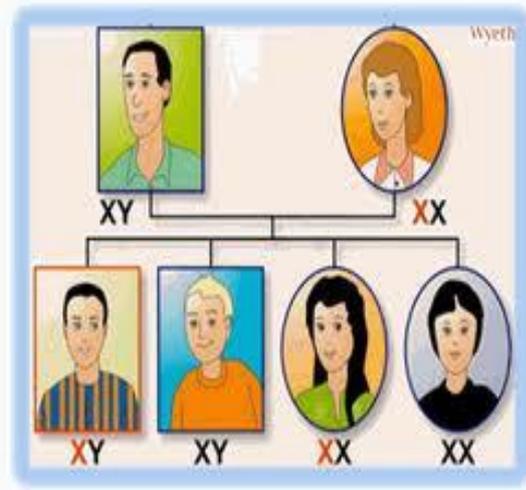
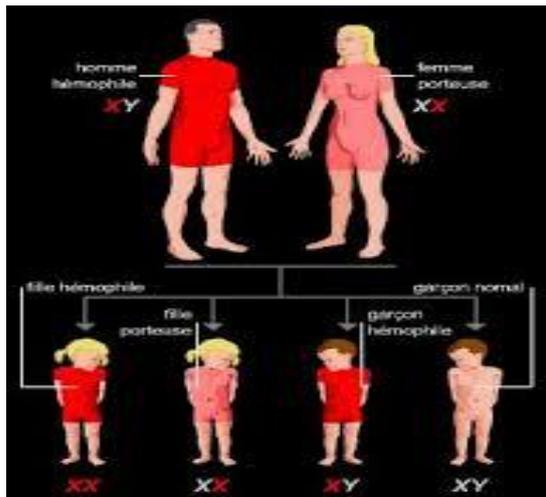


Figure 10: Mode de transmission de l'hémophilie (26)



Une femme est conductrice de l'hémophilie si elle a reçu d'un de ses parents un chromosome X portant une anomalie génétique; les filles d'un homme hémophile sont donc systématiquement conductrices et les enfants d'une conductrice ont 50 % de risque d'être conductrice pour les filles.

Certaines femmes seront atteintes d'hémophilie lors de situations exceptionnelles (on en retrouve à ce jour 5 à 10 en France) :

Lorsque le père est hémophile et la mère porteuse,
 - lorsque la femme subit un phénomène de lyonisation ou inactivation de l'X (elle possède un chromosome X anormal et un X normal mais inactif du point de vue de la fabrication de la protéine de coagulation)
 Le type et le degré d'hémophilie restent identiques dans une même famille.

Dans 30 % des cas, on ne retrouve aucun antécédent familial (transmission de l'anomalie génétique par plusieurs générations de femmes conductrices ou apparition de l'anomalie par mutation dans les cellules germinales d'un ascendant direct).

b) Comment détecter les femmes conductrices d'hémophilie ?

Les femmes ne sont généralement pas atteintes car elles possèdent 2 exemplaires du chromosome X, dont l'un peut porter un gène déficitaire et l'autre un gène sain. La mesure du taux de facteur VIII peut donner des indications sur leur statut si ce taux est abaissé. Mais le taux de ces facteurs peut être normal chez une femme conductrice d'hémophilie. En effet le dosage des facteurs de coagulation chez les femmes dont on désire déterminer le statut n'est pas toujours contributif en raison du

phénomène de lyonisation et de la grande dispersion des valeurs normales du taux de ces facteurs de coagulation (de < 10 à 100 U/dl). Un tiers des femmes conductrices ont un taux compris entre 15 et 50 U/dl.

De ce fait, seule une étude génétique permet la détermination du statut de conductrice chez toutes les femmes à risque dans une famille avec antécédents d'hémophilie et dans les cas sporadiques: mères, sœurs, tantes, cousines,...

Notons que les femmes conductrices n'ont que rarement une expression clinique de la maladie.

2. Sévérité de la maladie

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

En effet, certains hémophiles avec un taux de FVIII bas ne souffrent jamais d'hémorragies graves, tandis que d'autres, dont le déficit peut être considéré comme modéré ont des problèmes fréquents. Ces discordances entre la clinique et la biologie apparaissent surtout quand il s'agit de distinguer les formes sévères des moins graves des formes modérées.

D'après l'étude de Den Uijl, (29) un quart des patients hémophiles modérés présente en fait un phénotype hémorragique sévère nécessitant le recours de façon intermittente à une prophylaxie.

L'expression clinique devrait donc être prise en compte dans la classification.

A) Hémophilie sévère

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

b) Hémophilie modérée

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

c) *Hémophilie mineure*

Elle représente 30 à 40 % des hémophiles. Le taux de facteurs est compris entre 5 et 30 U/dl. Plus le taux est élevé, plus la symptomatologie est frustrée. Les accidents sont beaucoup plus rares, voire inexistantes et la découverte peut être tardive. En effet, la symptomatologie peut rester latente jusqu'à ce que le patient subisse une intervention chirurgicale ou une avulsion dentaire. Souvent, l'intervention se passe sans encombre mais l'hémorragie apparaît plusieurs heures après, infiltrant les tissus avoisinants et pouvant constituer un hématome diffus au pharynx et au rétro pharynx, constituant une véritable urgence chirurgicale.

Taux de F VIII ou F IX	Type d'hémophilie	Syndrome hémorragique
< 1 %	Hémophilie sévère	- Accidents hémorragiques "spontanés" dès la petite enfance - Hémarthroses* - hématomes musculaires profonds*
≥ 1 % ≤ 5 %	Hémophilie modérée	- Accidents hémorragiques spontanés rares - Accidents hémorragiques post-traumatiques aussi graves que pour l'hémophilie sévère
> 5 % < 40 %	Hémophilie mineure	Risque hémorragique post-traumatique ou post-chirurgical si le diagnostic est méconnu

Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave

Classification de l'hémophilie	Types les plus courants de saignements	Causes habituelles des saignements	Fréquence des saignements (en l'absence de prophylaxie)
Légère	<ul style="list-style-type: none"> • Saignement des muqueuses (des tissus ou membranes humides, comme la bouche, le nez, etc.) • Saignement interne 	<ul style="list-style-type: none"> • Blessures sportives graves • Traumatismes graves • Extractions dentaires • Chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> • Assez rare
Modérée	<ul style="list-style-type: none"> • Tout ce qui précède, en plus de saignements... • articulaires • musculaires • tissulaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Tout ce qui précède, en plus de... • Blessures sportives mineures • Saignements sans cause apparente/connue (surtout si les taux de facteur sont inférieurs à 2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Variable, selon les individus et les taux de facteur
Grave	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les types 	<ul style="list-style-type: none"> • Tout ce qui précède, en plus de... • Saignements sans cause apparente/connue • Torsions ou chocs mineurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Plusieurs épisodes chaque mois

Figure 11: Comparaison de l'hémophilie légère, modérée et grave (23)

C. Signes cliniques

Le principal signe est le saignement, les autres manifestations sont des conséquences de ce dernier.

Contrairement à ce que l'on croit, l'hémophile ne saigne pas plus abondamment ni plus rapidement mais plus longtemps qu'un autre car le caillot formé n'est pas assez solide.

Beaucoup de personnes pensent à tort que les hémophiles saignent beaucoup à la moindre petite coupure. Les blessures superficielles sont rarement grave, contrairement aux hémorragies internes.

1. Hémorragies non extériorisées

a) Hématomes spontanés des tissus mous

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



§

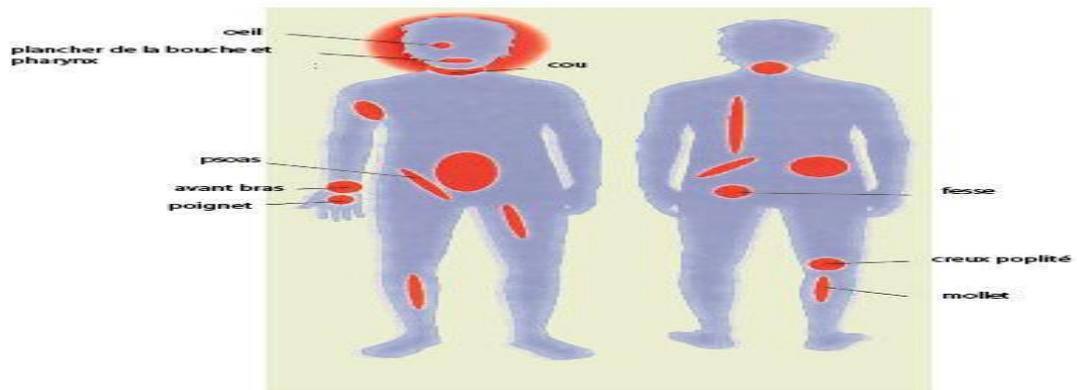


Figure 12: Localisations dangereuses des hématomes

b) Hémorragies intra crâniennes

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

c) Hémarthroses

Il s'agit de saignements articulaires, en particulier au niveau des articulations porteuses (genou, coude, cheville). Elles apparaissent à l'âge de la marche et leur fréquence augmente au pro rata de l'activité de l'enfant.

Cela se traduit par une gêne, douleur, chaleur, rougeur, gonflement et limitation de l'articulation. Sans traitement, elles entraînent une impotence fonctionnelle et un risque d'arthropathie si les saignements se répètent sur la même articulation.



2. Hémorragies extériorisées

a) Hémorragies digestives

Hématémèse, melaena, rectorragies.

b) Hématuries spontanées

Fréquentes et parfois associées à une infection urinaire.

c) Plaies cutanées et muqueuses

Plaies buccales, gingivorragies, épistaxis qui peuvent généralement être maîtrisées par une compression locale et l'utilisation d'un produit coagulant local. (28)



D. Diagnostic

1. Historique clinique

Le diagnostic est souvent établi d'après l'historique clinique, il est donc important d'effectuer un interrogatoire minutieux du patient à la recherche d'antécédents personnels et familiaux d'hémorragies (hématomes spontanés, saignements exagérés suite à des traumatismes mineurs ou des traitements dentaires,...).

2. Diagnostic au laboratoire

Dans un second temps, le diagnostic repose sur un examen biologique dans un laboratoire d'hémostase. L'allongement du temps de céphaline activateur (TCA) qui explore la voie intrinsèque de la coagulation est proportionnel à l'importance du déficit.

a) Temps de Céphaline avec Activateur, Temps de Quick et temps de saignement

Un allongement isolé du TCA sans modification du temps de Quick qui explore la voie extrinsèque, ni du temps de saignement (car le facteur VIII n'intervient pas dans l'hémostase primaire) évoque l'hémophilie.

b) Facteur VIII

Le dosage du facteur VIII permet soit d'établir un diagnostic ou d'identifier un risque hémorragique ou thrombotique, soit de suivre un patient traité afin d'adapter son traitement au mieux.

L'importance du déficit permet d'en caractériser la sévérité.

Le taux de facteur VIII retenu pour le diagnostic figurera sur la carte et le carnet de maladie hémorragique à remettre au patient.

Concernant le dosage du FVIII, deux méthodes sont intéressantes à associer:

- ✚ méthodes chronométriques, reposant sur la mesure d'un temps de fibrinof formation
- ✚ méthode amidolytiques (méthode de mesure d'une activité enzymatique utilisant l'hydrolyse de petits substrats peptidiques)

c) Diagnostics différentiels

Un diagnostic différentiel avec la maladie de Von Willebrand doit être effectué :

- ❖ dans le cas de l'hémophilie, le temps de saignement n'est pas allongé et le taux de facteur von Willebrand est normal.
- ❖ cependant, un variant de maladie de Willebrand (variant « Normandie », ou II-N) peut prêter à confusion avec une hémophilie A modérée ou mineure. Il s'agit d'une anomalie moléculaire du facteur Willebrand, dont l'affinité pour le facteur VIII est très diminuée. Dans ces

conditions, le facteur VIII n'est pas transporté par le facteur von Willebrand dans le sang et sa demi-vie plasmatique est raccourcie. Son taux s'abaisse.

Le diagnostic différentiel est établi en laboratoire spécialisé par l'étude de la liaison du facteur Willebrand du patient et du facteur VIII normal.

