



République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أبو بكر بلقايد \_ تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID\_TLEMCEN  
كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la terre  
Département de Biologie

## MEMOIRE

Présenté par :

**Belhadj sarah**

En vue de l'obtention du **DIPLOME DE MASTER**

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

**Thème :**

**Le profil hématologique et les anomalies associées chez les patients  
hémophiles dans la région de Tlemcen**

Soutenu le juin 2025, devant le jury composé de :

Présidente BOUANANE Samira Professeur, Université de Tlemcen.

Encadrante BABA AHMED Fatima Zohra Professeur, Université de Tlemcen.

Examinatrice MERZOUK Amel MCB, Université de Tlemcen.

Année Universitaire : 2024/2025

## Dédicaces

*J'ai le grand plaisir de dédie ce modeste travail :*

*A mes chers parents Ma mère et Mon père qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études.*

*Puisse dieux vous donne santé, bonheur*

*A mes chers frères Tiho et Imad et Nessredine*

*A ma meilleure Amie Meriem pour son soutien moral tout au long de ce projet*

*À ma chère cousine Nadera pour ton soutien précieux tout aux langues de mon stage*

*A tous les membres de ma famille et tout personne qui porte le nom «Belhadj »*

*Et à la famille « Amouri »*

*A tous les cousins et les cousines surtout wissal*

*Et a toutes mes amis surtout Chaimaa*

*Merci pour leurs amours et leurs encouragements*

## *Remerciements*

*Je remercie en premier lieu Dieu tout puissant de m'avoir accordé la puissance et la volonté pour terminer ce modeste travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements à Madame « BABA AHMED FATIMA ZOHRA » l'encadrante du mémoire pour son suivi, ses conseils et ses discussions qui m'ont beaucoup aidé au cours de mes recherches.*

*Je vous remercie « Madame BOUANANE Samira » pour l'honneur que vous m'avez accordé en acceptant de présider le jury de mémoire.*

*Je tiens à remercier vivement l'examinatrice de ce mémoire « Madame MERZOUK Amel » pour avoir accepté de faire partie de ce jury.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Dr « Bouali Sarah », assistante en hémiobiologie, pour m'avoir fait l'honneur d'être ma Co-encadrante et pour son accompagnement précieux tout au long de ce travail*

*Je remercie tous les professeurs qui m'ont accompagnée, soutenue et transmis leur savoir tout au long de mon parcours universitaire*

*En fin, je remercie du fond du cœur toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*

## المخلص

الهيموفيليا هو مرض نزفي وراثي مرتبط بالكروموسوم اكس ويتميز بنقص العامل الثامن (الهيموفيليا ا) او العامل التاسع (الهيموفيليا ب) ويؤثر بشكل رئيسي على الذكور. ويظهر في العديد من التشوهات النزفية بما في ذلك الأورام الدموية ونزيف المفصل والمضاعفات الخطيرة. ركزت الدراسة الحالية التي أجريت في مستشفى جامعة تلمسان على التقييم البيولوجي للمرضى الهيموفيليا من خلال سلسلة من التحليلات المحددة زمن البروثرومبين وزمن السيفالين المنشط والفيبروجين واختبار العوامل الثامن والتاسع بالإضافة الى البحث عن الاجسام المضادة المثبطة المتداولة. تكشف النتائج التي تم الحصول عنها عن استطالة كبيرة لزمن السيفالين المنشط مما يعكس تغييرا في مسار التخثر الداخلي بينما يظل زمن البروثرومبين والفيبرينوجين ضمن الحدود الفسيولوجية. ولوحظ انخفاض في مستويات العامل الثامن او التاسع في البلازما اعتمادا على نوع الهيموفيليا مع وجود ارتباطات ذات دلالة إحصائية بين درجة العجز والشدة السريرية للمظاهر النزفية. وعلاوة على ذلك وفيما يتعلق بالنتائج السريرية والبيولوجية لهذه الدراسة فان ادماج الرعاية الغذائية المناسبة يشكل عنصرا حاسما في النهج الشامل. يمكن ان يساعد اتباع نظام غذائي متوازن في منع مضاعفات العضلات والعظام وتعديل الالتهاب وتحسين الحالة العامة للمرضى. الكلمات المفتاحية الهيموفيليا الفيبرينوجين العامل الثامن والعامل التاسع

## Résumé

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire liée au chromosome X, caractérisée par un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B), affectant principalement les sujets masculins. Elle se manifeste par plusieurs anomalies hémorragiques notamment les hématomes et les hémarthroses et des complications graves.

La présente étude, menée au CHU de Tlemcen, a porté sur l'évaluation biologique de patients hémophiles à travers une série d'analyses spécifiques : temps de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène, dosage des facteurs VIII et IX, ainsi que la recherche d'anticorps inhibiteurs circulants. Les résultats obtenus révèlent un allongement significatif du TCA, traduisant une altération de la voie intrinsèque de la coagulation, tandis que le TP et le fibrinogène demeurent dans les limites physiologiques. Une diminution marquée des taux plasmatiques des facteurs VIII ou IX a été observée en fonction du type d'hémophilie, avec des corrélations statistiquement significatives entre le degré de déficit et la sévérité clinique des manifestations hémorragiques.

En outre, au regard des résultats cliniques et biologiques de cette étude, l'intégration d'une prise en charge nutritionnelle adaptée apparaît comme un élément déterminant de l'approche globale. Une alimentation équilibrée pourrait, en effet, contribuer à prévenir les complications musculo-squelettiques, à moduler l'inflammation et à améliorer l'état général des patients.

**Mots clés :** Hémophilie, TP, TCA, Fibrinogène, Facteurs VIII, Facteurs IX,

## Abstract

The hemophilia is a malady healthy hair with chromosome It is manifested by more hemorrhagic anomalies, including hematomas, hematomas, and graves complications.

The procedure, at the doctor's office, is available for evaluation of the biology of hemophilic patients following a series of specific analyzes: prothrombine (TP) temps, cephaline activation (TCA) temps, fibrinogen, dosage of factors VIII and IX, as well as The recherche d'anticorps inhibiteurs circulants. The results show a long TCA signal, resulting from an alteration of the voice intensities of the coagulation, tandis that the TP and the fibrinogen is destroyed in the physiological limits. One of the signs of the occurrence of plasma diseases VIII or IX is observed in the function of the type of hemophilia, with significant correlations of statistics at the level of the disease and the clinical risk of hemorrhagic manifestations.

Outside, in view of the clinical results and biology of this etude, the integration of a prize in charge of nutritionally adapted apparaît as a different element of the global approche. This equipment is equipped to provide effective, contribuer to prevent musculoskeletal complications, to the inflammation module and to the general patient population.

**Keywords :** Hemophilie, TP, TCA, Fibrinogen, Facteurs VIII, Facteurs IX,

## Liste des abréviations

**VWF** : Facteur Von-Will brand

**APC** : protéine C activée

**GPIIb** : Glycoprotéine Ib activé

**GPIIb/IIIa** : Glycoprotéine IIb/IIIa

**ADP** : Adénosine diphosphate

**FT** : Facteur Tissulaire

**Ca<sup>2+</sup>** : calcium

**TFPI** : Protéine inhibitrice de facteur tissulaire

**AT** : Antithrombine

**t-PA** : Activateur tissulaire du plasminogène

**u-PA** : Activateur urokinase du plasminogène

**PAI-1** : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1

**FVIII** : Facteur VIII

**FIX** : Facteur IX

**FMH** : Fédération Mondiale d'Hémophilie

**VIH** : Virus de l'immunodéficience Humaine

**HA** : L'arthropathie hémophilique

**TCA** : Temps de Céphaline Activé

**TQ** : Temps de Quick

**TP** : Temps de Prothrombine

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**ACC** : Anticoagulant circulant

**UI/Kg** : Unité internationale /kilo gramme

**CHU** : Centre hospitalier universitaire

## Liste des figures :

<b>Figure 1 :</b> la physiologie de l'hémostase (Sinegre et al., 2021) .....	3
<b>Figure 2 :</b> Représentation schématique d'une plaquette (De Revel et al., 2004).....	5
<b>Figure 3 :</b> Structure schématique de fibrinogène (Sinegre et al., 2021).....	5
<b>Figure 4 :</b> Structure de paroi vasculaire (Sinegre et al., 2021).....	6
<b>Figure 5 :</b> adhésion, activation, agrégation des plaquettes (Bellucci et al.,2002).....	8
<b>Figure 6 :</b> Les voies de coagulations (Nizamaldin et al.,2012).....	12
<b>Figure 7 :</b> Système d'activation et d'inhibition de fibrinolyse (Franchini et al.,2021).....	13
<b>Figure 8 :</b> Représentation schématique de facteur VIII (Schved., 2008) .....	19
<b>Figure 9 :</b> Localisation des gènes de l'hémophilie A ou B sur le chromosome X [2].....	20
<b>Figure 10 :</b> Transmission maternelle et paternelle de l'hémophilie [3].....	20
<b>Figure 11 :</b> Accumulation du sang dans les articulations [4].....	24
<b>Figure 12 :</b> Localisation d'hémarthrose [5].....	24
<b>Figure 13 :</b> Hématome du mollet chez un patient hémophile (Guérois, Claude.,2009) .....	25
<b>Figure 14 :</b> Manifestations buccales chez un patient hémophile [6].....	25
<b>Figure 15 :</b> L'hématurie chez un patient hémophile [7] .....	25
<b>Figure 16 :</b> Ecchymose de l'avant-bras (Nouibi et al.,2018).....	26
<b>Figure 17 :</b> Coagulomètre automatique (STA) .....	28
<b>Figure 18 :</b> Coagulomètre semi-automatique (Start mode) .....	28
<b>Figure 19 :</b> Répartition des patients selon le type d'hémophilie A et B .....	38
<b>Figure 20 :</b> Répartition des patients selon le sexe .....	39
<b>Figure 21 :</b> Répartition des patients selon la forme de l'hémophilie .....	40
<b>Figure 22 :</b> Répartition des patients hémophiles selon l'âge.....	40
<b>Figure 23 :</b> Répartition des patients selon les anticorps circulant anti FVIII.....	40
<b>Figure 24 :</b> Répartition des patients selon les anomalies d'hémophilie.....	42
<b>Figure A 1 :</b> la carte d'un patient atteint d'hémophilie.....	53

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> les facteurs de coagulations (Lévy., 2008). .....	8
<b>Tableau 2 :</b> Relation entre la gravité du saignement et le taux du facteur de coagulation (Srivastava A et al.,2020).....	22
<b>Tableau 3 :</b> Répartition des patients selon le type de traitement. ....	29
<b>Tableau 4 :</b> Conversion du temps de Quick en TP à l'aide de dilution étalon .....	31
<b>Tableau 5 :</b> Temps de coagulation en fonction de concentration en fibrinogène (g/L).....	31
<b>Tableau 6 :</b> Les résultats des tests hématologiques .....	35
<b>Tableau 7 :</b> Répartition des patients atteints d'hémophilie A selon différents critères. ....	37
<b>Tableau 8 :</b> Répartition des patients atteints d'hémophilie B selon différents critères. ....	37
<b>Tableau 9 :</b> Répartition des patients selon le type d'hémophilie.....	38
<b>Tableau 10 :</b> Répartition des patients selon le sexe.....	38
<b>Tableau 11 :</b> Répartition des patients selon la forme d'hémophilie. ....	39

# Sommaire

Introduction .....	1
Synthèse bibliographique .....	3
Chapitre I. L'hémostase .....	2
1. L'hémostase : .....	2
1-1. L'hémostase primaire : .....	2
1-2. L'hémostase secondaire (coagulation) : .....	7
1-3. La fibrinolyse : .....	11
Chapitre II. L'hémophilie .....	14
1. Historique .....	14
2. Définition : .....	14
3. Épidémiologie : .....	15
3-1. Dans le monde : .....	15
3-2. En Algérie : .....	15
3-3. En France : .....	15
3-4. En Egypte : .....	16
3-5. En Tunis : .....	16
4. Les facteurs anti hémophiliques : .....	16
4-1 Facteurs VIII : .....	16
4-2 Facteur IX : .....	16
5. Etiologie : .....	17
5-1. Origine génétique : .....	17
5-2. Transmission : .....	17
5-3. Type d'hémophilie : .....	18
6. Classifications de l'hémophilie selon la gravité : .....	18
6-1 L'hémophilie sévère : .....	18
6-2 L'hémophilie modérée : .....	21
6-3 L'hémophilie mineure : .....	21
7. Les anomalies cliniques : .....	21
7-1. Les hémorragies non extériorisées : .....	21
7-2. Les hémorragies extériorisées : .....	23
8. Les complications de l'hémophilie : .....	23
8-1. Les infections virales : .....	23
8-2. Développement des inhibiteurs : .....	26

8-3. L'arthropathie hémophilique :	26
9. Le diagnostic :	26
9-1. Le diagnostic biologique :	26
9-2. Le diagnostic génétique :	27
10. Traitement de l'hémophilie :	27
10-1. Traitement substitutif :	27
10-2. Traitement préventif :	28
10-3. Traitement par anticorps bispécifique :	28
PATIENTS & METHODES	30
I. Patients	27
II. Méthodes	27
1. Les tests de l'hémostase :	27
1-1. Dosage de Temps de Quick (TQ) :	29
1-2. Dosage de temps de Céphaline Activé (TCA) :	29
1-3. Dosage du fibrinogène :	30
1-4. Test de correction (TCA mélange) :	30
1-5. Dosage spécifique de facteur Anti hémophilique (A) FVIII :	32
1-6. Dosage de facteur anti hémophilique (B) FIX :	32
1-7. Dosage d'anticorps circulant anti-facteur VIII :	32
Résultats et interprétation	34
1. Répartition des patients selon les analyses hématologiques :	34
2. Répartition des patients selon le type d'hémophilie :	34
3. Répartition des patients selon le sexe :	35
4. Répartition des patients selon la forme clinique d'hémophilie :	36
5. Répartition des patients selon l'âge :	36
6. Répartition des patients selon la présence de l'anticorps circulant anti FVIII :	36
7. Répartition des patients selon les anomalies associées :	41
Discussion :	43
Conclusion :	47
Référence bibliographique :	48
Annexe	53

# **Introduction**

L'hémostase regroupe un ensemble coordonné de mécanismes physiologiques indispensables à l'arrêt de l'hémorragie consécutive à une lésion de l'endothélium vasculaire.

Ce processus repose essentiellement sur l'activation de la cascade de coagulation, conduisant à la formation d'un réseau fibrino-cruorique stable qui assure l'obstruction durable de la brèche vasculaire **(Yesudasan et al.,2019)**.

Un déficit quantitatif ou qualitatif des facteurs de coagulation peut provoquer des troubles hémorragiques, parmi lesquels l'hémophilie.

L'hémophilie est maladie génétique rare, liée au chromosome X, caractérisée par un déficit ou une absence fonctionnelle du facteur VIII dans l'hémophilie A, ou du facteur IX dans

L'hémophilie B, transmise selon un mode récessif lié au sexe masculin, tandis que les femmes sont généralement porteuses hétérozygotes asymptomatiques **(Erik et al.,2021)**.

Sur le plan clinique, le déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) se manifeste par des épisodes d'hémorragies prolongées et spontanées, localisées préférentiellement au niveau des articulations (hémarthroses), des tissus mous et des masses musculaires, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux ecchymoses.

L'hémophilie A, beaucoup plus fréquente que l'hémophilie B, est estimée à environ 1 cas pour 5000 individus de sexe masculins (environ 80 à 85% de l'ensemble des cas), tandis que l'hémophilie B est estimée environ 1 cas pour 30000 hommes (entre 15 à 20%) **(Erik et al.,2021)**.

Les données issues des registres nationaux de patients, complétées par les résultats des enquêtes annuelles mondiales récentes menées par la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH), estiment que le nombre total d'hommes atteints d'hémophilie dans le monde est d'environ 1125000, dont une majorité reste non diagnostiquée **(Srivastava et al.,2020)**.

Selon une étude épidémiologie conduite en 2013 au service d'hématologie du CHU de Tlemcen, 86 patients atteints d'hémophilie ont été suivis, parmi lesquels 69 cas (80,2%) correspondaient à une hémophilie A, tandis que 17 cas (19,8%) présentaient l'hémophilie B **(Laissof et al.,2013)**.

L'objectif de notre étude est d'évaluer le suivi des patients hémophiles au CHU de Tlemcen à travers les dosages hématologiques notamment les facteurs de coagulation.

Il s'agit de déterminer les anomalies associées à cette maladie et d'étudier la corrélation entre ces anomalies biologiques et la sévérité clinique.

Ces analyses sont essentielles non seulement pour confirmer le diagnostic, mais aussi pour évaluer la gravité de la maladie, surveiller l'état hémostatique, détecter la présence d'inhibiteurs et adapter le traitement afin de prévenir les complications hémorragiques.

# **Synthèse**

# **bibliographique**

## **Chapitre I. L'hémostase**

### **1. L'hémostase :**

Hémostase provient des mots grecs « hemos » qui signifie le sang, et « stasis » qui signifie la stabilité ou l'arrêt.

L'hémostase est un processus naturel qui empêche les saignements excessifs lors d'une blessure, assurant ainsi le maintien du flux sanguin normal et prévenant les pertes sanguines importantes suite à une lésion vasculaire.

Ce processus complexe est essentiel au maintien de la santé en conditions physiologiques normales (Figure 1) (Yesudasan et al.,2019).

