



NOS

# REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite et Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce thème.

Nous tenons également à remercier nos encadreurs **DR N. Si Smail** et **Dr S. Rahli** pour leur générosité, disponibilité, aide et leur assistance qu'elles nous ont fournis afin de nous permettre de mener à bien et à terme ce mémoire de fin d'études, et qu'il nous soit permis de leurs exprimer notre profonde reconnaissance.

Nous exprimons notre grand respect aux honorables membres de jury qui ont accepté d'évaluer ce travail.

Nous désirons exprimer toute nos reconnaissances aux corps médical et paramédical hospitalier du CHU de Tizi Ouzou et pour leur aide et leurs conseils précieux et le corps administratif de la faculté de médecine de Tizi Ouzou qui n'ont pas lésiné en moyens pour nous assurer une bonne formation médicale.

Nous tenons tout simplement à exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui nous ont soutenus de près ou de loin durant tout notre formation, enseignants, pharmaciens, médecins, ou simple agent... nous nous considérons choyée d'avoir pu compter sur la présence de toutes ces personnes du début à la fin de cette étude et espérant que ce mémoire servira de guide pour les promotions à venir.

MERCI

MON

# DEDICACE

Je dédie ce mémoire à :

## MA FAMILLE:

Mon père ABDERRHAMANE, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Ma mère DHAHBIA, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mes frères : Mohammed et Yaakoub. Mes sœurs Nacira, Amel et son mari Mohammed et mon oncle Mostapha qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Les petits Anges : Meriem, Sarah et Ishak.

Et tous les membres des familles : Allouache, Slimani et Chihani.

## MA FEMME :

Mon amour LEILA, qui me soutenait dans le bien et le mal, qui a cru en mes capacités aux moments d'échec et de réussite, partageait avec moi mes rêves et mes pensées. Merci d'être dans ma vie.

## TOUTE SA FAMILLE:

Mon beau-père Djamel et ma belle-mère Djamila, Abderrazek, Kimo, Maram, Amina et sa fille Miral. Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.

Et tous les membres des familles Bouhali et Kouadri.

**MES AMIES:** À tous mes amis avec qui je partage des moments de ma vie au fil du temps :

**De Bordj Okhriss:** Mohammed Y., Youssef B., Mohammed B. , Brahim K. , Rahmoun A. , Azouz A., Lyes B, Lhadj R. , Sofiane H. , Salah S., Ismail A. , Noureddine G., Noureddine T., Abdennour O. , Miloud A., Zakarya B. , Hamza T., Adel A. , Nidal R. , Miloud G. ...etc.

**De Tizi Ouzou:** Brahim L. , Oussama B. , Samir L. , Adel T. , Mohammed Tc. , Aymen M. , Ayoub S. , Sidali C. , Mohammed To. , Rhiad B. , Noureddine A., Abdelhamid A., Younes C., Mohammed Chaya et toute sa famille CHAYA. ....etc.

A mon binôme Zaki et à toute sa famille CHELABI.

À tous ceux qui me connaissaient quand j'étais inconnu et m'a soutenu pour devenir ce que je suis et à tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

BRAHIM

# DEDICACE

La réalisation de ce mémoire représente pour moi un dépassement personnel bien spécial. Mon ambition à réussir a été enrichie par des personnes qui m'inspirent de façon substantielle.

Je tiens à dédier ce mémoire :

A mes très chers parents ma mère et mon père qui ont fait beaucoup de sacrifices et continuent d'en faire pour mon bonheur et ma réussite, qui ont veillé à mon instruction et qui m'ont soutenu durant toutes ces années.

Ce travail est le fruit de la rigueur, de leur éducation, qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond amour et ma reconnaissance.

A mes très chers frères BILLAL, AKRAM ET AYOUB et à toute la famille CHELABI.

A mon binôme Said dit EL-ACHAB et à toute sa famille ALLOUACHE.

A tous mes amis, et ceux qui sont chers à mon cœur.

Un grand merci à tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

<b>ACC :</b>	Anticoagulants circulants
<b>AAV :</b>	Adénovirus Associated Virus
<b>ADP :</b>	Adénosine diphosphate
<b>ADN :</b>	Adénosine Désoxyribonucléique
<b>AINS :</b>	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
<b>ARN:</b>	Acide ribonucléique
<b>AT:</b>	Antithrombine
<b>BHK:</b>	Baby Hamster Kidney
<b>BVC :</b>	Biopsie des villosités choriales
<b>CHU :</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CHO :</b>	Chinese Hamster Ovary
<b>CPS :</b>	Consultations Pédiatriques Spécialisées
<b>CTH :</b>	Centre de Traitement de l'Hémophilie
<b>DDAVP :</b>	Déamino-8-D-Arginine Vasopressine
<b>EACA :</b>	Acide $\epsilon$ -Aminocaproïque
<b>EGF:</b>	Epidermal growth factor
<b>ELISA:</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>ETP :</b>	Éducation thérapeutique des patients
<b>FEIBA :</b>	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
<b>FT :</b>	facteur tissulaire
<b>GPIb :</b>	Glycoprotéine Ib
<b>GPIIbIIIa :</b>	Glycoprotéine IIbIIIa
<b>GLA :</b>	Acide carboxy-glutamique
<b>HIC :</b>	Hémorragie intracrânienne
<b>HIS :</b>	Système informatique hospitalier

<b>IgG :</b>	Immunoglobuline G
<b>ISTH :</b>	La Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase
<b>IM :</b>	Intra Musculaire
<b>IV :</b>	Intra Veineux
<b>ITI :</b>	Induction de tolérance immune
<b>KDa :</b>	kilo dalton
<b>LV:</b>	Lentivirus
<b>NO:</b>	Monoxide d'azote
<b>PAH :</b>	Patient Avec Hémophilie
<b>PDF :</b>	Produits de Dégradation de la Fibrine
<b>PEG :</b>	Le polyéthylène glycol
<b>PPP :</b>	Plasma pauvre en plaquettes
<b>TFPI:</b>	Tissue Factor Pathway Inhibitor
<b>t-PA:</b>	Tissue Plasminogen Activator
<b>TCA :</b>	Le temps de céphaline activée
<b>TCK :</b>	Le temps de céphaline kaolin
<b>TP :</b>	Taux de prothrombine
<b>TQ :</b>	Le temps de Quick
<b>VIH :</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VHA :</b>	Virus de l'Hépatite A
<b>VHB :</b>	Virus de l'Hépatite B
<b>VHC :</b>	Virus de l'Hépatite
<b>U-PA :</b>	Pro-urokinase, activateur urinaire du plasminogène
<b>FvW:</b>	Von Willebrand Factor
<b>WFH:</b>	World Fédération of Haemophilia

Figure 01 : les mécanismes de l'hémostase	<b>05</b>
Figure 02 : L'adhésion et l'activation plaquettaire	<b>07</b>
Figure 03 : L'agrégation plaquettaire	<b>07</b>
Figure 04 : La formation des liaisons $\gamma$ -glutamyl- $\epsilon$ -lysine	<b>10</b>
Figure 05 : La coagulation	<b>11</b>
Figure 06 : Etapes simplifiées de la fibrinolyse	<b>15</b>
Figure 07 : les inhibiteurs de la coagulation et de la fibrinolyse	<b>15</b>
Figure 08 : structure de gène codant pour F VIII	<b>20</b>
Figure 09 : les mutations et leur disposition au niveau de gène codant pour le Facteur VIII	<b>21</b>
Figure 10 : structure de gène codant pour F IX	<b>22</b>
Figure 11 : les modalités de transmission de l'hémophilie	<b>26</b>
Figure 12 : hémarthrose	<b>28</b>
Figure 13: hématome superficiel	<b>28</b>
Figure 14 : amniocentèse	<b>33</b>
Figure 15 : méthode de dosage des ACC	<b>35</b>
Figure 16 : Saignement intra articulaire	<b>37</b>
Figure 17 : arthropathie hémophilique suite à des épisodes hémorragiques répétés	<b>37</b>
Figure 18 : Hémorragie intracrânienne	<b>38</b>
Figure 19 : le génie génétique	<b>41</b>
Figure 20 : Novo Seven <sup>®</sup>	<b>45</b>
Figure 21 : certain traitement anti hémophilique	<b>45</b>
Figure 22 : prise en charge des douleurs pour les hémophilies	<b>57</b>

Figure 23 : représentation graphique de la répartition des patients selon type d'hémophilie	<b>63</b>
Figure 24 : représentation graphique de la répartition des patients selon le degré de sévérité d'hémophilie par rapport à leur type	<b>64</b>
Figure 25 : représentation graphique de l'apparition des nouveaux cas par année	<b>66</b>
Figure 26 : représentation graphique de La répartition des patients selon leur âge actuelle	<b>68</b>
Figure 27 : représentation graphique de la répartition des patients selon le Groupage ABO/Rh	<b>69</b>
Figure 28 : représentation graphique de la consanguinité	<b>70</b>
Figure 29 : représentation graphique de la répartition des patients selon la présence ou l'absence d'ATCD	<b>72</b>
Figure 30 : représentation graphique de la répartition des cas par rapport les membres de la famille atteints	<b>73</b>
Figure 31 : représentation graphique de la représentation graphique de la répartition des patients selon l'Age de découvert par rapport aux ATCD.	<b>75</b>
Figure 32 : Représentation graphique de la répartition des patients selon l'Age de découvert par rapport à la sévérité	<b>77</b>
Figure 33 : représentation graphique de la circonstance de découverte des hémophiles	<b>79</b>
Figure 34 : représentation graphique de la répartition des patients selon la présence ou l'absence des maladies associées	<b>80</b>
Figure 35 : représentation graphique de la répartition des patients selon nombre d'hospitalisations	<b>81</b>
Figure 36 : représentation graphique de repartitions des patients selon les complication présentes	<b>83</b>
Figure 37: Représentation graphique de la répartition des patients selon le type de la prophylaxie	<b>84</b>

Tableau 01 : les facteurs de la coagulation	<b>09</b>
Tableau 02 : la sévérité de l'hémophilie	<b>27</b>
Tableau 03 : traitement anti hémophilique sans inhibiteurs	<b>43</b>
Tableau 04 : La répartition des patients selon sexe	<b>62</b>
Tableau 05 : La répartition des patients selon type d'hémophilie	<b>62</b>
Tableau 06 : La répartition des patients selon le degré sévérité d'hémophilie par rapport à leur type	<b>63</b>
Tableau 07 : La répartition des patients selon le degré sévérité d'hémophilie par rapport aux taux des facteurs VIII ou IX	<b>65</b>
Tableau 08 : l'évolution du nombre d'hémophiles au niveau du CHU de Tizi Ouzou	<b>65</b>
Tableau 09 : La répartition des patients selon leur âge actuelle par rapport à la sévérité de l'hémophilie	<b>67</b>
Tableau 10 : La répartition des patients selon Groupage ABO/Rh	<b>68</b>
Tableau 11 : La répartition des patients selon la consanguinité	<b>70</b>
Tableau 12 : : La répartition des patients selon la présence ou l'absence d'ATCDs	<b>71</b>
Tableau 13 : La répartition des cas par rapport les membres de la famille atteints	<b>72</b>
Tableau 14 : La répartition des patients selon l'Age de découvert par rapport aux ATCDs	<b>74</b>
Tableau 15 : La répartition des patients selon l'Age de découvert par rapport à la sévérité	<b>76</b>
Tableau 16 : répartition des patients selon les circonstances de découverte	<b>78</b>
Tableau 17 : répartition des patients selon les maladies associées	<b>80</b>
Tableau 18 : répartition des patients selon nombre d'hospitalisations	<b>81</b>
Tableau 19 : répartition des patients selon leurs complications	<b>82</b>
Tableau 20 : la répartition des patients selon le type de prophylaxie	<b>84</b>

**INTRODUCTION : ..... 01**  
**OBJECTIFS : ..... 02**

**PARTIE THEORIQUE :**

**CHAPITRE I : L'HÉMOSTASE**

**1. Généralité : ..... 05**  
**2. Définition de l'hémostase : ..... 05**  
**3. Les mécanismes de l'hémostase : ..... 05**  
    **3.1. L'hémostase primaire : ..... 06**  
        **3.1.1. Définition : ..... 06**  
        **3.1.2. Le déroulement de processus..... 08**  
    **3.2. La coagulation : ..... 08**  
        **3.2.1. Définition : ..... 08**  
        **3.2.2. Les acteurs intervenants : ..... 08**  
        **3.2.3. Le déroulement de processus : ..... 10**  
        **3.2.4. La régulation de la coagulation : ..... 12**  
            **3.2.4.1. Les antithrombines : ..... 12**  
            **3.2.4.2. Le système protéine C / protéine S / TFPI : ..... 13**  
    **3.3. La fibrinolyse : ..... 14**  
        **3.3.1. Définition : ..... 14**  
        **3.3.2. Le déroulement de processus : ..... 14**  
**4. La cicatrisation de la brèche vasculaire : ..... 15**

**CHAPITRE II : L'HÉMOPHILIE**

**1. Définition : ..... 17**  
**2. Épidémiologie : ..... 17**  
**3. Historique : ..... 17**  
**4. Génétique et Physiopathologies : ..... 20**  
    **4.1. Facteurs VIII : ..... 20**  
        **4.1.1. Biosynthèse et Structure du FVIII : ..... 20**  
        **4.1.2. Activation et inactivation du facteur VIII : ..... 21**  
    **4.2. Le Facteur IX : ..... 22**  
        **4.2.1. Biosynthèse et Structure du FIX : ..... 22**  
        **4.2.2. Activation et inactivation du facteur IX : ..... 22**

<b>4.3. Anomalies du gène :</b> .....	<b>23</b>
<b>4.3.1. Anomalies du gène du FVIII :</b> .....	<b>23</b>
<b>4.3.2. Anomalies du gène du FIX :</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4. Variations des taux plasmatiques du facteur VIII :</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4.1. Variations physiologiques :</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4.2. Les déficits :</b> .....	<b>24</b>
<b>4.4.3. Augmentation pathologique :</b> .....	<b>24</b>
<b>4.5. Variations des taux plasmatiques du facteur IX :</b> .....	<b>25</b>
<b>4.5.1. Variations physiologiques :</b> .....	<b>25</b>
<b>4.5.2. Variations pathologiques :</b> .....	<b>25</b>
<b>5. Transmission et hérédité :</b> .....	<b>25</b>
<b>6. Formes et sévérité :</b> .....	<b>27</b>
<b>7. Les signes cliniques :</b> .....	<b>27</b>
<b>8. Démarche diagnostique :</b> .....	<b>29</b>
<b>8.1. Tests d'orientation :</b> .....	<b>29</b>
<b>8.1.1. Anamnèse.....</b>	<b>29</b>
<b>8.1.2. Examen clinique .....</b>	<b>29</b>
<b>8.1.3. Diagnostic biologique.....</b>	<b>29</b>
<b>8.1.3.1. L'étape pré-analytique .....</b>	<b>29</b>
<b>8.1.3.2. Le prélèvement.....</b>	<b>29</b>
<b>8.1.3.3. Tests de routine .....</b>	<b>30</b>
<b>8.2. Tests de confirmation :</b> .....	<b>31</b>
<b>8.2.1. Dosage du facteur VIII et facteur IX .....</b>	<b>31</b>
<b>8.2.2. Analyses ADN.....</b>	<b>32</b>
<b>8.3. Diagnostic prénatal.....</b>	<b>32</b>
<b>8.4. Diagnostics différentiels.....</b>	<b>34</b>
<b>9. Les complications de l'hémophilie :</b> .....	<b>35</b>
<b>9.1. Complications de l'appareil locomoteur .....</b>	<b>34</b>
<b>9.2. Les hémorragies intracrâniennes .....</b>	<b>37</b>
<b>9.3. Les inhibiteurs anti-facteurs :</b> .....	<b>38</b>
<b>9.4. Complications infectieuses post -transfusionnelles .....</b>	<b>39</b>
<b>10. Traitement des hémophilies :</b> .....	<b>39</b>
<b>10.1. Historique du traitement de l'hémophilie.....</b>	<b>39</b>
<b>10.2. Traitements disponibles.....</b>	<b>40</b>

10.2.1.	Traitement de l'hémophilie sans inhibiteurs.....	40
10.2.1.1.	Traitements substitutifs de l'hémophilie.....	40
10.2.1.1.1.	Produits plasmatiques.....	40
10.2.1.1.2.	Produits recombinants.....	40
10.2.1.2.	Traitements non substitutifs de l'hémophilie .....	41
10.2.1.2.1.	Desmopressine (DDAVP) : .....	41
10.2.1.2.2.	Acide ε-Aminocaproïque.....	42
10.2.1.2.3.	L'Acide tranexamique.....	42
10.2.2.	Traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs.....	43
10.3.	Nouvelle approche thérapeutique de l'hémophilie.....	46
10.3.1.	Les FAH à demi-vie prolongée .....	46
10.3.2.	Anti TFPI (Concizumab®) .....	46
10.3.3.	Facteur Xa recombiné.....	47
10.3.4.	Thérapie génique.....	47

**CHAPITRE III : LA PRISE EN CHARGE DES HÉMOPHILES**

1.	Les mesures générales: .....	49
2.	Prise en charge des hémorragies particulier : .....	50
2.1.	Hémorragies articulaires (hémarthrose).....	50
2.2.	-Hémorragie musculaire (hématome) : .....	51
2.3.	Hémorragie du système nerveux central/traumatisme crânien : .....	51
2.4.	Hémorragie buccale : .....	51
2.5.	Épistaxis : .....	52
2.6.	Hémorragie abdominale aiguë : .....	52
2.7.	Hémorragie aiguë du tube digestif : .....	53
2.8.	Hémorragie rénale : .....	53
2.9.	Hémorragie en présence des inhibiteurs : .....	53
3.	Le traitement prophylactique : .....	54

<b>3.1. La prophylaxie primaire</b> .....	<b>54</b>
<b>3.2. La prophylaxie secondaire</b> .....	<b>54</b>
<b>3.3. La prophylaxie tertiaire</b> .....	<b>55</b>
<b>4. L'intervention chirurgicale</b> :.....	<b>55</b>
<b>5. Vaccinations</b> : .....	<b>55</b>
<b>6. Recommandations</b> : .....	<b>55</b>

**PARTIE PRATIQUE**

<b>1. PATIENTS ET METHODES</b> : .....	<b>60</b>
<b>1.1. Type de l'étude</b> : .....	<b>60</b>
<b>1.2. Lieu de l'étude</b> : .....	<b>60</b>
<b>1.3. La durée de l'étude</b> : .....	<b>60</b>
<b>1.4. Critères d'inclusion et d'exclusion</b> : .....	<b>60</b>
<b>1.5. Recueil des données</b> : .....	<b>61</b>
<b>1.6. Variables étudiées</b> : .....	<b>61</b>
<b>1.7. Analyses des données</b> : .....	<b>61</b>
<b>2. RESULTATS</b> : .....	<b>62</b>
<b>2.1. Caractéristiques épidémiologiques</b> : .....	<b>62</b>
<b>2.1.1. Sexe</b> : .....	<b>62</b>
<b>2.1.2. Type d'hémophilie</b> : .....	<b>62</b>
<b>2.1.3. Le degré de sévérité de l'hémophilie</b> : .....	<b>63</b>
<b>2.1.4. Evolution de nombre d'hémophiles</b> .....	<b>65</b>
<b>2.1.5. Age des patients</b> : .....	<b>67</b>
<b>2.1.6. Groupage ABO/Rhésus</b> : .....	<b>68</b>
<b>2.1.7. La Consanguinité</b> .....	<b>70</b>
<b>2.1.8. L'ATCDs familiaux</b> : .....	<b>71</b>
<b>2.1.9. L'âge de découverte</b> : .....	<b>74</b>
<b>2.1.10. La circonstance de découvert</b> : .....	<b>78</b>
<b>2.1.11. La présence ou l'absence des maladies associées à l'hémophilie</b> .....	<b>80</b>
<b>2.1.12. Nombre d'hospitalisations à cause des complications</b> .....	<b>81</b>
<b>2.2. Les complications</b> .....	<b>82</b>
<b>2.3. La prise en charge</b> .....	<b>84</b>

---

**3. DISCUSSION : ..... 85**  
**4. RECOMMANDATIONS : ..... 89**  
**CONCLUSION ..... 95**  
**REFERANCES**  
**ANNEXES**

## **Introduction :**

L'hémophilie est une affection ubiquitaire. C'est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc ne touchant essentiellement que les garçons mais très rarement le sujet féminin dans certaine circonstance. Elle implique un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation ce qui entraîne un trouble de l'hémostase. Dont 80% sont des hémophiles A et 20% des hémophiles B. ainsi que la forme génétique héréditaire représente 2/3 (70%) des cas alors que les formes sporadiques constituent 1/3 (30%) des hémophiles.