Enfin, les hémophilies A diagnostiquées chez l'adulte ne doivent pas être confondues avec des auto anticorps anti-facteur VIII neutralisants (« anticoagulants circulants »), qui peuvent survenir dans le cadre de désordres auto-immuns. Le diagnostic différentiel est établi en recherchant la présence de ces anticorps inhibiteurs par des examens spécifiques.

d) Analyses ADN

Faut-il génotyper tous les patients hémophiles ? Quels candidats ?

Aujourd'hui, il est recommandé de génotyper tous les patients hémophiles A et B, et ce quel que soit le degré de sévérité de la maladie. Le génotypage n'apporte aucun élément pour le diagnostic d'hémophilie chez un sujet atteint, mais il est indispensable pour la détection des conductrices d'hémophilie et permet d'établir un diagnostic pré natal dans beaucoup de cas.

Un diagnostic génétique pré implantaire est aussi possible, cela permet aux parents à risque de transmettre la maladie dans sa forme sévère de savoir quel embryon est affecté ou non.

De plus, le génotypage peut donner des informations pour la prise en charge d'un patient hémophile (il existe une corrélation entre l'anomalie génétique et le risque de développer un inhibiteur).

E. Traitement

Le traitement de l'hémophilie est une prise en charge globale du patient et de sa famille dès le plus jeune âge dans un centre de référence spécialisé

(Centres régionaux de l'Hémophilie). Le traitement à domicile et, dès qu'il est possible, l'auto traitement sont les meilleures options.

Lorsque le traitement par la desmopressine n'est pas possible, la base du traitement consiste à la substitution du déficit en facteurs de la coagulation.

Le traitement qui était le plus souvent un traitement à la demande (lors d'épisodes hémorragiques ou de situations à risque), est de plus en plus souvent un traitement prophylactique, que l'on adapte à la sévérité de l'expression clinique et au mode de vie du patient.

Une information complète sur les caractères de la maladie, les soins à prodiguer lors de blessures ou de traumatismes légers, est régulièrement enseignée ; de même que les activités à éviter ou à développer. Tous les épisodes de la vie courante doivent être accompagnés par le centre : avulsions dentaires, amygdalectomies, vaccinations.

1. Thérapie de remplacement

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

Ces concentrés proviennent de deux sources :

- Du plasma humain,
- D'une lignée cellulaire obtenue par génie génétique par le biais de la technologie de recombinaison de l'ADN.

Dans les deux cas, la protéine de facteur VIII est presque identique à celle qui fait défaut dans le sang des hémophiles. Après une perfusion de concentré, toutes les protéines requises pour la coagulation sont en place.

Le sang de l'hémophile devient « normal », du moins pendant quelques heures. Cela permet au caillot de se former là où le vaisseau sanguin est endommagé.

Malheureusement, les facteurs de coagulation remplacés ne persistent pas dans la circulation sanguine des hémophiles. En effet, la moitié de l'activité du facteur de coagulation qui a été perfusé est éliminé par

l'organisme dans les 24 heures. Le sang de l'hémophile redevient incapable de coaguler normalement.

Les produits utilisés sont soumis à la réglementation des médicaments et non à celle des produits transfusionnels.

a) Facteur VIII obtenu par génie génétique (artificiel)

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

- + le gène du facteur VIII humain est isolé par génie génétique
- + on opère une transfection du gène dans des cellules non humaines, par exemple des cellules de reins de nouveaux nés hamsters ou des cellules ovariennes de hamsters chinois puis ces cellules sont mises en culture,
- + le facteur VIII est séparé de la culture cellulaire et purifié,
- + de l'albumine humaine ou de la sucrose sont ensuite ajoutées pour stabiliser le produit facteur VIII final,
- + le facteur de la coagulation est transformé en poudre lyophilisé et placé dans des flacons.

Nous avons des recombinants sans albumine depuis plusieurs années et la recherche aujourd'hui est axée sur les médicaments à ½ vie prolongée.

Exemples de concentrés de facteurs VIII obtenus par génie génétique :

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

c) Facteur VIII dérivé du plasma

Les facteurs VIII dérivés du plasma sont obtenus à partir de plasma humain. Le plasma est séparé en ses différentes composantes. C'est ce que l'on appelle le fractionnement. Les principaux produits dérivés du plasma sont :

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

✚ Le facteur IX (pour traiter l'hémophilie B).

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

- ✚ Sélection des donneurs: si la personne présente un facteur de risque, on ne l'autorise pas à donner son sang.
- ✚ Chaque don de sang est soumis à des tests pour y déceler la présence d'anticorps dirigés contre les virus connus VIH, hépatite B (VHB), hépatite C (VHC) (test Elisa au centre de transfusion puis de nouveau au Laboratoire Français de fractionnement et de biotechnologie). Si les résultats des tests effectués sur un don de sang sont positifs, le sang n'est pas utilisé et le donneur ne peut plus donner son sang.
- ✚ Après sa fabrication, le produit final subit un procédé d'inactivation virale afin de détruire les virus qui pourraient se trouver encore dans le produit sanguin. Les méthodes d'inactivation virale sont les suivantes :

- Chauffage du concentré de facteur (par une chaleur sèche ou humide) qui est destiné aux virus thermosensibles (exemple : VIH, VHB)
- Traitement du concentré de facteur au moyen de solvants-détergents, destiné aux virus à enveloppe lipidique (exemple : VIH, VHB, VHC)
- Filtration sur des filtres de très fin calibre (15 nm) qui retiennent les particules virales en fonction de leur taille.

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

Le produit final est à nouveau soumis à des tests pour y vérifier la présence de bactéries ou de virus. (28)

Exemples de facteurs VIII de la coagulation dérivés du plasma :

- + **Factane**® (LFB)
- + **Octanate**® (Octapharma)

c) Risque de survenue d'inhibiteurs au cours du traitement substitutif

Certains patients développent des anticorps inhibiteurs des facteurs transfusés, après un nombre variable de jours de traitement (habituellement, dans les 50 premières expositions) : 30 % des patients présentant une hémophilie sévère développe ce problème contre 5 à 10% dans les cas modérés et mineurs.

La présence de l'inhibiteur peut gêner l'accès aux traitements prophylactiques et aggraver le pronostic fonctionnel à long terme.

Certains de ces inhibiteurs sont transitoires et disparaissent lorsque le traitement est poursuivi. Ils correspondent à l'apparition d'une tolérance immune spontanée. D'autres persistent et une tentative de mise en tolérance immune thérapeutique est nécessaire, en administrant de fortes doses du facteur très régulièrement pendant une période de plusieurs mois ou années.

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

- + **Pour le Facteur VIII** la perfusion d'1 UI/kg augmente le taux circulant de FVIII de 2%, la demie vie du FVIII dans les concentrés étant de 8h, 3 perfusions par jours sont nécessaires.
- + **La dose à injecter est de :** poids X augmentation souhaitée (en %)

250 UI



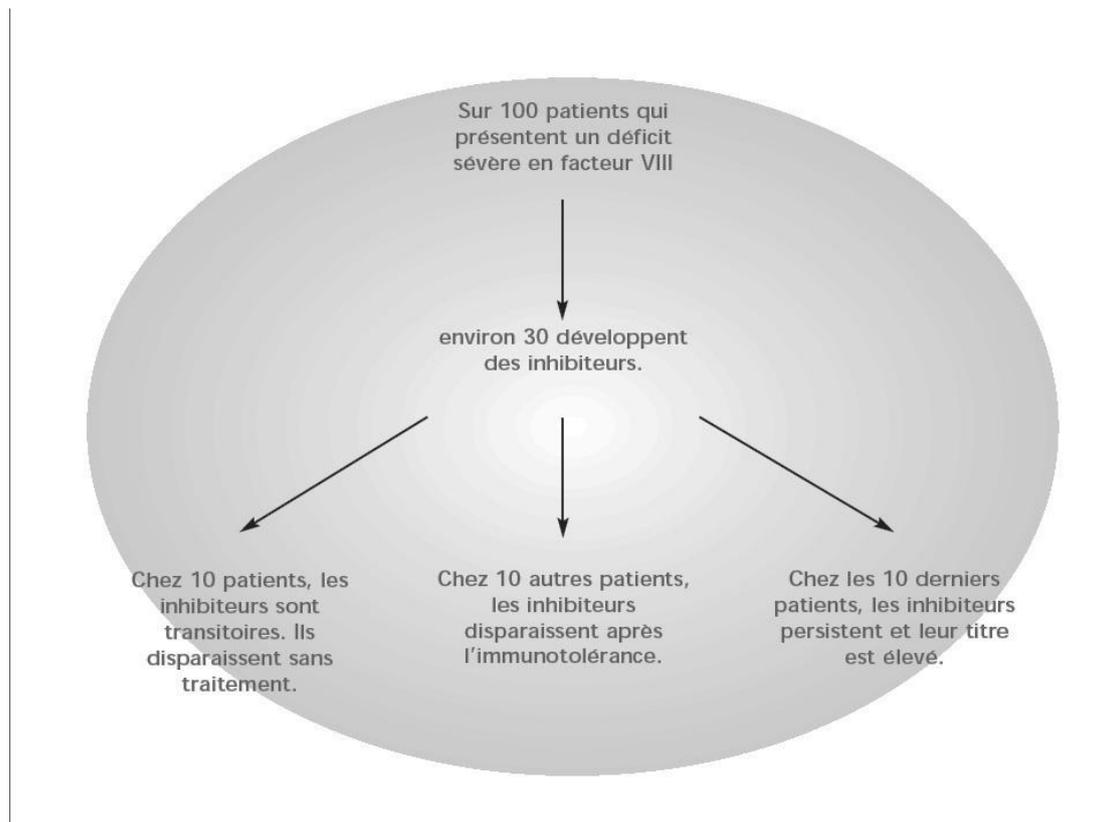


Figure 13: Les inhibiteurs (34)

2. Desmopressine (Minirin®, Octim® spray)

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

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

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

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

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

Un test thérapeutique permettant d'évaluer le niveau de la remontée du facteur VIII après administration de la desmopressine est indispensable avant d'adopter cette modalité thérapeutique. La réponse est en effet très variable d'un patient à l'autre, mais reproductible chez un patient donné.

Après quelques administrations rapprochées (n=2 à 4), l'effet du médicament s'épuise et si un traitement de plusieurs jours est nécessaire, la substitution pas des concentrés en facteurs VIII sera rapidement envisagée.

La desmopressine exerce une activité antidiurétique qui cause une rétention d'eau pouvant entraîner une baisse des taux plasmatiques de sodium. Ceci impose des précautions d'emploi (restriction hydrique pendant la durée du traitement) et justifie des contre-indications (enfants de moins de 3 ans, antécédents d'épilepsie).

3. Agents anti-fibrinolytiques

Les deux médicaments les plus utilisés sont **l'acide ϵ -aminocaproïque** (EACA, Caproamin®, non disponible en France) et **l'acide tranexamique** (AMCHA, Amchafibrin®). Ces médicaments se lient au site de liaison du plasminogène, en résulte une inhibition de la fibrinolyse.

L'administration peut se faire par voies orale, intraveineuse ou topique. Ils sont très utiles pour contrôler les saignements peu importants, en particulier après une avulsion dentaire.

4. Thérapie génique

L'hémophilie est, en théorie, un bon candidat pour les procédés de thérapie génique. En effet, il s'agit d'une maladie mono factorielle dont les gènes sont connus. De plus, de nombreuses cellules, après modification génétique, sont capables de produire des facteurs de coagulation.

De grands espoirs sont nés d'essais cliniques positifs chez les patients atteints d'hémophilie B.

5. Intérêt de la prophylaxie

Depuis plusieurs années en Europe du Nord, puis dans d'autres pays développés, la pratique d'une prophylaxie des accidents hémorragiques, notamment articulaires s'est développée.

La prophylaxie est définie comme une injection par intraveineuse de facteurs de remplacement afin de prévenir et d'empêcher les saignements. Elle repose sur l'administration systématique, plusieurs fois par semaine, en fonction du type d'hémophilie et de la cinétique propre du facteur anti-hémophilique chez le patient, d'une dose suffisante de facteur Pour transformer une forme sévère en une forme modérée à mineure.



Il existe plusieurs types de prophylaxies :

- **la prophylaxie à court terme** : traitement administré pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines pour maîtriser un saignement durant et après une chirurgie, pour protéger une articulation qui a présenté des saignements fréquents,...