L'hémostase peut être subdivisé en trois phase :

- **L'hémostase primaire** : cette première étape qui se produit en 3 à 5 minute a pour but de colmater la lésion vasculaire en créant un clou plaquettaire. (Longton et al., 2021).
- **L'hémostase secondaire (coagulation sanguine)** : elle renforce le clou plaquettaire en créant un réseau de fibrine, généré grâce à l'action de la thrombine, qui est le produit final de la cascade de coagulation. (Longton et al., 2021).
- **La fibrinolyse** : Il s'agit de la dissolution du caillot, réalisée par l'action de la plasmine, qui décompose la fibrine, se déroule sur 48 à 72 heure. (Longton et al., 2021).

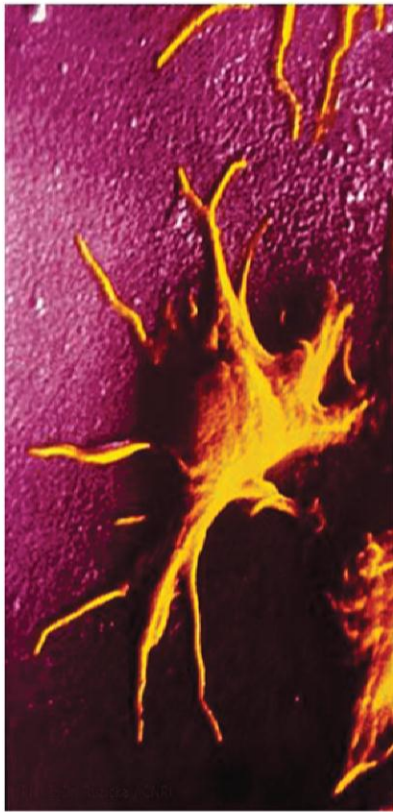
#### **1-1. L'hémostase primaire :**

C'est la première phase de l'hémostase qui stoppe les saignements impliquant plusieurs acteurs essentiels.

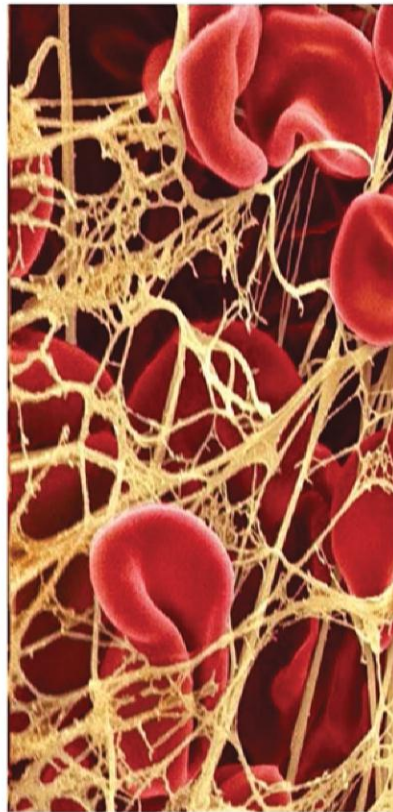
##### **1-1-1 Les acteurs de l'hémostase primaire :**

###### **1-1-1-1 Les plaquettes :**

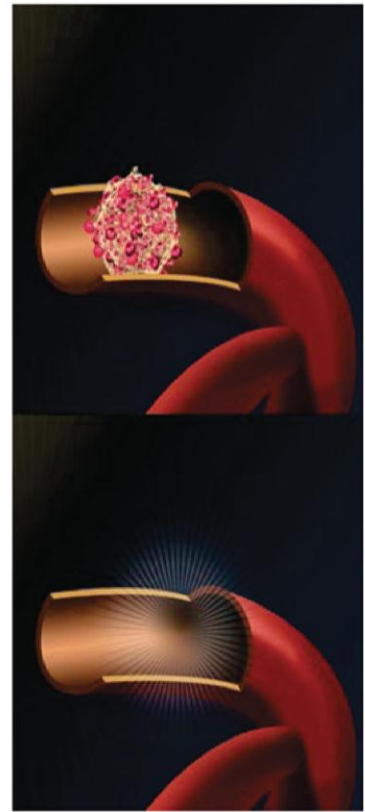
Les plaquettes sont de petits fragments cellulaires sans noyau, mesurant environ 2 à 4  $\mu\text{m}$ , avec une durée de vie courte d'environ 8 à 10 jours. Elles proviennent de la lignée des mégacaryocytes, la majorité des plaquettes circulent dans le sang sous forme isolée et présentent une forme discoïde au repos. (Figure 2) (scridon., 2022).



Hémostase primaire



Coagulation plasmatique



Fibrinolyse

**Figure 1:** la physiologie de l'hémostase (Sinegre et al., 2021)

### **1-1-1-2 Facteur de von Will brand :**

Le facteur von Willebrand (VWF) est une glycoprotéine plasmatique multimérique de grande taille, essentielle au maintien d'une hémostase normale, il est synthétisé principalement par les cellules endothéliales, dans une moindre mesure, par les mégacaryocytes est stocké dans les  $\alpha$ -granules, et joue deux rôles principaux dans l'hémostase : tout d'abord, il recrute et fixe les plaquettes aux sites de lésion vasculaire, facilitant ainsi l'agrégation plaquettaire (Ward et al., 2019).

### **1-1-1-3 Le fibrinogène :**

Le fibrinogène, une glycoprotéine hexamérique de 340 kDa synthétisée par les hépatocytes, joue un rôle central dans le processus de coagulation sanguine. Sa structure est formée de deux trimères identiques. Chaque trimère est composé de trois chaînes polypeptidiques distinctes :  $A\alpha$ ,  $B\beta$ , et  $\gamma$ , chacune codée par un gène spécifique (FGA, FGB et FGG, respectivement), le fibrinogène circule à une concentration de 200 à 400 mg/dL, avec une demi-vie de 3 à 4 jours. (Figure 3) (Mihalko et al., 2020).

### **1-1-1-4 La paroi vasculaire :**

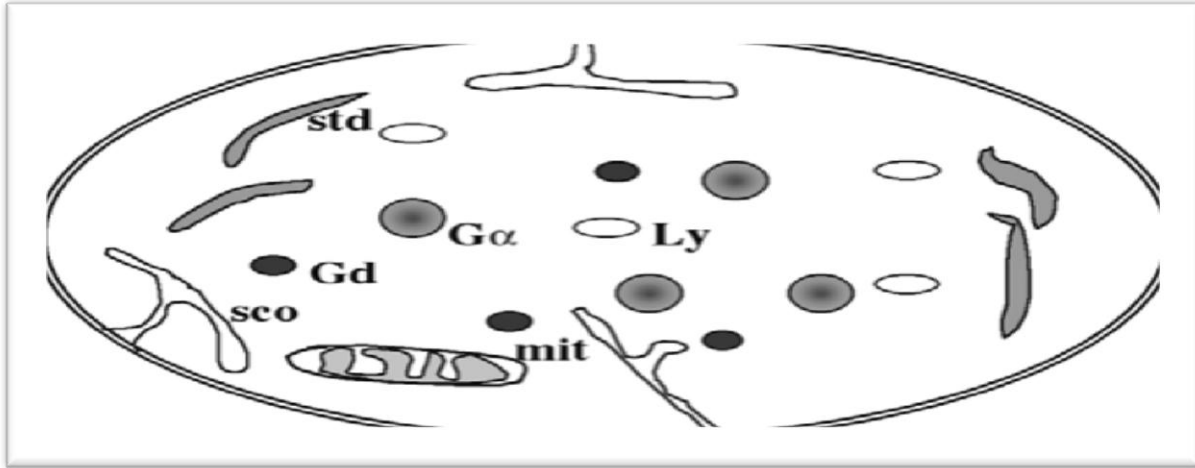
La paroi vasculaire est composée de trois tuniques, dont la taille et la composition varient selon le type d'artère : on distingue l'adventice, la média et l'intima.

- ✓ L'adventice participe à la régulation de la vasomotricité et de la trophicité vasculaire.
- ✓ La média, qui est la couche médiane des vaisseaux, est généralement la plus épaisse, elle est principalement constituée de cellules musculaires lisses disposées en couches concentriques.
- ✓ L'intima est la couche la plus interne du vaisseau, directement en contact avec le sang circulant, elle est constituée d'une monocouche de cellule endothéliales. (Figure 4) (Six et al., 2020).

## **1-1-2 Temps vasculaire :**

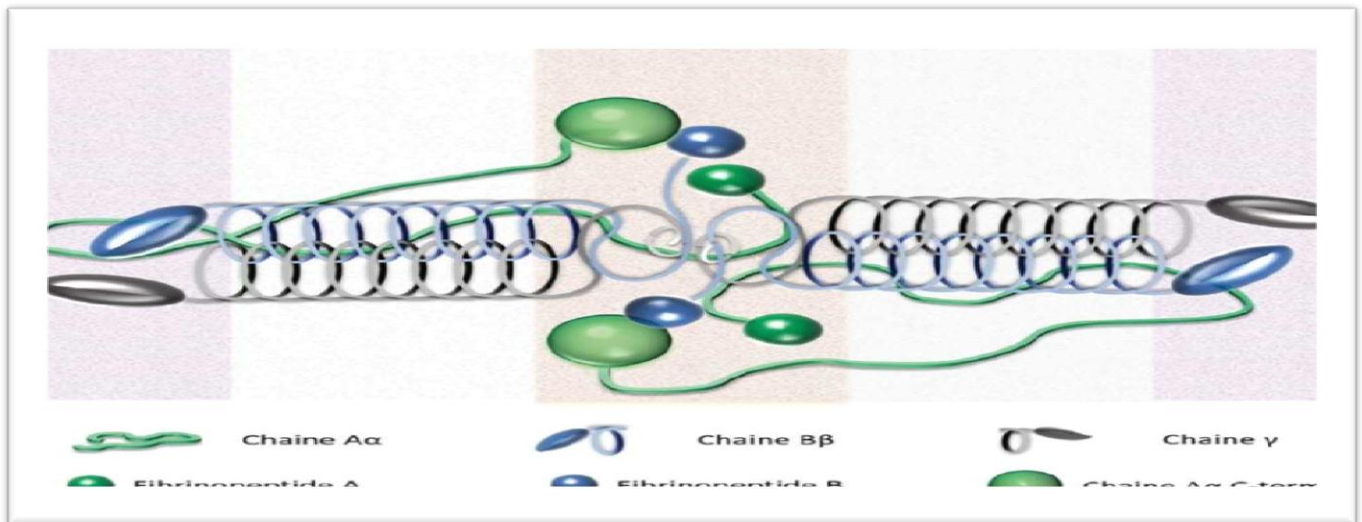
### **1-1-2-1 La vasoconstriction :**

Représente une réaction rapide aux dommages vasculaires, principalement déclenchée par un réflexe neurogénique du système sympathique et amplifiée par des facteurs locaux tels que l'endothéline. Après une lésion vasculaire, les parois des vaisseaux se contractent immédiatement pour réduire le flux sanguin vers le site de la lésion, prévenant ainsi une perte de sang excessive due à des dommages généralisés (Zaidi et al., 2024).

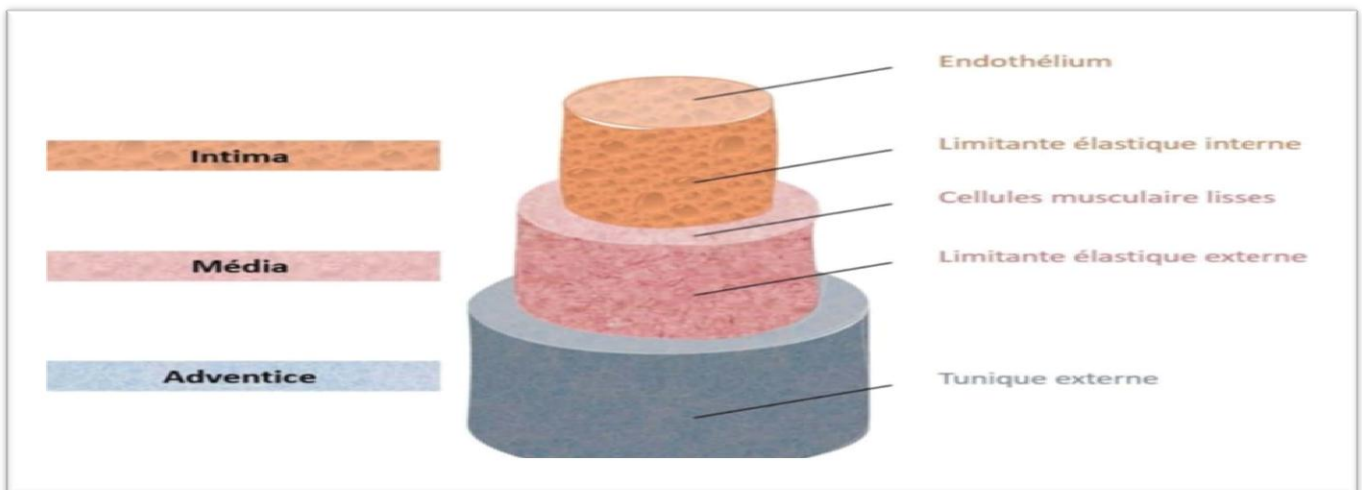


**Figure 2 :** Représentation schématique d'une plaquette (De Revel et al., 2004).

**Std :** système tubulaire dense, **Mit :** mitochondrie, **Gd :** granules denses, **Lys :** lysosomes  
**Sco :** système tubulaire canaliculaire, **Ga :** granules  $\alpha$



**Figure 3 :** Structure schématique de fibrinogène (Sinégre et al., 2021).



**Figure 4** : Structure de paroi vasculaire (Sinegre et al., 2021).

### **1-1-3-1 L'adhésion plaquettaire :**

L'adhésion des plaquettes à la matrice extracellulaire est un processus crucial pour former une première couche protectrice sur les parois vasculaires endommagées. Le facteur de von Willebrand (VWF) joue un rôle essentiel dans ce processus.

Lors d'une lésion vasculaire, des agents vasoactifs tels que la bradykinine ou l'histamine stimulent la libération de VWF par les cellules endothéliales, ce dernier se déploie sous l'effet des forces de cisaillement du flux sanguin, révélant son domaine A1. Ce domaine se lie alors au récepteur plaquettaire GPIIb/IIIa, établissant un pont entre le collagène sous-endothélial exposé et les plaquettes.

Cette interaction déclenche l'activation plaquettaire, caractérisée par une élévation du calcium intracellulaire et l'activation de la protéine kinase C, processus qui renforcent l'adhésion plaquettaire et favorisent la formation du caillot sanguin. (Figure 5) (**Nizamaldin et al., 2012**).

### **1-1-3-2 L'activation plaquettaire :**

L'activation des plaquettes se manifeste par deux phénomènes principaux : une transformation morphologique et une activation métabolique.

Les plaquettes, initialement de forme discoïde, adoptent une forme irrégulière en émettant des pseudopodes, ce qui améliore leur capacité d'adhésion. Lors de ce processus les granules denses libèrent plusieurs petites molécules hémostatiques, telles que l'ADP, l'ATP, le calcium et la sérotonine, ainsi que la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> à partir de l'acide arachidonique.

Ces médiateurs jouent un rôle essentiel en amplifiant le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes, favorisant ainsi la formation d'un clou plaquettaire qui assure la stabilisation de la lésion vasculaire. (Figure 5) (**Katharina et al., 2022**).

### **1-1-3-3 L'agrégation plaquettaire :**

Lors des premières étapes de la coagulation, l'ADP et de faibles quantités initiales de thrombine sont libérés, jouant un rôle crucial dans l'activation et l'agrégation des plaquettes.

Ces médiateurs, ainsi que la thromboxane A<sub>2</sub>, activent des récepteurs spécifiques à la surface des plaquettes, notamment le complexe GPIIb/IIIa.

L'agrégation plaquettaire s'effectue grâce à la liaison du fibrinogène à ces récepteurs, formant des ponts entre les plaquettes, ce processus, qui requiert de l'énergie cellulaire et la présence de calcium (Ca<sup>2+</sup>) induit un phénomène de recrutement amplifiant le nombre de plaquettes activées, aboutissant à la formation d'un clou plaquettaire stable et fonctionnel. (Figure 5) (Zaidi et al., 2024).

## **1-2. L'hémostase secondaire (coagulation) :**

L'hémostase secondaire se caractérise par la coagulation et la stabilisation du bouchon plaquettaire temporaire, le transformant en bouchon hémostatique durable.

Ce processus est de nature enzymatique et repose sur la transformation de proenzymes en enzymes actives (Campbell., 2020).