La sévérité de la maladie ainsi la gravite des signes cliniques est grossièrement corrélée à l'importance du déficit en facteur anti hémophilique.

Le principal signe est le saignement (des hémorragies extériorisées ou intériorisées), les autres manifestations sont des conséquences de ces derniers. Contrairement à ce que l'on croit, l'hémophile ne saigne pas plus abondamment ni plus rapidement mais plus longtemps. Les conséquences des hémorragies répétées, essentiellement ostéoarticulaires et musculaires font de l'hémophilie une maladie handicapante et rendent très difficile l'intégration socioprofessionnelle des patients.

L'hémophilie est une maladie de toute la vie donc une prise en charge multidisciplinaire est indispensable pour amener l'hémophile à l'âge adulte avec le moins de handicaps possible. De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années sur tous les aspects diagnostiques et thérapeutiques de la prise en charge des patients hémophiles.

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

Nos rapportons dans ce travail, notre expérience dans la prise en charge de l'hémophilie au niveau de la consultation pédiatrique spécialisé au sein du CHU de Tizi Ouzou. Notre objectif est d'évaluer cette prise en charge ainsi de proposer des recommandations pour les améliorer.

## **Les objectifs de l'étude :**

Pour les pays en voie de développement, l'hémophilie continue d'être une maladie de conséquence médicale et sociale désastreuse ; pour réaliser notre étude dont le thème est **{La prise en charge des hémophiles au niveau du service de consultations pédiatriques spécialisées (CPS) du CHU de Tizi Ouzou: Etat des lieux et perspectives}** nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

### **1. Objectif principal :**

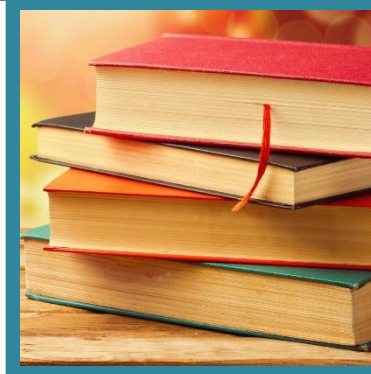
Evaluation de la prise en charge des hémophiles au niveau du CPS du CHU Tizi Ouzou.

### **2. Objectifs spécifiques :**

- Rechercher les caractères démographiques des patients au niveaux du CPS du CHU Tizi Ouzou;
- Répertorier tous les enfants hémophiles suivis au niveaux du CPS du CHU de Tizi Ouzou;
- Classer les hémophiles selon la gravité de leur pathologie;
- Evaluer le suivi biologique au niveau du laboratoire d'hémo-biologie.

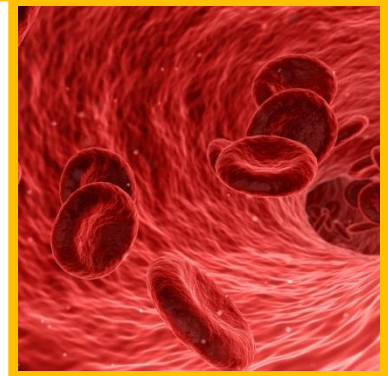
PARTIE

# THÉORIQUE



CHAPITRE I

# L'HEMOSTASE



## 1. Généralité :

Plusieurs mécanismes physiologiques permettent de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux ce qui autorise une perfusion tissulaire adéquate. D'autres sont responsables de la formation localisée d'un thrombus afin de limiter la perte de fluides à partir du site de la plaie ainsi que les contaminations venant de l'extérieur [1,2]. Ces derniers mécanismes sont regroupés sous le terme de **L'hémostase**.

## 2. Définition de l'hémostase :

Le mot Hémostase (en Anglais : Hémostasies, en Nouveau latin du grec Ancien : Haimostasis) est la combinaison de deux mots (Hème de Haimo qui signifie Sang, Stase de Stasis qui signifie l'arrêt donc l'arrêt de sang) [3]

Il est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements. Elle participe à la réparation de la brèche vasculaire et d'une façon générale, elle assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux. [4]

## 3. Les mécanismes de l'hémostase :

On décrit classiquement trois mécanismes qui peuvent toutefois être intriqués d'un point de vue temporel. (Figure 01)

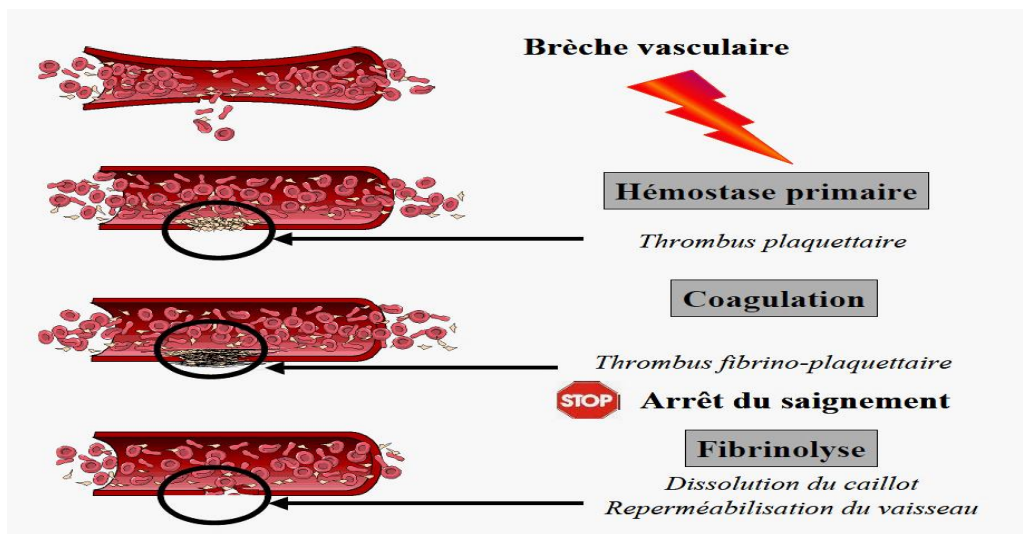


Figure 01 : les mécanismes de l'hémostase

En cas de blessure d'un vaisseau, pour arrêter l'hémorragie, les plaquettes en venant y agréger pour former rapidement un clou plaquettaire ou caillot blanc, qui obture la brèche vasculaire. Cette première phase est **l'hémostase primaire**. Mais cet agrégat plaquettaire est instable et perméable ; il doit être consolidé. C'est le rôle de **la coagulation** qui transforme, après une cascade d'activations enzymatiques de facteurs de la coagulation, le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui vient consolider l'agrégat plaquettaire en le coiffant d'un fin réseau fibrineux. La masse fibrino-plaquettaire qui a obturé la brèche sera résorbée les jours suivants par la troisième phase, **la fibrinolyse**, après réparation de la paroi du vaisseau. [5]

### 3.1. L'hémostase primaire :

#### 3.1.1. Définition :

Après la vasoconstriction qui permet de réduire le débit sanguin, l'hémostase primaire est la première phase qui entre dans le processus d'hémostase qui permet l'arrêt d'un saignement.

L'hémostase primaire désigne l'action par les plaquettes sanguines recrutées sur les lieux de l'effraction vasculaire, qui adhèrent à la paroi lésée et sécrètent des substances permettant la formation d'un amas sanguin, appelé clou plaquettaire ou thrombus blanc. [6]

#### 3.1.2. Le déroulement de processus :

##### 3.1.2.1. Le temps vasculaire :

Lors d'un dommage ou d'une rupture d'un vaisseau sanguin, une vasoconstriction quasi immédiate va apparaître dans cette zone abîmée due à la libération des prostaglandines comme le thromboxane par les cellules lésées [14]. C'est la première réaction physiologique de l'hémostase, elle a pour effet de réduire, voire d'arrêter le flux sanguin (petites veines). [15]

##### 3.1.2.2. L'adhésion plaquettaire :

A l'état basal, l'endothélium est thromborésistant (hémocompatible). Lors d'une blessure vasculaire, il est lésé mettant à nu les couches sous-endothéliales qui sont des surfaces thrombogènes. Le facteur Willebrand circulant, fixe alors le collagène sous-endothélial, ce qui modifie la conformation tridimensionnelle du facteur Von-Willebrand qui devient capable de fixer les plaquettes circulantes au niveau des glycoprotéines plaquettaires de surface GPIIb/IX/V. Il assure alors l'adhésion des thrombocytes au sous-endothélium. D'autres

glycoprotéines de surface sont également mises en jeu pour l'adhésion des plaquettes au collagène sous-endothélial : Gp VI et  $\alpha_2\beta_1$ . [16]

**3.1.2.3. L'activation plaquettaire :**

Des signaux intracellulaires font suite à l'étape d'adhésion et activent les plaquettes. Une fois activées, les plaquettes, discoïdes au repos, émettent des pseudopodes et libèrent le contenu de leurs granules  $\delta$  (L'ADP, la sérotonine) et  $\alpha$  (fibrinogène, facteur Von-Willebrand, facteur V) qui participent également à l'amplification de l'hémostase primaire, à l'activation plaquettaire et à la coagulation plasmatique (Figure 03). [17].

**3.1.2.4. L'agrégation plaquettaire :**

L'activation plaquettaire s'accompagne aussi d'une surexpression des glycoprotéines de surface GPIIb/IIIa [18] qui fixent alors les molécules de fibrinogène circulantes, le facteur Von-Willebrand et agrègent les plaquettes entre elles. Les molécules de fibrinogène assurent le contact entre les différentes plaquettes par des ponts créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération du contenu granulaire des plaquettes, l'agrégation devient irréversible, constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire (Figure 04). [9]

Enfin, un phénomène de flip-flop [19] aboutit à une modification structurale de la membrane phospholipidique des plaquettes offrant une surface pro coagulante.

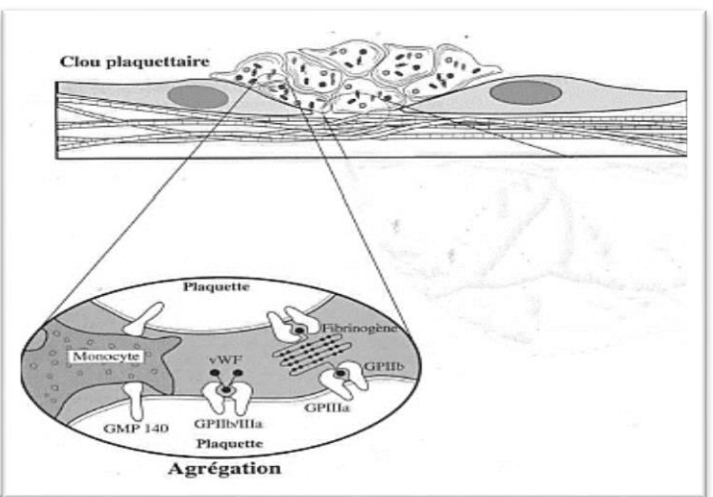
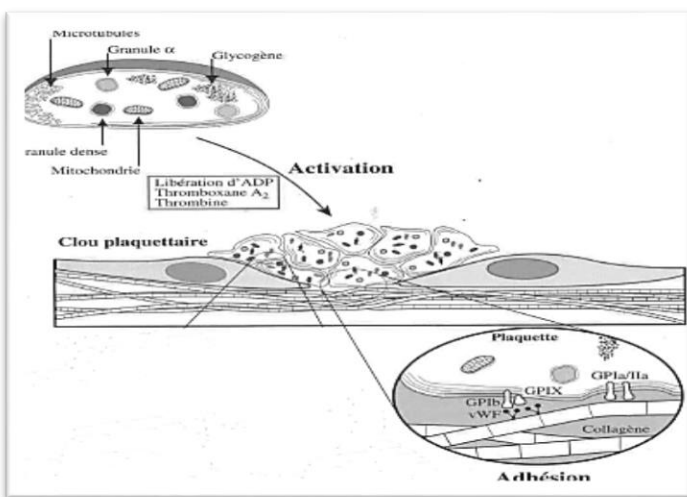


Figure 02 : L'adhésion et l'activation plaquettaire

Figure 03 : L'agrégation plaquettaire

### 3.2. La coagulation :

#### 3.2.1. Définition :

La coagulation plasmatique est la deuxième étape de l'hémostase. C'est un phénomène physiologique complexe qui met en jeu de nombreux facteurs de la coagulation.

Ces facteurs sont présents sous forme de précurseurs inactifs ou zymogènes, synthétisés par le foie. Au cours du processus de coagulation plasmatique, ces facteurs sont tour à tour activés en enzymes après clivage protéolytique. Ces enzymes sont elles-mêmes dotées d'activités protéolytiques conférées par leurs domaines catalytiques sérine-protéases. Elles clivent et activent les zymogènes d'autres facteurs de la coagulation. Cette cascade de coagulation génère des quantités importantes de thrombine nécessaires à la formation d'un caillot de fibrine. Ce caillot vient renforcer le clou plaquettaire précédemment formé au cours de l'hémostase primaire. [20]

#### 3.2.2. Les acteurs intervenants :

##### 3.2.2.1. Les éléments cellulaires :

- ❖ Les fibroblastes des tissus et ceux de la zone la plus périphérique de la paroi vasculaire constitutive expriment le facteur tissulaire (FT) qui est une véritable sentinelle hémostatique prête à activer la coagulation en cas d'effraction vasculaire.
- ❖ Dans certaines conditions, les cellules endothéliales et les monocytes, après stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, peuvent exprimer à leur surface le FT.
- ❖ Lorsque les plaquettes sont activées, les phospholipides anioniques membranaires sont externalisés et servent de surface de catalyse aux réactions de coagulation. Les plaquettes (tout comme les monocytes) peuvent aussi libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables elles aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier. [9]

##### 3.2.2.2. Les facteurs de la coagulation :

Les facteurs de la coagulation ont été découverts et décrits comme une activité biologique présente chez l'homme normal et absente au cours de maladies

hémorragiques héréditaires. On leur a attribué un numéro en chiffre romain (tableau 01). [5]

Tableau 01 : les facteurs de la coagulation

Facteurs	Dénomination	Synthèse
<b>I</b>	Fibrinogène	Foie
<b>II</b>	Prothrombine	Foie + Vitamine K
<b>V</b>	Pro accélélerine	Foie
<b>VI</b>	Accélélerine	Foie
<b>VII</b>	Proconvertine	Foie + Vitamine K
<b>VIII</b>	Facteur anti-hémophilique A	Foie
<b>IX</b>	Facteur anti-hémophilique B	Foie + Vitamine K
<b>X</b>	Facteur de Stuart ou F. Stuart-Power	Foie + Vitamine K
<b>XI</b>	Facteur Rosenthal ou P.T.A.	Foie
<b>XII</b>	Facteur Haegeman	Foie
<b>XIII</b>	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie
<b>PK</b>	Prékallicroïne = facteur de Fletcher	
<b>KHPM</b>	Kininogène de haut poids moléculaire	

On regroupe certains facteurs dans diverses classes, ce qui permet d'évoquer rapidement certains diagnostics :

#### ❖ Facteurs consommés au cours de la coagulation :

Un certain nombre de facteurs de la coagulation sont présents dans le plasma, mais absents du sérum après coagulation. Ce sont les facteurs consommés, qui sont au nombre de cinq: Le facteur (I), (II), (V), (VIII) et (XIII). [5]

#### ❖ Facteurs contact :

Il s'agit du facteur XII, PK et le KHPM. Le facteur XII participe à l'activation du plasminogène, le précurseur de la plasmine qui est l'enzyme de la fibrinolyse. [5]

❖ **Phospholipides et Calcium :**

Les phospholipides constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation. Ces phospholipides proviennent de deux sources principales, plaquettaire et tissulaire. Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation, exceptée celle du facteur contact (facteur XII). [5]

❖ **Fibrinogène et facteur stabilisant la fibrine :**

Le fibrinogène (ou le facteur I) est le précurseur de la fibrine et le facteur stabilisant la fibrine (ou le facteur XIII) qui est activé par la thrombine en présence de calcium et crée des liaisons covalentes de type “ $\gamma$ -glutamyl- $\epsilon$ -lysine ” [10] entre les monomères de fibrine. (Figure 05)



Figure 04 : La formation des liaisons  $\gamma$ -glutamyl- $\epsilon$ -lysine

### 3.2.2.3. Les inhibiteurs de la coagulation :

A côté des facteurs précédents, ils existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des antithrombines, système protéine C, protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (tissu factor pathway inhibitor TFPI). [9]

### 3.2.3. Le déroulement de processus :

#### 3.2.3.1. Le déclenchement de la coagulation :

❖ **La voie exogène (extrinsèque) :**

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

Lorsque le FT se trouve au contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe [FVII activé- FT]. Il existe une toute petite quantité préalable de FVII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique [21]

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

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

L'accumulation de FIXa en présence de son cofacteur VIII active (FVIIIa), de phospholipides et d'ions calcium permettra secondairement l'activation du FX directement à la surface des plaquettes. [9,22]

❖ **La voie endogène (intrinsèque) :**

Le KP circule dans le plasma lié au HMKW. Le contact avec les cellules endothéliales la transforme en kallikréine qui va activer le FXII. Ce dernier active le facteur XI qui va à son tour activer le FIX. Le FIXa, en présence de calcium et du FVIII, active le FX. [21]

Le fait que le complexe FVIIa/FT active non seulement le FX mais aussi le FIX, suggère que les deux voies sont liées in vivo. [23]

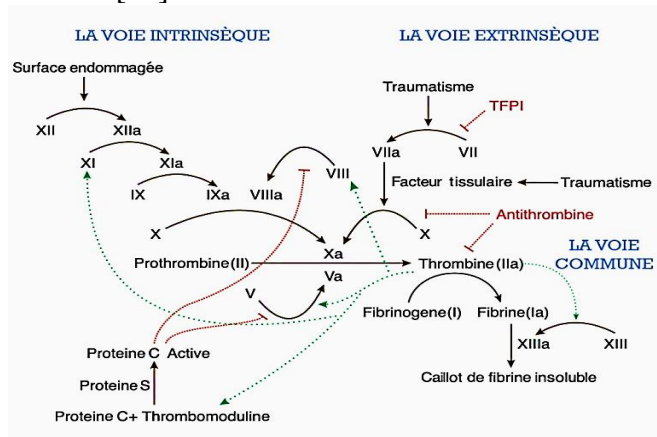


Figure 05 : La coagulation

### 3.2.3.2. La thrombinoformation :

Le point commun entre les voies exogène et endogène est la génération de FX activé. Le FX activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires et de calcium, s'appelle le complexe prothrombinase, il active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur II activé). Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids en fibrinogène. La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, stimule en retour les séquences de coagulation en amont, en favorisant la génération de FVIIIa, FVa et FXIa, elle active également le FXIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot (passage de fibrine polymère en fibrine stable). La thrombine est également un puissant activateur des plaquettes. Enfin, elle est capable d'activer des processus de rétrocontrôle en stimulant la protéine C à la surface des cellules endothéliales, elle est donc également un facteur de régulation de la coagulation [9,21]

### 3.2.3.3. La fibrinoformation :

La thrombine protéolyse le fibrinogène en clivant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B, libérant ainsi des sites de liaison. Les monomères de fibrine ainsi formés vont pouvoir s'organiser en réseau (polymère de fibrine) dans les différents plans de l'espace (réseau instable, fragile et soluble). [11]

L'activation par la thrombine du FXIII permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine et le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et très stable, emprisonnant des globules rouges d'où le terme "thrombus rouge" [8]. Ce réseau nouvellement formé va permettre de stabiliser le clou plaquettaire et de faciliter la croissance cellulaire et la régénération du tissu endommagé [15].