- **la prophylaxie à long terme** : fait référence à l'administration régulière de perfusions de concentré de facteur sur une période prolongée (au moins un an),

- **la prophylaxie primaire** : débutée chez le jeune enfant, avant l'âge de deux ans et avant toute hémarthrose ou après l'apparition de la première hémarthrose,

- **la secondaire** : débute plus tardivement, après l'apparition des lésions articulaires répétées ou autre forme d'hémorragie importante (intra crânienne,...), elle a pour but de stopper l'évolution des lésions articulaires.

La prophylaxie poursuit différents objectifs :

- + diminuer le risque d'arthropathie en évitant les hémarthroses,
- + réduire la fréquence des accidents hémorragiques,
- + améliorer la qualité de vie du patient : moins d'accidents hémorragiques entraînant moins de souffrance, une meilleure insertion sociale,...
- + protéger contre le développement de l'inhibiteur.

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

F. Pronostic

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

Hémophilie B

A. Définition et épidémiologie

L'hémophilie B ou « Christmas disease » est un trouble de la coagulation congénital causé par une anomalie qualitative ou quantitative du facteur IX de la coagulation (FIX) qui joue un rôle de sérine protéase dans la voie intrinsèque de la coagulation. Il en résulte une formation lente du caillot et un saignement prolongé. (24)

Elle est cinq fois moins commune que l'hémophilie A.

B. Etiologie et pathogénie

Le gène *F9*, codant pour le facteur IX se trouve sur le chromosome X, nous sommes donc en présence d'une maladie héréditaire liée au sexe.

Les hémophilies B sont généralement dues à de petites mutations ou réarrangements.

Comme dans l'hémophilie A, nous avons trois degrés de maladie :

- sévère chez les patients présentant un taux de FIX inférieur à 1 U/dl,
- modérée lorsqu'il est compris entre 1 et 5 U/dl,
- légère entre 5 et 40 U/dl.

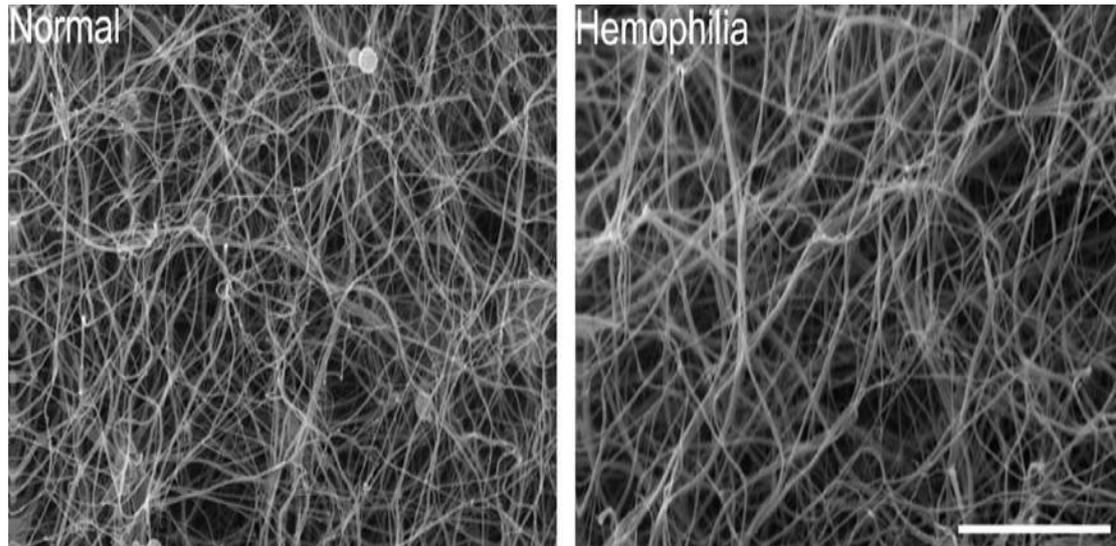


Figure 14: Le déficit en FIX produit des caillots qui contiennent des fibres de fibrine anormalement épaisses par rapport à la normale. (MEB, échelle 8µm) (12)

C. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont identiques à celles de l'hémophilie A.

D. Diagnostic

Le diagnostic de laboratoire est basé sur un TCA prolongé alors que le temps de Quick et le temps de saignement sont normaux.

Le diagnostic définitif est basé sur la quantification de l'activité du facteur de coagulation IX qui se trouve réduit.

Il est intéressant de génotyper une personne atteinte d'hémophilie B, quelque soit le degrés de sévérité.

D. Traitement

Le principe du traitement de base consiste en une thérapie de remplacement du facteur IX

La desmopressine n'est pas efficace dans le traitement de l'hémophilie B.

- + **Pour le facteur IX** la perfusion d'1 UI/kg augmente le taux circulant de FIX de 1%, dans les concentrés la demie vie du facteur est de 12h, 2 perfusions par jours sont nécessaires.
- + **La dose à injecter est de :** poids X augmentation souhaitée X 0,8

1. Facteur IX de la coagulation recombinant

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

Cependant, le facteur IX est une protéine beaucoup plus stable que le facteur VIII et ne requiert pas l'ajout d'albumine pour sa stabilisation. Le facteur IX recombinant est donc le premier concentré de facteur recombinant qui ne renferme aucune composante de sang humain.

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

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

Exemple de facteur IX de la coagulation recombinant :

- **Benefix**® (Wyeth)

Indications du traitement :

Actuellement on utilise les concentrés FAH : plasmiques 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).

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

traitement des hémorragies superficielles

Ecchymoses : ne nécessitent aucun traitement.

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

Hématome sous cutané : compression, refroidissement et substitution le plus souvent unique à la dose 20 à 30 UI/Kg.

Traitement des hémorragies muqueuses

Buccales : insensibles à la substitution seule et nécessitant un traitement local, nettoyage, compression, un anti fibrinolytique per os.

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

Traitement des hémorragies viscérales

Hématuries : imposent un repos stricte et une hyperhydratation (1,5 L/m²/j), le traitement substitutif et les antifibrinolytiques sont contre-indiqués du fait de risque de colique néphrétique.

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

**-dose et rythme : 30 à 40 UI/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 40 UI/Kg (indispensable avant toute exploration scanographique) répéter avec surveillance clinique et radiologique est recommandée.

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

Traitement des hématomes et des hémarthroses :

Conduite à tenir devant une hémarthrose ou un hématome chez un hémophile non compliqué par la présence d'un inhibiteur.

	FVIII	FIX
Hémarthroses ou hématomes d'importance minime ou modéré	20-30 UI/Kg / 8h selon l'évolution	20-40 UI/Kg/12 h selon l'évolution
Hémarthroses sévères ou hématomes volumineux	30-50 UI/Kg/8h puis toutes les 12 h pendant 4 à 5 jours	40-60 UI/Kg/12h puis toutes les 16h pendant 5 à 6 jours

Hémarthrose :

- les antalgique.
- RICE.
- ponction évacuatrice si hémarthrose aigu, douloureuse avec traitement épanchement volumineux non rapidement améliorée par le traitement substitutif.
- l'immobilisation précoce mais de court durée, le lever au 2ème jour.

- une kinésithérapie précoce.
- s'il n'y a pas d'amélioration, le traitement orthopédique est à discuter.

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 la cheville.
- les hématomes trop volumineux pourront nécessiter une intervention chirurgicale pour l'évacuer.

Traitement pour la prévention des hémorragies lors de la chirurgie :

A-interventions chirurgicales mineurs (arthroscopie, circoncision,...)

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

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

1-2 fois/jour FIX pendant 2-4 jours

B-interventions chirurgicales majeures (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 .

Conduit a tenir devant une hémarthrose ou un hématome chez un hémophile compliqué par la présence d'un inhibiteur .

	FAIBA	NOVOSEVEN
Hémarthroses ou hématomes d'importance minime ou modéré	70-80 UI/Kg/12h selon l'évolution	270µg/Kg 1 injection ou 90 µg/Kg/3h (3 injections)
Hémarthroses sévères ou hématomes volumineux	70-80 UI/Kg/12h selon l'évolution	90 µg/Kg/2-3 h selon l'évolution

Les modalités thérapeutiques

✚ traitement à la demande

Consiste à injecter le FAH dès la survenue d'un accident hémorragique, doit se faire au plutôt possible, au premier gène, douleur ou picotement. Ce traitement ne prévient pas l'arthropathie hémophilique.

✚ traitement prophylactique

La prophylaxie est largement utilisé depuis plus de trente ans, elle a pour but de maintenir constant dans l'organisme un taux minime du FAH

déficient afin d'éviter l'arthropathie hémophilique, source d'handicap majeur, elle est classée en deux types principaux :

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.

B- la prophylaxie secondaire : est instaurée plus tardivement lorsqu'il y a eu plus de deux manifestations hémorragiques voire de complications articulaires avérés, avant un risque hémorragique tel qu'une intervention chirurgicale, après un traumatisme pour éviter le risque de saignement ou en fin de façon périodique lors d'hémarthroses répétés notamment au niveau d'une articulation cible .

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

Schéma suédois : la prophylaxie est initiée à la dose de 25 à 40 UI/Kg trois fois par semaine pour le FVIII et deux fois par semaine pour le FIX, ce protocole qui est le gold standard est très onéreux.

Schéma Canadien : les doses de perfusion varient de 15-30 UI/Kg trois fois par semaine pour le FVIII et deux fois par semaine pour le FIX , ce modèle présente un rapport coûts/bénéfices positifs , il semble le plus approprié et est à recommander en Algérie . Le problème essentiel de la prophylaxie est lié aux difficultés d'accès veineux notamment chez le petit enfant.

E. Complications

Complications hémorragiques de l'hémophilie :

L'étude des conséquences du déficit en FVIII ou en FIX sur la coagulation permet de mieux appréhender les complications cliniques rencontrées dans les déficits congénitaux correspondants: hémophilie A et hémophilie B. Toutes les complications non iatrogènes de l'hémophilie sont liées aux hémorragies et à leurs conséquences, immédiates ou retardées du fait de leur répétition.

Ces hémorragies ont des caractères communs : elles touchent peu la peau et les muqueuses, probablement du fait que l'hémostase physiologique de ce type de saignements fait appel essentiellement aux plaquettes, dont nous avons vu la faible implication dans le désordre hémostatique induit par les déficits en FVIII ou IX. Il n'y a donc pas de purpura pétéchial ni d'ecchymoses spontanées, pas de saignement prolongé pour les petites coupures ou les piqûres, peu d'épistaxis ou d'hémorragies muqueuses en dehors des hématuries.

A/l'atteinte articulaire :

L'atteinte articulaire constitue à la fois la caractéristique clinique de l'hémophilie et l'élément clé du pronostic fonctionnel.

Les hémarthroses, qui peuvent être révélatrices de la maladie, surviennent le plus souvent à l'apprentissage de la marche. Les constatations cliniques déjà anciennes distinguent trois tableaux :

- ✚ L'**hémarthrose aiguë**, régressive sous traitement, ne laisse aucune séquelle cliniquement décelable.

- ✚ Les **hémarthroses subaiguës** surviennent après répétition des épisodes d'hémarthroses sur une même articulation. À cette phase, l'articulation ne récupère pas totalement ; des signes cliniques d'atteinte articulaire sont décelables entre les saignements, avec diminution de mobilité et gonflement articulaire dans lequel peuvent intervenir un épanchement liquidien articulaire chronique, une hypertrophie synoviale et des atteintes ligamentaires.

- ✚ Enfin survient le stade de l'**arthropathie chronique**, avec déformations articulaires évoluant vers la destruction articulaire.

Anatomiquement, deux éléments sont constitutifs et caractéristiques : L'atteinte synoviale avec **synovite hypertrophique**, constituant un pannus hyper vascularisé favorisant la répétition des saignements et la **destruction cartilagineuse**. En pratique, si la physiopathologie de l'atteinte articulaire

chez l'hémophile est de mieux en mieux connue, de nombreuses questions restent non élucidées.



Arthropathie hémophilique

B/Les hématomes et de leurs complications :

Les hématomes constituent l'autre grande complication de l'hémophilie. Leur mode de survenue et leur histoire clinique s'expliquent assez bien par les données physiopathologiques présentées ci-dessus : ces hématomes ne sont pas spontanés mais succèdent à un traumatisme, parfois minime. L'impossibilité de générer rapidement une quantité suffisante de thrombine empêche la réalisation du processus d'hémostase normal.