### **1-2-1 Les acteurs de l'hémostase secondaire (coagulation) :**

#### **1-2-1-1 Les facteurs de coagulation :**

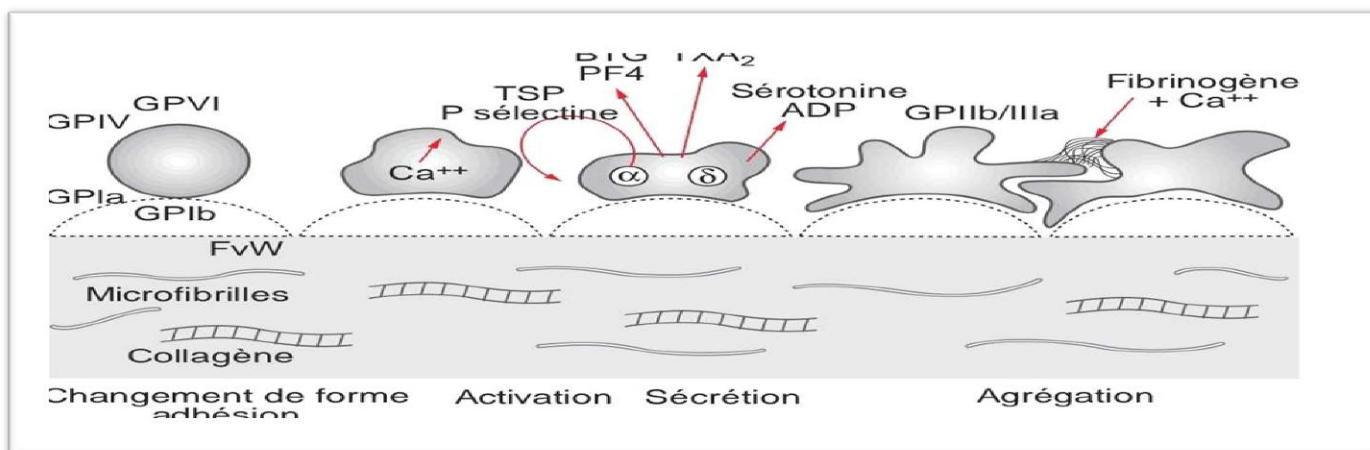
Les facteurs de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui jouent un rôle essentiel dans le processus de coagulation. Il existe 12 facteurs de coagulation, chacun ayant un nom usuel et un numéro en chiffres romains selon la nomenclature internationale. Lorsqu'un facteur est activé, il est désigné par son numéro suivi du suffixe « a », ces facteurs sont synthétisés principalement par les hépatocytes (tableau 1) (Nizamaldin et al., 2012).

#### **1-2-2 Les voies de coagulation :**

##### **1-2-2-1 La voie extrinsèque :**

La voie extrinsèque constitue la voie la plus rapide de l'hémostase secondaire, lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, les cellules endothéliales libèrent le facteur tissulaire (FT).

Ce dernier se lie au facteur VII présent dans la circulation sanguine, l'activant en facteur VIIa. Le complexe formé par le facteur tissulaire et le facteur VIIa active alors le facteur X en Xa, ce qui représente le point de convergence entre les voies extrinsèque et intrinsèque, menant à la voie commune de la coagulation. (Figure 6) (Peters et al., 2021).



**Figure 5:** adhésion, activation, agrégation des plaquettes (Bellucci et al.,2002).

**Tableau 1:** les facteurs de coagulations (Lévy., 2008).

N°	Nom	Origine	Concentration plasmatique (mg/l)
<b>I</b>	Fibrinogène	Foie et plaquette	2_4*10 <sup>3</sup>
<b>II</b>	Prothrombine	Foie	100_150
<b>III</b>	Facteur tissulaire		
<b>IV</b>	Calcium	Plasma	47_52
<b>V</b>	Pro accélérine	Foie et plaquette	5_10
<b>VI</b>	Accélérine		
<b>VII</b>	Proconvertine	Foie	0,35_0,6
<b>VIII</b>	Facteur anti hémophile A	Foie	0,1_0,2
<b>IX</b>	Facteur anti hémophile B	Foie	3_5
<b>X</b>	Facteur Stuart Prower	Foie	7_17
<b>XI</b>	Facteur Rosenthal	Foie	3_6
<b>XII</b>	Facteur Hageman	Foie	30_40
<b>XIII</b>	Facteur fibrin stabilizing	Foie, moelle osseuse	20_30

### **1-2-2-2 La voie intrinsèque :**

C'est la voie principale de l'hémostase secondaire, elle s'initie par l'activation du facteur XII (une sérine protéase inactive) qui se transforme en facteur XIIa lorsqu'il entre en contact avec le collagène exposé à la suite d'une lésion de l'endothélium.

Le facteur XIIa catalyse ensuite la conversion du facteur XI en facteur XIa, lequel active à son tour le facteur IX en facteur IXa, le facteur IXa s'associe alors avec le facteur VIIIa et des phospholipides pro coagulants pour constituer le complexe ténase, responsable de l'activation du facteur X en facteur Xa. Cette série d'activation en cascade amplifie successivement l'activation des différents facteurs, conduisant finalement à la génération de thrombine et à la formation du réseau de fibrine. (Figure 6) (Peters et al., 2021).

### **1-2-2-3 La voie commune :**

Le processus commence par l'activation du facteur X en facteur Xa, une étape complexe catalysée par un complexe enzymatique appelé ténase. Il existe deux formes distinctes :

La ténase extrinsèque, qui regroupe le facteur tissulaire (facteur III), le facteur VIIa et de calcium ( $Ca^{2+}$ ).

La ténase intrinsèque, constituée du facteur IXa, du cofacteur VIIIa, d'un phospholipide et de calcium ( $Ca^{2+}$ ), Une fois activé le facteur Xa s'associe à son cofacteur Va pour former le complexe prothrombinase, responsable de la conversion de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur Iia), la thrombine joue un rôle central en activant plusieurs éléments de la coagulation, notamment le facteur XI, les cofacteurs V et VIII, ainsi que XIII.

Sous l'action de thrombine le fibrinogène se transforme en fibrine qui s'assemble en brins, ces brins sont ensuite stabilisés par le facteur XIII, formant un réseau solide de fibrine. (Figure 6) (Peters et al., 2021).

### **1-2-3 La régulation de coagulation sanguine :**

Plusieurs systèmes anticoagulants physiologiques se trouvent dans le plasma, leur fonction étant de préserver l'équilibre hémostatique en limitant les réactions procoagulantes à un niveau basal.

Ainsi, les inhibiteurs naturels de la coagulation, tels que l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), l'antithrombine (AT) ainsi que l'activation des protéines C et S, sont indispensables pour maintenir un équilibre adéquat de l'hémostase :

#### **1-2-3-1 Antithrombine :**

L'antithrombine, anciennement appelée antithrombine III, est une glycoprotéine plasmatique majeure appartenant à la superfamille des serpins. Elle neutralise également les facteurs FXIa, FXIIa ainsi que le complexe TF-FVIIa. Son action régulatrice repose sur deux éléments structurels essentiels : une boucle réactive centrale qui se fixe au site actif des protéases de coagulation en formant des complexes covalents inactifs, et une hélice D basique qui se lie aux héparines thérapeutiques ainsi qu'aux protéoglycanes sulfatés présents à la surface des cellules endothéliales vasculaires (**Park et al., 2024**).

#### **1-2-3-2 Protéines S/C :**

Les protéines C et S sont des protéases à sérine dont l'activation est cruciale pour inhiber les facteurs Va (FVa) et VIIIa (FVIIIa).

La voie des protéines C/S est déclenchée par la thrombine, qui se lie à la thrombomoduline, un récepteur situé à la surface des cellules endothéliales. Cette liaison active la protéine C, une fois activée, inactive les facteurs FVa et FVIIIa. La protéine S joue le rôle de cofacteur de la protéine C activée (APC), renforçant ainsi son efficacité (**Zaidi et al., 2024 ; Majumder et al., 2022**).

#### **1-2-3-3 Facteur tissulaire :**

Le facteur tissulaire (TF, également appelé facteur III) est une protéine transmembranaire qui se trouve principalement dans les cellules extravasculaires et le tissu sous-endothélial, ainsi que dans certaines plaquettes. Il joue un rôle clé dans la coagulation en déclenchant la formation de thrombine à partir de la prothrombine, via l'activation du facteur VII.

Pour prévenir une coagulation excessive au début de la cascade, les cellules endothéliales saines produisent un inhibiteur spécifique appelé inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

TFPI est protéine qui régule l'action du facteur tissulaire en inhibant le complexe TF-FVIIa, ainsi que le facteur Xa, limitant ainsi l'activation excessive de ces facteurs médiée par le facteur tissulaire **(Katharina., 2021)**.

### **1-3. La fibrinolyse :**

La fibrinolyse est un mécanisme physiologique essentiel qui permet de dissoudre les dépôts de fibrine ainsi que les caillots sanguins dans le système vasculaire.

Cette dégradation est assurée par la plasmine, une enzyme active dérivée du plasminogène.

Ce mécanisme fait intervenir différents facteurs protéiques qui activent cette action, comme le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) et l'u-PA (activateur urokinase du plasminogène) **(Morrow et al.,2023)**, ainsi que des inhibiteurs tels que le PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1) et l' $\alpha$ 2-antiplasmine **(Zaidi et al., 2024 ; Majumdar et al., 2022)**.

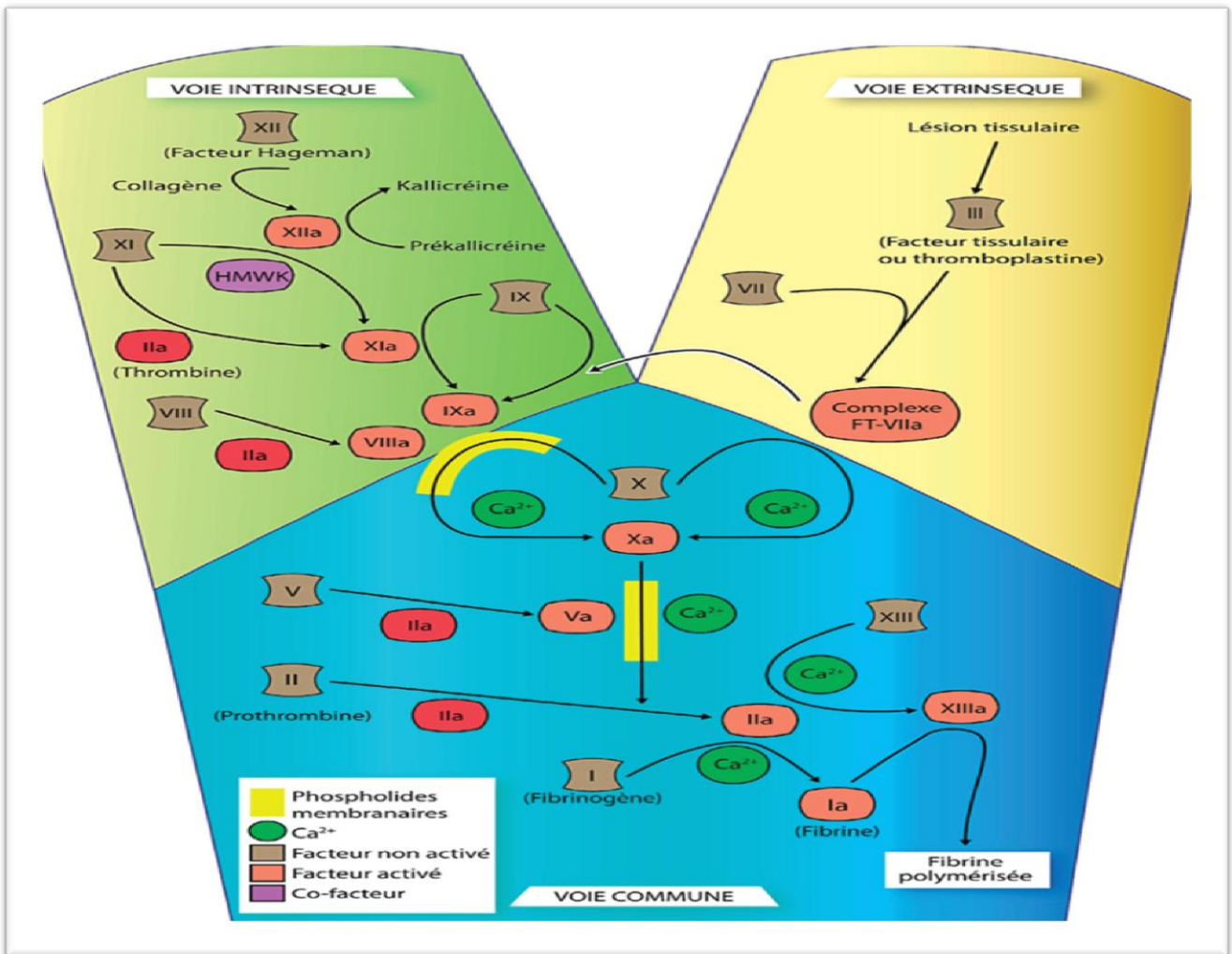
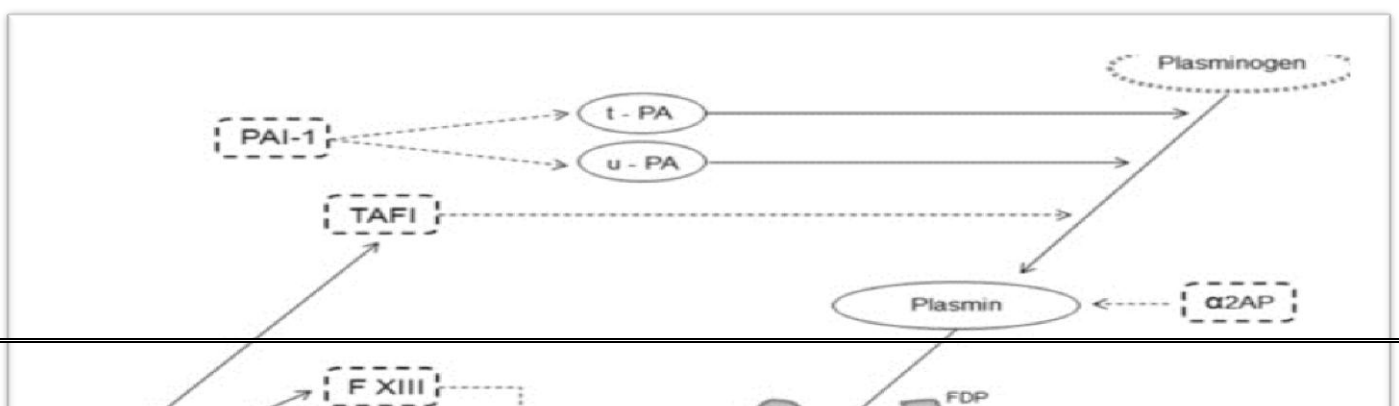


Figure 6 : Les voies de coagulations (Nizamaldin et al.,2012).



**Figure 7** : Système d'activation et d'inhibition de fibrinolyse (Franchini et al.,2021).

## **Chapitre II. L'hémophilie**

### **1. Historique**

Les premières mentions d'une maladie hémorragique similaire à l'hémophilie remontent au II<sup>e</sup> siècle après J-C, avec des recommandations dans le Talmud babylonien qui déconseille la circoncision chez les garçons dont deux frères sont décédés d'hémorragies liées à cette intervention.

Au XI<sup>e</sup> siècle, le chirurgien Arabe Albucasis décrit des cas de décès d'enfants suite à des saignements excessifs après des blessures mineures.

En 1803, John Conrad Otto publie la première description médicale reconnaissant le caractère héréditaire de cette maladie, affectant principalement les sujets masculins.

Le terme « hémophilie » apparaît pour la première fois en 1828 sous la plume du médecin allemand Johann Lukas Schonlein et son élève Friedrich Hopff, tandis que Nasse, en 1820, établit le mode de transmission maternel, illustrée plus tard par la reine Victoria d'Angleterre, porteuse du gène de l'hémophilie B, qui transmet la maladie à plusieurs membres des familles royales européennes.

Dans les années 1930, la découverte de la « globuline anti hémophilique » a permis de mieux comprendre la coagulation, et en 1947, deux formes distinctes de la maladie, hémophilie A (déficit en facteur VIII) et l'hémophilie B (déficit en facteur IX), sont identifiées.

Avant les années 1960, les traitements se limitaient aux transfusions de sang total ou de plasma, insuffisants pour prévenir les hémorragies graves, ce qui entraînait une mortalité élevée dès l'enfance, comme le montre une étude de 1967 où la majorité des patients mouraient jeunes, même après des blessures mineures.

L'introduction des produits dérivés du plasma, tels que le cryoprécipité dans les années 1960, a considérablement amélioré la prise en charge et l'espérance de vie des patients **(Franchini et al., 2014)**.

### **2. Définition :**

Le terme « hémophilie » est dérivé de deux mots grecs : « haima », signifiant « sang », et « philia », signifiant « affection ».

L'hémophilie est une maladie congénitale récessive liée au chromosome X, causée par un déficit ou une absence de l'une des deux protéines essentielles à la coagulation : le facteur

VIII (FVIII) pour l'hémophilie A, codé par le gène F8, et le facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B, codé par le gène F9.

Cette maladie affecte presque exclusivement les hommes, les femmes sont généralement porteuses hétérozygotes d'un gène muté et peuvent présenter une diminution des taux de FVIII ou de FIX, souvent associée à des symptômes légers (**Erik et al., 2021**).

### **3. Épidémiologie :**

#### **3-1. Dans le monde :**

On estime qu'environ 1125 000 hommes dans le monde sont atteints d'hémophilie, dont près de 418 000 présentent une forme sévère (**Iorio et al., 2019**).

Selon le rapport du sondage mondial annuel 2020 de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH), 120 pays ont participé à cette étude épidémiologique transversale visant à recenser les individus présentant des troubles hémorragiques congénitaux.

Le nombre de patients diagnostiqués avec une hémophilie, repartis par région géographique, est le suivant :

Amérique : 55 287 cas, Europe : 65 778 cas, Asie du Sud-Est : 31336 cas.

Ces chiffres correspondent aux cas identifiés et rapportés dans le cadre de cette enquête, incluant les hémophiles de type A et B et de type indéterminé. (**FMH,2021**).