## 3.2.4. La régulation de la coagulation :

### 3.2.4.1. Les antithrombines :

L'antithrombine est une glycoprotéine de la famille des Serpine (Serine protéases inhibitors). Elle est synthétisée par le foie et sa demi-vie est voisine de 3 jours. Elle est le plus puissant des inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Elle inhibe essentiellement la thrombine et à un moindre degré d'autres facteurs de la coagulation (IXa, Xa, XIa). Son action lente est

amplifiée en présence de glycosaminoglycanes (héparine et Sulfates d'héparane). Sa liaison à une structure penta saccharidique de l'héparine entraîne une modification de conformation de l'antithrombine qui la rend environ 3000 fois plus efficace. [24]

### **3.2.4.2. Le système protéine C / protéine S :**

#### **3.2.4.2.1. La protéine C (PC) :**

La protéine C est une glycoprotéine de 62 kDa synthétisée par le foie en présence de vitamine K. Elle circule dans le plasma sous forme inactive.

La thrombine se lie à la thrombomoduline, protéine intégrante des cellules endothéliales vasculaires et perd alors ses propriétés procoagulantes en même temps qu'elle active la PC en protéine C activée (PCa). La PCa en présence de son cofacteur, la protéine S, de calcium et de phospholipides est capable de cliver les facteurs V activé et VIII activé, véritables catalyseurs de la coagulation, bloquant ainsi la boucle d'amplification de la génération de thrombine. [24]

#### **3.2.4.2.2. La protéine S (PS) :**

La protéine S est une glycoprotéine vitamine K-dépendante de 69 kDa, synthétisée par les hépatocytes, les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les ostéoblastes. Sa demi-vie est de 42 heures. Elle agit comme cofacteur de la protéine C activée (PCa) en favorisant l'inactivation par protéolyse des facteurs Va et VIIIa. Elle inhibe l'activation de la prothrombine et la formation du complexe prothrombinase sur les phospholipides ainsi que l'activation du facteur X. [24]

#### **3.2.4.3. TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor):**

Le TFPI est un inhibiteur plasmatique qui inhibe le Xa et le complexe TF-VIIa. Il agit d'abord en se complexant au Xa, puis le complexe Xa-TFPI se lie au complexe membranaire TF-VIIa pour former un complexe quadri moléculaire qui neutralise le VIIa. Il est surtout synthétisé au niveau des cellules endothéliales mais il peut aussi être exprimé par d'autres types cellulaires : les cellules musculaires lisses, les mégacaryocytes et les plaquettes, les fibroblastes, les monocytes et les cardiomyocytes. [20]

### 3.3. La fibrinolyse :

#### 3.3.1. Définition :

C'est la dernière phase de l'hémostase, elle intervient après la coagulation pour éliminer le clou hémostatique formé de fibrine et d'une façon générale tous les dépôts fibreux qui peuvent se former dans l'organisme quelle que soit leur localisation [5], dont leur disposition intravasculaire peut permettre le développement de l'athérosclérose ou d'une thrombose. Donc un système efficace de fibrinolyse permet de protéger contre ces risques (Figure 07) [22].

#### 3.3.2. Le déroulement de processus :

Le bon déroulement de la fibrinolyse dépend essentiellement de l'équilibre du couple tPA, PAI [27]. En l'absence de fibrine, le plasminogène circulant est inactif (proenzyme). Le t-PA circulant est lié à son inhibiteur (PAI-1) et la pro-urokinase circulante est également peu active dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA parfois en quantité très importante (phénomène favorisé par l'hypoxie, la stase, l'acidose ou certaines cytokines).

Le t-PA qui a une forte affinité pour la fibrine, active le plasminogène en plasmine (uniquement au niveau du caillot de fibrine, et non pas dans le courant plasmatique). De même la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase.

Par ailleurs, les monocytes, activés par différentes cytokines, (interleukine-1, TNF) expriment à leur surface différents récepteurs dont le récepteur à l'urokinase. En fixant l'urokinase, ils participeront à la destruction du caillot de fibrine.

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

Lorsque la plasmine est en excès, elle passe dans le courant plasmatique où elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 anti plasmine, alpha 2 macroglobuline. Ceci contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot de fibrine. [28]

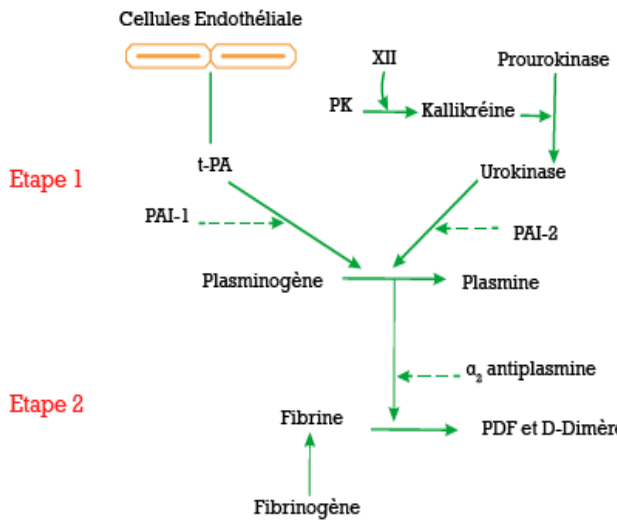


Figure 06 : Etapes simplifiées de la fibrinolyse

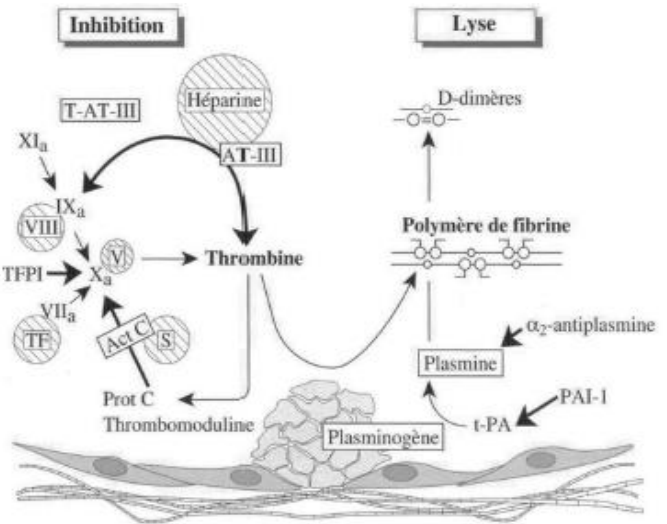


Figure 07 : les inhibiteurs de la coagulation et de la fibrinolyse

#### 4. La cicatrisation de la brèche vasculaire :

Lorsque le caillot est formé, les plaquettes emprisonnées vont induire une rétraction du réseau de fibrine, ce qui va provoquer un rapprochement des bords de la lésion. Durant ce phénomène de contraction, du liquide est expurgé ; celui-ci, dénommé sérum, est du plasma sans les précurseurs des facteurs de coagulation et sans le fibrinogène qui ont été convertis pendant la coagulation.

Au niveau de la plaie dermo-épidermique, le caillot de fibrine, le contenu de l'exsudat inflammatoire ainsi que l'épiderme et le derme immédiatement adjacent à la plaie vont se déshydrater pour former, en quelques heures, une croûte inerte qui protège contre l'environnement extérieur en prévenant une plus grande déshydratation du tissu non lésé et en limitant la contamination microbienne. On observe donc une zone nécrotique au pourtour et en profondeur de la plaie dont l'étendue varie selon les conditions environnementales, moins étendue en présence d'un pansement occlusif qui conserve l'humidité et plus profonde lorsque la plaie est déshydratée par un jet d'air. La croûte sera par la suite éliminée lorsque l'épiderme se sera reconstruit sous elle. L'élimination d'une partie du derme avec la croûte sera à l'origine, par la suite, d'une légère dépression de la peau au niveau de la zone cicatrisée. [29]

CHAPITRE II

# L' HEMOPHILIE



## 1. Définition :

Le mot hémophilie (en anglais hemophilia) utilisé pour la première fois en 1872 [31], vient de deux mots Grecs : haïma, qui signifie sang et philia qui signifie amour. [32]

L'hémophilie est une maladie rare, hémorragique héréditaire, constitutionnelle, Il s'agit d'un trouble présent à la naissance et touche presque exclusivement les garçons, il résulte d'un déficit en une protéine de la coagulation. On parle d'hémophilie A, si le facteur déficient est le facteur VIII et d'hémophilie B si c'est le facteur IX.

La personne hémophilique ne saigne pas plus ou plus vite qu'une personne non atteinte mais pendant une période plus prolongée par l'absence de formation du caillot solide au cours du processus de la coagulation. [33,34]

## 2. Épidémiologie :

L'hémophilie est une maladie génétique rare touchent un nouveau-né de sexe masculin [35] avec une fréquence prédominante pour l'hémophilie A (pourcentage de 80 à 85%) contre (15 à 20%) seulement pour l'hémophilie B [36].

L'association mondiale de l'hémophilie, the World Fédération of Haemophilia (WFH), a estimé la prévalence mondiale de l'hémophilie A à 105 pour un million d'habitants masculins et l'hémophilie B à 28 pour un million. Cette maladie touche environ 400.000 enfants dans le monde. [34]

En Algérie, 2300 cas sont déjà recensés en 2017 a indiqué Mesbah Smail, le directeur général de la prévention et de la promotion de la santé au ministère de la santé. Selon les chiffres du ministère de la santé, la prévalence de l'hémophilie est passée de 3.25/100000 habitants en 2000 à 3.76/100000 habitants en 2006 puis à 4.1/100000 habitants en 2009. [37]

## 3. Historique :

### 3.1. L'hémophilie dans le TALMUD Babylonien :

L'hémophilie est une maladie ancienne. La première référence a décrit un trouble de la coagulation, il s'agissait très probablement de l'hémophilie, dans le Talmud de Babylone recueil d'écrits hébraïques du IIe siècle avant Jésus-Christ [38,39]. Elle stipule qu'un jeune

garçon est exempté de circoncision, car ses deux frères aînés décèdent d'hémorragie sévère après cette même intervention [40].

### 3.2. Aboulcassis :

Aboulcassis est le nom occidental d'un grand médecin musulman Abul Qasim Khalaf ibn Al- Abbas Al-Zahrawi connu **Abu Qasim Al-Zahrawi** qui vivait en Andalousie (L'Espagne) au moyen-âge. Il a écrit une encyclopédie médicale de 30 volumes appelée **Al-Tasrif** (Les méthodes de la médecine) qui a été utilisée pour enseigner les étudiants en médecine dans le monde entier pendant des siècles. Dans cette encyclopédie, Aboulcassis décrivait un trouble de la coagulation, transmis par des mères apparemment en bonne santé à leur fils. L'hémophilie est donc héréditaire. [38]

Après les écrits d'Aboulcassis, les références de l'hémophilie étaient rares jusqu'en 1803. Le Dr John C. Otto, un médecin respecté dans la région de Philadelphie (États-Unis), est né au New Jersey (États-Unis) d'un père et d'un grand-père qui étaient médecins.

Otto est célèbre pour avoir retracé la maladie de l'hémophilie à travers trois générations d'une famille à une seule femme nommée Smith. Otto a publié ses recherches en anglais sous le titre, « An Account of an Hemorrhagic Disposition Existing in Certain Families » ou « un compte d'une disposition hémorragique existant dans certaines familles ». Ce fut non seulement la première étude de famille à être publiée en Amérique, mais aussi l'une des premières descriptions cliniques précises de l'hémophilie. Il a aussi décrit les trois caractéristiques majeures de l'hémophilie : une maladie **héréditaire** qui provoque des **saignements** chez **les hommes**. [38]

### 3.3. Le terme hémophilie :

Il est important de comprendre que bien que l'hémophilie soit connue depuis longtemps, ce n'est qu'au début des années 1820 qu'elle a été baptisée « hémophilie » par un scientifique allemand nommé Johann Lukas Schönlein. Ce nom a été publié officiellement par un des étudiants de Schönlein, Frederick Hopff, en 1828 [38].

### 3.4. L'hémophilie se traite :

En 1840, la publication dans *The Lancet* (une revue scientifique médicale britannique) du premier succès d'un traitement médical de l'hémophilie : l'état d'un garçon de 11 ans se stabilise grâce à une transfusion sanguine, après 6 jours [40]

### 3.5. Une maladie royale :

L'hémophilie est souvent appelée « **la maladie royale** ». Depuis 1853, l'hémophilie est retrouvée dans les familles royales de Grande-Bretagne, d'Allemagne, L'Espagne et de Russie, La reine Victoria d'Angleterre (1819-1901) a transmis la mutation à son fils Léopold et à plusieurs de ses filles, qui se sont mariées dans des familles royales à travers le continent. Comme aucun de ses parents n'avait d'antécédents familiaux d'hémophilie, ni son mari, le prince Albert, il est probable que la reine Victoria ait connu une mutation spontanée [38].

Par l'intermédiaire de ses deux filles, Alice et Beatrice, la maladie est disséminée aux autres dynasties européennes [40].

### 3.6. La connexion de KÖNIG :

En 1892, Franz König (1832 -1910, chirurgien allemand) a démontré que les arthropathies sont secondaires à une hémorragie intra articulaire [41].

### 3.7. La globuline anti hémophilique :

En 1937, F.H.L. Patek et A.J. Taylor (Boston) constatent que les anomalies de la coagulation dont souffrent les patients hémophiles peuvent être corrigées par l'addition d'une substance extraite du plasma qu'ils nomment "globuline anti hémophilique". Aujourd'hui cette substance est appelée Facteur VIII et son déficit caractérise l'hémophilie A. [40]

### 3.8. La maladie de Christmas :

En 1952, Description par R. Biggs (Oxford) d'une variante pathologique de l'hémophilie classique, qu'il appelle "maladie de Christmas", du patronyme du premier enfant chez lequel le trouble a été identifié. Cette maladie est aujourd'hui appelée hémophilie B. [40]

## 4. Génétique et Physiopathologies :

### 4.1. Facteurs VIII :

#### 4.1.1. Biosynthèse et Structure du FVIII :

Le gène codant pour le Facteur VIII (FVIII) est situé à l'extrémité du bras long du chromosome X. Il est composé de 186 000 paires de bases, dont 26 exons 25 introns. (Figure 10)

Ce gène code pour un polypeptide de 2351 acides aminés qui perdrait son peptide signal de 19 acides aminés au cours du passage dans le réticulum endoplasmique, où s'effectuerait par ailleurs la glycosylation. Une fraction du FVIII fixé à des protéines du réticulum endoplasmique est dégradée ; l'autre partie transite vers l'appareil de Golgi où s'effectuent les modifications post-traductionnelles et la coupure de la protéine de 330 kDa en une chaîne légère de 80 kDa et une chaîne lourde de 210 kDa. [46]

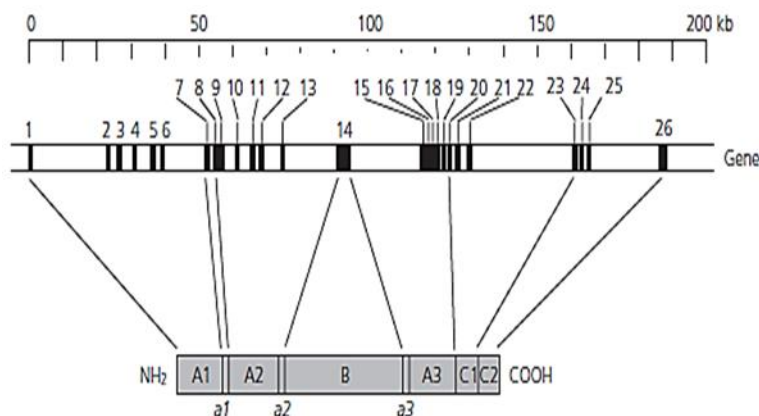


Figure 08 : structure de gène codant pour F VIII

Le FVIII circule dans le plasma en faible concentration (0,1-0,2  $\mu\text{g.ml}^{-1}$ ), sous forme d'hétérodimères avec une chaîne lourde (domaines A1, A2, B), et légère (domaines A3, C1 et C2). Le domaine B central est extrêmement glycosylé, sensible à la protéolyse, non indispensable à la fonction coagulante mais possède un rôle dans la sécrétion de la protéine. Le domaine C présente une homologie avec des lectines capables de se lier aux phospholipides chargés négativement.

Il est associé par une liaison non covalente au FvW qui le protège d'une protéolyse rapide. Les sujets appartenant au groupe sanguin O possèdent des taux de FVIII inférieurs à ceux des autres groupes. [42,43]

#### 4.1.2. Activation et inactivation du facteur VIII :

Plusieurs protéines interviennent dans la régulation de l'action du facteur VIII. Celui-ci est, d'une part, activé par la thrombine, le facteur Xa et le facteur IXa, et, d'autre part, inactivé par la protéine C activée. L'augmentation brutale de l'activité pro-coagulante observée après action de la thrombine est liée à la protéolyse de la chaîne légère et lourde du FVIII pour former un complexe actif.

Plusieurs études ont déterminé, les sites de clivage du facteur VIII par la thrombine par mutagenèse dirigée (figure 11) :

- La mutation des arginines en position **740** et **1648** par des isoleucines empêche la protéolyse.
- Lorsque les sites **372** et **1689** du facteur VIII sont mutés, le variant n'est plus protéolysé par la thrombine au niveau des sites modifiés et il n'est pas activable.
- La mutation ponctuelle de l'arginine **336** en lysine ou isoleucine provoque une inhibition de l'inactivation par la protéine C activée.
- La coupure de la région B n'est pas une étape préalable à l'activation du facteur VIII.