La conséquence est donc la prolongation du saignement : l'hémophilie n'induit généralement pas, à la différence des pathologies plaquettaires graves, de saignement spontané ou d'hémorragie massive. La constitution de l'hématome se fait progressivement et son diagnostic est souvent retardé, parfois à l'occasion d'une complication locale.

La gravité de l'hématome peut venir de sa taille ou de sa localisation.

Que peut-on faire soi-même pour se soigner?

Les produits anti-hémophiliques sont administrés à l'hôpital ou à domicile par une infirmière ou un médecin. Le traitement à domicile est recommandé pour favoriser l'autonomie et une meilleure qualité de vie. Ainsi, lors d'un accident hémorragique ou en cas de prophylaxie, l'injection est réalisée à domicile par une infirmière libérale, par un médecin, par un proche ou par l'hémophile lui-même. En effet, les parents peuvent administrer le traitement à leur enfant à partir de l'âge de 4 ou 5 ans. Les enfants de plus de 12 ans peuvent apprendre à s'injecter eux-mêmes les produits. Cet auto-traitement nécessite un apprentissage, et des stages ouverts aux parents et aux enfants sont organisés par les centres de traitement de l'hémophilie (CTH) ainsi que par l'association qui s'y consacre (en France, l'Association Française des Hémophiles).

Y a-t-il des précautions à prendre ?

Il est nécessaire de prendre un certain nombre de précautions pour éviter autant que possible les accidents hémorragiques : proscrire les **injections intramusculaires**, les sports qui comportent un risque de choc, etc.

En cas de douleurs, il faut éviter les analgésiques qui contiennent de **l'aspirine**, et les anti inflammatoires non-stéroïdiens (**AINS**) doivent être utilisés avec prudence, car ils entravent aussi le bon déroulement du processus de la coagulation.

Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ? (autonomie, vigilance, vie sexuelle...)

Le traitement en soi et les précautions à prendre en général pour éviter les hémorragies sont contraignantes, notamment en cas d'hémophilie sévère où il est souvent nécessaire de mettre en place une prophylaxie primaire ou secondaire, c'est-à-dire l'injection intraveineuse du traitement substitutif tous les deux à trois jours.

Cela dit, l'éducation thérapeutique (apprentissage du traitement à domicile par les parents) peut rendre la famille partiellement autonome ou le patient lui-même dès l'enfance ou dès le début de l'adolescence (apprentissage de l'auto-traitement).

Les précautions à prendre au quotidien, et lors des déplacements (voir plus loin) constituent aussi une contrainte, car il faut toujours avoir le traitement à portée de main, au cas où un accident hémorragique surviendrait.

Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?

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

Comment se faire suivre ?

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

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

Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Les équipes d'urgence doivent être immédiatement informées de l'existence de l'hémophilie, du traitement habituellement utilisé et des coordonnées du centre qui suit le patient. Si le patient est en possession d'une carte d'hémophile, il est recommandée de la présenter aux urgences, car elle contient des informations essentielles à la bonne prise en charge du patient.

Peut-on prévenir cette maladie?

Il n'existe pas de moyen de prévenir l'apparition de la maladie. Les traitements disponibles peuvent, par contre, prévenir ses complications.

Conseils Généraux : Garder la santé et éviter les saignements

° Les bonnes habitudes de vie :

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

° Que peut faire un hémophile pour rester en bonne santé ?

***Exercice et activité physique**

Certaines personnes atteintes d'hémophilie tournent le dos à l'exercice de crainte qu'il provoque des saignements, mais en fait, tout le monde bénéficie de l'exercice : l'activité physique régulière aide à freiner des maladies telles que le diabète, les cardiopathies, l'obésité, l'ostéoporose et le cancer, et chez les hémophiles, à prévenir les saignements et les détériorations articulaires. L'exercice est essentiel à la solidité des os et au renforcement des muscles qui soutiennent et protègent les articulations. Il contribue aussi au soulagement du stress, de l'anxiété et de la dépression; il favorise l'estime de soi et la résilience; et il améliore le rendement au travail et à l'école.

La publication de la FMH intitulée *Exercices pour les personnes atteintes d'hémophilie* décrit comment les saignements endommagent les articulations et les muscles et présente des exercices appropriés conseillés par des spécialistes. Tout en progression, les exercices visent à contrer les effets à long terme des saignements articulaires et musculaires ainsi que l'adoption consécutive de mauvaises postures. Des illustrations montrent comment les exécuter.

Pratiquer un sport régulièrement apporte un sentiment de bien-être et un contentement qui font contrepoids à la solitude, l'exclusion ou d'autres difficultés émotionnelles qui accompagnent parfois l'hémophilie. On doit encourager les enfants de différentes tranches d'âge à participer à des activités sportives et à découvrir lesquelles peuvent causer des saignements. Il est même possible de permettre à un enfant de s'adonner à un sport particulier en s'assurant qu'il porte

l'équipement approprié (casque et rembourrages de protection) ou en lui injectant le facteur de coagulation au préalable, par mesure préventive.

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

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

***Alimentation équilibrée et poids santé**

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

***Pourquoi la santé dentaire est-elle importante ?**

Une bonne hygiène buccale est indispensable pour prévenir la gingivite ou une maladie parodontale, mais en plus, dans le cas d'un hémophile, pour réduire la nécessité de subir une chirurgie dentaire. Les soins dentaires comprennent le brossage des dents, l'utilisation de la soie dentaire et les rendez-vous périodiques chez le dentiste.

- On se brosse les dents au moins deux fois par jour pour éviter la formation de plaque.
- On utilise un dentifrice fluoré.
- Les rince-bouche contenant du triclosan ou de la chlorhexidine combattent la plaque.
- La soie dentaire et les brossettes interdentaires aident elles aussi à réduire la plaque.
- Les hémophiles devraient visiter leur dentiste régulièrement.

***Et si des médicaments ou vaccins sont nécessaires ?**

Les bilans médicaux à intervalles réguliers, y compris l'examen des articulations et des muscles, sont une facette incontournable de la bonne santé. Il faut en prévoir deux par année pour un enfant hémophile, et au moins un par année pour un adulte.

Les personnes atteintes d'hémophilie doivent être vaccinées, mais par voie sous-cutanée plutôt que musculaire. Leur état exige en outre de tenir compte des points suivants :

- ✚ Si elles sont infectées par le VIH, elles doivent éviter les vaccins avec virus actif (vaccin antipolio oral et vaccin rougeole-rubéole-oreillons).
- ✚ Un hémophile séropositif (au VIH) devrait chaque année recevoir les vaccins anti pneumococcique et antigrippal.
- ✚ Les vaccins contre l'hépatite B et l'hépatite A sont importants pour tous les hémophiles et ils peuvent être donnés par injection sous-cutanée (et non intramusculaire).

- ✚ Les proches qui manipulent des produits de traitement devraient eux aussi être vaccinés, mais cela est moins crucial s'il s'agit de produits qui ont été soumis à un procédé d'inactivation virale.

Tous les médicaments doivent être confirmés par un spécialiste en hémophilie. Les médicaments et produits de traitement doivent être conservés et utilisés « tels que prescrits ».

Une personne hémophile doit éviter quelque forme que ce soit de l'acide acétylsalicylique (AAS ou Aspirine MD) pour atténuer la douleur, et ne pas prendre d'**anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** sans l'avis d'un médecin.

***Pourquoi la santé émotive est-elle importante ?**

Le fait d'être atteint d'hémophilie est source de stress, un stress qui affecte autant les proches que la personne directement touchée.

Dans le traitement de l'hémophilie, le mot prophylaxie signifie depuis toujours « perfusion régulière d'un concentré de facteur pour maintenir une concentration sanguine minimale de 1 % à 2 % et ainsi prévenir les épisodes de saignement spontané ». Mais sous l'angle **psychosocial**, prophylaxie renvoie à une démarche proactive et suivie à l'égard des aspects émotionnels de la vie d'un hémophile. Car l'impact de l'hémophilie n'est pas que physique — il se fait sentir dans le

comportement social de tous les membres de la cellule familiale. C'est pourquoi le soutien psychologique pour les patients et leurs proches est un volet important des soins.

Même là où la prophylaxie-facteur existe, il faut composer avec des délais pour obtenir des concentrés de facteur ou amener des patients aux centres de traitement. Et dans de nombreux pays émergents, les concentrés de facteur ne sont tout simplement pas disponibles, accessibles à proximité de chez soi ou financièrement raisonnables. Les infirmières, les psychologues et les travailleurs sociaux peuvent fournir ce soutien psychosocial sous forme d'éducation, de compassion et d'accompagnement — aux hémophiles qui n'ont pas systématiquement accès aux traitements standard et à du facteur de remplacement. Un travailleur social ou un psychologue peut jouer un précieux rôle en amenant la personne atteinte et sa famille à connaître le trouble de coagulation, à l'accepter et à faire en sorte de jouir d'une bonne qualité de vie.

Dans certains pays émergents, où l'accès au traitement est fortement limité, la psychothérapie, la physiothérapie et des services de santé connexes peuvent représenter une option plus répandue et abordable. Et s'il règne une culture de la famille élargie, celle-ci peut apporter un supplément informel de soutien psychosocial.

Le premier pas consiste à détecter, le plus rapidement possible, les difficultés personnelles ou familiales à accepter de vivre avec l'hémophilie et à relever ses défis inhérents. En étant conscients des émotions, pensées et sentiments susceptibles de surgir au moment du diagnostic et à chaque nouvelle situation par la suite, les éducateurs, les soignants, les gardiens et les parents peuvent aider le patient à se familiariser avec son trouble médical et à s'y adapter.

Savoir, c'est pouvoir; c'est aussi gagner en lucidité et en aplomb, ce qui au bout du compte permet de prendre les moyens pour mener une vie active, saine et productive.

Un volet très important consiste à dédramatiser l'aspect « maladie » de l'hémophilie et à la présenter comme un trouble de la coagulation. Il est d'autant plus crucial d'en minimiser les répercussions physiques et psychologiques que c'est un trouble « à vie ». Mais qui ne tombe pas malade à un moment ou à un autre ?

Les hémophiles auront parfois des saignements ou des épisodes de douleur, ce qui ne veut pas dire qu'ils seront constamment mal en point. Encouragez-les à prendre leur vie en main, à reconnaître les comportements dangereux, à apprivoiser les responsabilités et à se percevoir comme s'ils n'avaient pas de trouble de coagulation. Tout le monde a des hauts et des bas.

On ne peut aider les hémophiles et leurs proches à apprendre à vivre avec un problème chronique sans s'occuper des enjeux psychosociaux et émotionnels. Au-delà des conseils à propos des limitations qu'impose l'hémophilie, il faut également apporter de l'encouragement et des idées constructives quant à la manière de se bâtir une vie heureuse et active — car l'hémophilie n'est qu'un aspect de la vie. Le soutien psychosocial est un « produit » bon marché, facilement accessible et aussi commode d'approvisionnement que de distribution.

***Quel est le rôle des parents ?**

Fondamentalement, ils doivent stimuler les capacités de leur enfant à s'adapter aux réalités quotidiennes de la vie avec un trouble chronique. L'éducation doit s'étendre aux frères et sœurs qui, souvent, se sentent coupables de ne pas être atteints eux-mêmes, craignent « d'attraper » le problème ou éprouvent du ressentiment parce que leurs parents accordent tellement d'attention au frère ou à la sœur hémophile. Tant chez la personne hémophile que chez les membres de sa famille, sentiments et pensées peuvent osciller mille et une fois entre constructif-optimiste et destructeur-pessimiste. Cela fait partie du processus graduel d'acceptation de l'hémophilie et de l'apprentissage des moyens pour vivre normalement malgré tout. L'hémophilie étant permanente, les gens qui en sont atteints doivent assumer le fait qu'ils seront toujours, en partie, des « patients ». Ceux qui intègrent bien l'hémophilie dans leur quotidien s'enracinent peu à peu dans une attitude proactive face à leur situation et deviennent capables de contrôler leur vie sans prendre de risques inutiles.

°Le départ en vacances :

Nécessite un certain nombre de précautions. Si c'est en France, il est important de se mettre en relation avec le centre régional de traitement de l'hémophilie (CRTH) du lieu de vacances. Ceci est également possible à

l'étranger. La Fédération Mondiale de l'Hémophilie et l'Association Française des Hémophiles possèdent une liste des centres à l'étranger. Si l'enfant part en colonie ou en centre de loisirs, il faut informer le personnel qui encadrera les enfants des risques et des conduites à adopter en cas de problème. Pour tout déplacement, il est conseillé d'amener les doses nécessaires au traitement durant toute la durée du séjour, en pensant aux conditions de conservation des médicaments. Enfin, certaines formalités administratives sont nécessaires en cas de voyage à l'étranger notamment par avion. Dans tous les cas, il est impératif d'avoir sur soi tous les documents (carte d'hémophile, carnet de santé, ordonnance.)