#### **3-2. En Algérie :**

Selon le registre des patients géré par le ministère algérien de la Santé en 2020, un total de 1134 patients atteints d'hémophilie a été recensé, ce qui représente environ 40 % des patients connus et enregistrés en Algérie.

Parmi ces patients, 934 (82%) souffraient d'hémophilie A et 200 (18%) d'hémophilie B, incluant 13 cas d'hémophilie féminine.

Au moment de l'inscription, 351 patients (31%) étaient âgés de moins de 12 ans, tandis que 783 patients (69%) avaient plus de 12ans.

En ce qui concerne la gravité de la maladie, 722 patients (68%) présentaient une hémophilie sévère,194 (17%) une hémophilie modérée et 165 (15%) une hémophilie légère. (**Nekkal et al., 2022**), L'Algérie a enregistré en 2022, 3600 hémophiles dont environ 500 à Alger.

#### **3-3. En France :**

En France environ 7 500 patients atteints d'hémophilie. L'hémophilie A est la forme la plus courante, représentant environ 80 % des cas, avec une prévalence d'environ 1 cas pour 7

500 naissances masculines. L'hémophilie B est moins fréquente, avec une prévalence d'environ 1 cas pour 30 000 naissances masculines (**Halter et al., 2025**).

### **3-4. En Egypte :**

L'Egypte, avec une population dépassant les 100 millions d'habitants, est un pays particulièrement peuplé. Selon le rapport annuel 2019 de la Fédération Mondiale de l'hémophilie (FMH), le pays compte un total de 8 485 patients atteints de troubles héréditaires de la coagulation, dont 6 197 hémophiles. Parmi ces hémophiles 5 031 souffrent d'hémophilie A et 1 166 d'hémophilie B.

En 2019 102 nouveaux cas d'hémophilie A ont été diagnostiqués en Egypte, repartis en 74 cas graves, 20 cas modérés et 8 cas légers (**Mbanya et al., 2021**).

### **3-5. En Tunis :**

Une étude rétrospective a été réalisée sur une période de 38 ans, de janvier 1982 à décembre 2020, auprès des patients hémophiles du centre de traitement de l'hémophilie de sud tunisien à Sfax.

Les données ont été extraites d'un registre régional d'hémophilie géré par le centre. Au total, 141 cas d'hémophilie ont été identifiés, parmi lesquels 85 % étaient des cas d'hémophilie A et 15% d'hémophilie B.

La forme sévère représentant 65 % de cas, suivie par la forme modérée à 25 %. Par ailleurs, 70 % des patients présentaient des antécédents familiaux d'hémophilie (**Kassar et al., 2022**).

## **4. Les facteurs anti hémophiliques :**

**4-1 Facteurs VIII :** est une glycoprotéine plasmatique d'environ 293kDa, synthétisée principalement par le foie et structurée en 6 domaines dans l'ordre suivant : (A1-A2-B-A3-C1-C2).

Après la maturation, il forme un hétérodimère stabilisé par des ions calcium et lié de manière non covalente au facteur de von Will brand, qui le protège de la dégradation. (Figure8) (**Peters et al., 2021**).

**4-2 Facteur IX :** également appelé facteur anti-hémophilique B, c'est une glycoprotéine dépendante de la vitamine K, synthétisée par l'hépatocyte.

Sa masse moléculaire est comprise entre 57 à 68 kDa.

Sa structure primaire comprend un domaine Gla en position N-terminale, deux domaines EGF, ainsi qu'une chaîne polypeptidique unique constituée de 415 résidus d'acides aminés (**Shen et al., 2022**).

## 5. Etiologie :

### 5-1. Origine génétique :

Les gènes impliqués dans la synthèse des facteurs VIII et IX sont les suivantes :

**5-1-1 Gène du facteur VIII (F8) :** ce gène, localisé à l'extrémité distale du bras long du chromosome X (Xq28), est formé de 26 exons, sa taille d'environ 186kb (kilobases) et code pour une protéine mature constituée de 2 332 acides aminés. (Figure 9) (**Khair., 2019**).

**5-1-2 Gène du facteur IX (F9) :** également localisé sur le bras long du chromosome X, au niveau de la bande Xq27.1, ce gène mesure environ 33,5 kb (kilobases) et contient huit exons.

Il code pour une protéine de 415 acides aminés. (Figure 9) (**Khair., 2019**)

### 5-2. Transmission :

#### 5-2-1 La transmission paternelle d'hémophilie :

Lorsqu'un homme atteint d'hémophilie a des enfants avec une femme qui n'est pas porteuse du gène de l'hémophilie, aucun de leurs fils ne sera atteint. En effet, le père transmet toujours son chromosome Y normal à ses fils, et toutes leurs filles seront conductrices du gène de l'hémophilie, car le père transmet à ses filles son chromosome X porteur du gène muté.

Ainsi, la répartition chez leurs enfants est la suivante :

- ✓ 100% des garçons sont sains (**XY** normaux)
- ✓ 100% des filles sont conductrices (**XX** porteuses du gène muté). [1]

#### 5-2-2 La transmission maternelle de d'hémophilie (mère conductrice) :

Lorsqu'un homme non atteint d'hémophilie a des enfants avec une femme conductrice du gène muté, chaque enfant a une chance sur deux d'hériter du chromosome X porteur du gène muté.

Cela se traduit par :

- ✓ 50% des filles sains (**XX** normales) et 50% conductrices (**XX** porteuses du gène muté).
- ✓ 50% des garçons sains (**XY** normaux) et 50% atteints d'hémophilie (**XY** avec gène muté)

Cette répartition s'explique par le fait que la mère peut transmettre à chacun de ses enfants soit son chromosome X sain, soit son chromosome X porteur de gène muté. (Figure10) [1].

### **5-3. Type d'hémophilie :**

Il existe deux types d'hémophilie :

**5-3-1 L'hémophilie A :** est la forme la plus répandue, résultant d'un déficit en facteur VIII dans le sang, sa prévalence est d'environ 1 cas pour 5 000 naissances masculines (**Gillet et al., 2017**).

**5-3-2 L'hémophilie B :** également connue sous le nom de maladie de Christmas, présente des symptômes cliniques similaires à ceux de l'hémophilie A, mais elle est causée par un déficit en facteur IX.

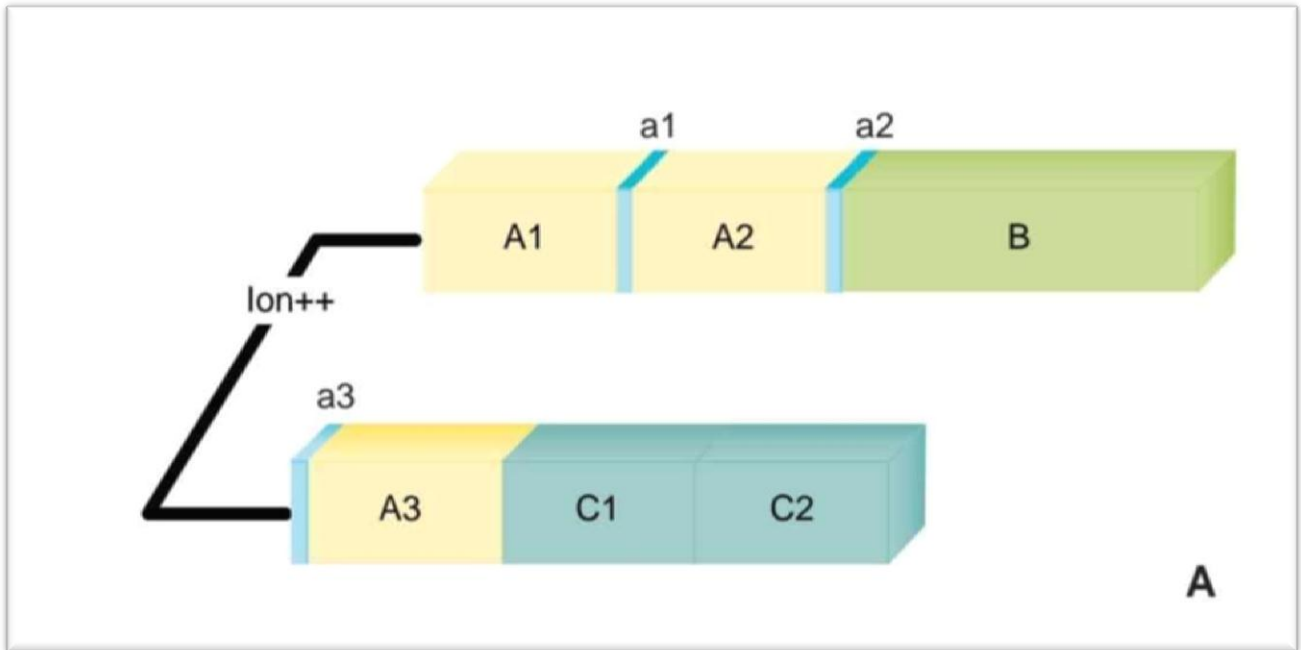
On estime qu'elle touche environ 1 cas pour 3 000 naissances masculines (**Gillet et al., 2017**).

### **6. Classifications de l'hémophilie selon la gravité :**

La classification de la gravité de l'hémophilie s'appuie sur les symptômes hémorragiques cliniques ainsi que sur les niveaux plasmatiques de procoagulants :

**6-1 L'hémophilie sévère :** elle est définie par une activité coagulante de FVIII ou FVIX inférieure à 1% (<0.01UI/ml), elle se traduit cliniquement par saignements spontanés, tels que les hématomes et des hémarthroses.

La forme sévère est généralement diagnostiquée au cours des deux premières années de vie. (Tableau 2) (**Oka et al., 2023**).



**Figure 8 :** Représentation schématique de facteur VIII (Schved., 2008)

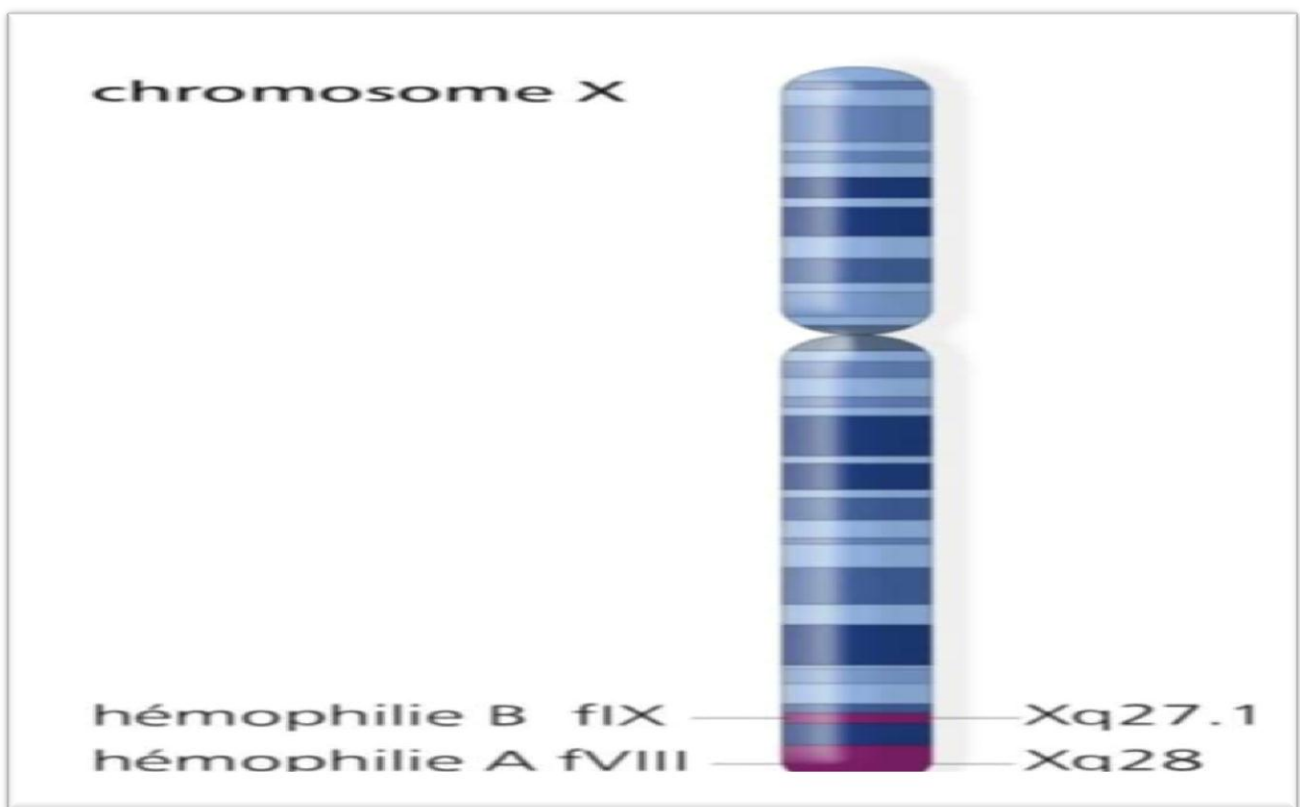


Figure 9 : Localisation des gènes de l'hémophilie A ou B sur le chromosome X [2]

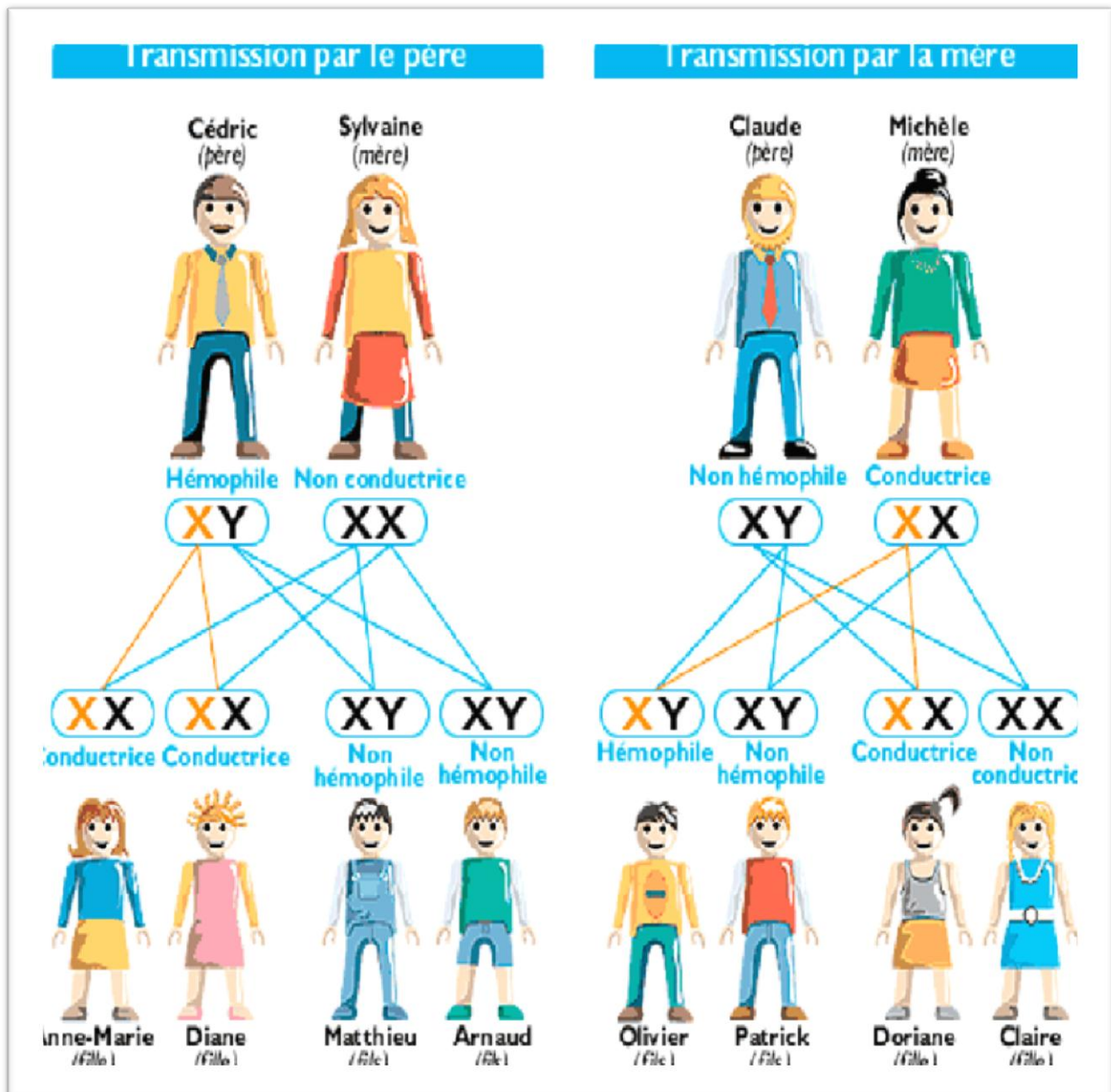


Figure 10 : Transmission maternelle et paternelle de l'hémophilie [3]

**6-2 L'hémophilie modérée :** elle se caractérise par un taux de FVIII ou FIX compris entre 1 % et 5 % (0.01 à 0.05 UI/ml) de la normale, dans cette forme les saignements spontanés sont rares, mais des hémorragies anormales peuvent survenir après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

L'hémophilie modérée est généralement diagnostiquée avant l'âge de cinq à six ans.

Les épisodes hémorragiques surviennent généralement entre une fois par mois ou une fois par an. (Tableau 2) (Konkle., 2017).