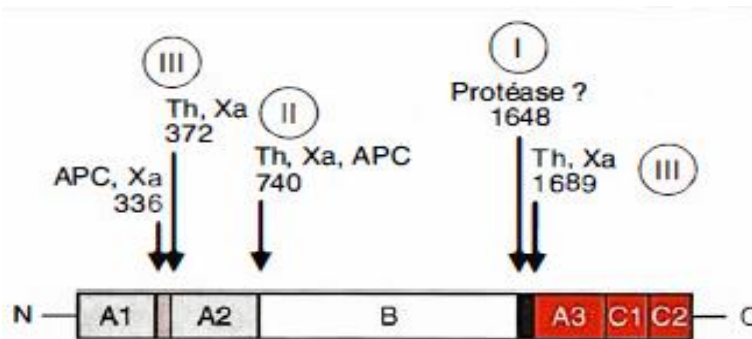


Figure 09 : les mutations et leur disposition au niveau de gène codant pour le Facteur VIII

La thrombine et le FXa coupent les chaînes lourdes du FVIII après l'arginine 740 pour engendrer un polypeptide de 90 kDa. Ce polypeptide est ensuite protéolysé après le résidu 372 en deux fragments de 50 kDa (domaine A1) et 45 kDa (domaine A2). La chaîne légère du FVIII est ensuite clivée en position 1689 par la thrombine et le facteur Xa pour engendrer une protéine de 70 kDa. Enfin, la protéine C activée se lie à la chaîne légère du FVIII pour couper uniquement la chaîne lourde au niveau des résidus 740 et 336. [42,46]

## 4.2. Le Facteur IX :

### 4.2.1. Biosynthèse et Structure du FIX :

Le gène du FIX, cloné en 1982, se situe sur le bras long du chromosome X. Sa longueur est de 33 kb et comporte 8 exons et 7 introns. Le FIX est une sérine protéase vitamine-K dépendante dont l'activité biologique est conditionnée par la présence de résidus gamma carboxyglutamiques (Gla). Ces résidus sont indispensables à la liaison de ces protéines aux Phospholipides par l'intermédiaire d'ions calcium. (Figure 12) [45]

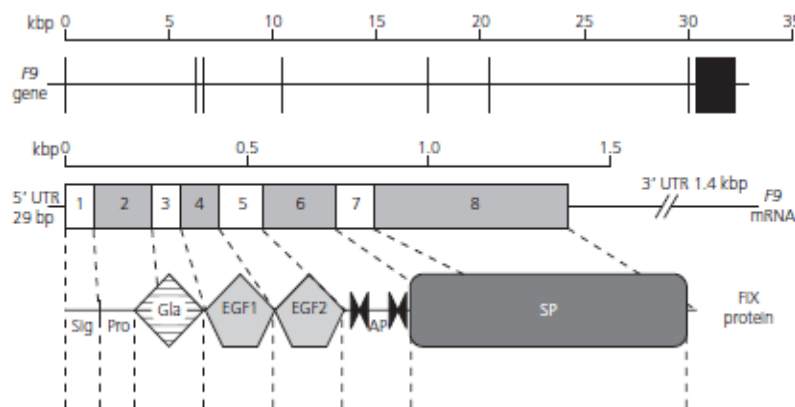


Figure 10 : structure de gène codant pour F IX

Le FIX est une protéine monocaténaire comportant 451 acides aminés. La partie N-terminale comporte 12 résidus **GLA**, puis s'enchaînent deux domaines **EGF** (epidermal growth factor). Les domaines EGF interagissent avec le facteur tissulaire, et permettant de maintenir le site de clivage du peptide d'activation du facteur X à une distance correcte au-dessus de la surface membranaire phospholipidique, d'environ 50 aa analogues au facteur de croissance épidermique (retrouvés également dans la structure des FVII et X) et enfin, la partie C-terminale, qui contient le site sérine-protéase (SP). [42-45]

### 4.2.2. Activation et inactivation du facteur IX :

Le FIX est activé par le FXIa ou le (FVIIa-FT) qui hydrolysent la chaîne en position Arg 145-Ala et Arg 180-Val libérant un peptide d'activation de 35 aa. Le FIXa est ainsi formé de deux chaînes réunies par des ponts disulfures. Le FIXa forme un complexe équimoléculaire avec le FVIIa en présence de phospholipides et de calcium. Il active le FX aux mêmes sites que le complexe FVIIa-FT. [42-45]

### 4.3. Anomalies du gène :

#### 4.3.1. Anomalies du gène du FVIII :

- ❖ **Délétions et insertions** : 3 à 5 % des hémophilies A sévères sont liées à de grandes délétions du gène du FVIII, dont 92 ont été décrites à ce jour.
  - Anomalies ponctuelles. De nombreuses mutations ponctuelles ont été décrites correspondant à des mutations faux-sens dans 80 % des cas, générant le plus souvent des formes modérées ou mineures de l'hémophilie A
  - Des mutations non-sens représentant 14 % des mutations ponctuelles décrites et enfin, des anomalies d'épissage dans 6 % des cas.
- ❖ **Inversions** (essentiellement inversions de l'intron 22). Il s'agit d'un réarrangement intrachromosomique entre deux séquences homologues. Elles sont responsables de 45 % des cas d'hémophilie sévère. [42,45]

#### 4.3.2. Anomalies du gène du FIX :

- ❖ Anomalies majeures. Il s'agit de grandes délétions et d'insertions. Elles se rencontrent chez environ 2 % des hémophiles B. Elles sont responsables des formes sévères de la maladie.
- ❖ Anomalies ponctuelles. Il s'agit le plus souvent de délétion d'un seul nucléotide ne modifiant pas le cadre de lecture, de mutation non-sens et de mutation faux sens. Ces anomalies conduisent le plus souvent à la synthèse de molécules tronquées (formes mineures ou modérées. [42,45]

### 4.4. Variations des taux plasmatiques du facteur VIII :

#### 4.4.1. Variations physiologiques :

- ❖ A la naissance : valeurs comprises entre 50 et 200 %.
- ❖ Grossesse : valeurs normales pouvant aller jusqu'à 500 % (augmentation physiologique du FVIII pour parer à l'hémorragie de l'accouchement).
- ❖ Groupe sanguin O : valeurs plus basses pouvant aller jusqu'à environ 40 %.
- ❖ Exercice physique (augmentation jusqu'à 250 %). [24,45]

#### 4.4.2. Les déficits :

**4.4.2.1. Hémophilie A constitutionnel :** Déficit constitutionnel en facteur VIII

**4.4.2.2. Hémophilie A acquise :**

Il s'agit d'un déficit acquis en FVIII d'apparition brutale sans aucune notion d'antécédent hémorragique personnel ou familial. Ce mécanisme est dû à l'apparition d'autoanticorps anti-FVIII (type Ig G, A ou M). L'hémophilie A acquise survient le plus souvent chez le sujet âgé et en post-partum, de quelques jours à 6 mois environ après l'accouchement.

**4.4.2.3. Déficit combiné en FVIII et FV :**

Il ne s'agit pas d'une anomalie sur le gène du FVIII et sur le gène du FV mais d'une anomalie commune rare due à une mutation sur le gène LMAN-1 du chromosome 18 ou MCFD2 du chromosome 2. Cette anomalie entraîne une diminution du transport du FV et du FVIII. La diminution des taux de FV et VIII est modérée en général dans cette maladie (taux de 5 à 30 % le plus souvent). [24,45]

**4.4.2.4. Maladies de Willebrand (11, 2A, 28, 2M, 2N, 3) :**

Le déficit en facteur VIII dépend du taux de facteur Willebrand antigène (diminution proportionnelle, le facteur VIII étant protégé par le facteur Willebrand).

Le déficit en facteur VIII est plus sévère dans la maladie de Willebrand de **type 3** (déficit quantitatif total en facteur Willebrand avec traces de FVIII à environ 5-8 %) et dans la maladie de Willebrand de **type 2N** (diminution de l'affinité du facteur Willebrand pour le facteur VIII avec un taux de FVIII en moyenne de 12-15%). [24,45]

#### 4.4.3. Augmentation pathologique :

- ❖ Augmentation réactionnelle (inflammation, pathologies hépatiques).
- ❖ Augmentation primaire chronique : une augmentation du facteur VIII permanente et indépendante d'un contexte inflammatoire, est associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse. Elle est retrouvée chez environ 6 à 8 % des sujets dans la population générale. Cette augmentation semble héréditaire. L'anomalie moléculaire n'est pas identifiée à ce jour. [24,45]

#### 4.5. Variations des taux plasmatiques du facteur IX :

##### 4.5.1. Variations physiologiques :

- ❖ Nouveau-né : valeurs de référence comprises entre 20 et 80%.
- ❖ Grossesse : activité inchangée ou diminuée de 10 à 30%.

##### 4.5.2. Variations pathologiques :

###### 4.5.2.1. Déficit constitutionnel : L'hémophilie B

###### 4.5.2.2. Déficiences acquises en facteur IX :

- ❖ Carence d'apport en vitamine K, ou bien traitement en vitamines K
- ❖ Malabsorption (trouble de l'absorption de la vitamine K, certains traitements antibiotiques répétés ou prolongés)
- ❖ Insuffisance hépatocellulaire,
- ❖ Présence d'auto-anticorps anti-facteur IX circulants.

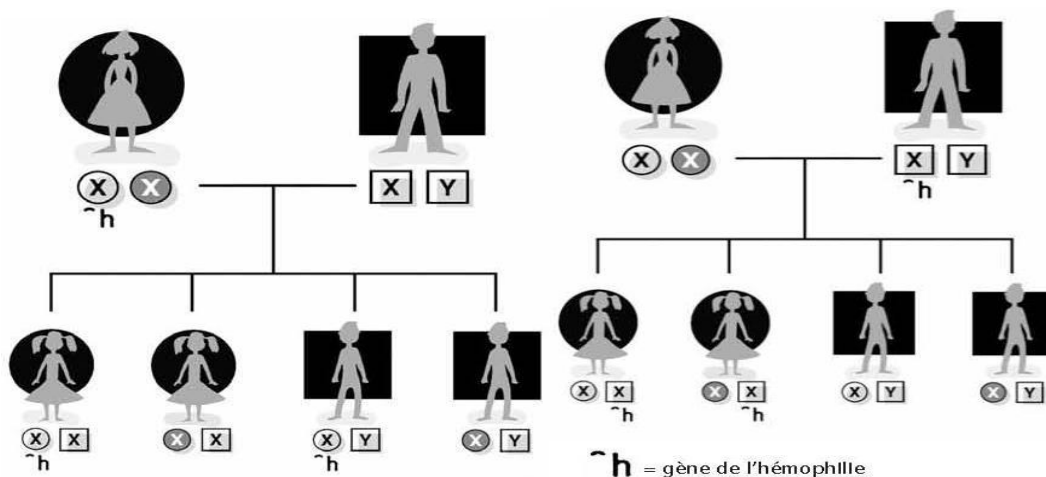
###### 4.5.2.3. Augmentation du facteur IX : constatée on cas d'un accident ischémique transitoire (m: 156 %) ou un événement thromboembolique veineux (m: 165%). [24,45]

#### 5. Transmission et hérédité :

L'hémophilie est une maladie héréditaire liée à l'X, consécutive à une mutation sur le gène du facteur VIII (ou du facteur IX) porté par le bras long du chromosome X. La transmission se fait selon un mode « récessif lié à l'X » c'est la raison pour laquelle cette maladie touche quasi exclusivement les hommes. Les femmes dites conductrices portent un gène défectueux sur l'un de leurs deux chromosomes X qu'elles peuvent transmettre à leurs fils. (Figure 13) [13,57]

**Deux tiers** des hémophilies sont transmises de façon **héréditaire** dans la descendance masculine par leur mère. **Un tiers** des formes sont des cas **sporadiques** dus à des mutations de novo où la mutation survient alors qu'aucun des parents ne la possède dans son patrimoine génétique : ces mutations surviennent habituellement dans un gamète d'un des deux parents, et plus rarement au niveau de l'œuf fécondé (mutation post-zygotique). La mutation responsable de la maladie étant la même dans une famille, la sévérité et l'expression clinique de la pathologie restent identiques au sein d'une famille donnée. [13,39,57]

Bien que la majorité des cas d'hémophilies concerne des individus de sexe masculin, certaines femmes conductrices peuvent avoir des taux bas de facteur VIII ou de facteur IX. En effet, au cours des premiers stades de la vie embryonnaire, l'inactivation aléatoire sous forme d'un corpuscule de Barr de l'un des deux chromosomes X dans chacune des cellules (également appelé phénomène de **Lyonisation**) aboutit en moyenne à l'inactivation du chromosome X portant le gène **normal** dans la moitié des cellules et l'inactivation du chromosome X portant le gène **anormal** dans l'autre moitié. De ce fait, les conductrices ont en moyenne des taux de facteur VIII ou facteur IX aux alentours de 50%. [13,57]



Toutefois, ce phénomène de Lyonisation peut être défavorable et conduire à l'inactivation du chromosome X normal dans la majorité des cellules, ce qui induit un défaut de synthèse du facteurs VIII ou du facteur IX, certaines porteuses qui présentent un taux correspondant à moins de 30 % de la normale des taux de facteurs VIII ou IX sont considérées atteintes d'une hémophilie légère. [39]

En effet, l'hémophilie peut aussi être sévère chez une femme, bien que cela soit rare. On distingue alors deux situations possibles :

- ❖ La femme a reçu de ses deux parents un chromosome X porteur de l'anomalie, dans ce cas il n'y a aucun X capable de compenser ;
- ❖ Le X sain de la femme est inactif (Lyonisation), le X porteur est alors le seul à s'exprimer.

Donc toutes les porteuses doivent surveiller attentivement les signes du moindre saignement anormal. [47]

## 6. Formes et sévérité :

La gravité de l'hémophilie A et B peut être classée en légère, modérée ou sévère (tableau 02).

Elle est basée sur la quantité d'activité du facteur de coagulation dans le sang, par rapport à un échantillon de sang normal testé en même temps. [35]

Tableau 02 : la sévérité de l'hémophilie

Classification	Taux de facteur VIII dans le sang	Pourcentage des patients
Sévère	Moins de 1% de la normale	50%
Modérée	1 à 5% de la normale	10 à 20%
Légère	5 à 40% de la normale	30 à 40%

Cette classification a été redéfinie en 2001 par le sous-comité du FVIII et FIX de la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase (ISTH). Un patient qui a de 0% à 1% de l'activité normale du facteur présente une hémophilie sévère. Environ 50% des patients atteints d'hémophilie A sont catégorisés comme sévères. Les patients qui ont de 1% à 5% de l'activité normale du facteur ont une hémophilie modérée. Les patients ayant entre 5% et 40% de l'activité normale du facteur ont une hémophilie légère. [35]

Quel que soit le type (A ou B) et la sévérité de l'hémophilie, celle-ci reste identique tout au long de la vie du patient hémophile. [48]

## 7. Les signes cliniques :

Les hémophiles ne saignent pas plus vite que les gens normaux mais plus longtemps car ils ne peuvent tout simplement pas arrêter de saigner. Les hémophilies A et B sont cliniquement identiques [49] ; et la symptomatologie clinique dépend beaucoup du taux de facteur et donc de la sévérité de l'hémophilie :

### 7.1. Hémorragies non-extériorisées :

#### 7.1.1. Hémarthroses :

C'est un épanchement de sang dans une articulation qui se caractérise par une perte rapide de l'amplitude du mouvement par rapport à un niveau de référence (figure21). Il est associé à une combinaison des éléments suivants : douleur ou sensation inhabituelle au niveau de l'arti-

culation, gonflement palpable et chaleur de la peau sur l'articulation. C'est une des raisons pour lesquelles a été développé l'auto traitement. [73]



Figure 12 : hémarthrose

### 7.1.2. Hématomes :

Un saignement musculaire se définit comme un épisode hémorragique d'un muscle et est déterminé par examen médical ou par imagerie. De plus, il est généralement associé à une douleur ou un gonflement et à une perte fonctionnelle. (Figure 22) [73].



Figure 13 : hématome superficiel

Les symptômes des saignements musculaires se manifestent comme suit : douleur musculaire maintien du membre en position de confort ; douleur aiguë lors de l'étirement ; douleur si le muscle est fait pour se contracter activement ; tension et sensibilité au toucher et gonflement possible.

## 7.2. Hémorragies extériorisées :

**7.2.1. Hémorragies digestives :** Hématémèse, melaena, rectorragies.

**7.2.2. Hématuries spontanées :** Fréquentes et parfois associées à une infection urinaire.

**7.2.3. Plaies cutanées et muqueuses :** Plaies buccales, gingivorragies, épistaxis.

## 8. Démarche diagnostique :

### 8.1. Tests d'orientation :

**8.1.1. Anamnèse :** ATCD personnels ou familiaux d'épisodes hémorragiques

### 8.1.2. Examen clinique :

- ❖ Préciser le problème hémorragique : examiner un membre traumatisé ou douloureux avec précaution.
- ❖ Pansement compressif sur les points de ponction ou plaie.

### 8.1.3. Diagnostic biologique :

#### 8.1.3.1. L'étape pré-analytique :

- ❖ Les patients ne doivent pas nécessairement être à jeun,
- ❖ Les patients doivent éviter de prendre des médicaments susceptibles d'influer sur les résultats des tests tels que l'aspirine, (peut prolonger le temps de saignement)
- ❖ Si un patient est stressé par le prélèvement, le taux du facteur VIII **augmente**. [50]

#### 8.1.3.2. Le prélèvement :

Le patient doit être prélevé à proximité du laboratoire pour assurer un transport rapide.

- ❖ Le prélèvement est réalisé par ponction veineuse franche. Il est conseillé d'éviter la stase veineuse (un garrot prolongé ou trop serré) et l'aspiration à la seringue.
- ❖ L'anticoagulant utilisé est le citrate tri-sodique en respectant la proportion d'un volume d'anticoagulant pour neuf volumes de sang.
- ❖ On le centrifuge à 4000 tours/minutes pendant 15 minutes environ pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes.
- ❖ Les échantillons doivent être testés **dans les quatre heures** suivant le prélèvement.
- ❖ Les résultats des tests peuvent changer selon les conditions de stockage des échantillons. Des températures plus élevées (> 25 °C) provoquent une perte de l'activité du facteur VIII à mesure que le temps s'écoule, alors que le stockage des échantillons dans le froid (de 2 à 8 °C) provoque une activation par le froid. L'échantillon doit donc être conservé

à des températures variant de 20 °C à 25 °C si possible, mais pendant moins de quatre heures.

- ❖ Si l'échantillon ne peut pas être traité dans les quatre heures suivant le prélèvement, le plasma pauvre en plaquettes (PPP) peut être congelé à -30 °C et stocké pendant quelques semaines, ou jusqu'à six mois s'il est stocké à -70 °C
- ❖ Le test devra être effectué dans un délai n'excédant pas 4 heures au plus après le prélèvement

### 8.1.3.3. Tests de routine :

Il est porté sur l'intégrité de l'hémostase primaire qui est composé de temps de saignement (TS) et le taux de plaquettes normaux et aussi de la combinaison **TCK allongé** avec un temps de quick normal a affirmé par le dosage des facteurs VIII et IX. [51]

#### 8.1.3.3.1. Le temps de quick ou taux de prothrombine :

- ❖ **Principe** : Le temps de Quick mesure le temps de recalcification d'un plasma citrate en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire (facteur 3 tissulaire).

Il renseigne sur l'activité des facteurs II, V, VII et X de la coagulation (voie exogène)

- ❖ **Mode opératoire**

Il s'agit d'une technique en un seul temps, on introduit dans un tube à hémolyse à 37°C:

- Plasma (témoin, malade ou contrôle) 1000 à maintenir 2 minutes à 37°C
- Thromboplastine calcique préalablement incubée 15 minutes à 37°C/ 2000
- Déclencher immédiatement le chronomètre.
- Agiter, en remuant le tube à l'aide d'un crochet et noter le temps de coagulation pour les malades et le témoin.
- Etablissement de la courbe d'étalonnage A partir du plasma humain standard citrate titré, ou d'un pool de plasmas normaux citrates en nombre de dix (10) environ/ on prépare extemporanément une série de dilutions en solution isotonique de chlorure de sodium (Na Cl) à pH 7,2.
- A partir de chaque dilution déterminer le temps de Quick, puis tracer la droite de Thivolle. Pour cela, on porte sur un papier millimétré le temps (en seconde) en fonction

de la dilution des plasmas exprimé en pourcentage, la courbe doit passer au moins par 3 points.