Conclusion

L'hémophilie est une maladie génétique rare, touchant essentiellement les garçons. L'altération du gène (*F8* pour l'hémophilie A et *F9* pour l'hémophilie B), situé sur le chromosome X, entraîne un déficit soit de synthèse, soit de fonction de certaines protéines de la coagulation : le facteur VIII pour l'hémophilie A et le facteur IX pour l'hémophilie B.

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

Le traitement qui était le plus souvent un traitement à la demande (lors d'épisodes hémorragiques ou de situations à risque), est de plus en plus souvent un traitement prophylactique, que l'on adapte à la sévérité de l'expression clinique et au mode de vie du patient.

La prise en charge pluridisciplinaire des patients hémophiles est indispensable et concerne directement le chirurgien dentiste. En effet, les maladies bucco-dentaires et les actes invasifs tels que les avulsions ou les anesthésies loco régionales peuvent, chez les patients hémophiles, provoquer des saignements graves. Le chirurgien dentiste doit donc être vigilant lors des soins chez ces patients et doit travailler en étroite collaboration avec le centre de l'hémophilie en charge du patient.

Tout acte invasif doit être programmé et discuté au préalable avec l'hématologue. Il sera tout de même préférable de soigner ces patients en milieu hospitalier afin qu'ils bénéficient d'une surveillance rapprochée pendant et après les soins. Une hygiène buccale stricte, une motivation aux soins et un suivi régulier sont indispensables afin d'améliorer la qualité de vie de l'hémophile.

Bibliographie

1. **SZEFNER J.** *L'hémostase...autrement?* Paris : Phase 5 Editions Médicales, 2008. pp. pp 14-28.
2. **BINET C., ZANDECKI M.** *Hématologie.* s.l. : Elsevier Masson, 2011.
3. **Université Odontologique de Montpellier.** *Cours sur l'hémostase.* Montpellier : s.n. Janvier 2007.
4. **DE REVEL T. et DOGHMI K.** *Physiologie de l'hémostase.* 2004.
5. **HILMAN Robert S., AULT Kenneth A. et RINDER Henry M.** *Hématologie en pratique clinique - guide de diagnostic et de traitement.* Portland: Medicines Sciences - Flammarion, 2007. pp. pp 321-337
6. **LODTER.** *Physiologie de l'hémostase.* Toulouse : s.n. 2008.
7. **WOLBERG Alisa S.** Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Reviews.* 2007, 21, pp. 131–142.
8. **HOFFMAN M., MONROE DM.** Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematology/Oncology clinics of North America.* Elsevier Saunders, 2007.
9. **COLLEN D., LIJNEN HR.** Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood.* 15 Décembre 1991, Vol. 78, 12, pp. pp3114-3124. disponible sur bloodjournal.hematologylibrary.org.

www.monespacehemophilie.com/hemophilie_france/adulte/adulte-vieprivee.jsp#

<http://www.afh.asso.fr/Documents/InsertionProfessionnelle%20AFH2006.pdf>

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000809647&dateTexte=>

RESUME EN FRANCAIS:

L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc touchant essentiellement les garçons. Elle implique une diminution, voire un déficit total en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation ce qui entraîne un trouble de la coagulation. Le principal signe est le saignement : hémorragies digestives, intracrâniennes...

Après quelques rappels sur l'hémostase, nous décrivons l'hémophilie A puis l'hémophilie B à travers leurs manifestations cliniques, leurs diagnostics et leurs traitements. Ensuite, nous donnerons des conseils quand à la prise en charge des hémophiles en pédodontie afin de minimiser le besoin en facteur de remplacement lors des soins.

TITRE EN ANGLAIS: Care of children with haemophilia

MOTS CLES: Hémophilie, Enfant, Facteur VIII, Facteur IX

PARTIE PRATIQUE

The text 'PARTIE PRATIQUE' is rendered in a bold, sans-serif font. Each letter is filled with a different color from a rainbow spectrum, starting with purple on the left and transitioning through red, orange, yellow, green, and blue to purple on the right. The letters are slightly 3D, with a grey shadow cast to the left and slightly forward, giving them a sense of depth. The entire graphic is centered horizontally on a white background.

Objectif principal

- Etablir le profil épidémiologique de l'hémophilie au service d'hématologie.

Objectifs secondaires

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

I.PATIENTS ET METHODES

I.1.Type, lieu, et la durée de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive faite sur dossiers des malades hémophiles suivis aux services d'hématologie du CHU Tlemcen de 1989 à 2013 et sur un suivie de malades sur une période de 03 mois (oaut2013 –octobre 2013)

I.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 de Tlemcen.

I.3.CRITERES D'INCLUSIONS

- Tout âge confondu
- Les deux types d'hémophilie A et B
- Les trois degrés de sévérité
- Les complications de l'hémophilie

I.4.Recueil des données

Le recueil des données a été fait sur un questionnaire hémophilie préétablie, de manière passive après études des dossiers de patients.

I.5.Variables étudiées

- Type de l'hémophilie.
- Sévérité de l'hémophilie.
- Age au diagnostique.
- Age de l'hémophile.
- Adresse.
- Circonstances diagnostiques.

- Notion de circoncision.
- Localisation et fréquence des hémarthroses.
- Localisation et fréquence des hématomes.
- Localisation et fréquence des hémorragies extérieures.
- Modalités thérapeutiques.
- Types de trt reçu.

I.6. Analyses des données

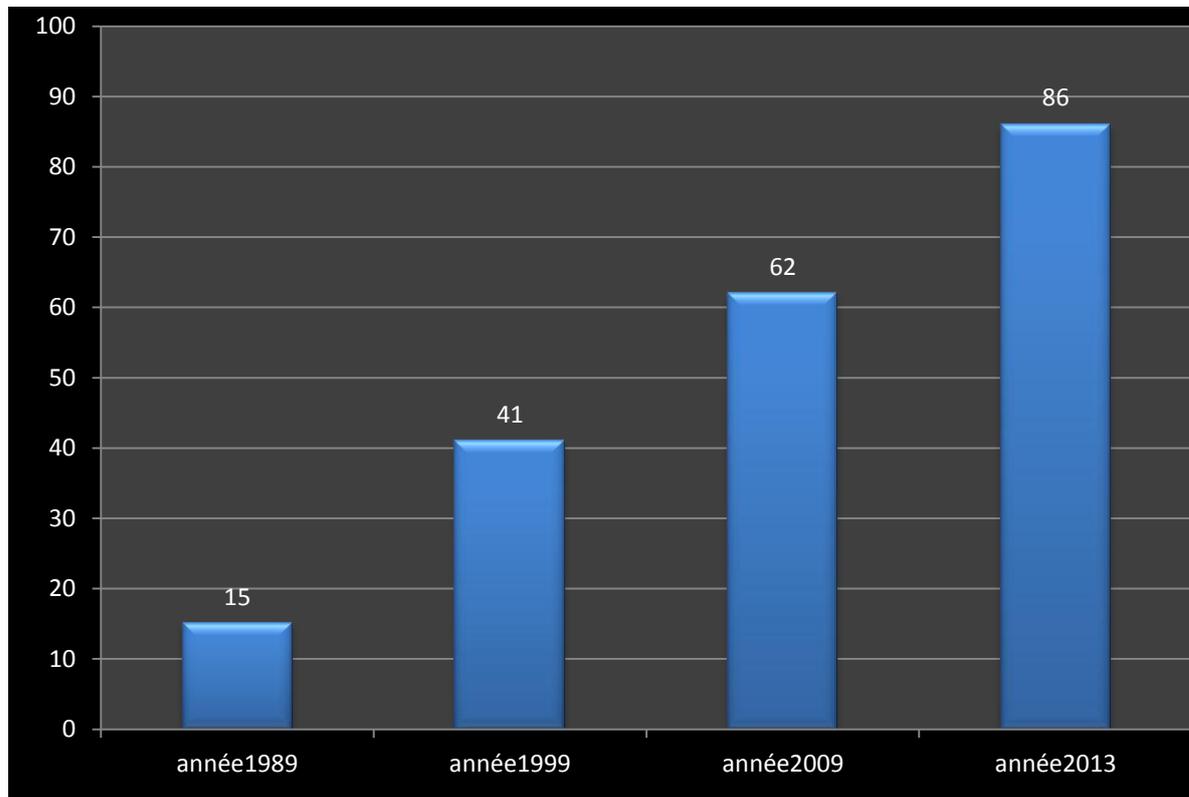
Les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft office Excel 2007.

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

II.RESULTAS

II.1.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

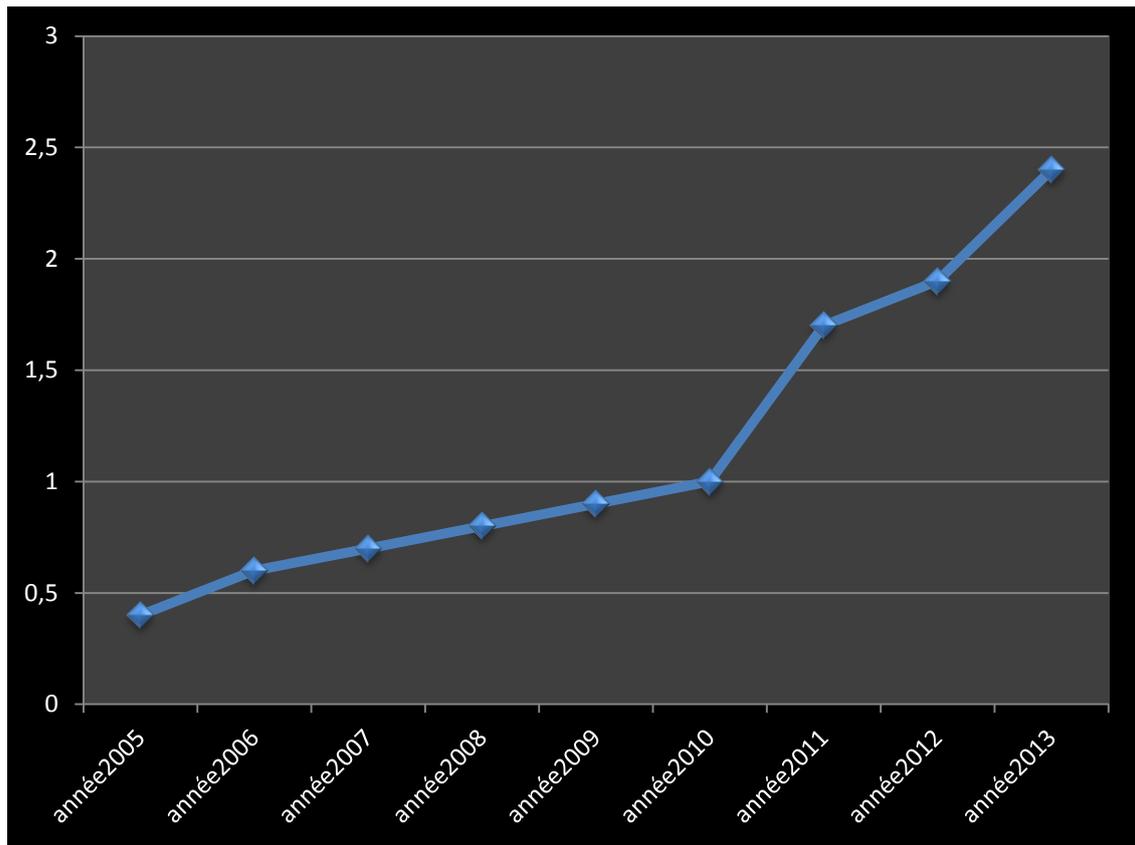
II.1.1.Evolution du nombre d'hémophiles au CHU de Tlemcen



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.