**6-3 L'hémophilie mineure :** elle correspond à une activité plasmatique située entre 5 % et 30% de la normale, les patients ne présentent pas de troubles hémorragiques sauf en cas de blessure. (Tableau 2) (Konkle., 2017).

## **7. Les anomalies cliniques :**

### **7-1. Les hémorragies non extériorisées :**

#### **7-1-1 Les hémarthroses :**

Sont des hémorragies au niveau des articulations, les plus courantes en cas de l'hémophilie.

Ces épisodes de saignement sont récurrents et douloureux, avec une fréquence de 20 à 25 fois par an.

Ils apparaissent généralement vers l'âge de 2 à 3 ans. Bien que toutes les articulations puissent être touchées, le genou, la cheville, et le coude sont les plus souvent affectés. (Figure 12)

La répétition de ces hémarthroses entraîne des lésions du cartilage, pouvant aboutir à la destruction de l'articulation. (Figure11) (Peyvandi et al., 2016).

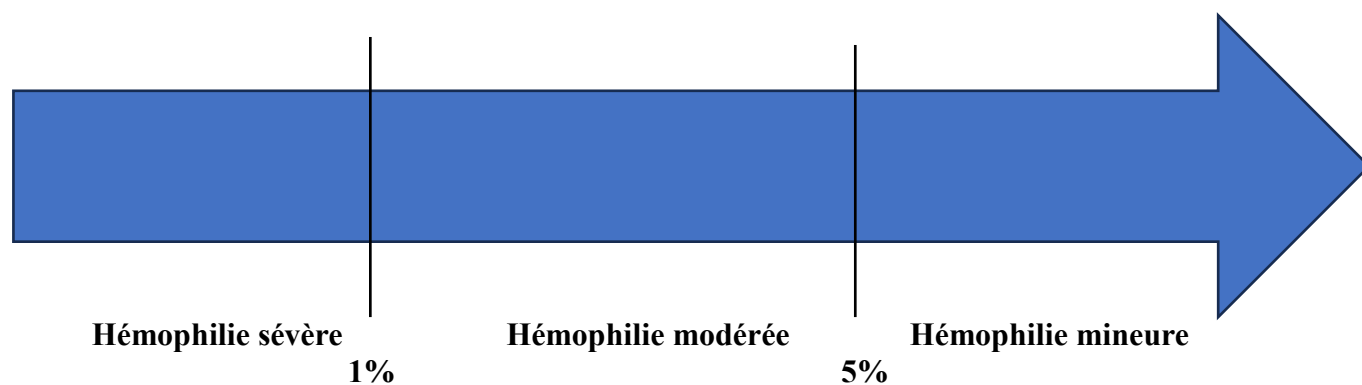
#### **7-1-2 Les hématomes :**

Sont des saignements dans tout le corps, sous la peau, le plus souvent au niveau musculaire, notamment au niveau de la main, du mollet, l'avant-bras, des jambes et des fesses, ils sont généralement provoqués par un traumatisme. Ces hématomes peuvent être superficiels ou profonds et se traduisent par une zone gonflée et colorée. Chez les enfants atteints d'hémophilie, près de la moitié développent les hématomes entre 6 et 8 mois, période où l'activité physique commence. (Figure 13) (Peyvandi et al., 2016).

### 7-1-3 Les hémorragies de système nerveux central :

Les hémorragies intracrâniennes sont souvent déclenchées par un traumatisme crânien, mais elles peuvent également survenir de manière spontanée dans 35% à 58% des cas.

Elles affectent principalement le cerveau et représentent la principale cause de mortalité chez les patients atteints d'hémophilie (Natacha et al., 2022).



**Tableau 2 :** Relation entre la gravité du saignement et le taux du facteur de coagulation (Srivastava A et al.,2020).

Sévérité	Taux de facteur de coagulation	Episodes hémorragiques
Sévère	<1% de la normale	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles
Modérée	1-5% de la normale	Saignement spontané occasionnel : saignement prolongé en cas de traumatisme mineur ou chirurgie
Légère	5- 40% de la normale	Saignement en cas de traumatisme majeur ou de chirurgie, saignement rare

## **7-2. Les hémorragies extériorisées :**

### **7-2-1 Les hémorragies buccales :**

Les saignements buccaux représentent environ 9% des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles et peuvent survenir à tout âge, ils touchent principalement le frein de la langue, les gencives, la muqueuse orale, la pulpe dentaire et les lèvres.

Ces saignements sont le plus souvent provoqués par un traumatisme, comme la perte d'une dent. (Figure 14) (Adeyemo et al., 2011).

### **7-2-2 Les hémorragies digestives :**

Ce sont des saignements au niveau de tube digestif, observées chez 17 à 25% des patients hémophiles, leur fréquence est 5 à 10 fois plus élevée par que celle de la population générale non exposée aux anti-inflammatoires stéroïdiens.

Sur le plan clinique, ces hémorragies digestives hautes se traduisent par une hématomèse (émission de sang par voie orale) ou un méléna (évacuation de selles noires digérées) (Holme et al., 2016).

### **7-2-3 L'hématurie :**

Correspondant à la présence de sang dans les urines, elle affecte entre 34 % et 66 % des personnes âgées de plus de 12 ans, notamment dans l'hémophilie sévère.

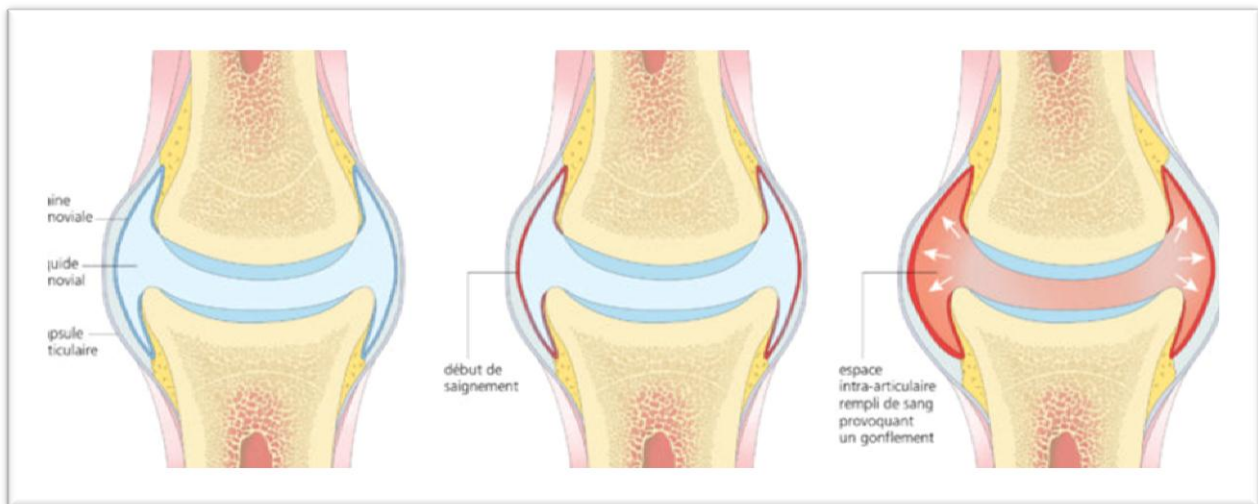
Ce saignement urinaire peut s'accompagner de douleurs évoquant une colique néphrétique, provoquées par la migration des caillots sanguins au sein des voies urinaires. (Figure 15) (Holme, et al., 2016).

## **8. Les complications de l'hémophilie :**

### **8-1. Les infections virales :**

Les patients hémophiles traités par transfusion ou par concentrés de facteurs dérivés du plasma humain présentent un risque élevé d'infection virales (VIH, hépatites A, B, C).

Ces infections, notamment de l'hépatite C chronique peuvent entraîner des complications graves du foie telles que l'inflammation, la cirrhose et le cancer hépatique, compliquant ainsi la prise en charge de l'hémophilie (Gök et al., 2022).



**Figure 11 : Accumulation du sang dans les articulations [4]**



**Figure 12 : Localisation d'hémarthrose [5]**



**Figure 13 : Hématome du mollet chez un patient hémophile (Guérois, Claude.,2009)**



**Figure 14 : Manifestations buccales chez un patient hémophile [6]**



**Figure 15 : L'hématurie chez un patient hémophile [7]**



**Figure 16 :** Ecchymose de l'avant-bras (Nouibi et al.,2018).

### **8-2. Développement des inhibiteurs :**

Les inhibiteurs sont des anticorps qui neutralisent les facteurs de coagulation VIII ou IX, bloquant leur fonction et diminuant l'efficacité des traitements.

Ces inhibiteurs se développent chez les personnes atteintes d'hémophilie lorsque leur système immunitaire réagit aux concentrés de facteur de coagulation comme s'il s'agissait de substances étrangères nocives.

Les inhibiteurs apparaissent chez environ un tiers des patients hémophiles, en particulier chez ceux atteints d'hémophilie A sévère (**Matuk et al., 2021**).

### **8-3. L'arthropathie hémophilique :**

L'arthropathie hémophilique (HA) est une complication articulaire chronique des hémophilies, causée par des hémarthroses répétées surtout au niveau des genoux, des chevilles et des coudes.

Ces saignements intra-articulaires entraînent un dépôt d'hémosidérine dans la membrane synoviale, provoquant une synovite hypertrophique avec prolifération synoviale.

Cliniquement, l'AH se manifeste par une limitation de l'amplitude des mouvements, des douleurs inflammatoires et des déformations irréversibles.

Sa physiopathologie repose sur une cascade inflammatoire complexe liée à la fréquence et à la gravité des hémarthroses, plus marquées chez les hémophiles sévères, ce qui favorise la progression de l'atteinte articulaire (**Greco et al., 2021**).

## **9. Le diagnostic :**

### **9-1. Le diagnostic biologique :**

Chez les patients atteints d'hémophilie sévère, le diagnostic est généralement posé avant l'âge de 2 ans, souvent à la suite des premiers épisodes hémorragiques spontanés ou post traumatiques, les formes modérées à légères peuvent rester méconnues pendant plusieurs années.

Le diagnostic d'hémophilie peut être suspecté lors de la découverte fortuite d'un allongement isolé du temps de céphaline activé (TCA), tandis que le temps de prothrombine (TP) et la numération formule sanguine (FNS) sont normaux.

La confirmation biologique repose sur un test de mélange (plasma patient + plasma témoin).

La normalisation du TCA après mélange confirme un déficit en facteur de coagulation.

En revanche, si le TCA reste allongé cela suggère la présence d'un inhibiteur, ce qui nécessite la réalisation d'un test Bethesda pour quantifier cet inhibiteur (**Erik et al., 2021**).

Le diagnostic biologique par les dosages spécifiques de l'activité coagulantes des facteurs VIII (hémophilie A) et IX (hémophilie B), réalisés par des méthodes chromométriques ou chromogéniques.

Une activité inférieure à 50% de la normale confirme un déficit en facteur et permet de déterminer la sévérité de maladie (**Erik et al., 2021**).

## **9-2. Le diagnostic génétique :**

L'analyse génétique est généralement effectuée lorsque le diagnostic est confirmé chez un individu sans antécédents familiaux.

Pour l'hémophilie B, le séquençage complet du gène F9 est la méthode de référence.

En cas de l'hémophilie A, la stratégie diagnostique initiale consiste en la détection des inversions des introns 22 et 1 du gène F8, qui correspondent respectivement à environ 40 % et 1% des formes sévères, suivie d'un séquençage complet du gène F8 en l'absence de ces mutations.

La caractérisation directe des variants pathogènes dans les gènes codant pour les facteurs VIII ou IX est couramment employée.

Par ailleurs, l'analyse de liaison génétique, basée sur l'étude des marqueurs polymorphes intra-et extra géniques, peut être utilisée avec une précision d'environ 99 %.

Cette approche est applicable aux individus issus de lignées familiales hémophiliques, bien qu'elle ne permette pas d'évaluer le statut génétique des femmes porteuses potentielles (**Erik et al.,2021**).

## **10. Traitement de l'hémophilie :**

### **10-1. Traitement substitutif :**

Ce traitement repose principalement sur l'administration intraveineuse lente du facteur de coagulation déficient, visant à atteindre des concentrations plasmatiques hémostatiques suffisantes pour prévenir les hémorragies.

Ces facteurs peuvent être dérivés du plasma humain ou produits par expression recombinante via des techniques de génie génétique, permettant ainsi de restaurer la cascade de coagulation lors d'un saignement.

Dans l'hémophilie A, la substitution se fait par perfusion intraveineuse de facteur VIII, tandis que dans l'hémophilie B, le facteur IX est administré par la même voie, généralement toutes les 12 à 24 heures, en fonction de la sévérité clinique.

L'administration intraveineuse de 1UI/kg de facteur VIII induit une élévation d'environ 2% de l'activité plasmatique de FVIII, alors que 1UI/kg de facteur IX augmente le taux plasmatique de FIX de 0,5 à 1% (Halter et al., 2025).

### **10-2. Traitement préventif :**

La prophylaxie constitue le traitement de référence chez les patients atteints d'hémophilie sévère, Elle est également indiquée chez certains patients présentant une hémophilie modérée avec phénotype hémorragique significatif.

Cette stratégie thérapeutique vise à maintenir un taux résiduel de facteur de coagulation supérieur à 1% (idéalement entre 2 et 3%) afin de prévenir les hémorragies spontanées, en particulier les hémarthroses, et d'éviter la survenue d'arthropathies hémophiliques chroniques.

Les schémas posologiques reposent sur des perfusions intraveineuses fréquentes :3 à 4 fois par semaine pour les concentrés de facteur VIII à demi-vie standard, et 2 à 3 fois par semaine pour les concentrés de facteur IX (Rezende et al., 2024).

### **10-3. Traitement par anticorps bispécifique :**

L'émicizumab est un anticorps monoclonal bispécifique qui imite l'activité du facteur VIII, ce médicament est administré par voie sous-cutanée et possède une demi-vie d'environ 28jours, ce qui permet une réduction significative de la fréquence des injections prophylactiques.

Le protocole posologique comprend une phase d'initiation par une dose de charge de 3mg/kg une fois par semaine, pendant quatre semaines.

Le choix du schéma d'administration est individualisé en fonction du poids corporel, du profil hémorragique (Halter et al., 2025).



**PATIENTS**

**&**

**METHODES**

## **I. Patients**

L'étude a été menée auprès des patients originaires de la région de Tlemcen recrutés au niveau du service d'hémostase du laboratoire d'hémobiologie et de la banque du sang du centre Hospitalo-Universitaire Dr TIDJINI DAMARDJI de Tlemcen.

Ce travail s'est basé sur une analyse approfondie du profil hématologique des patients atteints d'hémophilie, à travers plusieurs examens biologiques : des tests de coagulation de routine : temps de Quick (TQ), temps de céphaline activée (TCA) et dosage du fibrinogène ; des dosages spécifiques de facteurs de l'hémostase : facteur VIII (FVIII), facteur IX (FIX), et recherche d'inhibiteurs (anticorps anti-facteur, ACC).

Cette approche vise à affiner la compréhension des anomalies biologiques associées à l'hémophilie, et à évaluer leur impact potentiel sur la prise en charge clinique des patients.

Par ailleurs, un interrogatoire standardisé a été réalisé pour chaque patient, recueillant les informations suivantes :

- L'âge
- Le sexe
- Les antécédents familiaux (mère, père, frère, oncles, cousins ..)
- Type de l'hémophilie
- Sévérité de l'hémophilie (sévère, modérée, légère)
- Nature des épisodes hémorragiques
- Le traitement
- Date de dernière injection

## **II. Méthodes**

Chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude, présentant une hémophilie de type A ou B, les prélèvements sanguins ont été réalisés après un jeûne de 12 heures. Les échantillons ont été obtenus par ponction veineuse au niveau du pli du coude. Des tubes contenant du citrate de sodium à 3,2 % (comme anticoagulant) sont utilisés pour les tests de coagulation de l'hémostase.

### **1. Les tests de l'hémostase :**

L'exploration de l'hémostase repose sur un ensemble d'analyses biologiques permettant de mesurer l'efficacité de l'organisme à arrêter les saignements.

Ces examens sont essentiels au diagnostic des anomalies de coagulation et des troubles hémorragiques.

Les réactifs utilisés pour les analyses de l'hémostase :

- Thromboplastine calcique ou Neoptimal
- CaCl<sub>2</sub> 0.025M
- Système control ou pathologique
- CK Prest+ Activateur ou PTT A
- Liquide fib (pour le fibrinogène)
- Déficiant VIII
- Déficiant IX
- Tampon Owren-Koller



**Figure 17** : Coagulomètre automatique (STA)



**Figure 18** : Coagulomètre semi-automatique (Start mode)

**Tableau 3 : Répartition des patients selon le type de traitement.**

<b>Nombre de patients</b>	<b>Le traitement</b>
<b>1</b>	FVIII à la demande
<b>2</b>	FVIII 1000UI×3/semaine
<b>2</b>	FVIII 2000UI/semaine

### **1-1. Dosage de Temps de Quick (TQ) :**

#### **Principe :**

Le temps de Quick consiste à mesurer la durée de coagulation du plasma analysé en présence de thromboplastine calcique à 37°C, puis à la comparer à celle d'un plasma témoin normal, tel qu'un Unicalibrator, servant de référence pour évaluer la capacité coagulante du plasma analysé.