❖ **Valeurs normales :**

Le temps de Quick s'exprime par comparaison à un témoin. Il varie entre 11 et 13 secondes. Habituellement, on exprime le temps de Quick en pourcentage par rapport à un plasma normal, on l'appelle alors taux de prothrombine ou (TP) Il varie entre **70 et 100%**. [52]

**8.1.3.3.2. Le temps de céphaline activée (TCA ou TCK) :**

- ❖ **Principe :** Le temps de céphaline activée mesure le temps de recalcification d'un plasma citrate Pauvre en plaquettes en présence de céphaline (Exploration de la voie endogène).
- ❖ **Mode opératoire :** Le TCA ou TCK du malade doit être comparé à celui d'un plasma témoin. Le plasma témoin est constitué d'une dizaine de plasmas testés seuls ou en pools.

il s'agit d'une technique réalisée en deux temps. Introduire dans un tube à hémolyse placé dans un bain marie à 37°C

- Plasma (témoin, malade ou contrôle) 100 ul
- Céphaline plus kaolin 100 ul
- Mélanger/ incubé exactement pendant 3 minutes. En déclenchant le chronomètre, ajouter 100 ul de la solution de CaCl<sub>2</sub> 0,025 M.
- Mélanger, puis noter le temps de coagulation
- ❖ **Valeurs normales :** TCK ou TCA : **30 à 40 secondes**. Le temps normal s'exprime par comparaison à un témoin. On considère qu'un TCA est allongé chez un malade lorsqu'il dépasse de 8 à 10 secondes celui d'un témoin normal. [52]

**8.2. Tests de confirmation :**

**8.2.1. Dosage du facteur VIII et facteur IX :**

C'est un dosage chronométrique ; on mesure le temps de coagulation d'un mélange à volume égaux du plasma du malade dilué au 1/10 et du réactif déficient en facteur VIII (ou déficitaire en facteur IX) en présence de Céphaline et d'activateur.

**NB** : la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique peut Interférer avec le dosage. Il convient alors de doser le facteur VIII (ou facteur IX) avec des dilutions supérieures du plasma à tester. En cas d'ACC de type lupique le dosage se normalise avec les dilutions (diminution de l'effet de l'ACC avec la dilution).

Dans de très rares cas, un anticoagulant lupique très puissant peut inhiber l'activité coagulante du facteur VIII (ou fac IX) présent dans le plasma réactif et fausser les résultats.

**NB** :il existe d'autres méthodes :

-Dosage immunologique (ELISA en général) (FVIII : Ag). (FIX : Ag)

-Étude du gène en biologie moléculaire : recherche de l'anomalie moléculaire responsable.

- Etalonnage : Pour la dilution (1/10-1/20-1/40-1/80) on utilise un plasma standard citrate (Unicalibrator) ou un pool de plasmas citrates de donneurs sains, considéré à 100% en facteur VIII. (Ou FIX) ...Faire des dilutions à l'eau physiologique.
- Résultats et interprétations :

Le taux plasmatique du facteur VIII est généralement compris chez l'adulte entre **60 et 150%**. [24,51]

### 8.2.2. Analyses ADN :

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

De plus, le génotypage peut donner des informations pour la prise en charge d'un patient hémophile (il existe une corrélation entre l'anomalie génétique et le risque de développer un inhibiteur). [53,54]

### 8.3. Diagnostic prénatal :

Certains couples choisissent de ne pas demander le diagnostic prénatal et veulent simplement que l'enfant subisse le test à la naissance, si c'est un garçon. D'autres s'intéressent au diagnostic prénatal.

### 8.3.1. Échographie :

Le sexe peut être déterminé à l'échographie à la **16ème semaine** de la gestation.

### 8.3.2. Biopsie des villosités choriales (BVC):

La BVC peut être effectuée après **11 semaines de gestation**, l'échantillon peut être prélevé soit par voie vaginale, soit par voie abdominale.

### 8.3.3. Amniocentèse :

Ce liquide renferme des cellules qui ont été éliminées par le fœtus. Dans certains cas, les cellules doivent être mises en croissance avant qu'on puisse en extraire l'ADN. L'amniocentèse est effectuée **après 15,5 semaines**. Une échographie est effectuée pour localiser le placenta et sélectionner une poche de liquide amniotique (figure 14).

La différence entre l'amniocentèse et la BVC est que cette dernière (BVC) est effectuée beaucoup plus tôt au cours de la grossesse et que les résultats s'obtiennent ainsi plus rapidement.[39]



Figure 14 : amniocentèse

### 8.3.4. Prélèvement de sang fœtal :

Le prélèvement de sang fœtal peut être réalisé à partir de **18 semaines de grossesse**. Un échantillon est prélevé sous échographie à partir d'une veine ombilicale au moyen d'une aiguille insérée dans l'abdomen. Le sang est prélevé et le taux de facteur peut être mesuré immédiatement. Il est important de veiller à ce que l'échantillon prélevé provienne réellement du fœtus et non de la mère.

Cette intervention est délicate et comporte un risque de 5 %. [39]

#### 8.4. Diagnostics différentiels :

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

- Dans le cas de l'hémophilie, le temps de saignement n'est pas allongé et le taux de facteur Von Willebrand est normal.
- Cependant, un variant de maladie de Willebrand (variant « Normandie », ou II-N) peut prêter à confusion avec une hémophilie A modérée ou mineure. Il s'agit d'une anomalie moléculaire du facteur Willebrand, dont l'affinité pour le facteur VIII est très diminuée. Dans ces conditions, le facteur VIII n'est pas transporté par le facteur Von Willebrand dans le sang et sa demi-vie plasmatique est raccourcie. Son taux s'abaisse.

Enfin, les hémophilies diagnostiquées chez l'adulte ne doivent pas être confondues avec des auto anticorps anti-facteur VIII neutralisants « anticoagulants circulants », qui peuvent survenir dans le cadre de désordres auto-immuns. Le diagnostic différentiel est établi en recherchant la présence de ces anticorps inhibiteurs par des examens spécifiques. [55,56]

#### La recherche et titrage d'un anticorps anti-FVIII :

La recherche est effectuée par le test dit « du mélange malade + témoin » (M+T), cette recherche doit être systématiquement effectuée devant un TCA allongé isolément. Ce test consiste en la pratique d'un TCA sur un mélange volume a volume du plasma du patient avec celui d'un sujet témoin ou d'un mélange de plasmas normaux. Classiquement, en cas de déficit en facteurs VIII, IX, XI ou XII, le TCA (M+T) est corrigé ; en cas d'ACC, le TCA (M+T) reste allongé. Cependant, les ACC type anti-FVIII (ou autoanticorps anti-FVIII) sont dépendants de la durée et de la température d'incubation de ce mélange. Ainsi, devant un TCA allongé avec un déficit en facteur VIII isolé et quel que soit le résultat du mélange (M+T), la présence d'un autoanticorps anti-FVIII doit être évoquée. Seule la recherche spécifique d'un autoanticorps anti-FVIII par dosage du FVIII après une incubation du mélange (M+T) pendant 2 h à 37 °C permettra de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. En cas de dépistage positif, l'autoanticorps anti-FVIII doit être **titré par technique de Bethesda** ou **Méthode Nijmegen**.

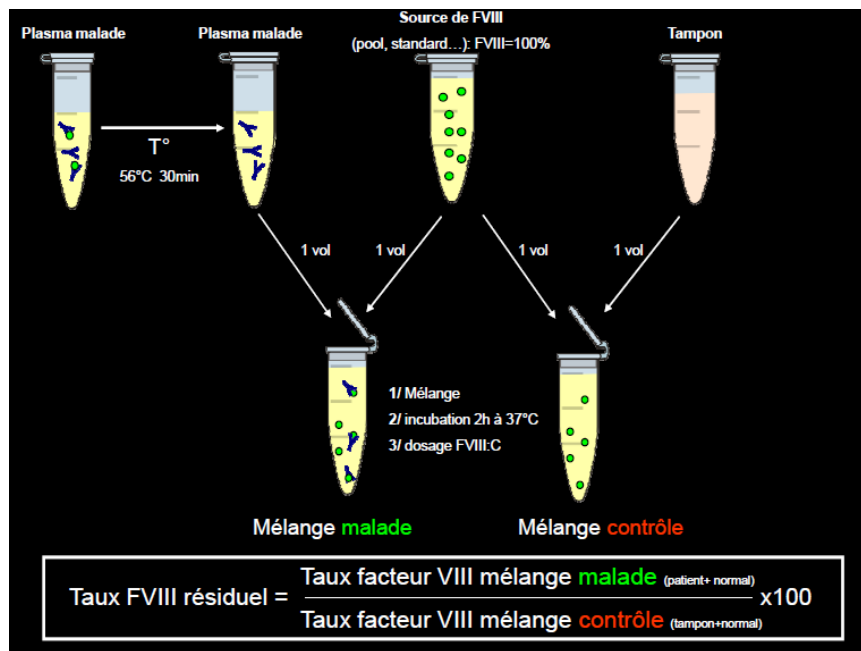


Figure 15 : méthode de dosage des ACC

Le FVIII résiduel « corrigé » permet de titrer le taux d'inhibiteur en unité Bethesda (**1 Unité Bethesda correspond à la quantité d'anticorps neutralisant 50% de facteur VIII dans un plasma en contenant 100%**) :

- < 5 unités Bethesda (UB) : anti-facteur à taux faible ;
- 5 - 10 unités Bethesda (UB) : anti-facteur à taux modéré ;
- > 10 unités Bethesda (UB) : anti-facteur à taux fort.

Souvent un ACC de type antiprothrombinase peut être associé à un autoanticorps anti-FVIII. Cela peut compliquer le titrage de l'inhibiteur et le laboratoire peut alors envisager d'autres modes de dosage du FVIII, tels que les tests chromogéniques. La recherche par ELISA des autoanticorps anti-VIII peut être envisagée mais sa spécificité est moindre et le test est très peu disponible en dehors des laboratoires hautement spécialisés.

## 9. Les complications de l'hémophilie :

Il existe **quatre** complications fréquentes et graves de l'hémophilie : **les saignements**, **la maladie articulaire** (l'apparition de l'arthrite et de la synovite) la **formation d'inhibiteurs** et la douleur associée à l'hémophilie. [48]

Les patients hémophiles sont bien entendu exposés à des complications hémorragiques dont la survenue est en grande partie conditionnée par le degré de sévérité de l'hémophilie. [57]

### **9.1. Complications de l'appareil locomoteur :**

Les sites de saignement les plus fréquents sont les articulations et les muscles des extrémités. S'ils ne sont pas correctement traités, les saignements répétés provoquent une détérioration progressive des articulations et des muscles aboutissant à des graves complications.

#### **9.1.1. Synovite :**

Si de nombreux saignements articulaires surviennent pendant une courte période, la membrane synoviale s'épaissit et de nouveaux vaisseaux sanguins se forment dans l'articulation pour aider à son nettoyage. Il s'agit de ce qu'on appelle une synovite. Lorsqu'une articulation saigne de façon répétée, ou lorsqu'elle saigne plus que les autres, elle est appelée articulation cible. [38]

#### **9.1.2. Arthropathie hémophilique chronique :**

Les hémophiles sévères sont exposés au développement d'une arthropathie (dite hémophilique) à n'importe quel moment à partir de la seconde décennie de la vie (et parfois plus tôt) selon la gravité du saignement et de son traitement [50], c'est une conséquence inéluctable des épisodes hémorragiques (hémarthroses) répétés au niveau des articulations et des muscles.

Le processus est initié par les effets immédiats du fer (d'origine sanguin) sur le cartilage articulaire [58] responsable d'une destruction cartilagineuse et d'une synovite qui renforce ce processus. La membrane synoviale inflammatoire et hyper vascularisée resaigne alors plus facilement. En effet, une articulation qui a saigné de façon répétée a plus de risque de saigner à nouveau, même spontanément. Sans traitement approprié, les saignements répétitifs entraînent la destruction articulaire qui peut être irréversible responsable d'une impotence fonctionnelle.[59]



Figure 16 : Saignement intra articulaire



Figure 17 : Arthropathie hémophilique suite à des épisodes hémorragiques répétés

### 9.1.3. Pseudotumeurs :

La pseudotumeur est une affection propre à l'hémophilie susceptible de menacer la vie ou d'occasionner la perte d'un membre. Elle est due à un saignement des tissus mous qui n'a pas été correctement soigné, généralement dans les muscles adjacents aux os, lesquels peuvent alors être touchés accessoirement. Elle survient généralement au niveau des os longs ou du bassin. Si elle n'est pas traitée, la pseudotumeur peut devenir énorme et causer des pressions sur les structures neuro vasculaires adjacentes et des fractures pathologiques. [50]

### 9.1.4. Fractures :

Les fractures ne sont pas fréquentes chez les hémophiles. L'explication possible est que les patients réduisent leur déplacement ou marche ainsi que l'intensité de leurs activités. Toutefois, les patients souffrant d'arthropathie hémophilique présentent des risques de fractures autour des articulations surtout s'il y a une perte importante d'amplitude du mouvement et de l'ostéoporose. [60]

## 9.2. Les hémorragies intracrâniennes :

Le risque d'hémorragie intracrânienne (HIC) est 20 à 50 fois plus élevé chez le patient hémophile par rapport à la population normale [61]. Ces saignements intracrâniens sont très graves et l'une des principales causes de décès chez les hémophiles, certaines estimations atteignant jusqu'à 25% de tous les décès dus à l'hémophilie. (Figure 17) [38].

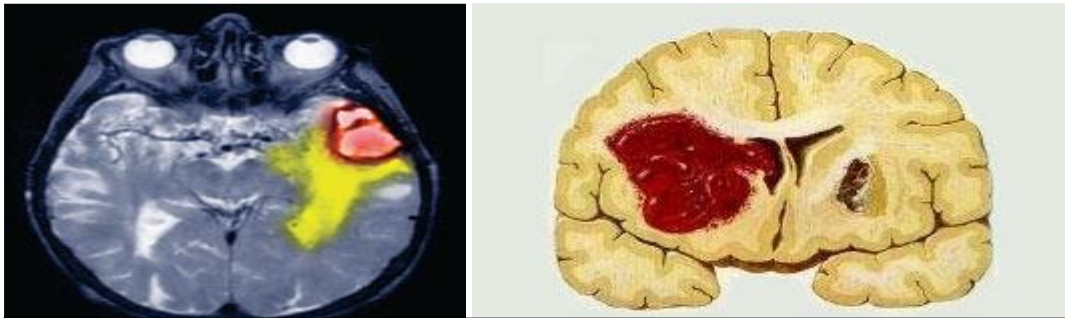


Figure 18 : Hémorragie intracrânienne

### 9.3. Les inhibiteurs anti-facteurs :

Ce sont des immunoglobulines G (IgG) dirigées contre les domaines des chaînes légères ou des chaînes lourdes du facteur VIII (ou facteur IX) pour les neutraliser. On observe plus fréquemment la présence d'inhibiteurs chez les personnes atteintes d'hémophilie sévère.

De tels anticorps se développent chez 15 à 30 % des hémophiles A sévères et chez 2 à 5% des hémophiles B sévères, et la moitié à partir de l'Age de 10 ans [38].

La survenue d'inhibiteurs est régie par des facteurs de risque propres au patient et d'autres liés à son environnement plus connus pour l'hémophilie A.

#### Les facteurs de risques sont :

- L'existence d'antécédents familiaux d'inhibiteurs ;
- Certaines anomalies génétiques (larges délétions, mutations non-sens)
- Un traitement intensif par concentrés de facteur ;

A l'inverse, une prophylaxie régulière diminuerait de 60% le risque de leur survenue.

#### On peut trouve des :

- **Allo-anticorps** anti-facteur VIII : de type IgG2 et IgG4 chez environ 30% des hémophiles A après la perfusion des facteurs exogènes.
- Anticorps **naturels** dirigés contre FVIII : qui se retrouvent dans le sérum d'individus sains en l'absence de toute stimulation. [57,62,63]

#### 9.4. Complications infectieuses post -transfusionnelles :

De nombreux cas de contamination virale par le VIH et par les hépatites B et C survenues avant 1987 dues à l'injection de concentrés de facteur d'origine plasmatique et aux transfusions de produits sanguins labiles. Depuis, les procédés de fabrication, de purification et de sécurisation (sélection des donneurs, traitement par solvant détergent ou par la chaleur et nanofiltration) ont augmenté la sécurité d'utilisation des concentrés de facteur d'origine plasmatique. [50,57]

A ce jour, aucun cas de transmission virale par concentrés de facteur VIII ou IX d'origine plasmatique n'a été rapporté depuis 1987.

### 10. Traitement des hémophiles :

#### 10.1. Historique du traitement de l'hémophilie :

Après l'utilisation dans les années 1960 des transfusions sanguines, l'introduction des Cryoprécipités (années 1970) a révolutionné le traitement (PAH). L'évolution du développement industriel a permis la mise au point de Cryoprécipités desséchés (lyophilisats) en flacons à reconstituer.

Dans les années 1980, les concentrés plasmatiques haute pureté ont été obtenus par purification des facteurs de la coagulation. Ces concentrés, caractérisés par une forte activité dans un faible volume ont permis d'améliorer la prise en charge chirurgicale et une prise en charge thérapeutique plus précoce avec le développement du traitement à domicile.

À partir des années 1980 de nombreuses précautions de sécurisation ont été prises au cours de la fabrication : sélection des donneurs, multiplication des tests de dépistage multiplication des étapes de purification par chromatographie, développement des procédés d'inactivation virale Ces mesures sont codifiées par une réglementation européenne opposable.

Le clonage du FIX en 1982 et du FVIII en 1984 a permis le développement des analogues recombinants (dits de première génération) des protéines de la coagulation commercialisés au début des années 1990.

Des analogues recombinants de deuxième génération et dépourvus d'albumine humaine (stabilisation par le sucrose) ont été commercialisés à la fin des années 1990.

Dans l'optique de diminuer, voire d'éliminer tout produit issu du plasma humain ou animal lors de la fabrication des analogues recombinants dits de 3ème génération, ont été mis au point et commercialisés dès 2003. [35]

## 10.2. Traitements disponibles :

Les mesures thérapeutiques reposent avant tout sur la prévention et le traitement des accidents hémorragiques en administrant un traitement à visée hémostatique. [57]

### 10.2.1. Traitement de l'hémophilie sans inhibiteurs :

#### 10.2.1.1. Traitements substitutifs de l'hémophilie :

Le traitement substitutif fait appel à deux types de concentrés de facteurs : les facteurs **d'origine plasmatique purifiés** à partir du plasma de donneurs sains, et les facteurs **d'origine recombinante** produits par génie génétique. [64] (Tableau 03)

##### 10.2.1.1.1. Produits plasmatiques :

Ce sont les plus anciens. Ils sont préparés à partir de donneurs volontaires, le prélèvement pouvant être fait sous deux formes : soit par dons de sang, puis centrifugation rapide et congélation du plasma ; soit par dons de plasma par plasmaphérèse. Cette dernière technique permet d'obtenir des quantités beaucoup plus importantes. [64]

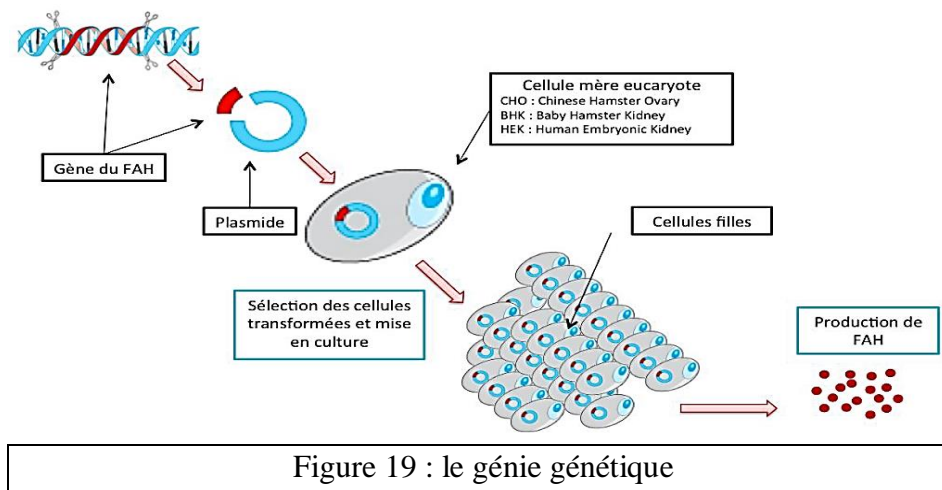
Après sa fabrication, le produit final subit un procédé d'inactivation virale (chauffage ou avec des solvant-détergent) afin de détruire les virus qui pourraient se trouver encore dans le produit sanguin. [50]

##### 10.2.1.1.2. Produits recombinants :

- ❖ Le gène du facteur VIII (ou FIX) humain est isolé par génie génétique (figure 18). {C'est une transfection du gène dans des **cellules non humaines** dans ce cas ce sont **les cellules CHO** (chinese hamster ovary) et **les cellules BHK** (baby hamster kidney), Ces lignes cellulaires ont été choisies pour leur capacité à effectuer les modifications post-traductionnelles.}
- ❖ Ces médicaments sont cependant dépendants des cultures cellulaires, qui ont besoin de facteurs de croissance issus du plasma humain ou animal, et d'albumine humaine

comme stabilisant. De plus, des traces de protéines de souris ou d'hamster sont retrouvées dans les produits finaux.