Evolution de l'incidence d'hémophilie de l'année 2005 à 2013

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

II.1.2.REPARTITION GEOGRAPHIQUE

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

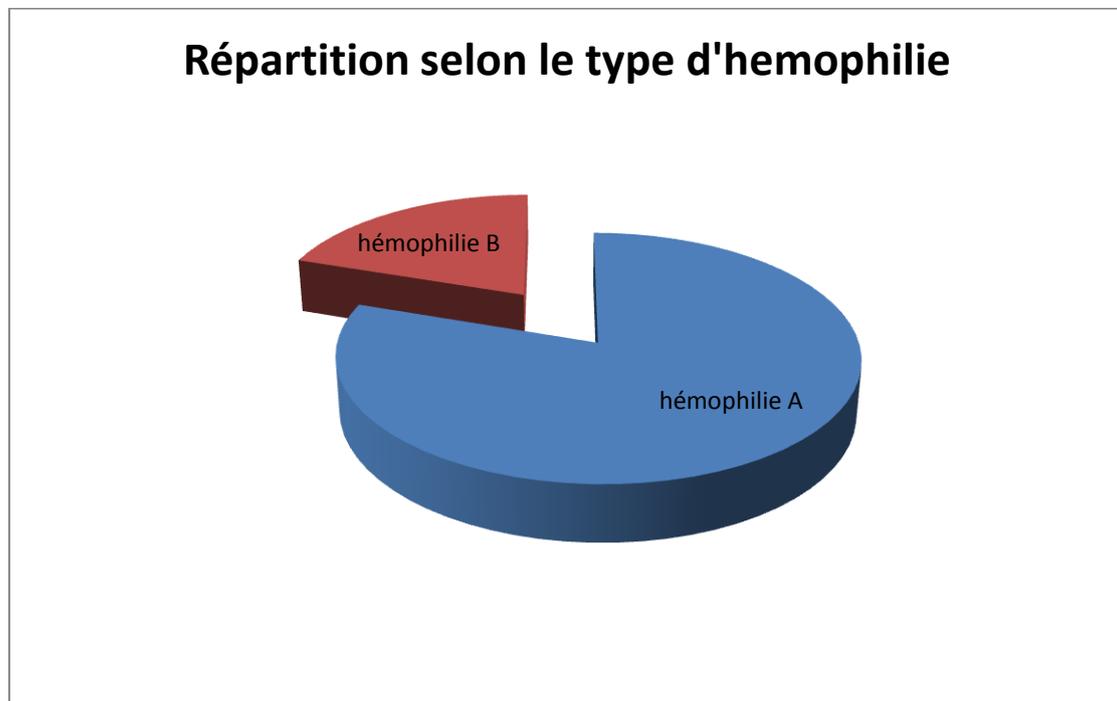
II.1.2.1 Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen

REGION	NOMBRE DES HEMOPHILES	POURCENTAGE
TLEMCEM Ville	23	36,51%
TLEMCEM Nedroma	13	20,63%
TLEMCEM Ghazaouet	8	12,70%
TLEMCEM Maghnia	5	7,94%
TLEMCEM Benisnous	3	4,76%
TLEMCEM Bensakran	3	4,76%
TLEMCEM Remchi	3	4,76%
TLEMCEM Henaya	2	3,17%
TLEMCEM Ouled Mimoun	2	3,17%
TLEMCEM Mesirda	1	1,59%
TOTAL	63	100%

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

Région	Nombre des hémophiles	pourcentage
Ain Témouchent	8	34,78%
Naama	8	34,78%
El Bayad	6	26,09%
Tindouf	1	4,35%
TOTAL	23	100%

II.1.3. Répartition selon le type d'hémophilie



Un ratio hémophilie A /hémophilie B de 4/1

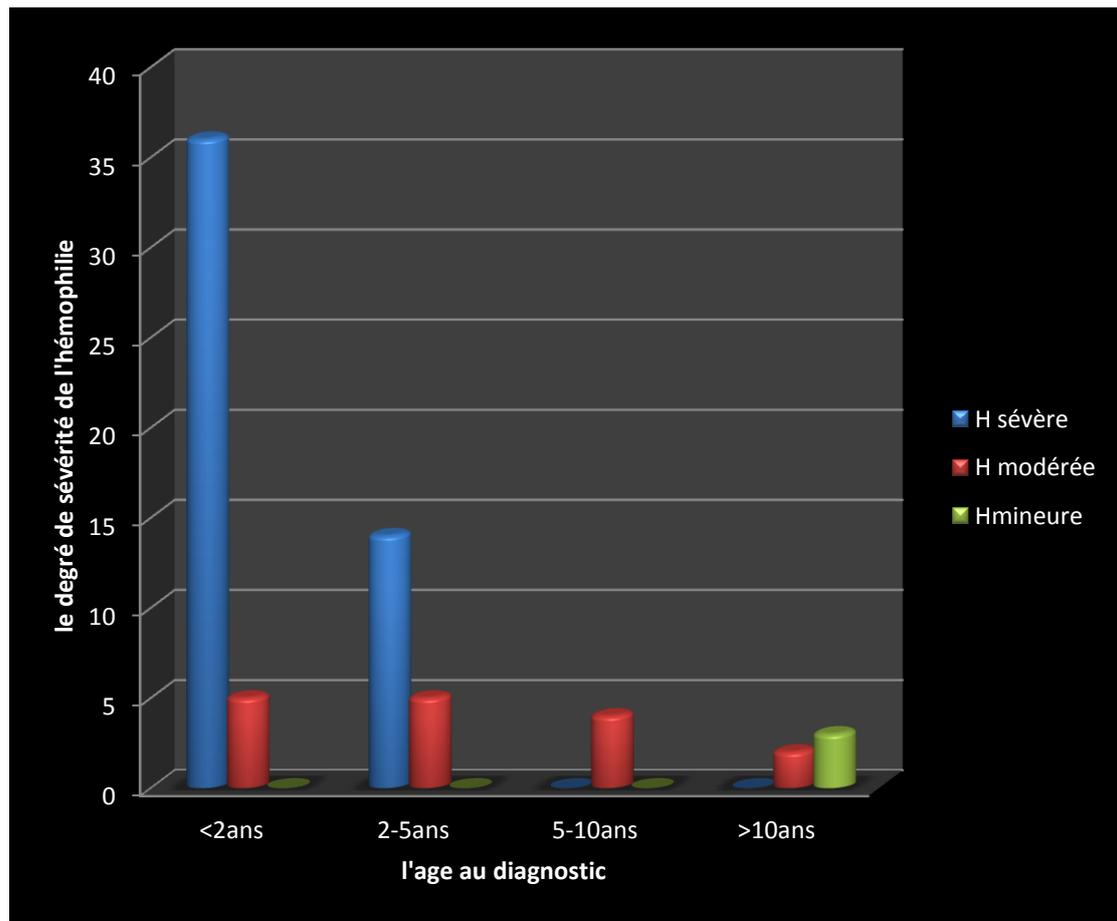
II.1.4. Répartition selon le type d'hémophilie et son degré de sévérité

Type d'hémophilie	Sévère	Modérée	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%

II.1.5.Répartition selon l'âge

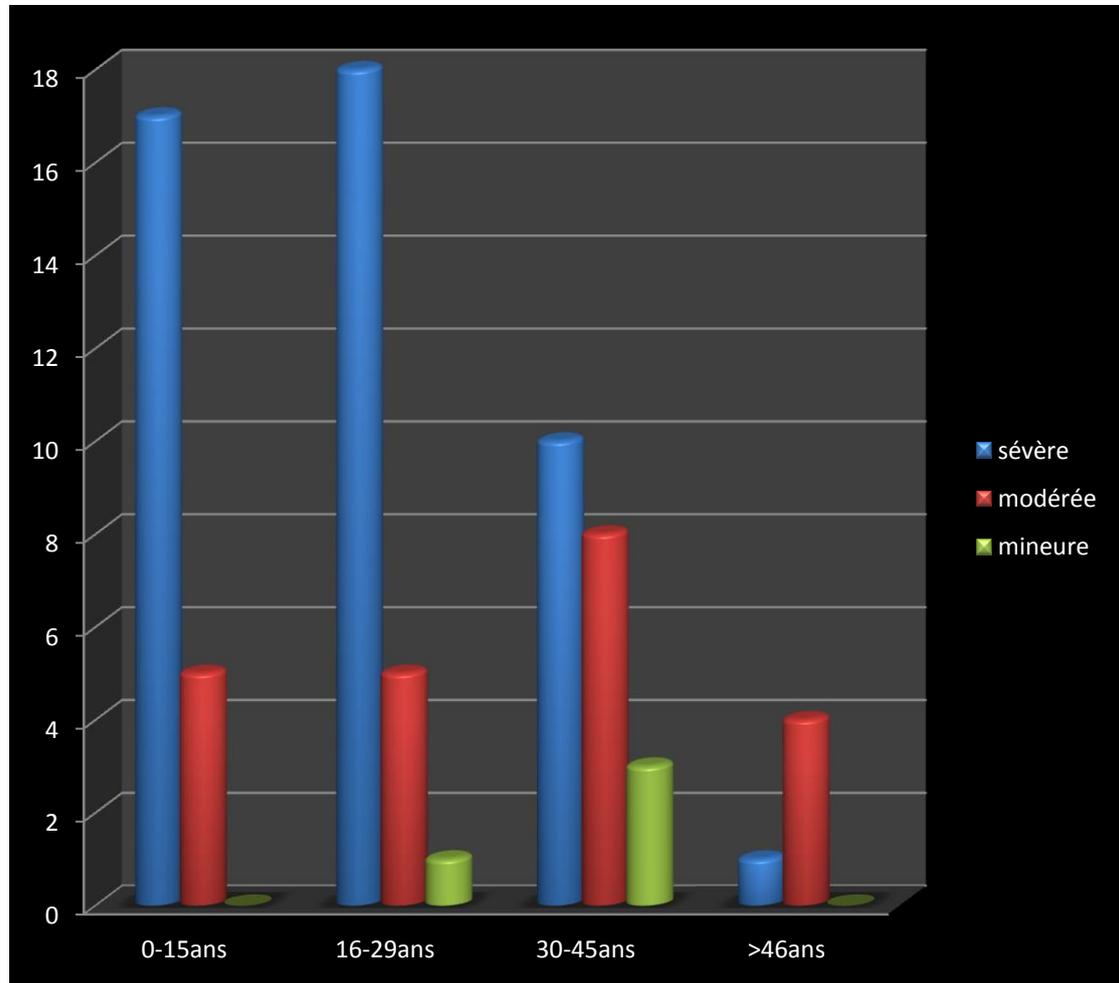
L'âge médian est de 23,67ans avec des extrêmes entre (18 mois et 67ans)

II.1.5.1.Répartition selon l'âge au diagnostic et les degrés de sévérité de l'hémophilie



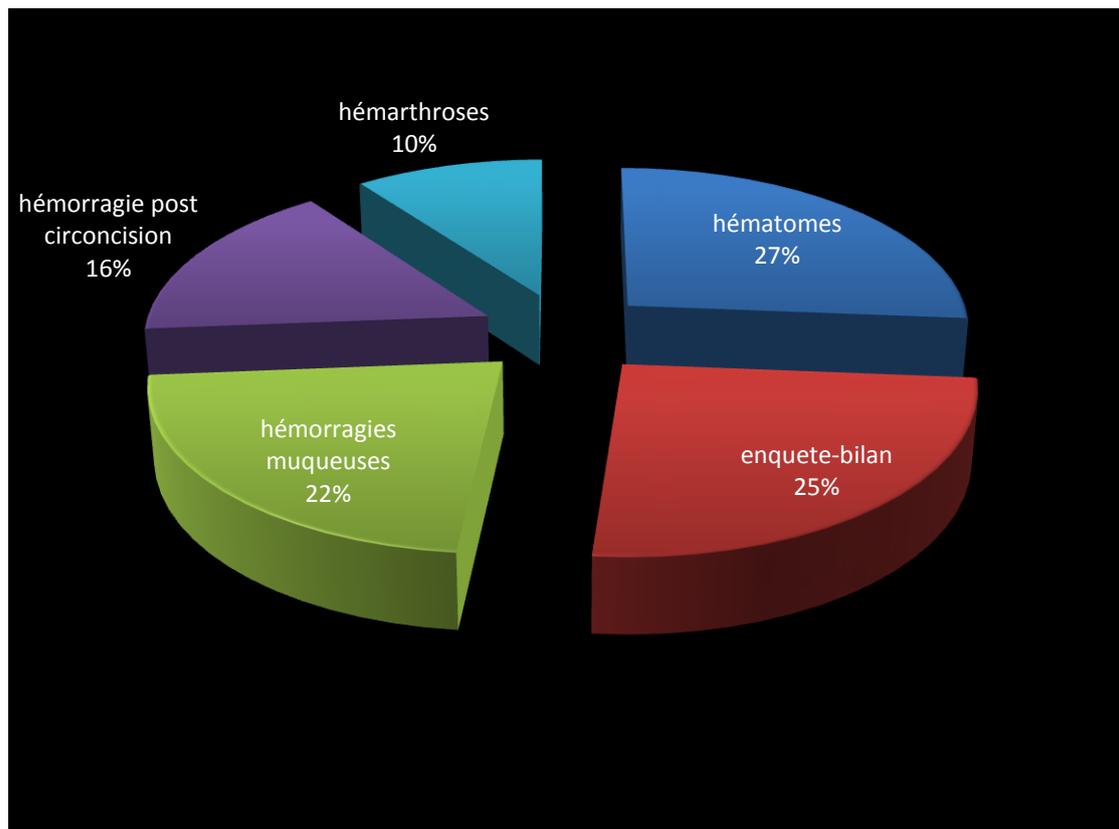
- ✚ Pour les formes sévères 72, 55% des cas sont diagnostiqués avant 2 ans, et 100% avant 4 ans.
- ✚ Pour les formes modérées 89, 5% des cas sont diagnostiqués avant 10 ans.
- ✚ Pour les formes mineures 100% des cas sont diagnostiqués après 10 ans

II.1.5.2. Répartition selon l'âge actuel et les degrés de sévérité de l'hémophilie



- ✚ Parmi les 79 hémophiles, 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 20-29ans soit ¼ de nos patients.
- ✚ Un de nos hémophiles sévère dépasse les 46 ans.