Le sang prélevé est centrifugé à 2 500 tr/min pendant 15 minutes afin d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes. Pour le test, 0,2 mL de thromboplastine calcique est préalablement incubé à 37 °C pendant 2 minutes. Ensuite, 0,1 mL de plasma est transféré dans un tube, puis mélangé à la thromboplastine préchauffée. Le chronomètre est déclenché au moment du mélange, et le tube est agité doucement dans un bain-marie à 37 °C jusqu'à la formation visible d'un caillot, marquant l'arrêt du chronomètre.

Le temps de coagulation, exprimé en secondes, est considéré normal entre 12 et 13,6 secondes. Un dépassement de plus de 2 secondes indique un allongement pathologique du temps de Quick.

Le résultat peut être converti en pourcentage d'activité (Taux de Prothrombine, TP) à l'aide d'une courbe d'étalonnage réalisée par dilution sériée du plasma témoin avec le tampon Owren-Koller (dilutions 1/1, 1/2, 1/3, 1/4) (tableau 3).

### **1-2. Dosage de temps de Céphaline Activé (TCA) :**

#### **Principe :**

Il s'agit du temps de recalcification du plasma en présence de Céphaline (substitut des phospholipides plaquettaires) et de kaolin (activation standardisée du facteur XII). On explore ainsi la voie intrinsèque de la coagulation (facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, I, II).

0,1 mL de plasma ne contenant pas de plaquettes est incubé avec 0,1 mL de réactif activateur (CK Prest ou PTT A) pendant 3 minutes à 37 °C. Ensuite, 0,1 mL de chlorure de

calcium (CaCl<sub>2</sub>) est ajouté, le chronomètre est déclenché simultanément, et le mélange est agité dans un bain-marie à 37 °C jusqu'à formation d'un caillot visible.

Les résultats sont exprimés en secondes ou sous forme de rapport (temps du malade / temps du témoin).

### **1-3. Dosage du fibrinogène :**

#### **Principe :**

Le dosage du fibrinogène repose sur la mesure du temps de coagulation d'un plasma dilué, en présence d'un excès de thrombine. Ce temps de coagulation est inversement proportionnel à la concentration en fibrinogène dans l'échantillon.

Après dilution du plasma au 1/20 dans le tampon Owren-Koller, 0,1 mL de la dilution est placé dans une cupule incubée à 37 °C pendant 60 secondes. Ensuite, 0,05 mL de réactif Fibriprest (thrombine) est ajouté, et le temps de coagulation est mesuré. Le taux de fibrinogène plasmatique est exprimé en (en seconde) et converti en concentration de fibrinogène (g/L) à l'aide de la courbe d'étalonnage (Tableau 4).

### **1-4. Test de correction (TCA mélange) :**

#### **Principe :**

Le principe consiste à mélanger à parts égales un plasma de patient avec un plasma normal (témoin) afin de déterminer si l'allongement du TCA résulte d'un déficit en facteur de coagulation ou de la présence d'un anticoagulant circulant.

Pour cela, un volume égal de chaque plasma est mélangé dans un tube, puis incubé pendant 2 heures à 37 °C. Le TCA est ensuite mesuré sur le mélange.

L'**indice de Rosner (IR)** permet l'interprétation quantitative du résultat selon la formule suivante :

$$IR = \frac{TCA (\text{patient} + \text{témoin}) - TCA (\text{témoin})}{TCA (\text{patient})} \times 100$$

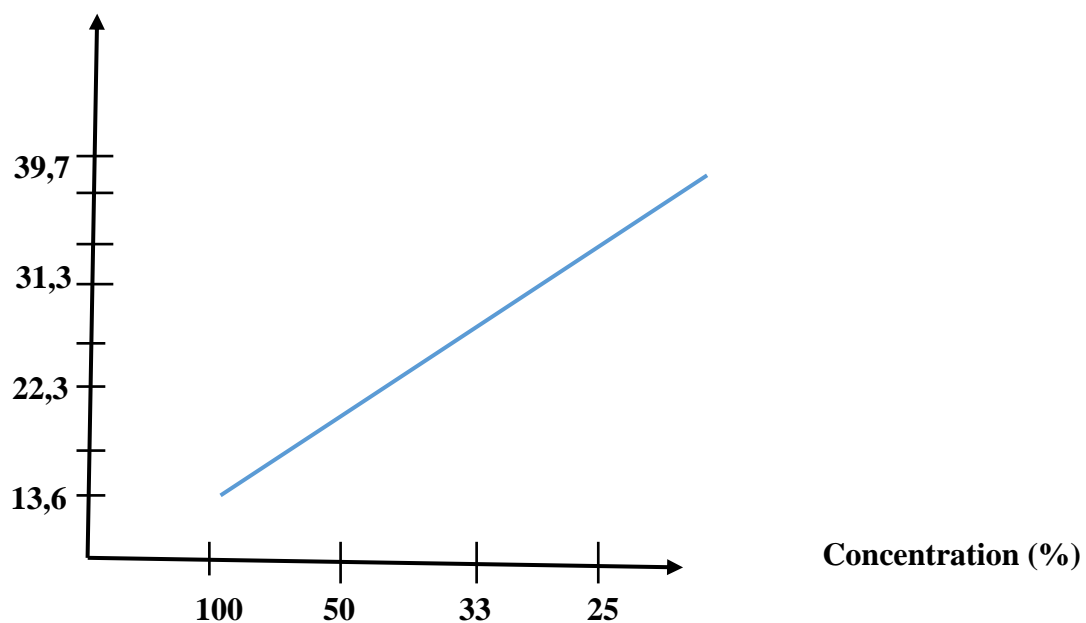
**Tableau 4 :** Conversion du temps de Quick en TP à l'aide de dilution étalon

Dilution	Activité (%)	Le temps (secondes)
1/1	100	13,6
1/2	50	22,3
1/3	33	31,3
1/4	25	39,7

**Tableau 5 :** Temps de coagulation en fonction de concentration en fibrinogène (g/L)

Étalons (g/l)	Temps (secondes)
1,00	40,6
3,00	13,3
6,00	6,6
8,00	4,9

Mesure (s)



Courbe d'étalonnage de TP

### **1-5. Dosage spécifique de facteur Anti hémophilique (A) FVIII :**

#### **Principe :**

Le test mesure le temps de coagulation du plasma en présence de tous les facteurs de coagulation sauf le facteur VIII, dont l'activité dépend du patient.

Le sang est centrifugé (2 500 tr/min, 15 min) pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes. Le plasma doit être analysé rapidement ou conservé 4 heures à 20 °C, ou congelé à -80 °C pendant un mois.

Une courbe d'étalonnage est préparée avec des dilutions standards du plasma témoin. Le plasma du patient est dilué au dixième.

Le dosage consiste à mélanger dans des barrettes chauffées à 37 °C : un réactif sans facteur VIII, le plasma dilué, puis un activateur (CK Prest). Après incubation de 3 minutes, on ajoute du chlorure de calcium et on mesure le temps de coagulation.

Le résultat s'exprime en pourcentage d'activité du facteur VIII, comparé à un plasma normal.

### **1-6. Dosage de facteur anti hémophilique (B) FIX :**

#### **Principe :**

Le dosage mesure le temps de coagulation en présence de céphaline et d'un activateur, dans un système où tous les facteurs sont en excès sauf le facteur IX, dont l'activité dépend du plasma testé.

Une courbe d'étalonnage est établie à partir de dilutions standards du plasma témoin. Le plasma du patient est dilué au 1/10.

Le test semi manuel consiste à préchauffer les barrettes à 37 °C, puis à y ajouter un réactif déficient en facteur IX, le plasma dilué, et l'activateur CK Prest. Après une incubation de 3 minutes, on ajoute du chlorure de calcium, on agite et on mesure le temps de coagulation.

Le résultat s'exprime en pourcentage d'activité du facteur IX, comparé à un plasma normal.

### **1-7. Dosage d'anticorps circulant anti-facteur VIII :**

#### **Principe :**

Le dosage des anticorps circulants anti-facteur VIII vise à détecter la présence d'inhibiteurs spécifiques contre ce facteur. Pour ce faire, le plasma du patient est chauffé à 56 °C pendant 90 minutes afin d'inactiver le facteur VIII endogène. Après décongélation au bain-marie à 37 °C, deux mélanges sont préparés à parts égales : un mélange témoin (tampon



# **Résultats et interprétation**

Dans le cadre de cette étude, une analyse a été réalisée sur 19 patients atteints d'hémophilie afin d'évaluer les paramètres hématologiques, de déterminer le type d'hémophilie, et de quantifier les taux des facteurs de coagulation VIII et IX, ainsi que de détecter la présence d'anticorps anti-facteur VIII (positif ou négatif).

Par ailleurs, les caractéristiques démographiques des patients, incluant l'âge, le sexe et la forme clinique de la maladie, ont également été prises en compte.

### **1. Répartition des patients selon les analyses hématologiques :**

Les résultats des analyses hématologiques sont présentés dans le tableau 6 ainsi que dans le tableau A1 en annexe.

L'analyse des paramètres hématologiques montre que le Temps de Prothrombine (TP) reste normal et ne présente aucune différence significative entre les témoins et les patients hémophiles, quel que soit le type d'hémophilie ou le sexe.

En revanche, le Temps de Céphaline Activée (TCA) est nettement allongé chez l'ensemble des patients atteints d'hémophilie A et B, aussi bien chez les femmes que chez les hommes atteints de formes sévères ( $p < 0,001$ ).

Le taux de fibrinogène reste stable et comparable entre tous les groupes ( $p > 0,05$ ) quel que soit le sexe.

Concernant les facteurs spécifiques, une diminution significative du facteur VIII est observée uniquement chez les patients atteints d'hémophilie A, notamment chez les hommes sévèrement atteints ( $p < 0,001$ ) et dans une moindre mesure chez les femmes ( $p < 0,01$ ). À l'inverse, les patients atteints d'hémophilie B présentent des taux normaux de ce facteur comparés aux témoins.

### **2. Répartition des patients selon le type d'hémophilie :**

L'analyse des données (Tableaux 7, 8 et 9 ; Figure 19) montre une répartition des deux types d'hémophilie au sein de la population étudiée, avec une légère prédominance de l'hémophilie A (52,63 %) par rapport à l'hémophilie B (47,36 %). Chez les patients atteints d'hémophilie A, une forte prédominance masculine est observée, avec 9 hommes atteints de forme sévère (taux de facteur VIII  $< 1$  %) et une seule patiente présentant une forme mineure (facteur VIII à 19 %).

**Tableau 6 : Les résultats des tests hématologiques**

Paramètres	Cas témoins	Hémophilie A		Hémophilie B	
		Femmes	Hommes (sévère)	Femmes	Hommes(sévère)
TP	85± 21,21	86,33± 7,23	85,87± 9,97	84,73± 7,23	87,23± 9,97
TCA	26± 8,48	73,33± 11,57***	82,95± 21,24***	72,15±11,04***	78,55± 14,64***
Fibrinogène	2,9 ± 0,5	2,8± 0,42	2,5± 0,8	2,6± 0,4	2,7± 0,5
FVIII	100 ± 11	35± 8,25**	1 ± 0,5***	95 ± 8	100 ± 15
FIX	100± 13	100 ± 10	95 ± 8	40 ± 10 **	1± 0,5 ***

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (Témoins – cas). Les moyennes sont considérées significativement différentes à  $P < 0.05$  et hautement significative à  $p < 0.01$

En ce qui concerne l'hémophilie B, la répartition est plus diversifiée en termes de sexe et de sévérité. Parmi les 9 patients, deux femmes présentent une forme sévère (facteur IX  $< 1$  %). Les autres patients sont majoritairement masculins, avec des formes sévères et modérées (facteur IX compris entre  $< 1$  % et 3 %), reflétant la variabilité phénotypique propre à ce type d'hémophilie.

### 3. Répartition des patients selon le sexe :

L'analyse de la répartition des patients selon le sexe (Tableau 10, Figure 20) révèle une nette prédominance masculine, avec 84,21 % des cas représentant des hommes contre seulement 15,79 % de femmes. La répartition selon le sexe montre que 16 cas masculin atteint d'hémophilie et 3 cas féminins cela indique que la majorité des patients sont des hommes, ce qui s'explique par le fait que cette maladie est liée au chromosome X (tableau 10, tableau A5) (figure 20). En effet, les femmes sont généralement porteuses saines de la maladie.

#### **4. Répartition des patients selon la forme clinique d'hémophilie :**

Selon la forme clinique de la maladie, la sévérité de l'hémophilie est déterminée par un taux du facteur déficitaire : facteur VIII pour l'hémophilie A et facteur IX pour l'hémophilie B.

Dans notre série, 15 patients présentent une forme sévère, définie par un taux de facteur inférieur à 1 %, nécessitant un suivi médical, 3 patients ont une forme modérée, avec un taux de facteur compris entre 1 % et 5 % et un seul patient présente une forme mineure avec un taux de facteur entre 5 % et 40 % c'est (19 %), souvent asymptomatique sauf en cas de blessure (tableau 11, tableau A6) (figure 21).

#### **5. Répartition des patients selon l'âge :**

L'analyse de la répartition des patients selon l'âge (Figure 22) révèle une prédominance de la tranche d'âge pédiatrique. En effet, 57,89 % des patients (soit 11 sur 19) sont des enfants âgés de 0 à 12 ans. La catégorie des adolescents (13 à 18 ans) est représentée par seulement 2 patients (10,53 %), tandis que les adultes (18 à 50 ans) constituent 31,58 % de l'effectif total (6 patients).

#### **6. Répartition des patients selon la présence de l'anticorps circulant anti FVIII :**

L'analyse de la présence d'anticorps circulants anti-FVIII (Figure 23) chez les patients atteints d'hémophilie A montre que 70 % des sujets (7 sur 10) présentent des anticorps inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII (ACC positifs), tandis que 30 % (3 patients) sont ACC négatifs.

Les patients avec un ACC positif (+) caractérisé par une faible activité du facteur VIII malgré le traitement et un TCA allongé, ainsi que des épisodes hémorragiques.

Les patients avec un ACC négatif (-) ne présentent pas d'inhibiteur, ce qui indique que le traitement est efficace et améliore l'activité du facteur VIII déficitaire.

**Tableau 7 :** Répartition des patients atteints d'hémophilie A selon différents critères.

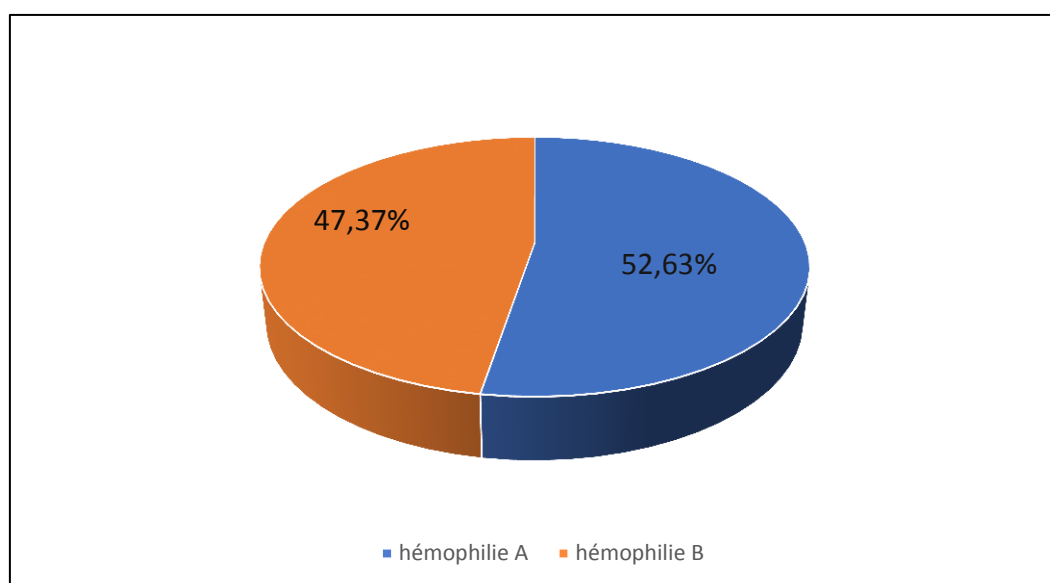
<b>Patient</b>	<b>Sexe</b>	<b>Age (ans)</b>	<b>Type d'hémophilie</b>	<b>Forme d'hémophilie</b>	<b>Taux du facteur (%)</b>
1	Féminin	12	A	Mineure	19
2	Masculin	1	A	Sévère	<1
3	Masculin	45	A	Sévère	<1
4	Masculin	9	A	Sévère	<1
5	Masculin	12	A	Sévère	<1
6	Masculin	4	A	Sévère	<1
7	Masculin	17	A	Sévère	<1
8	Masculin	22	A	Sévère	<1
9	Masculin	45	A	Sévère	<1
10	Masculin	6	A	Sévère	<1

**Tableau 8 :** Répartition des patients atteints d'hémophilie B selon différents critères.

<b>Patient</b>	<b>Sexe</b>	<b>Âge (ans)</b>	<b>Type d'hémophilie</b>	<b>Forme d'hémophilie</b>	<b>Taux du facteur IX (%)</b>
1	Féminin	9	B	Sévère	<1
2	Féminin	22	B	Sévère	<1
3	Masculin	8	B	Sévère	<1
4	Masculin	2	B	Sévère	<1
5	Masculin	2	B	Sévère	<1
6	Masculin	32	B	Modérée	2
7	Masculin	50	B	Sévère	<1
8	Masculin	13	B	Modérée	2
9	Masculin	1	B	Modérée	3