- ❖ Le facteur IX est une protéine beaucoup plus stable que le facteur VIII et ne requiert pas l'ajout d'albumine pour sa stabilisation.
- ❖ Des analogues recombinants de deuxième génération et dépourvus d'albumine humaine
- ❖ Des analogues recombinants, dits de 3ème génération (élimination de toute utilisation de produit issu de plasma humain ou animal). [13,35,38]



### 10.2.1.2. Traitements non substitutifs de l'hémophilie :

#### 10.2.1.2.1. Desmopressine (DDAVP) :

Vasopressine 1-deamino-8-D-arginine, aussi connue sous le nom de DDAVP est un analogue synthétique de la vasopressine. La Desmopressine a d'abord été mise sur le marché pour ses propriétés antidiurétiques dans le traitement du diabète insipide. [64]

Il a ensuite été montré que la Desmopressine augmentait les taux circulants de facteur VIII et de facteur Willebrand en mobilisant les stocks endothéliaux [65]. La DDAVP peut être le traitement privilégié pour les patients atteints d'hémophilie A légère et modérée lorsque le facteur VIII peut être augmenté à un taux thérapeutique adéquat. La Desmopressine n'a pas d'incidence sur les taux du facteur IX et n'est donc d'aucune utilité dans l'hémophilie B. [38,57]

Il convient de tester la réponse de chaque patient avant l'utilisation thérapeutique, en raison des différences importantes entre eux.

La DDAVP est particulièrement utile dans le traitement et la prévention des saignements des femmes conductrices de l'hémophilie. Il a été démontré qu'elle peut être utilisée sans risque lors de l'accouchement, mais contre indiquée pendant la grossesse.

L'utilisation répétée très rapprochée de DDAVP sur plusieurs jours peut décroître l'effet (tachyphylaxie). A cause de la rétention d'eau, la DDVAP doit être utilisée avec précaution chez les jeunes enfants et est déconseillée chez des enfants de moins de deux ans qui risquent de faire des crises épileptiques suite aux œdèmes cérébraux causés par la rétention d'eau. [50]

#### **10.2.1.2.2. Acide $\epsilon$ -Aminocaproïque :**

(EACA) est semblable à l'acide tranexamique, mais il est moins largement utilisé car il a une demi-vie plasmatique plus courte, est moins puissant et plus toxique. Les troubles gastro-intestinaux sont une complication fréquente ; il est souvent très utile de réduire la dose. [66]

#### **10.2.1.2.3. L'Acide tranexamique :**

L'Acide tranexamique est un anti fibrinolytique de synthèse, analogue de la lysine. Il n'a pas d'effet direct sur la coagulation plasmatique proprement dite mais protège le caillot constitué de l'action fibrinolytique de la plasmine. [35]

Il représente un traitement d'appoint utile pour les petits gestes chirurgicaux ou pour réduire la fréquence des saignements et particulièrement utile dans les interventions chirurgicales dentaires et peut être utilisé pour maîtriser le saignement bucco-dentaire associé à l'éruption ou à la perte de dents. [50]

Tableau 03 : traitement anti hémophilique sans inhibiteurs

Type d'hémophilie	Thérapeutique	Spécialités	Voies d'administration
Hémophilie A	Desmopressine	Minirin® Octim spray®	IV Spray intra nasal
En absence d'inhibiteur	F VIII	Dérives plasmatiques Factane® Octanate®	IV
		Facteurs recombinants Advate® / Refacto® / Nuwiq® / Kovaltry®  A demi vie prolonger Elocta®	
Hémophilie B En absence d'inhibiteur	F IX	Dérives plasmatiques Betafact® / Mononine® / Octafix®	IV
		Facteurs recombinants Benofix® / Rixubis®	

### 10.2.2. Traitement de l'hémophilie avec inhibiteurs :

La présence d'inhibiteurs anti-facteur VIII ou anti-facteur IX complique grandement la prise en charge des patients hémophiles puisque les inhibiteurs neutralisent les concentrés de facteur VIII ou IX administrés [35]. De ce fait, Le choix du traitement dépend du titre et du type de l'inhibiteur (**soit fort répondeur avec un titre supérieur ou égal à 5 Unités Bethesda (UB)/ml, soit faible répondeur avec un titre inférieur à 5 UB/ml**).

Si le titre d'inhibiteur est **bas (faible répondeur)**, il est possible d'administrer des doses élevées de concentrés de facteurs VIII ou IX pour saturer l'inhibiteur. Si le titre de l'inhibiteur est **élevé**

(**fort répondeur**), ils existent d'autres stratégies qui consistent à administrer des concentrés de facteur VIII porcin dont la séquence peptidique est différente: celui-ci est plus résistant à la neutralisation par les inhibiteurs développés chez l'Homme. Cette stratégie est cependant abandonnée du fait de la disponibilité d'autres traitements hémostatiques (Agents by-passants).[57,67]

Les agents « by-passants » sont des concentrés dits « activés » (complexe prothrombiniques activés **Feiba**<sup>®</sup>) ou activé recombinant (**Novo Seven**<sup>®</sup>).

**NB** : De nos jours, il serait recommandé de débiter une prophylaxie secondaire par l'un ou l'autre après un épisode hémorragique sévère. [68]

**Le Feiba**<sup>®</sup> : (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity), appelé aussi complexe prothrombiniques activé, il contient les facteurs vitamine K dépendants sous forme de zymogènes (FIIa, FVIIa, FIXa et des phospholipides) et en partie sous forme activée et obtenu à partir du Cryo surnageant. [69]

**Novo Seven**<sup>®</sup> : Le facteur VII activé recombinant (PA : Eptacog-alpha (activé)) est l'initiateur physiologique de la coagulation. Sa forme recombinante (rFVIIa), est obtenu par génie génétique ; à partir de cellules BHK et commercialisée par NovoNordisk sous le nom de **Novo Seven**<sup>®</sup>. (Figure 19)

Il induit à forte dose une activation de la coagulation, permettant la génération d'une grande quantité de thrombine, spécialement au site hémorragique, où le FT est accessible puis la formation du caillot par l'activation direct des facteurs X et IX à la surface des plaquettes activées, indépendamment du facteur tissulaire même en l'absence de facteurs anti hémophiliques A ou B, que son mode d'action court-circuite. Ce traitement est donc utilisé dans la prévention et le traitement des hémorragies chez les hémophiles A ou B lorsque les fractions spécifiques ne sont pas utilisables, c'est à dire en présence d'un inhibiteur, y compris en situation chirurgicale [70,82]



Figure 20 : Novo Seven®

➤ **Remarque :** Traitement de fond de l'inhibiteur : induction de tolérance immune (ITI)

La possibilité d'éradiquer un inhibiteur anti-facteur VIII par de fortes doses de facteur VIII Injecté de façon régulière a été montrée il y a plus de 30 ans. Les doses massives de facteur anti hémophilique induisent une tolérance immune par excès d'antigène. Compte tenu des doses injectées, ce traitement est coûteux et contraignant. L'indication relève de centres spécialisés et ne doit être mise en place qu'après étude des caractéristiques de l'inhibiteur et de son évolution chez le patient.

**NB :** L'espérance de vie d'un hémophile A sévère en l'absence de traitement est de seulement 16 ans. Les traitements disponibles dans les pays riches permettent d'atteindre une espérance de vie de 63 ans dans le cas des formes sévères (patients non contaminés par le VIH) et de 75 ans pour les formes mineures à modérées.



Figure 21 : certain traitement anti hémophilique

### 10.3. Nouvelle approche thérapeutique de l'hémophilie :

De nombreux traitements anti-hémophiliques sont actuellement en cours d'évaluation clinique. Plusieurs stratégies ont été adoptées par les laboratoires pharmaceutiques afin d'améliorer prise en charge thérapeutique du PAH et sa qualité de vie.

#### 10.3.1. Les FAH à demi-vie prolongée :

L'allongement de la demi-vie plasmatique a été envisagé soit par : la conjugaison avec des polymères hydrophiles (**glycopégylation**) ou la conjugaison à des molécules de haut poids moléculaire comme le polyéthylène glycol (**PEG**). La demi-vie des FIX s'est vu allongée de **3 à 5 fois** par fusion avec une protéine porteuse à demi vie longue (fragment FC d'immunoglobuline ou d'albumine).

La demi-vie de la protéine chimérique FIX-Fc a été accrue de 3 à 4 fois. En ce qui concerne le FVIII, Les demi-vies se sont vues allongées mais de façon moins spectaculaire que FIX

\*En ce qui concerne le FVIII, trois molécules ont été développées :

- **N8-GP**(Novonordisk), **rFVIII Fc** (BiogenIddecTM) et **rFVIII PEG** (Bayer TM)

Et pour le FIX :

- **N9-GP** (Novonordisk TM), **rFIX Fc** (BiogenIddec TM) et **RFIX-FP** (CSL bahring)  
[35,57]

#### 10.3.2. Anti TFPI (Concizumab®) :

Le **Concizumab®** par NovoNordisk, est un anticorps monoclonal anti-TFPI. L'objectif est de réduire l'activité inhibitrice du TFPI contre la voie du facteur tissulaire et ainsi améliorer la capacité de cette voie à soutenir l'hémostase. Ce faisant, le besoin de support de voie intrinsèque de la production de facteur X activé (FXa) est réduit. En conséquence, la quantité de FVIII et de FIX nécessaire pour une fonction normale est diminuée. [83]

### 10.3.3. Facteur Xa recombinant :

Le défaut fonctionnel de l'hémophilie entraîne un défaut de génération de FXa mais l'infusion de FXa normal est inefficace car neutralisée rapidement par les inhibiteurs plasmatiques et dangereuse à cause de l'activité non localisée.

Suit à la découverte des mutations qui touchent le facteur Xa qui ont été étudiées dans le service de pédiatrie de Philadelphia en 2008 ; des molécules de FXa modifiées ont été construites (FXa<sup>I16L</sup> et FXa<sup>V17A</sup>) une activité catalytique similaire au FXa normale une fois lié au FVa, avec une grande résistance à la lyse tout en échappant à l'inhibition par les protéases en raison de leurs caractéristiques essentiellement zymogènes.

Ces molécules ont été capables de restaurer la génération de thrombine dans le plasma hémophile avec ou sans inhibiteurs. Le FVa nécessaire pourrait être généré dans le plasma ou libéré par les plaquettes activées ; mais l'inactivation du cofacteur FVa par la protéine C fournit une terminaison physiologique à leur activité.

Le rFXa fonctionne mieux et plus rapidement que le novo Seven (facteur VIIa) qui nécessite l'injection des grandes doses [84]

### 10.3.4. Thérapie génique :

Cette technique consiste à introduire un ou plusieurs exemplaires d'un **transgène** (codant pour le facteur VIII ou le facteur IX) ; **in vivo** ou **ex vivo** dans le génome d'un hôte dirigé vers le **foie** après utilisation de **vecteurs** {Les vecteurs utilisés aujourd'hui sont des virus. Les principaux vecteurs viraux sont **AAV** (Adénovirus Associated Virus) et les **LV** (lentivirus).} pour permettre l'expression **in vivo** des protéines codées, c'est à dire une version fonctionnelle du gène.

- Livraison **in vivo** signifie que le vecteur de thérapie génique est livré directement dans le patient, soit par injection dans une veine (IV) ou dans un muscle (IM).
- La livraison **ex vivo** signifie qu'un échantillon de cellules est prélevé sur un patient et cultivé dans un laboratoire ; Le gène est ensuite inséré dans les cellules, les cellules ont le temps de multiplier et ensuite retourné au corps du patient. [35,38,57,71]

CHAPITRE III

# LA PRISE EN CHARGE DES HEMOPHILES



L'hémophilie est une maladie chronique et dangereuse pouvant mettre en péril le pronostic fonctionnel ou vital. C'est pour ça, la prise en charge a une grande importance afin d'améliorer l'espérance de vie de cette population.

### 1. Les mesures générales :

Pour améliorer la santé et la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie, il convient notamment d'accorder la priorité à :

- L'hémophilie nécessite une prise en charge multi disciplinaire (Hématologue, pédiatre, psychiatre, médecin rééducateur et dentiste) ;
- La prévention des hémorragies et des lésions articulaires ;
- La prise en charge rapide des hémorragies qui doivent être soignées le plus rapidement possible de préférence dans les deux heures.
- La prise en charge des complications, dont :
  - ✓ Les lésions articulaires et musculaires et les autres séquelles de l'hémorragie ;
  - ✓ Le développement de l'inhibiteur ;
  - ✓ La (ou les) infection(s) virale(s) transmise(s) par des produits sanguins ;
  - ✓ La prise en compte de la santé psychosociale. [50]
- Expliquer le diagnostic et le traitement aux parents.
- La mise en place d'un système de traçabilité adéquat qui permet au patient de déplacer sans perte d'information et sans interrompre son suivi :
  - ✓ Système d'immatriculation national ;
  - ✓ Système informatique avec une base de données nationale qui contient toutes les informations concernant l'hémophile et sa maladie ;
  - ✓ Carte de l'hémophile ;
  - ✓ Cahier de suivi personnel ;
  - ✓ Calendrier vaccinal.
- Expliquer au patient l'importance de l'hygiène bucco-dentaire afin d'éviter les complications ultérieures des dents et de gencive ;
- Une formation à l'auto-traitement doit avoir été dispensée au patient par l'équipe soignante. Toutes les injections devront être notées sur le carnet de l'hémophile et rapportées au médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie ;

- Assurer la vaccination des patients (vaccin anti-hépatite B ...). Elle doit être réalisée en sous cutanée, l'intramusculaire ne doit pas être pratiquée chez ces patients. L'administration d'anti inflammatoires non stéroïdiens et d'aspirine est proscrite. Il faudra prendre les précautions nécessaires à la réalisation de gestes invasive ;
- La pose de plâtre circulaire est formellement interdite chez les hémophiles. Des ponctions autres que veineuses périphériques ne doivent pas être réalisées sans administration de facteur au préalable, ainsi que tous les autres examens complémentaires invasifs comme par exemple une ponction lombaire ;
- L'éducation physique joue un rôle essentiel dans la récupération d'une fonction normale suite à un épisode hémorragique mais jeux et sports violents sont à déconseiller.

## 2. Prise en charge des hémorragies particulier :

### 2-1 Hémorragies articulaires (hémarthrose) :

Les doses sont habituellement de 20 UI/kg à 30 UI/kg une ou Deux fois par jour pour le facteur VIII et de 30 UI/kg à 40 UI/kg une ou deux fois par jour pour le facteur IX. Il est rare d'avoir à dépasser des durées de traitement de deux jours.

Un nouveau saignement, soit lors du traitement soit dans les 72 heures après l'arrêt du traitement, se définit comme une aggravation de l'état. **Si le saignement ne s'arrête pas, il est peut-être nécessaire de pratiquer une seconde injection. Si c'est le cas, la seconde dose doit correspondre à la moitié de la dose de charges initiale et doit être administrée 12 heures (hémophilie A) ou 24 heures (hémophilie B) après la première injection.** [75]

Il faut aussi :

- ✓ Aviser le patient de ne pas porter de poids, d'exercer une compression et d'élever l'articulation touchée et Envisager l'immobilisation de l'articulation par attelle postérieure (jamais de plâtre circulaire) et mise en décharge obligatoire pour hémarthrose de hanche jusqu'à ce que la douleur disparaisse ;
- ✓ Évaluer le patient cliniquement. En règle générale, il n'est pas conseillé de pratiquer les radiographies et les échographies [50,74] ;

- ✓ Pas de ponction systématique sauf si hémarthrose très douloureuse et très volumineuse non rapidement améliorée par le traitement substitutif : dans ce cas la ponction doit être faite juste après injection de FVIII ou IX ou fractions activées ;
- ✓ Traitement antalgique.

### **2-2-Hémorragie musculaire (hématome) :**

Les doses sont habituellement les mêmes que dans l'hémarthrose, mais la durée de traitement est parfois plus prolongée car les hématomes sont souvent traités avec retard, lorsque le mollet, la cuisse ou la fesse contiennent déjà des quantités de sang importantes [74]. Il faut souvent effectuer plusieurs injections pendant deux à trois jours ou davantage en cas de saignements au niveau des sites critiques causant des syndromes de loges, et si une rééducation prolongée est requise. [76]

Reposer la partie blessée et élever le membre. Poser une attelle ou appareil orthopédique dans une position de confort et ajuster à une position de fonction si la douleur le permet.

- ✓ La physiothérapie doit débiter dès que la douleur s'atténue et doit être réalisée progressivement pour restaurer la longueur, la force et la fonction complète du muscle. [77]

### **2-3Hémorragie du système nerveux central/traumatisme crânien :**

Il s'agit d'une urgence médicale, on administre des doses de 60 UI/kg à 100 UI/kg toutes les 8 heures pour le facteur VIII et de 70 UI/kg à 110 UI/kg toutes les 12 heures pour le facteur IX jusqu'à atteindre 100% des facteurs. Si une hémorragie est confirmée, il faut maintenir le facteur à un taux supérieur à 80% pendant la première semaine puis supérieur à 50% pendant la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> semaine.

Un examen médical et l'hospitalisation sont requis immédiatement. Un scanner ou une IRM du cerveau doit être effectué(e). Un examen neurologique doit être effectué dans les plus brefs délais. [78]

### **2-4 Hémorragie buccale :**

Elles nécessitent le plus souvent le recours aux facteurs anti hémophiliques

Les traitements locaux doivent être envisagés pour traiter l'hémorragie, lesquels peuvent inclure

- pression directe sur la zone à l'aide d'une compresse de gaze humide maintenue pendant au moins 15 minutes ;
- sutures pour fermer la blessure ;
- application d'agents hémostatiques locaux ;
- antibiotiques, notamment en cas de saignement gingival dû à une mauvaise hygiène bucco-dentaire
- administration d'EACA ou d'acide tranexamique sous forme de bain de bouche. [50]

### 2-5 Épistaxis :

Pencher la tête du patient en avant pour éviter qu'il n'avale du sang et lui demander de se moucher délicatement pour évacuer les caillots. Il convient d'exercer une pression ferme au moyen d'une gaze imbibée d'eau glacée sur la partie antérieure plus molle du nez pendant 10 à 20 minutes.

La thérapie de remplacement de facteur n'est pas souvent nécessaire, sauf en cas de saignement abondant ou récurrent

L'EACA ou l'acide tranexamique appliqué localement dans une gaze trempée peut être bénéfique.