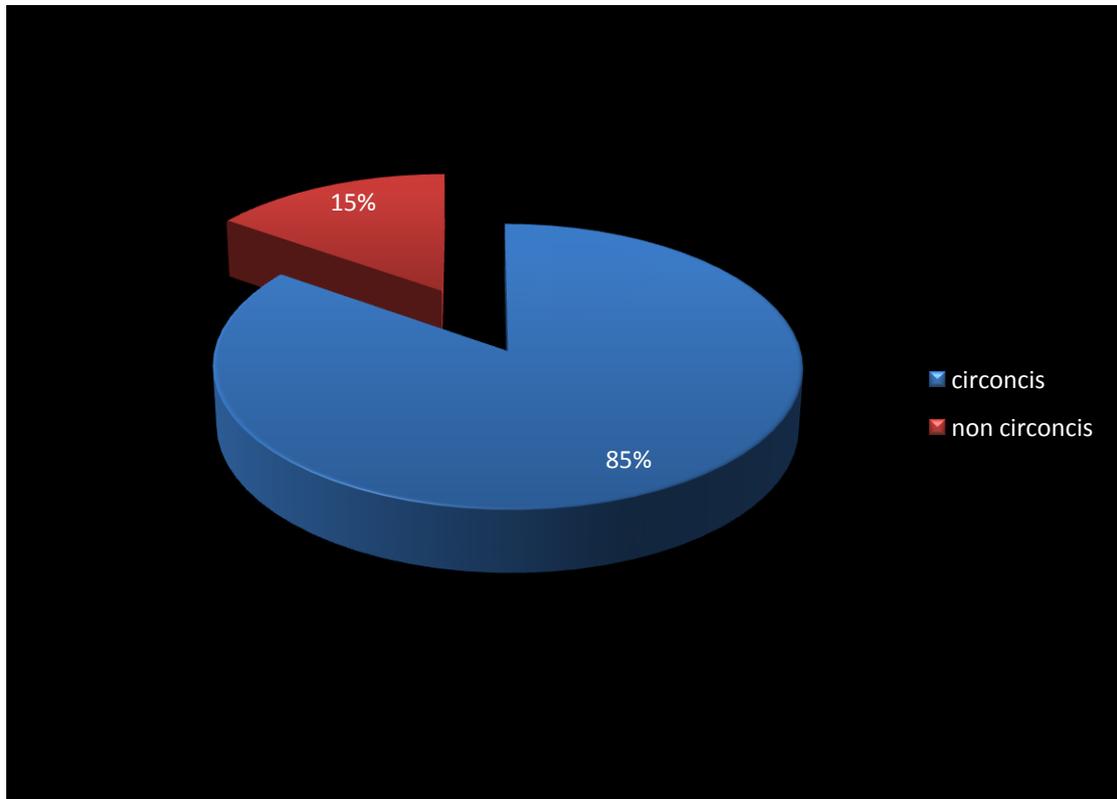
II.1.6. CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUE



3 circonstances de découverte :

- ✚ Hémorragies extériorisés 36% :(H.muqueuses-H.post circoncision).
- ✚ Hémorragies non extériorisés 35% :(hématomes-hémarthroses).
- ✚ Bilan pré circoncision 10%.

II.1.7 circoncision

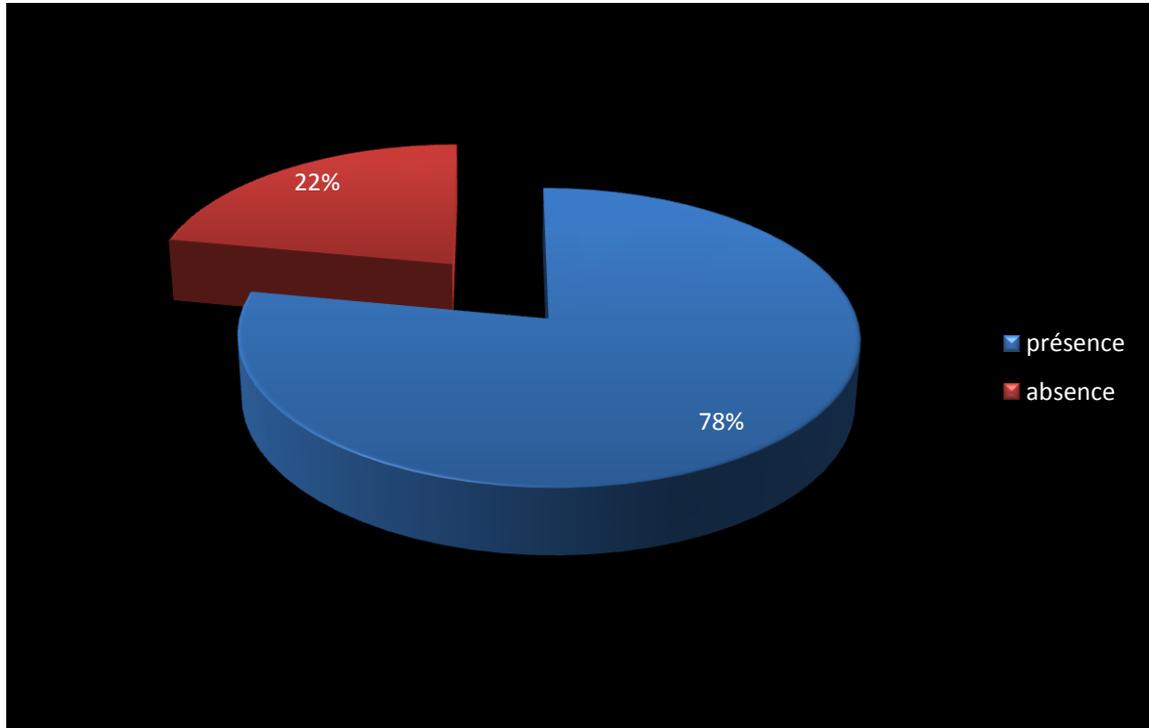


La notion de circoncision a été précisée chez 69 hémophiles :

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

II.1.8.ENQUETE FAMILIALE

La répartition des hémophiles selon les antécédents familiaux



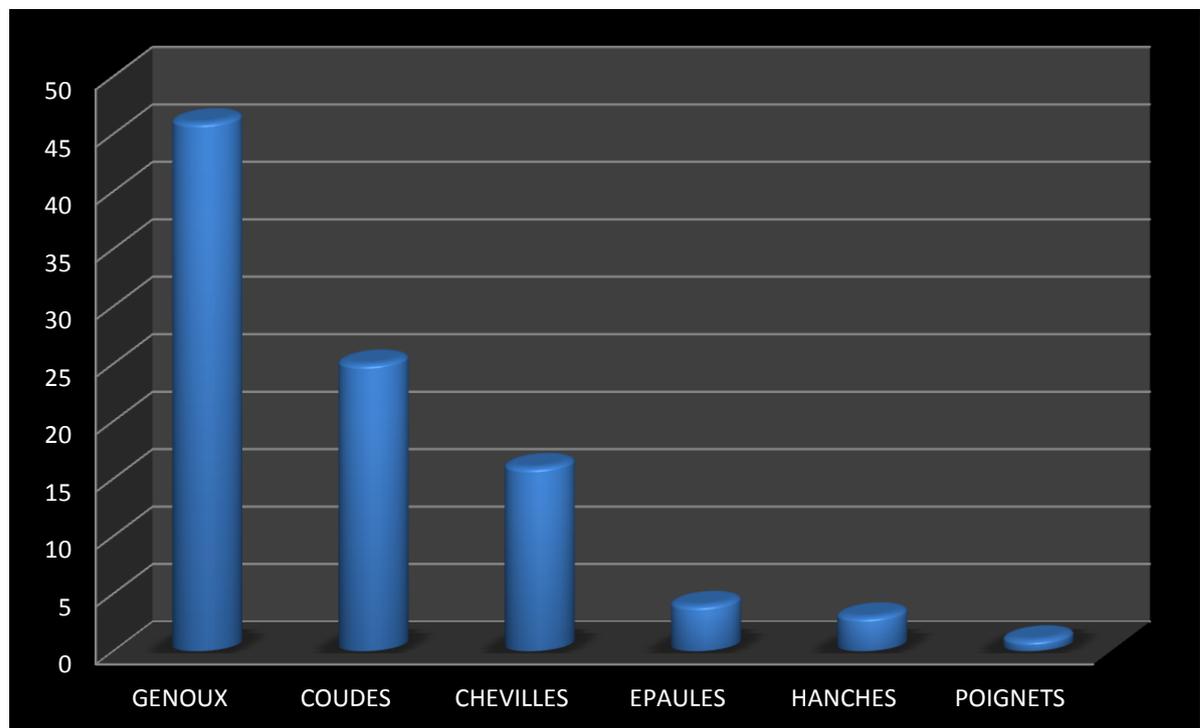
Les antécédents de cas similaires dans la famille ont été retrouvés chez 67 hémophiles soit 78%des cas. La forme sporadique étant retrouvée chez 19 hémophiles soit 22% des cas.

II.2.MANIFESTATIONS CLINIQUES

III.2.1. Localisations et fréquences des hémarthroses en fonction du degré de sévérité (2010-2013)

	H. Sévère	H. Modérée	H. Mineure	Total	Pourcentage
Genoux	37	08	00	45	47,87%
Coudes	21	04	00	25	26,59%
Epaules	04	00	00	04	4,25%
Chevilles	13	02	00	15	15,96%
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%

Localisation des hémarthroses selon la sévérité



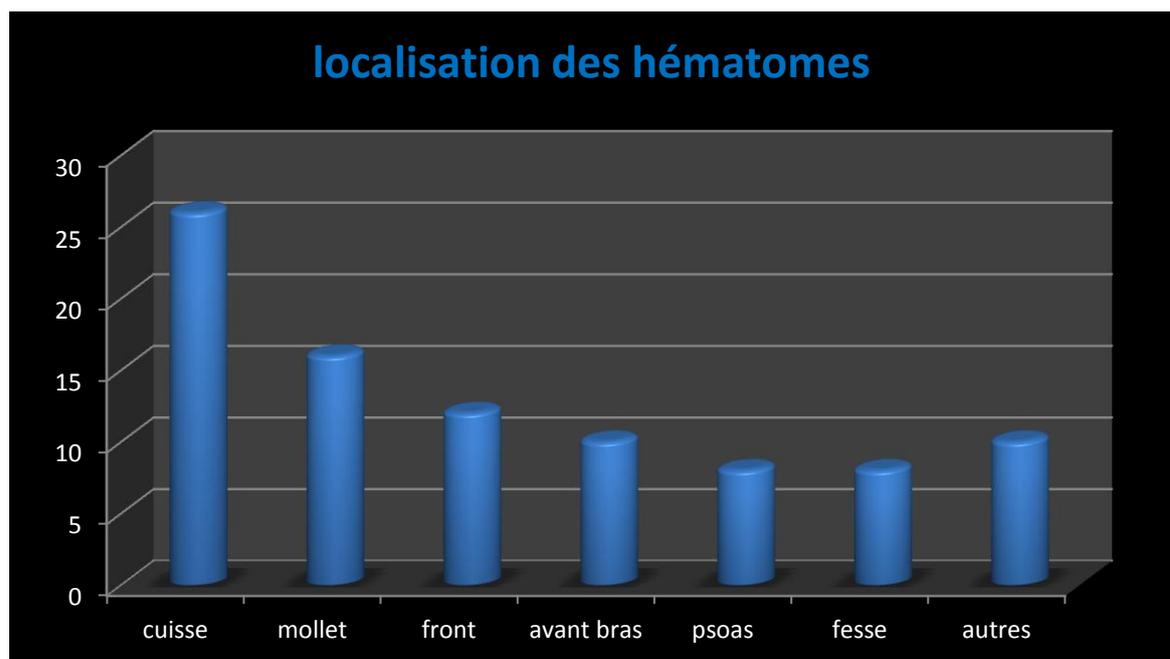
Fréquence des différentes localisations d'hémarthroses

- 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 de coude et de la cheville.
- Les hémarthroses sont l'apanage de la forme sévère (85,11%) contre (14.89%) dans la forme modérée. Aucun pour la forme mineure.
- Un patient peut présenter une atteinte de plusieurs articulations.