**Tableau 9 :** Répartition des patients selon le type d'hémophilie.

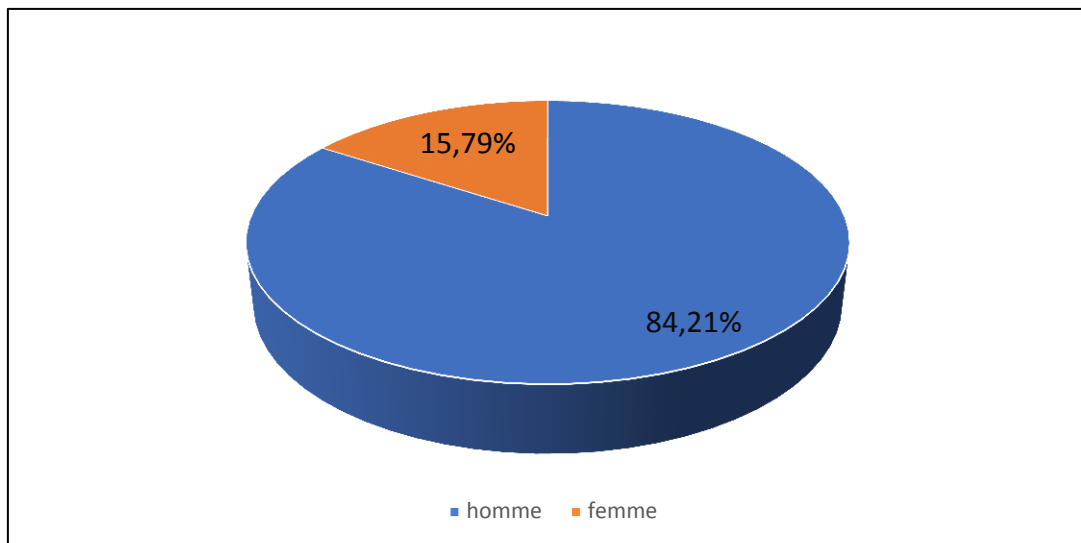
Type d'hémophilie	Nombre de patients	Pourcentage %
Hémophilie A	10	52,63
Hémophilie B	9	47,63
Total	19	100



**Figure 19 :** Répartition des patients selon le type d'hémophilie A et B

Sexe	Nombre des patients	Pourcentage (%)
Hommes	16	84,21
Femmes	3	15,79
Total	19	100

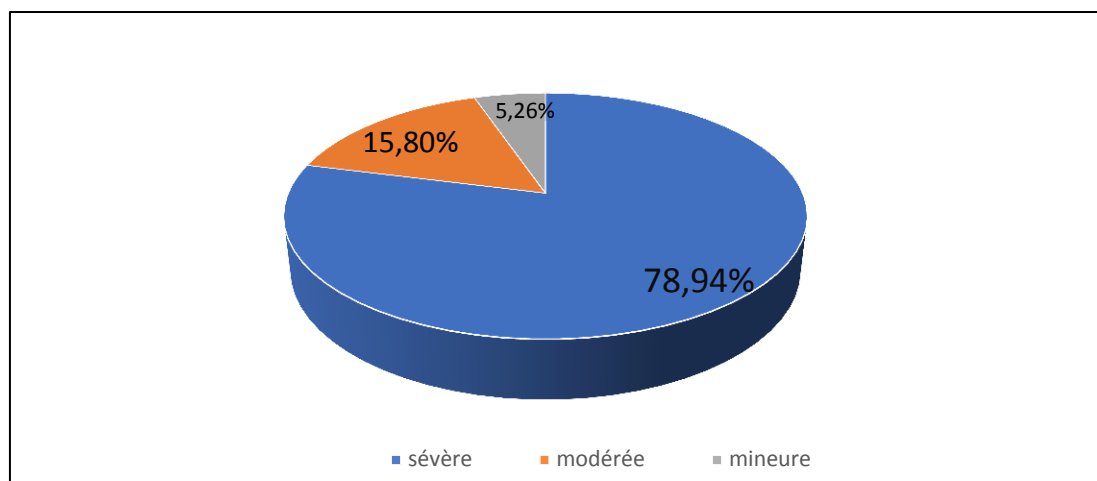
**Tableau 10 :** Répartition des patients selon le sexe.



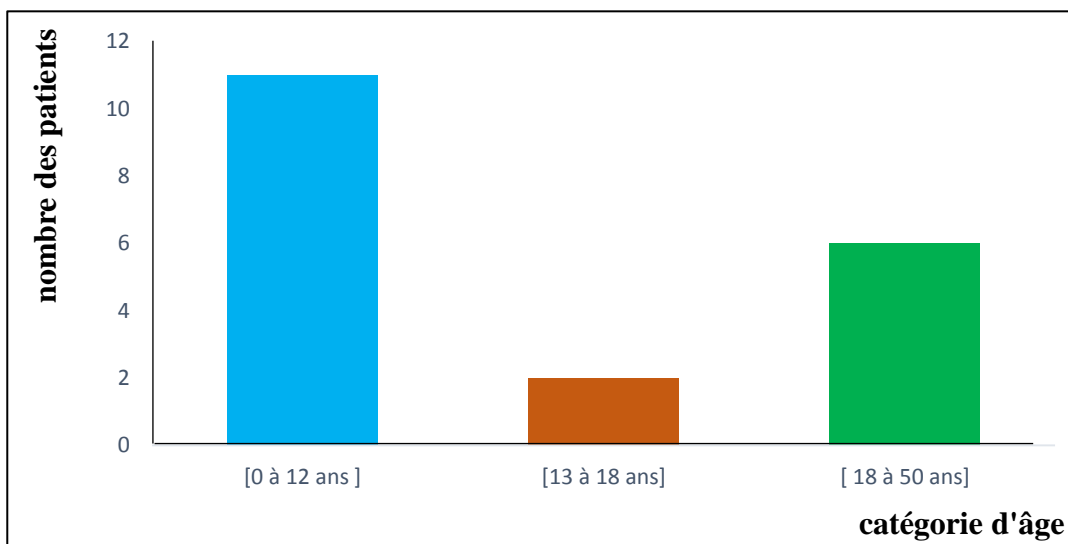
**Figure 20** : Répartition des patients selon le sexe

**Tableau 11** : Répartition des patients selon la forme d'hémophilie.

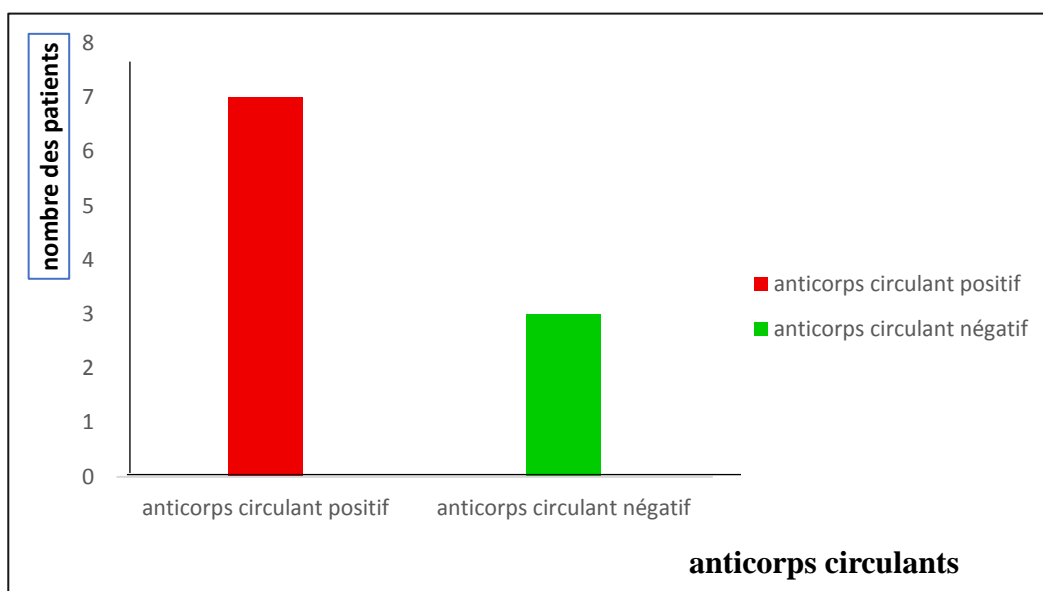
Forme d'hémophilie	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Forme sévère	15	78,94
Forme modérée	3	15,80
Forme mineure	1	5,26
Total	19	100



**Figure 21** : Répartition des patients selon la forme de l'hémophilie



**Figure 22** : Répartition des patients hémophiles selon l'âge.



**Figure 23** : Répartition des patients selon les anticorps circulant anti FVIII.

## **7. Répartition des patients selon les anomalies associées :**

L'analyse des complications hémorragiques associées chez les patients atteints d'hémophilie révèle une diversité des manifestations cliniques (Figure 24), reflétant la sévérité et le type de la maladie.

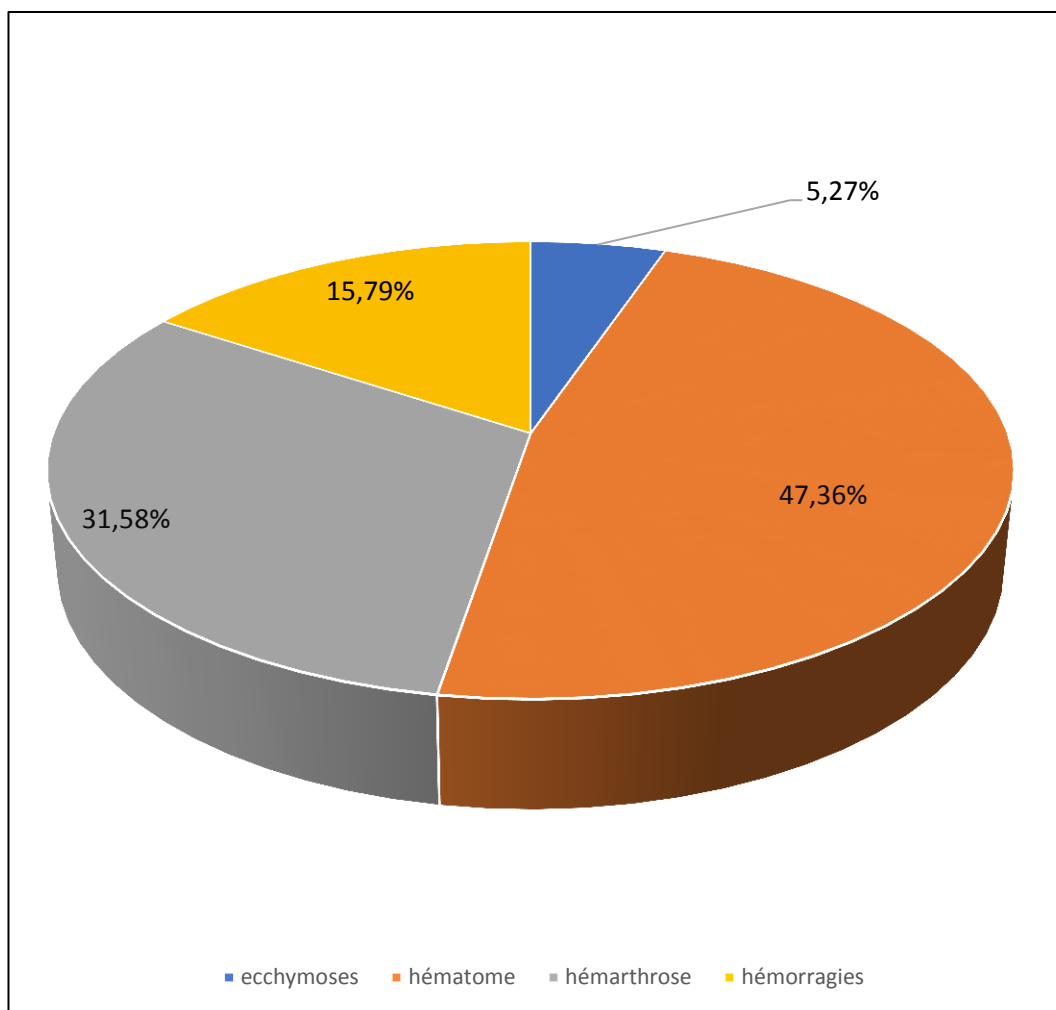
Un seul cas (soit 5,27%), présente des ecchymoses, ce cas correspond à un forme mineure caractérisée par des manifestations légères.

3 cas (soit 15,79 %) présentent des hémorragies, toutes survenues après une blessure, car le sang ne coagule pas correctement.

6 cas (soit 31,58 %) présentent des hémarthroses, caractéristiques des forme sévères et modérées.

9 cas (soit 47,36%) présente des hématomes, généralement associés à une forme sévère car les hématomes résultent souvent de saignements répétés.

Cette répartition illustre la variabilité clinique des complications hémorragiques au sein de la population étudiée (figure 24).



**Figure 24 :** Répartition des patients selon les anomalies d'hémophilie.

## **Discussion :**

L'hémophilie est un trouble hémorragique héréditaire causé par un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur VIII ou en facteur IX, deux protéines essentielles à la cascade de coagulation.

Dans cette partie, nous allons interpréter les résultats cliniques et biologiques des patients hémophiles dans la région de Tlemcen en fonction des paramètres hématologiques (tests de TP, TCA, fibrinogène, dosage des facteurs VIII et IX) ainsi que la recherche des anticorps anti FVIII.

L'analyse sera également réalisée selon les variables démographiques (âge, sexe), le type d'hémophilie, les anomalies hématologiques associées, de la présence d'anticorps inhibiteurs anti FVIII.

Cette pathologie est rare, notamment dans la région de Tlemcen, où elle représente 3,78 % de population générale en 'Algérie dans une étude de **(ABDESSLAM.,2021)**

-Selon le test de TCA, le temps de céphaline activé est un test qui évalue la voie intrinsèque de coagulation.

Chez la majorité des patients étudiées, le TCA était fortement allongé, ce qui confirme le dysfonctionnement de la voie intrinsèque liée à l'hémophilie (déficit des facteurs VIII ou IX), plus le déficit est sévère plus le TCA est allongé.

Chez 1 cas de patient le TCA est proche de la normale 39 secondes ce qui s'explique par une forme légère d'hémophilie, ce qui en accord avec les données de **(LONGTON et al.,2021)**.

Lorsque le TCA est allongé, et le patient n'était pas encore diagnostiquée comme atteint d'hémophilie, un test de mélange a été réalisé et le TCA mélange est calculé selon la formule de l'indice de Rosner, exprimé en pourcentage (%) :

- Si l'indice de Rosner inférieur à 12% le TCA est considéré comme corrigé.
- Si l'indice de Rosner est compris entre 12% et 15%, la valeur douteuse.
- Si l'indice de Rosner est supérieur à 15% le TCA est considéré comme non corrigé.
- Un TCA corrigé suggère la présence d'un déficit en facteur de coagulation.

- Un TCA non corrigé indique la présence probable d'anticorps circulants inhibiteurs (inhibiteurs de facteur de coagulation).

- Le test de prothrombine est un test qui présente la voie extrinsèque de coagulation, on observe que tous les patients ont des taux de prothrombine normal parce que les facteurs de la voie extrinsèque ne sont pas affectés dans l'hémophilie, cela correspond aux données de (LONGTON et al.,2021).

-Selon le type d'hémophilie, 52,63 % des cas recensés dans cette étude correspondent à l'hémophilie A, qu'il s'agit de la forme la plus prévalente, tandis que l'hémophilie B représente 47,37 % des cas, cette étude est un peu différente que les données de (Halter et al., 2025) qui montre un pourcentage de 80 % de l'hémophilie de type A et 20% pour le type B.

- Concernant la répartition selon le sexe, notre étude révèle une prédominance masculine 16 cas masculin parmi les patients atteints d'hémophilie qui présente (84,21%), avec 3 cas féminins présente (15,79%).

Cette observation s'explique par le mode de transmission récessif lié au chromosome X de cette maladie, les hommes, ne possédant qu'un seul chromosome X, développent l'hémophilie s'ils héritent de l'allèle muté.

Les femmes, possédant deux chromosome X (XX), sont le plus souvent conductrices asymptomatiques, car le deuxième chromosome X peut compenser la présence de l'allèle muté.

- Selon la sévérité d'hémophilie, la majorité des patients présentent une forme sévère (15 cas, soit 78,94 %), est plus fréquente parce que nécessite un suivi médical, suivie de la forme modérée (3 cas, soit 15,80 %), et d'un seul cas de forme mineure (5,26 %), cette faible proportion s'explique par le fait que cette forme d'hémophilie est asymptomatique et moins grave.

- Selon l'âge, l'hémophilie se manifeste dès la naissance ou dans les premiers mois de vie, généralement entre 6 mois à 12 mois.

C'est est une maladie congénitale qui est souvent découverte lorsque l'enfant commence à déplacer. **(Erik et al., 2021).**

Les données de cette étude montrent une moyenne d'âge de 16,42, qui est plus élevée que celle de l'étude menée par ABDELBAKI à l'établissement d'Oran, qui est 12,1 ans, mais inférieure inférieur à la moyenne d'âge de 24 ans rapportée dans l'étude réalisée à Tlemcen par **(Laissof et al.,2013).**

La première tranche d'âge [0 à 12 ans], confirme une prédominance des cas, avec 11 cas période caractérisée par une fréquence élevée des épisodes hémorragiques.

Une proportion moindre de cas est observée chez les adolescents [13 à 18 ans], avec seulement 2 cas recensés.