Il est souvent possible de prévenir l'épistaxis en augmentant l'humidité de l'environnement, en appliquant des gels (par exemple, de la vaseline ou des gouttes ou un gel de solution saline) sur la muqueuse nasale pour préserver l'humidité ou en inhalant une solution saline par un vaporisateur. [50,74]

### 2-6 Hémorragie abdominale aiguë :

Les doses sont habituellement de 50 UI/kg à 60 UI/kg toutes les 8 heures pour le facteur VIII et de 60 UI/kg à 70 UI/kg toutes les 12 heures pour le facteur IX. Il faut maintenir le facteur à un taux supérieur à 80% pendant les 2-3 premiers jours puis supérieur à 50% jusqu'à l'arrêt du saignement. Puis traiter correctement le patient en consultation avec un spécialiste. [50,74]

### 2-7 Hémorragie aiguë du tube digestif :

Le traitement substitutif est le même que les hémorragies abdominales aiguës. En cas de signes de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie aiguë dans l'abdomen, l'évaluation médicale voire l'hospitalisation, est nécessaire.

L'EACA ou l'acide tranexamique peut être utilisé comme traitement d'appoint pour les patients souffrant de déficit en facteur VIII et ceux ayant un déficit en facteur IX qui ne sont pas traités avec des concentrés de complexe prothrombiniques. [50,74]

### 2-8 Hémorragie rénale :

Les doses sont habituellement de 50 UI/kg à 60 UI/kg toutes les 8 heures pour le facteur VIII et de 60 UI/kg à 70 UI/kg toutes les 12 heures pour le facteur IX. Il faut maintenir le facteur à un taux supérieur à 80% pendant les 2-3 premiers jours puis supérieur à 50% jusqu'à l'arrêt du saignement.

Une hématurie non douloureuse nécessite un repos complet et une hydratation intensive (3 litres/m<sup>2</sup> de surface corporelle) pendant 48 heures sont de rigueur. Éviter d'administrer de la DDAVP lors de l'hydratation intensive. En cas de douleur ou d'hématurie macroscopique persistante, il faut surveiller les caillots et les obstructions des voies urinaires.

Ne pas administrer d'anti fibrinolytiques vu le risque de cailloutage et d'obstruction des voies urinaires. [79]

L'évaluation par un urologue est indispensable pour déterminer la cause en cas de persistance de l'hématurie (macroscopique ou microscopique) ou d'épisodes répétés [50]

### 2-9 Hémorragie en présence des inhibiteurs :

Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur et du site et de la nature du saignement.

Les patients ayant un inhibiteur de type **faible répondeur** peuvent être traités avec un facteur de remplacement adéquat, à une dose beaucoup plus forte, si possible et ce pour neutraliser l'inhibiteur ayant une activité excessive de facteurs et ainsi arrêter le saignement.

Les patients ayant eu un inhibiteur de type **fort répondeur**, mais un titre faible peut être soignés de la même façon en cas d'urgence, jusqu'à ce que la réponse anamnesticque se produise, généralement dans les trois à cinq jours, en stoppant les autres traitements à base de concentrés qui ne contiennent qu'un facteur manquant. [80]

Avant d'entamer l'ITI, les patients forts répondeurs doivent éviter les produits à base de facteur VIII pour permettre la chute des titres d'inhibiteurs et prévenir une augmentation anamnesticque persistante. Comme cela est signalé, certains patients peuvent développer une réponse anamnesticque à des molécules de facteur VIII inactives présentes également dans le CCPA. [81]

### **3. Le traitement prophylactique :**

La prophylaxie consiste à injecter régulièrement 1 à 3 fois par semaine pour les FVIII et FIX avant la survenue de saignements. Il s'agit d'un traitement préventif permettant une augmentation du taux de facteur circulant afin de prévenir les accidents hémorragiques.

#### **3.1. La prophylaxie primaire :**

Elle consiste à administrer du facteur VIII ou IX 2 à 3 fois par semaine selon des protocoles bien définis. C'est un traitement continu régulier entamé avant l'âge de 2 ans ou débutée avant la deuxième hémorragie articulaire ou la troisième et poursuivi au moins jusqu'à la fin de l'adolescence. Elle est recommandée chez tous les garçons atteints d'hémophilie sévère.

L'objectif immédiat est de prévenir l'apparition d'hémarthroses spontanées, et à long terme l'arthropathie. [35,72]

#### **3.2. La Prophylaxie secondaire :**

La prophylaxie secondaire concerne tous les PAH, enfants ou adultes, n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie primaire.

C'est un traitement continu régulier entamé après au moins deux hémorragies des grosses articulations, mais avant l'apparition d'une maladie articulaire. Les objectifs à court, à moyen et à long terme sont identiques à ceux de la prophylaxie primaire. [35,50]

### 3.3. La Prophylaxie tertiaire :

Traitement continu régulier entamé après l'apparition d'une arthropathie hémophilique afin d'éviter son aggravation et de prévenir l'apparition d'autres arthropathies.

### 4. L'intervention chirurgicale :

L'intervention chirurgicale des hémophiles nécessitera davantage d'organisation et d'interaction avec l'équipe soignante que les autres patients... L'anesthésiste doit avoir une expérience dans le traitement des patients atteints de troubles de coagulation.

- ✓ **L'évaluation préopératoire doit inclure le dépistage et l'analyse d'inhibiteurs, notamment si l'effet de l'administration de facteurs de coagulation est moins important que prévu.**
- ✓ Il faut veiller à disposer de quantités suffisantes de concentrés de facteurs de coagulation pour le bon déroulement de l'intervention chirurgicale et pour garantir une bonne couverture après l'intervention pour la durée nécessaire au rétablissement ou à la rééducation.

### 5. Vaccinations :

- En dehors du risque hémorragique, il n'y a pas de contre-indications particulières de vaccination chez les hémophiles, au contraire elles sont fortement recommandées.
- Afin d'éviter une hémorragie, Allaneau conseille de pratiquer les injections vaccinales dans une région facile à comprimer : le bras par exemple.
- Après transfusion sanguine, il est conseillé d'attendre au moins 6 semaines avant de pratiquer une vaccination par vaccin vivant atténué : Rougeole, rubéole, oreillons

### 6. Les recommandations :

Au cours d'un épisode hémorragique aigu, le saignement doit être localisé (si ce n'est pas cliniquement évident) et le facteur de coagulation approprié doit être administré.

Les personnes atteintes d'hémophilie doivent être prises en charge à leur domicile. Le traitement à domicile est réalisé de façon idéale à l'aide des concentrés de facteurs de coagulation ou d'autres produits lyophilisés qui sont sans danger et peuvent être stockés dans un réfrigérateur et se reconstituent facilement. [50,64,74]

### **6-1 Le traitement curatif, aussi appelé traitement à la demande :**

Le traitement à la demande a pour but de réduire l'hémorragie et de la stopper. Il s'utilise lorsqu'une hémorragie n'a pas pu être arrêtée avec les moyens hémostatiques locaux. Lors d'un saignement, il est important d'administrer la première injection le plus rapidement possible (de préférence endéans les 3 heures). Le traitement doit se poursuivre jusqu'à disparition des symptômes et selon les indications de votre médecin traitant. Chaque saignement requiert une approche propre. Le traitement à la demande, Le rythme et les doses employés doivent prendre en compte et doivent être bien discuté avec le médecin traitant pour un contrôle optimal des saignements.

Pour cela, l'Education Thérapeutique du Patient (ETP) est indispensable : d'une part elle permet au patient d'identifier par lui-même les signes d'alerte précoces d'un accident hémorragique et, d'autre part, l'apprentissage au traitement à domicile permet une prise en charge thérapeutique sans délai. [35]

### **6-2 Préserver le capital veineux :**

Les veines doivent être traitées avec précaution. Elles constituent le lien vital d'un hémophile.

- ✓ Il ne faut jamais pratiquer de phlébotomie, sauf en cas d'urgence.
  - ✓ Il faut exercer une pression au point de ponction pendant trois à cinq minutes après la ponction veineuse.
  - ✓ Dans la mesure du possible, il vaut mieux éviter d'utiliser les dispositifs fixes d'accès veineux, même s'ils peuvent être utiles pour certains enfants.
- [50,64,74]

### 6-3 Exercice physique :

Il convient d'encourager l'exercice régulier et les autres activités physiques visant à stimuler le développement psychomoteur normal afin de favoriser le développement musculaire, d'améliorer l'équilibre et la coordination et d'améliorer la santé physique...

Il est conseillé de pratiquer des sports sans contact comme la natation, la marche, le vélo, la voile et de pratiquer des activités de port de poids qui favorisent le développement et le maintien d'une bonne densité osseuse et Il est déconseillé de pratiquer des sports de contact et de combat, tels que le football, la boxe, à cause du risque de blessures mortelles

La physiothérapie/rééducation est particulièrement importante pour l'amélioration et le rétablissement fonctionnel après des saignements musculosquelettiques et pour les sujets qui souffrent d'arthropathie hémophilique établie. [50,64,74]

### 6-4 Les médicaments et les traitements proscrits :

Les médicaments qui affectent la fonction plaquettaire, notamment l'acide acétylsalicylique et les (AINS), à l'exception de certains inhibiteurs COX-2, sont déconseillés. Le paracétamol constitue une solution sans danger pour l'analgésie. (Figure 23)

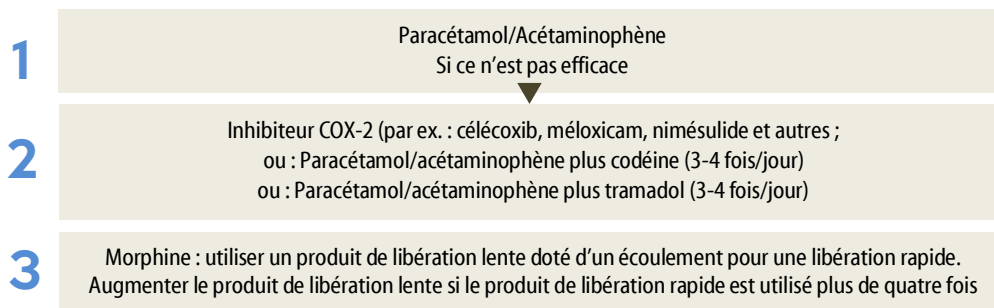


Figure 22 : Prise en charge des douleurs pour les hémophiles

Compression et **É**lévation peuvent Les traitements complémentaires : **RICE** qui signifie **R**epos, **I**mmobilisation et glace, servir de prise en charge complémentaire en cas de saignement des muscles et des articulations. Sont importants, notamment lorsque les concentrés de facteurs de coagulation sont insuffisants ou absents, et peuvent réduire la quantité de médicaments requis.

- **Repos** : le membre affecté doit être mis au repos. S'il présente un saignement articulaire ou musculaire au niveau de la jambe, la marche est interdite

- Glace : peut réduire la douleur et les spasmes musculaires et contribue aussi à réduire l'enflure et la rougeur, c'est-à-dire, l'inflammation.
- Immobilisation : d'un demi-plâtre ou d'une attelle temporaire pour limiter les mouvements.
- Compression : Appliquer de la pression sur la zone blessée pour comprimer légèrement les vaisseaux sanguins et ralentir le saignement.
- Élévation : surélever le bras ou la jambe blessés de façon à ce qu'ils soient plus haut que le niveau du cœur contribue à réduire la pression sanguine et à ralentir le saignement. [50,64,74]

### 6-5 Imagerie :

Les investigations par imagerie ne doivent donc être réalisées qu'après correction du déficit en facteur. Il en est de même pour tout geste invasif, même mineur. L'évaluation systématique régulière au moins tous **les douze mois** assurent une surveillance longitudinale de chaque patient et permet de déceler des problèmes nouveaux ou possibles dès les premières manifestations de la maladie afin de modifier ou d'adapter les schémas thérapeutiques. [50,64,74]

PARTIE

# PRATIQUE



## **I- PATIENTS ET METHODES :**

### **1.1 Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective à partir des dossiers médicaux, les registres d'hospitalisation, le motif d'hospitalisation, le traitement reçu pendant l'hospitalisation de 26 patients hémophiles.

### **1.2 Lieu de l'étude :**

Les 26 hémophiles sont diagnostiqués, traités et suivis au sein du service d'hémo-pédiatrie, CPS et du laboratoire d'hémo-biologie au niveau de CHU du Tizi-Ouzou.

### **1.3 La durée de l'étude :**

Cette étude rétrospective a été réalisée sur des données recueillies de la période allant de 2000 à 2017.

### **1.4 Critères d'inclusion et d'exclusion :**

La compilation des données sur les dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion.

#### **1.4.1 Critères d'inclusion :**

- Les malades âgés moins de 18ans et suivis au sein de service d'hémo-pédiatrie, CPS et du laboratoire d'hémo-biologie ;
- Les deux types d'hémophilie A et B sont concernées ;
- Tout les hémophiles quel que soit leur degré de sévérité.

#### **1.4.2 Critères d'exclusion :**

- Toute autre maladie hémorragique ;
- Déficit en autre facteur (FVII...) ou autre substance (fibrinogène...);
- Tout les dossiers incomplets.

### 1.5 Recueil des données :

Nous avons utilisé une fiche de renseignements comportant 2 volets :

- Le 1er volet vise à recueillir les renseignements sur les conditions socio-économiques du patient : Année de naissance, sexe, type de couple...
- Le 2ème volet apporte les informations sur les caractéristiques de l'hémophilie : Type A ou B, classification de sa sévérité, antécédents familiaux de l'hémophile, âge et circonstance de découverte, les complications, type de traitement...

### 1.6 Variables étudiées :

- Age de l'hémophile ;
- Groupage sanguin ABO Rhésus ;
- Consanguinité ;
- Type de l'hémophilie ;
- Sévérité de l'hémophilie ;
- Age et Circonstances de découverte ;
- ATCDs familiaux ;
- Notion de circoncision ;
- Les complications ;
- Modalités thérapeutiques ;
- Types de traitements reçus.

### 1.7 Analyses des données :

Les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft office Excel 2016. Les variables sont représentées en termes d'effectif et/ou pourcentage

**II- RESULTATS :****2.1 Caractéristiques épidémiologiques :****2.1.1 Sexe :**

Tableau 04 : La répartition des patients selon sexe

	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage%</b>	<b>Pourcentage cumulé</b>
<b>Masculin</b>	26	100,0	100,0
<b>Feminin</b>	0	0	0

- Tous les patients étudiés sont de sexe masculin, soit 100% des cas.

**2.1.2 Type d'hémophilie :**

Tableau 05 : La répartition des patients selon type d'hémophilie

		<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage %</b>	<b>Pourcentage cumulé</b>
<b>Type d'hémophilie</b>	<b>A</b>	23	88,46	88,46
	<b>B</b>	3	11,54	100,0
	<b>Total</b>	26	100,0	

- Un ratio était de 7.66 en faveur de l'hémophilie A.

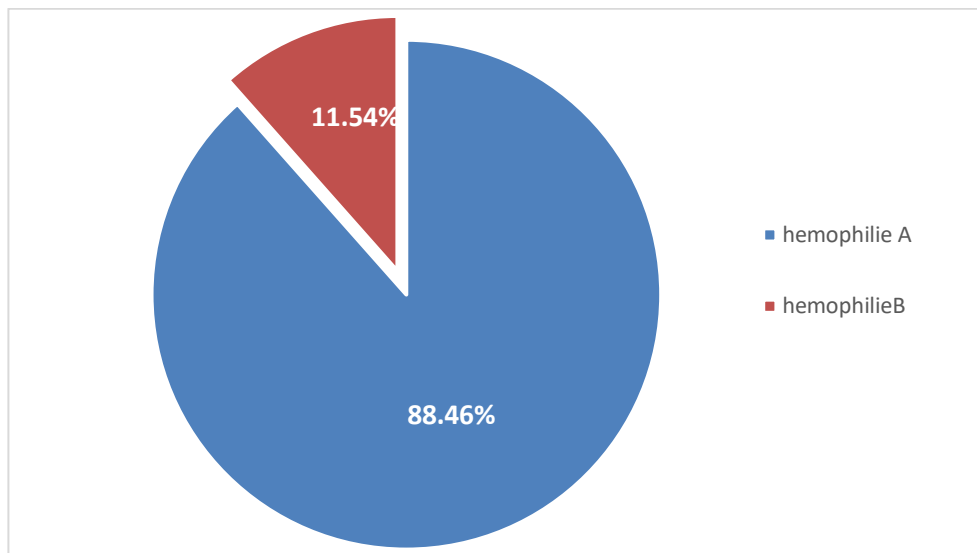


Figure 23 : représentation graphique de la répartition des patients selon type d'hémophilie

- Pour les 26 hémophiles 23 patients sont d'hémophilie A soit 88.46% des cas étudiés versus 11.54% pour l'hémophilie B, soit 3 cas.

### 2.1.3 Le degré de sévérité de l'hémophilie :

#### 2.1.3.1 Par rapport au type d'hémophilie :

Tableau 06 : La répartition des patients selon le degré de sévérité d'hémophilie par rapport à leur type

		Sévérité			Total
		Mineure	Modère	Sévère	
Type D'hémophilie	A	4	5	14	23
	B	0	1	2	3
Total		4	6	16	26
Pourcentage %		15,4%	23,1%	61,5%	100%

On peut coupler l'analyse statistique du type d'hémophilie et la sévérité qui lui correspond en adoptant une étude simultanée de ces deux caractères avec une analyse statistique à deux variables.

- Les 26 patients étudiés sont repartis en 16 patients hémophiles sévères dont 14 sont des hémophiles A ;
- 6 patients sont des hémophiles modérés dont un seul est un hémophile B ;
- 4 autres patients présentent l'hémophilie mineure A.

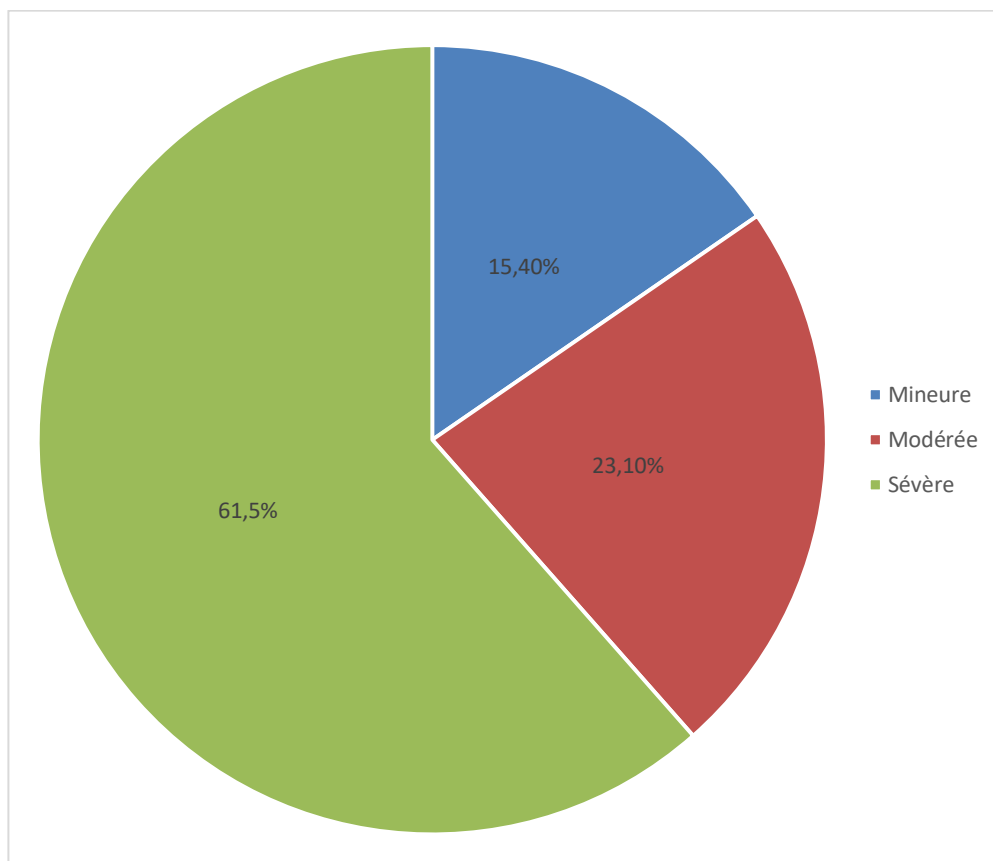


Figure 24 : Représentation graphique de la répartition des patients selon le degré de sévérité d'hémophilie par rapport à leur type

- Les hémophiles sévères représentent 61.5% des patients étudiés contre 23.1% et 15.4% pour l'hémophilie modérée et mineure respectivement.