II.2.2 LOCALISATIONS ET FREQUENCES DES HEMATOMES EN FONCTIONS DU DEGRES DE SEVERITE (2010-2013)

Localisation des hématomes

	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	0	0	5	11,36%
Total	37 84%	6 11,36%	1 2,27%	44	100%



- Les hématomes sont aussi l'apanage des formes sévères.
- La localisation la plus touchée est celle de la cuisse.
- Certaines localisations sont dangereuses comme celles du psoas, ou de l'avant bras avec risque de syndrome de volkman

II.3.1.COMPLICATIONS DE LA MALADIE

II.3.1.1.Arthropathie hémophilique

L'analyse radiologique permet de faciliter les indications thérapeutiques en fonction du score de petterson.

II.3.1.2.pseudotumeur hémophilique

Aucun cas trouvé

II.4.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

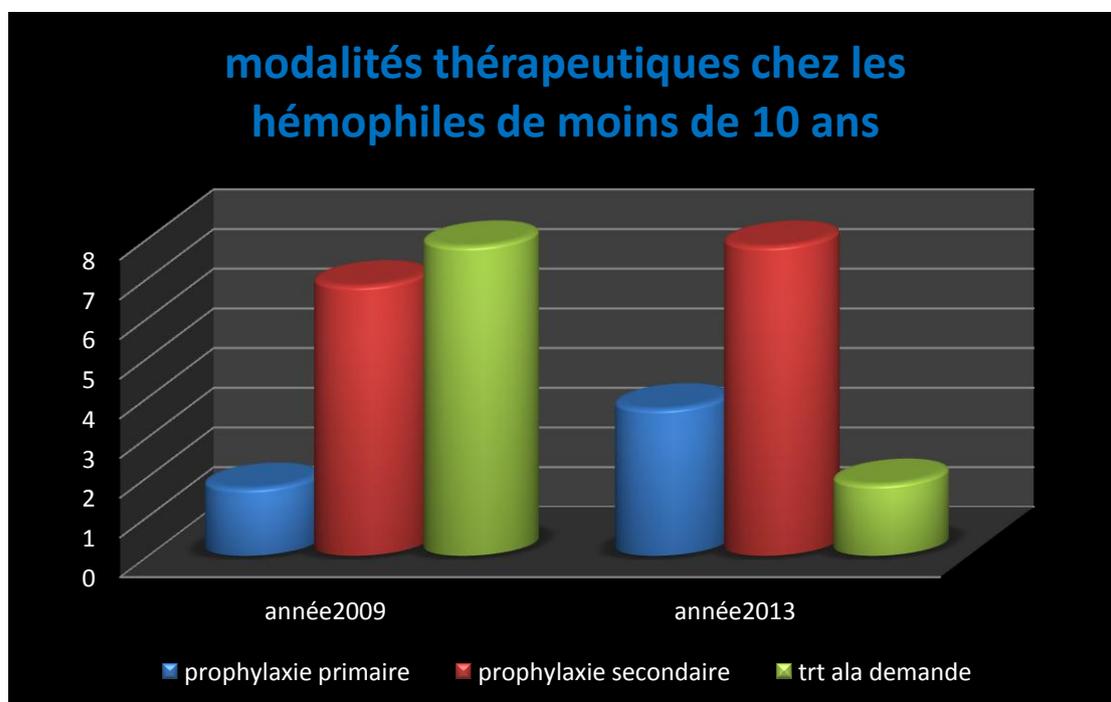
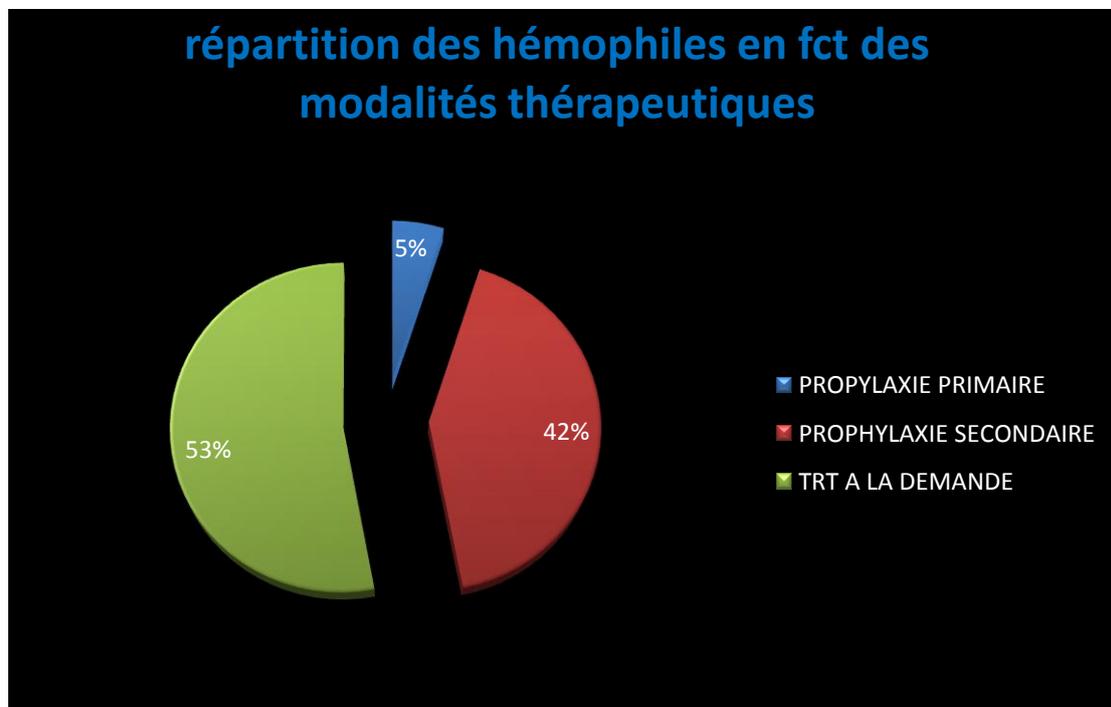
Les séances d'éducation sanitaire et thérapeutique des hémophiles et de leurs parents ont été initiées en 2008.

Le traitement prophylactique est débuté en juin 2009.

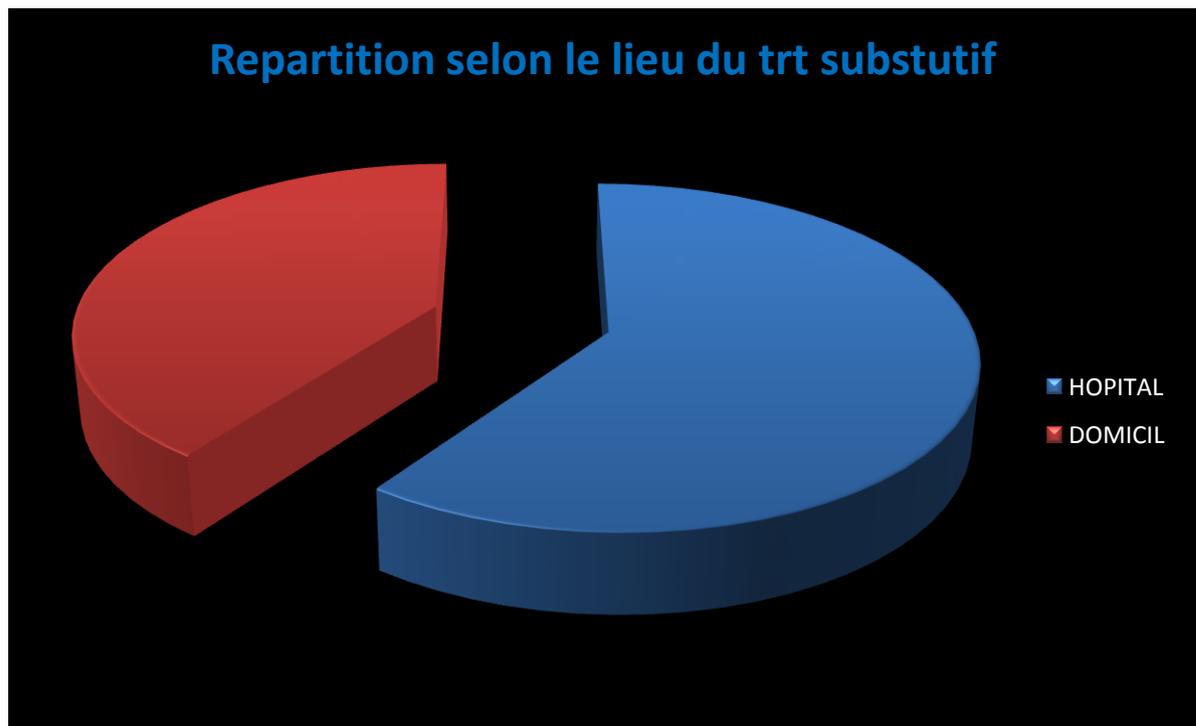
La prise en charge des hémophiles est assurée par une équipe multidisciplinaire, deux hématologistes (assistante et résidente), une infirmière, un kinésithérapeute, une psychologue, un stomatologue etc.....

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

II.4.2. MODALITES THERAPEUQUES



II.4.3. REPARTITION DES HEMOPHILES SELON LE LIEU DU TRT SUBSTITUF



- Seulement 40% reçoivent une auto traitement à domicile.

III.DISCUSSION

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

- La prévalence de l'hémophilie A est de 1/7000 ; alors que celle de l'hémophilie B 1/29000.
- Selon nos résultats épidémiologiques, le ratio hémophilie A/hémophilie B est 4/1.
- Pour la répartition selon les degrés de sévérité, la forme mineure étant très probablement sous diagnostiquée chez nous.
- Selon la répartition géographique ¼ de nos hémophiles résident à Nedroma et Ghazaouet, ce qui s'explique par la notion de mariages consanguins très répandue notamment dans la Villes de Nedroma.
- Les circonstances de découverte retrouvées dans la forme sévère et modérée sont les mêmes que celles décrites dans la littérature (hématomes, hémorragie extériorisée).
- ¼ de nos hémophiles sont des adolescents et adultes jeunes (15-29ans).

- Les fréquences des hémarthroses dans la forme sévère 85,11%, Touche préférentiellement par ordre décroissant les articulations peu protégés par les muscles : genou-coude-cheville.
 - De même pour les hématomes c'est également l'apanage des formes sévères (84%), la localisation la plus fréquente reste la cuisse suivie de mollet.
 - Concernant les hémorragies extériorisées, les hémorragies buccales qui regroupent (gingivorragie, plaie de la langue ou de la lèvre) sont les plus retrouvées.
 - L'arthropathie hémophilique est présente chez 37,2% dans notre étude.

- 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 a la disponibilité +ou- régulière et continue des différents facteurs substitutifs anti hémophiliques et grâce aux efforts de toute l'équipe responsable de cette pathologie.