Cette diminution peut s'expliquer par une stabilité clinique et une réduction des épisodes hémorragiques durant cette phase.

En fin, chez les adultes, [18 à 50 ans], 6 cas ont été identifiés.

Cette proportion s'explique par la survenue fréquente, à cet âge, de complications telles que l'arthropathie hémophilique, conséquence des saignements articulaires répétés, ou l'apparition d'anticorps dirigés contre les facteurs de coagulation administrés lors du traitement, ce qui nécessite un suivi médical, ces résultats en accord avec ceux de **(Greco et al., 2021)**.

-La répartition selon la présence d'anticorps circulants anti FVIII, montre 7 patients ont des anticorps détectés.

Le traitement de l'hémophilie A par le facteur VIII peut induire le développement d'anticorps neutralisants, ce qui rend le traitement inefficace.

Les résultats de cette étude confirment cette observation, car les 7 patients présentant des anticorps positifs sont sous traitement par injections de FVIII, ces résultats s'accordent avec les informations de **(Matuk et al., 2021)**.

3 patients qui non pas des anticorps ça veut dire anticorps circulants négatif sont sans traitement.

- Parmi les anomalies observées chez les patients atteints d'hémophilie, un seul cas (5,27%) d'hémophile mineure présentait des ecchymoses sur le corps.

Ces ecchymoses correspondent à des taches bleues sous cutanées superficielles, principalement localisées au niveau des jambes ou des genoux.

Ces manifestations sont moins graves que les autres manifestations, et aucun hématome ou hémarthrose n'a été observé dans ce cas, car cette forme mineure est moins sévère ce qui est en accord avec les données de **(Goudemand, J.,2009)**, qui soulignent que plus le déficit en facteur anti hémophilique est faible, moins la maladie présente de risque grave pour la vie du patient.

Par ailleurs, parmi les patients atteints d'une forme sévère (78,94 %), tous présentaient des hématomes et des hémarthroses, ainsi que des hémorragies survenant après un traumatisme ou une intervention chirurgicale.

Chez 47,36 % des patients sévères, les premiers signes cliniques étaient des hématomes, correspondant à des saignements formant une masse sous la peau, généralement localisés dans les muscles, et principalement observés chez les enfants, parmi ces patient un seul cas de

forme sévère souffre d'un hématome sous dural en pariétal gauche, c'est une hémorragie de système nerveux central qui est moins fréquente et nécessite une prise en charge rapide.

31,58 % des cas présentaient des hémarthroses, sont des saignements intra articulaires.

Ces épisodes débutent souvent chez l'enfant dès l'apprentissage de la marche et peuvent se répéter tout au long de l'enfance jusqu'à l'âge adulte, affectant principalement les genoux, les chevilles, les coudes, ces résultats confirment les données de **(Goudemand, J.,2009)**.

15,79 % des patients présentent des hémorragies extériorisées, telles que des épistaxis (saignement de nez), des hémorragies buccales après une extraction dentaire ou des saignement prolongés après une blessure.

Au regard des résultats cliniques et biologiques observés dans cette étude, la prise en charge nutritionnelle des patients hémophiles constitue un volet essentiel de l'approche thérapeutique globale. Une alimentation équilibrée et adaptée peut en effet contribuer à limiter les complications musculo-squelettiques, réduire les phénomènes inflammatoires et améliorer l'état général des patients.

## **Conclusion :**

L'hémophilie est une maladie héréditaire du sang, responsable d'un trouble majeur de l'hémostase.

Cette pathologie est rare, particulièrement peu fréquente dans la région de Tlemcen où cette étude a été réalisée, se traduit par une altération spécifique du profil hématologique, notamment une diminution marquée des taux de FVIII ou FIX, confirmée dans notre étude.

L'analyse biologique a révélé un allongement variable du temps de céphaline activée (TCA), reflet du déficit en facteurs intrinsèques de la coagulation, tandis que le temps de prothrombine (TP) restait généralement normal.

Cliniquement, les patients présentaient des manifestations hémorragiques sévères, telles que des hématomes musculaires, des hémarthroses, ainsi que des hémorragies externes, notamment des épistaxis, en accord avec la littérature sur les complications typiques de l'hémophilie.

De plus, l'apparition d'anticorps inhibiteurs chez certains patients sous traitement substitutif constitue un facteur aggravant pouvant compromettre l'efficacité thérapeutique et altérer significativement la qualité de vie.

Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi biologique et d'une prise en charge adaptée pour prévenir les complications et optimiser le traitement des patients hémophiles.

Il est essentiel d'informer les patients afin qu'ils puissent prendre en charge rapidement tout saignement, et de leur recommander de suivre régulièrement des séances de kinésithérapie pour renforcer leurs muscles et préserver la mobilité articulaire.

## Référence bibliographique :

### A-

**Adeyemo, Titilope A., et al.** "Orofacial manifestations of hematological disorders: Anemia and hemostatic disorders." *Indian Journal of Dental Research* 22.3 (2011) : 454-461.

### B-

**Bellucci, Sylvia.** "Physiologie de l'hémostase primaire." EMC-Hématologie (2002) : 1-9.

### C-

**Campbell, Sean.** "Hemostasis." *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. Academic Press, 2020. 445-467.

**Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM.** Physiology, Coagulation Pathways. 2023 Aug 28. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID : 29489185.

### E-

**Erik, B., Kathelijm, F., Hart, D. P., Mancuso, M. E., Stephensen, D., Shapiro, A. D., & Blanchette, V.** (2021). Haemophilia (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 7(1).

### F-

**Franchini, Massimo, Marco Zaffanello, and Pier Mannuccio Mannucci.** "Bleeding disorders in primary fibrinolysis." *International Journal of Molecular Sciences* 22.13 (2021) : 7027.

**Franchini, M., & Mannucci, P. M.** (2014, July). The history of hemophilia. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 40, No. 05, pp. 571-576). Thieme Medical Publishers.

### G-

**Goudemand, J. (2009).** Urgences hémorragiques chez l'hémophile. *Urgences Hématologiques*. Paris, 255-73.

**Garraud, O., et al.** "Platelets and immunity: from physiology to pathology." *Transfusion Clinique et Biologique* 24.2 (2017) : 83-86.

**Guérois, Claude.** "L'hémophilie aujourd'hui : hemophilia today." *Kinésithérapie, la revue* 9.88 (2009) : 32-36.

**Greco, Tommaso, et al.** "Ankle hemophilic arthropathy: Literature review." *American journal of blood research* 11.3 (2021) : 206.

**Gök, Veysel, and Ekrem Ünal.** "Comprehensive approach to hemophilia." *Journal of Health Sciences and Medicine* 5.4 (2022) : 1199-1206.

**Gillet B, Trossaert M.** hémophilies. In : EMC-Hématologie. Elsevier Masson ; 20 juillet 2017. [Article 13-021-B-10]. DOI : 10.1016/S1155-1984(17)74213-6

#### **H-**

**Halter, M., & Frere, C.** (2025). Organisation du parcours chirurgical des patients atteints de maladie de Willebrand ou d'hémophilie. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*.

**Holme, Pål André, et al.** "Hypertension, haematuria and renal functioning in haemophilia—a cross-sectional study in Europe." *Haemophilia* 22.2 (2016) : 248-255.

#### **I-**

**Iorio, Alfonso, et al.** "Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males : a meta-analytic approach using national registries." *Annals of internal medicine* 171.8 (2019) : 540-546.

#### **K-**

**Kassar, O., Charfi, M., Megdiche, F., Fakhfakh, Y., Kallel, F., Hdijji, S., & Elloumi, M.** (2022). Hemophilia in the south of Tunisia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 33(7), 418-421.

**Khair, K.** (2019). Management of haemophilia in children. *Paediatrics and Child Health*, 29(8), 334-338.

**Konkle, B. A.** (2017). Hemophilia a.

**Katharina, N., & Zieger, B.** (2022). Endothelial cells and coagulation. *Cell and Tissue Research*, 387(3), 391-398.

#### **L-**

**LA FÉDÉRATION, MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE. "ANNUEL." (2021).**

**Lévy, J. P.** (2008). Hématologie et transfusion. (DEPRECIATED).

**Laissouf S, Merah F.** Etude épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen. Thèse de Médecine Faculté Dr B. Benzerdjeb Tlemcen. 2013.

**LONGTON, J., Minon, J. M., PETERS, P., SEGHAÏE, M. C., & DRESSE, M. F.** (2021). Comment j'explore. Une anomalie du bilan d'hémostase en pédiatrie. *Revue Médicale de Liège*, 76(11).

#### **M-**

**Mc Michael, Maureen.** "Primary hemostasis." *Journal of veterinary emergency and critical care* 15.1 (2005) : 1-8

**Mihalko, Emily, and Ashley C. Brown.** "Clot structure and implications for bleeding and thrombosis." *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Vol. 46. No. 01. Thieme Medical Publishers, 2020.

**Matuk-Villazon, Omar, Jonathan C. Roberts, and Fernando F. Corrales-Medina.** "Hemophilia: the past, the present, and the future." *Pediatrics in review* 42.12 (2021) : 672-683.

**Majumder, R., & Nguyen, T.** (2021). Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Current opinion in hematology*, 28(5), 339-344.

**Morrow, G. B., & Mutch, N. J.** (2023, April). Past, present, and future perspective of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 49, No. 03, pp. 305-313). Thieme Medical Publishers, Inc..

**Mbanya, D. N., Diop, S., Mintya, A. N., & El Kiaby, M.** (2021). Hemophilia care in Africa: Status and challenges. *Transfusion Clinique et Biologique*, 28(2), 158-162.

**N-**

**Nizamaldin, Yassin, et al.** "Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie : physiologie de l'hémostase." *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* 18.2 (2012) : 119-127.

**Neubauer, Katharina, and Barbara Zieger.** "Endothelial cells and coagulation." *Cell and tissue research* 387.3 (2022) : 391-398.

**Nekkal, S., Ndir, D., Bouzbid, S., Abotaleb, A., Cherif, N., Messli, N., ... & Ouchenane, Z.** (2022). RWD78 First Real-World Evidence Study of Patients With Hemophilia in Algeria. *Value in Health*, 25(12), S463-S464.

**Natacha, Sambou, et al.** "Multiple Spontaneous Intracerebral Hematomas in à Child with Hemophilia and Sickle Cell Trait : A Case Report." *HEALTH SCIENCES AND DISEASE* 23.10 (2022).

**Nouibi, C., et al.** "DECOUVERTE D'UNE HEMOPHILIE A ACQUISE CHEZ UN ENFANT DE 15 ANS."

**O-**

**Oka, G., Pieragostini, R., Roussel-Robert, V., Paubel, P., Degrasat-Theas, A., & Lopez, I.** (2023, May). Évaluation de l'impact budgétaire de l'introduction d'un traitement par émicizumab chez des patients atteints d'hémophilie A sévère congénitale sans inhibiteur. In *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Vol. 81, No. 3, pp. 529-537). Elsevier Masson.

**P-**

**Peters, Shaun C.** "Structural and Mutational Characterization of the Blood Coagulation Factor VIII C Domain Lipid Binding Interface." (2021).

**Peyvandi, Flora, Isabella Garagiola, and Guy Young.** "The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications." *The Lancet* 388.10040 (2016) : 187-197.

**Park, Seonyang, and Joo Kyung Park.** "Back to basics: the coagulation pathway." *Blood research* 59.1 (2024): 35.

#### **R-**

**Rezende, Suely M., et al.** "International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 22.9 (2024) : 2629-2652.

#### **S-**

**Schved, J. F. (2009).** *Prise en charge de l'hémophile aux urgences. Le praticien en anesthésie réanimation*, 13(5), 365-370.

**Scridon, Alina.** "Platelets and their role in hemostasis and thrombosis—From physiology to pathophysiology and therapeutic implications." *International journal of molecular sciences* 23.21 (2022) : 12772.

**Sinegre, Thomas.** *Impact de l'épicatéchine sur l'hémostase et la structure du caillot de fibrine.* Diss. Université Clermont Auvergne, 2021.

**Shen, Guomin, et al.** "The molecular basis of FIX deficiency in hemophilia B." *International journal of molecular sciences* 23.5 (2022) : 2762

**Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al.** *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia*, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020 : 26(Suppl 6) :1-158.

<https://doi.org/10.1111/hae.14046> ».

**Six, Isabelle, Jean Marc Chillon, and Saïd Kamel.** "La structure et la fonction vasculaires." *Revue Francophone des Laboratoires* 2020.523 (2020): 30-39.

#### **W-**

**Ward, S., O'Sullivan, J. M., & O'Donnell, J. S. (2019).** Von Willebrand factor sialylation—A critical regulator of biological function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(7), 1018-1029.

#### **Z-**

**Zaidi, A., & Green, L. (2024).** *Physiology of haemostasis.* *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.*

## Les sites :

[1] : comment l'hémophilie se transmet elle des parents aux enfants, ([https://www.hemophilia.ca/files/Ch02Hemo\\_FR.pdf](https://www.hemophilia.ca/files/Ch02Hemo_FR.pdf)) recherche Google [internet].

[2] : localisation des gènes de l'hémophilie A ou B sur le chromosome X, (<https://mhemofr.fr/les-pathologies/lhemophilie/>) recherche Google [internet].

[3] : Image : transmission de l'hémophilie selon le mode liée à l'X ; site l'association française, D'Hémophilie ([www.afh.asso.fr](http://www.afh.asso.fr)) recherche Google [internet]

[4] : Image : formation d'une hémarthrose, (<https://mhemofr.fr/les-pathologies/lhemophilie/>) recherche Google [internet].

[5] : Image : localisation dangereuse, (<https://mhemofr.fr/les-pathologies/lhemophilie/>) recherche Google [internet].


[6] : Image : Manifestation buccale chez patient hémophile, ([https://www.ifsi-troyes.fr/sites/default/files/cours\\_1\\_synd\\_hemo.pdf](https://www.ifsi-troyes.fr/sites/default/files/cours_1_synd_hemo.pdf)), recherche Google [internet].

[7] : Image : L'hématurie chez un patient hémophile, ([https://www.ifsi-troyes.fr/sites/default/files/cours\\_1\\_synd\\_hemo.pdf](https://www.ifsi-troyes.fr/sites/default/files/cours_1_synd_hemo.pdf)), recherche Google [internet].

[8] : mémoire « évaluation de dosage par méthode chromogénique du facteur VIII chez la population hémophile A de Tlemcen.

<http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/16682/1/ABDESSLAM.pdf>

# **Annexe**

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

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

Figure A 1 : la carte d'un patient atteint d'hémophilie

**Tableau A1 : Les résultats des tests hématologiques**

Paramètres	Cas témoins	Hémophilie A		Hémophilie B	
		Femmes	Hommes (sévère)	Femmes	Hommes(sévère)
TP	85± 21,21	86,33± 7,23	85,87± 9,97	84,73± 7,23	87,23± 9,97
TCA	26± 8,48	73,33± 11,57***	82,95± 21,24***	72,15±11,04***	78,55± 14,64***
Fibrinogène	2,9 ± 0,5	2,8± 0,42	2,5± 0,8	2,6± 0,4	2,7± 0,5
FVIII	100 ± 11	35± 8,25**	1 ± 0,5***	95 ± 8	100 ± 15
FIX	100± 13	100 ± 10	95 ± 8	40 ± 10 **	1± 0,5 ***

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. Après analyse des variances, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student entre les deux groupes (Témoins – cas). Les moyennes sont considérées significativement différentes à  $P < 0.05$  et hautement significative à  $p < 0.01$

**Tableau A2 : Répartition des patients atteints d'hémophilie A selon différents critères.**

Patient	Sexe	Age (ans)	Type d'hémophilie	Forme d'hémophilie	Taux du facteur (%)
1	Féminin	12	A	Mineure	19
2	Masculin	1	A	Sévère	<1
3	Masculin	45	A	Sévère	<1
4	Masculin	9	A	Sévère	<1
5	Masculin	12	A	Sévère	<1
6	Masculin	4	A	Sévère	<1
7	Masculin	17	A	Sévère	<1
8	Masculin	22	A	Sévère	<1
9	Masculin	45	A	Sévère	<1
10	Masculin	6	A	Sévère	<1

**Tableau A3 :** Répartition des patients atteints d'hémophilie B selon différents critères.

Patient	Sexe	Âge (ans)	Type d'hémophilie	Forme d'hémophilie	Taux du facteur IX (%)
1	Féminin	9	B	Sévère	<1
2	Féminin	22	B	Sévère	<1
3	Masculin	8	B	Sévère	<1
4	Masculin	2	B	Sévère	<1
5	Masculin	2	B	Sévère	<1
6	Masculin	32	B	Modérée	2
7	Masculin	50	B	Sévère	<1
8	Masculin	13 ans	B	Modérée	2
9	Masculin	1 ans	B	Modérée	3 %

**Tableau A4 :** Répartition des patients selon le type d'hémophilie.

Type d'hémophilie	Nombre de patients	Pourcentage %
Hémophilie A	10	52,63
Hémophilie B	9	47,63
Total	19	100

Sexe	Nombre des patients	Pourcentage (%)
Hommes	16	84,21
Femmes	3	15,79
Total	19	100

**Tableau A5 :** Répartition des patients selon le sexe.

**Tableau A6 : Répartition des patients selon la forme d'hémophilie.**

<b>Forme d'hémophilie</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Forme sévère	15	78,94
Forme modérée	3	15,80
Forme mineure	1	5,26
Total	19	100