### 2.1.3.2 Par rapport aux taux de facteur :

Tableau 07 : La répartition des patients selon le degré de sévérité d'hémophilie par rapport aux taux des facteurs VIII ou IX

	Sévère	Modère		Mineure		
<b>Taux du facteur</b>	< 1%	3%	4%	8%	24%	34%
<b>Nbr. de Cas</b>	16	4	2	1	1	2

- ✓ Les hémophiles sévères ont un taux de facteur < 1% ;
- ✓ Les hémophiles modérés ont un taux de facteur compris entre 3 et 4% ;
- ✓ Les hémophiles mineurs ont un taux de facteur supérieur à 8%.

### 2.1.4 Evolution de nombre d'hémophiles :

Tableau 08 : l'évolution du nombre d'hémophiles au niveau du CHU de Tizi Ouzou

		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
<b>Nouveau Cas</b>	<b>Hémophilie A</b>	1	0	2	0	1	3	1	1
	<b>Hémophilie B</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Nombre des nouveaux cas apparus par an</b>		1	0	2	0	1	3	1	1
<b>Evolution des cas</b>		1	1	3	3	4	7	8	9

2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
3	1	4	2	2	1	1	0	0	0
1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
4	1	5	2	3	1	1	0	0	0
13	14	19	21	24	25	26	26	26	26

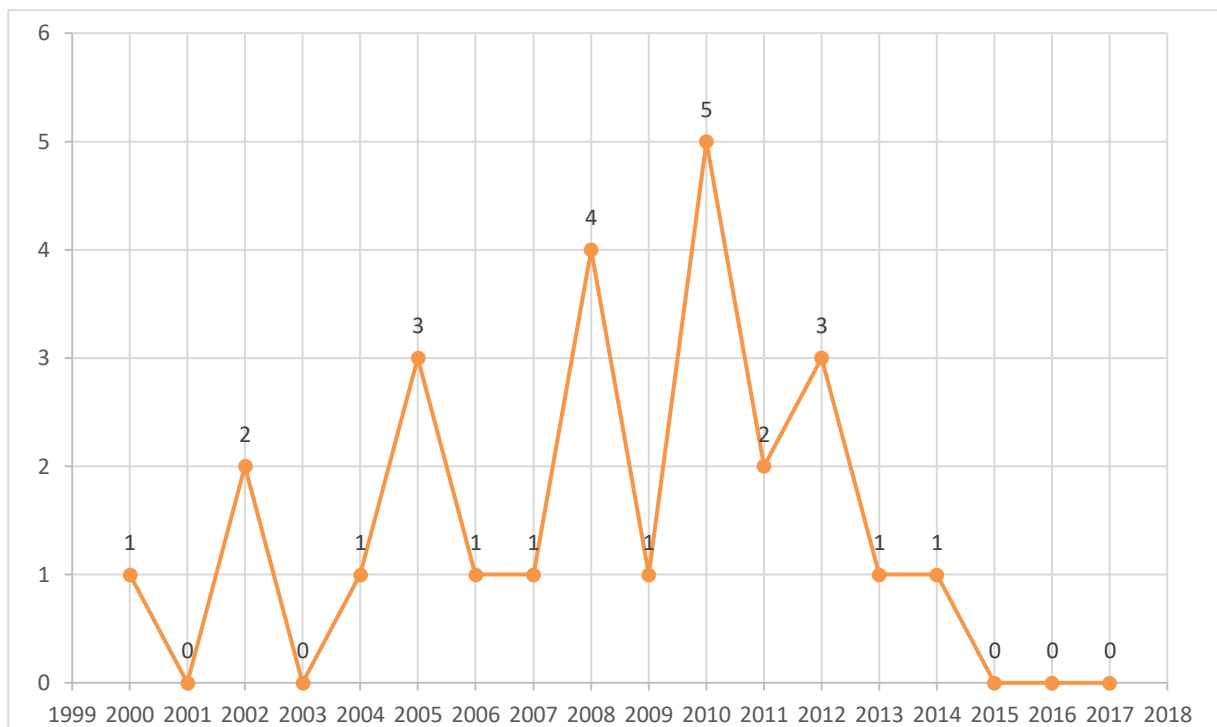


Figure 25 : Représentation graphique de l'apparition des nouveaux cas par année

- Pour les 26 patients étudiés. Une évolution avec une moyenne de 1.44 nouveaux cas/an, et un pic de 5 cas en 2010.

### 2.1.5 Age des patients :

Tableau 09 : La répartition des patients selon leur âge actuel par rapport à la sévérité de l'hémophilie

Sévérité	L'âge						Total
	Type d'hémophilie	[4 - 7[	[7 - 10[	[10 -13[	[13 -16[	[16 -19[	
Sévère	Hémophilie A	3	4	1	4	2	(14) <b>53,85%</b>
	Hémophilie B	0	0	1	0	1	(02) <b>7,69%</b>
Modère	Hémophilie A	2	3	0	0	0	(05) <b>19,23%</b>
	Hémophilie B	0	0	1	0	0	(01) <b>3,85%</b>
Mineure	Hémophilie A	0	1	3	0	0	(04) <b>15,38%</b>
	Hémophilie B	0	0	0	0	0	(00) <b>0,00%</b>
<b>Total</b>		(05) <b>19,23%</b>	(08) <b>30,77%</b>	(06) <b>23,08%</b>	(04) <b>15,38%</b>	(03) <b>11,54%</b>	(26) <b>100%</b>
<b>Pourcentage cumulé croissant</b>		19,23%	50 %	73,08 %	88,46 %	100 %	

Age actuelle des patients varie entre 4 ans et 18 ans. La tranche d'âge la plus fréquente est [7-10[ avec une pique à 8 ans :

- ✓ L'âge médian est de 10 et la moyenne d'âge est de 9.85 ans ;
- ✓ Une variance de 14.3 avec un écart type de 3.8.

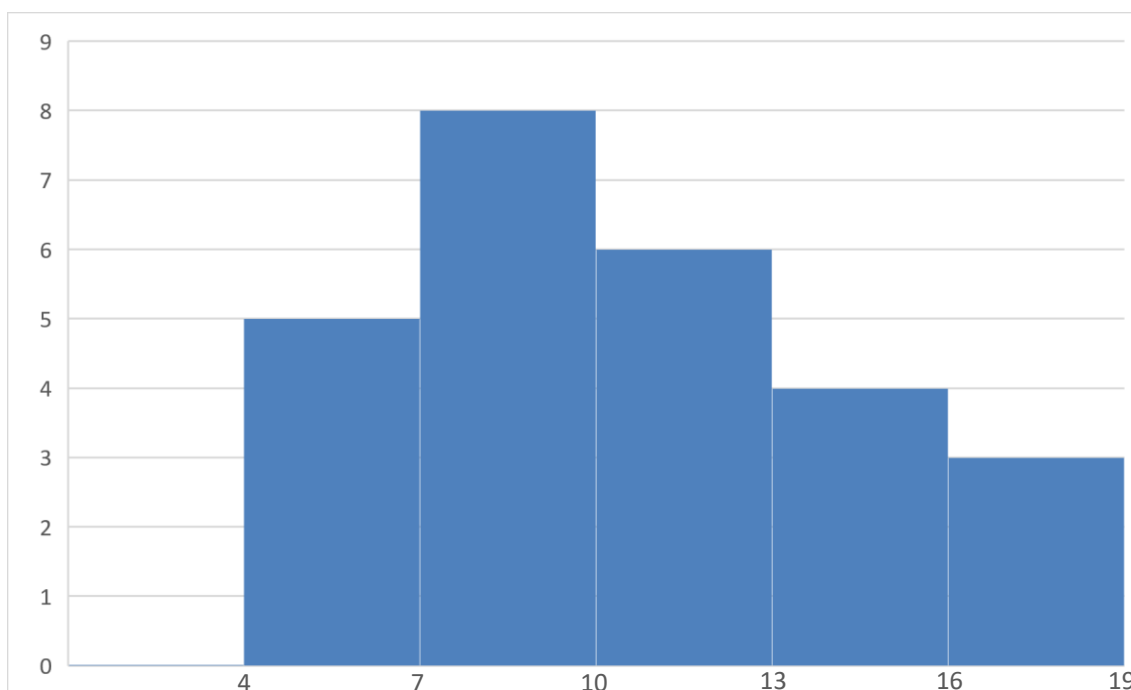


Figure 26 : représentation graphique de la répartition des patients selon leur âge actuel

- Parmi les 26 hémophiles, 13 patients (50%) sont âgés moins de 10 ans ,7 parmi eux sont des hémophiles sévères et 5 modères ;
- Deux cas parmi les 26 sont âgés de 18 ans.

### 2.1.6 Groupage ABO/Rhésus :

Tableau 10 : La répartition des patients selon Groupage ABO/Rh

	O+	A+	B+	Pourcentage
<b>Hémophilie A</b>	13	5	5	88,46%
<b>Hémophilie B</b>	1	2	0	11,54%
<b>Total</b>	14	7	5	100%
<b>Pourcentage</b>	53,85%	26,92%	19,23%	100,00%

- Le groupe O positive représente 53.85% des patients étudiés. Contre 26.92% et 19.23% pour les groupes A positive et B positive respectivement ;
- Aucun cas présente un groupe AB.

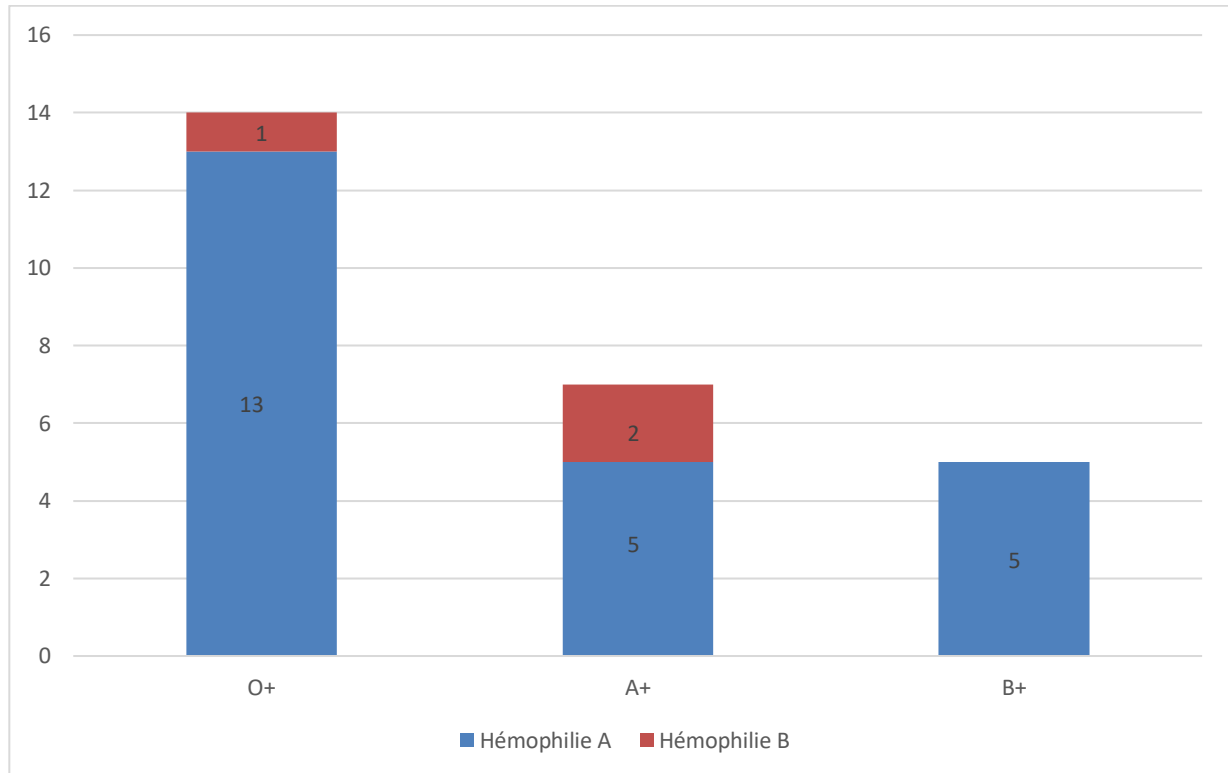


Figure 27 : représentation graphique de la répartition des patients selon le Groupe ABO/Rh

- 14 cas parmi les 26 patients étudiés, ayant un groupe O positive, soit 13 patients parmi eux sont des hémophiles A ;
- Pour l'hémophilie B, 2 cas parmi 3 présentent un groupe A positive ;
- Pour le Groupe B positive, 100% des cas sont des hémophiles A.

### 2.1.7 La Consanguinité :

Tableau 11 : La répartition des patients selon la consanguinité

Sévérité	Type d'hémophilie	Consanguine	Non consanguine
Sévère	Hémophilie A	3	11
	Hémophilie B	0	2
Modère	Hémophilie A	1	4
	Hémophilie B	0	1
Mineure	Hémophilie A	1	3
	Hémophilie B	0	0
<b>Total</b>		<b>05</b> <b>19,23%</b>	<b>21</b> <b>80,77%</b>

Parmi les 26 patients On note la notion de consanguinité pour 5 hémophiles par rapport à 21 hémophiles dans le cas de la non consanguinité.

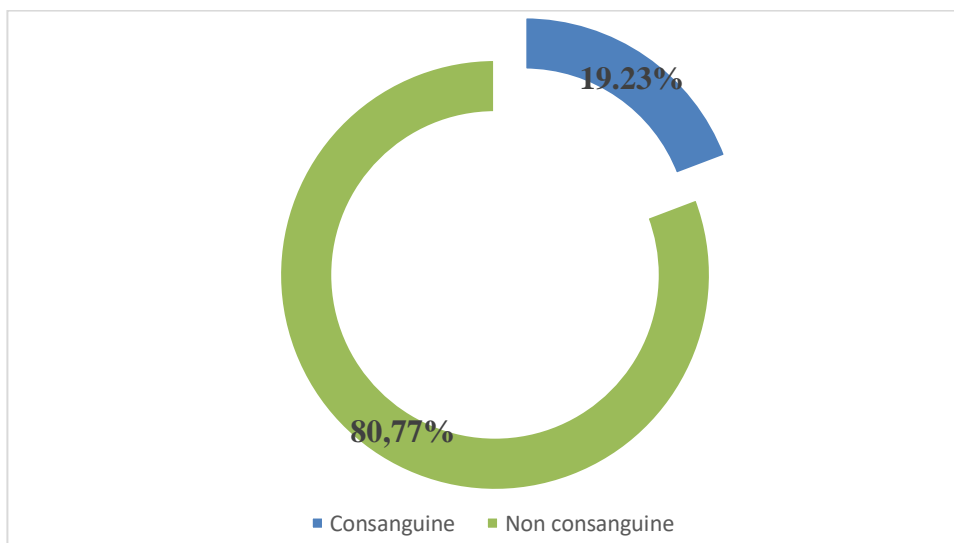


Figure 28 : représentation graphique de la consanguinité

- La consanguinité a été noté dans 19.23% des cas.

## 2.1.8 L'ATCDs familiaux :

### 2.1.8.1 Par rapport la présence ou l'absence d'ATCDs :

Tableau 12 : La répartition des patients selon la présence ou l'absence d'ATCDs

Sévérité	Type d'hémophilie	ATCDs	Pas d'ATCDs	
<b>Sévère</b>	Hémophilie A	12	2	<b>53,85%</b>
	Hémophilie B	2	0	<b>7,69%</b>
<b>Modère</b>	Hémophilie A	3	2	<b>19,23%</b>
	Hémophilie B	0	1	<b>3,85%</b>
<b>Mineure</b>	Hémophilie A	2	2	<b>15,38%</b>
	Hémophilie B	0	0	<b>0,00%</b>
<b>Total</b>		<b>19</b>	<b>07</b>	26
		<b>73,08%</b>	<b>26,92%</b>	100%

Parmi les 26 patients, 19 cas sont transmis de façon héréditaire dont 14 soit 53.85% sont des hémophiles sévères.

Les 7 cas restants sont des cas sporadiques peuvent être dus à des néo mutations survenues. La sévérité de la pathologie reste identique au sein de ces familles. (Répartis de façon identique entre sévères, modérés et mineurs)

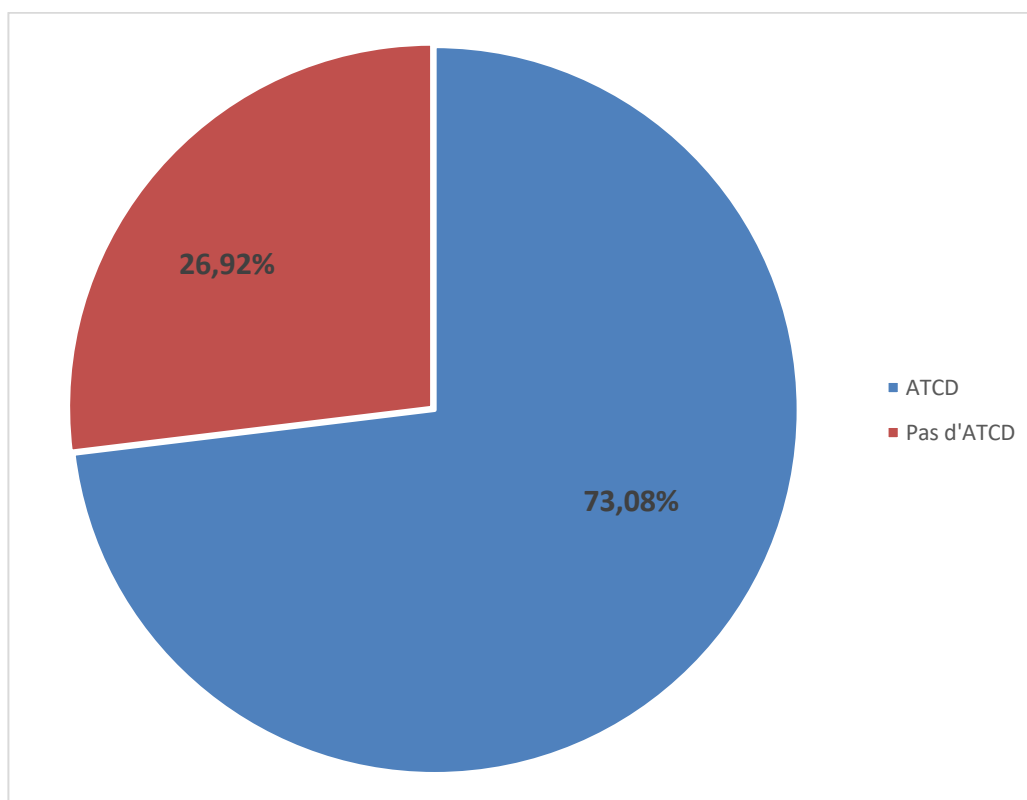


Figure 29 : représentation graphique de la répartition des patients selon la présence ou l'absence d'ATCD

Les ATCDs de cas similaires dans la famille ont été retrouvés chez 19 hémophiles soit 73.08% des cas. La forme sporadique étant retrouvée chez 26.92.

### 2.1.8.2 Par rapport les membres de famille atteints :

Tableau 13 : La répartition des cas par rapport les membres de la famille atteints

Membre atteint	Frère	Oncle Maternelle	Grand Père	Total
Frère	06	02	02	10
Oncle Maternelle	02	06	01	09
Grand Père	02	01	02	05
<b>Total</b>	10	09	05	

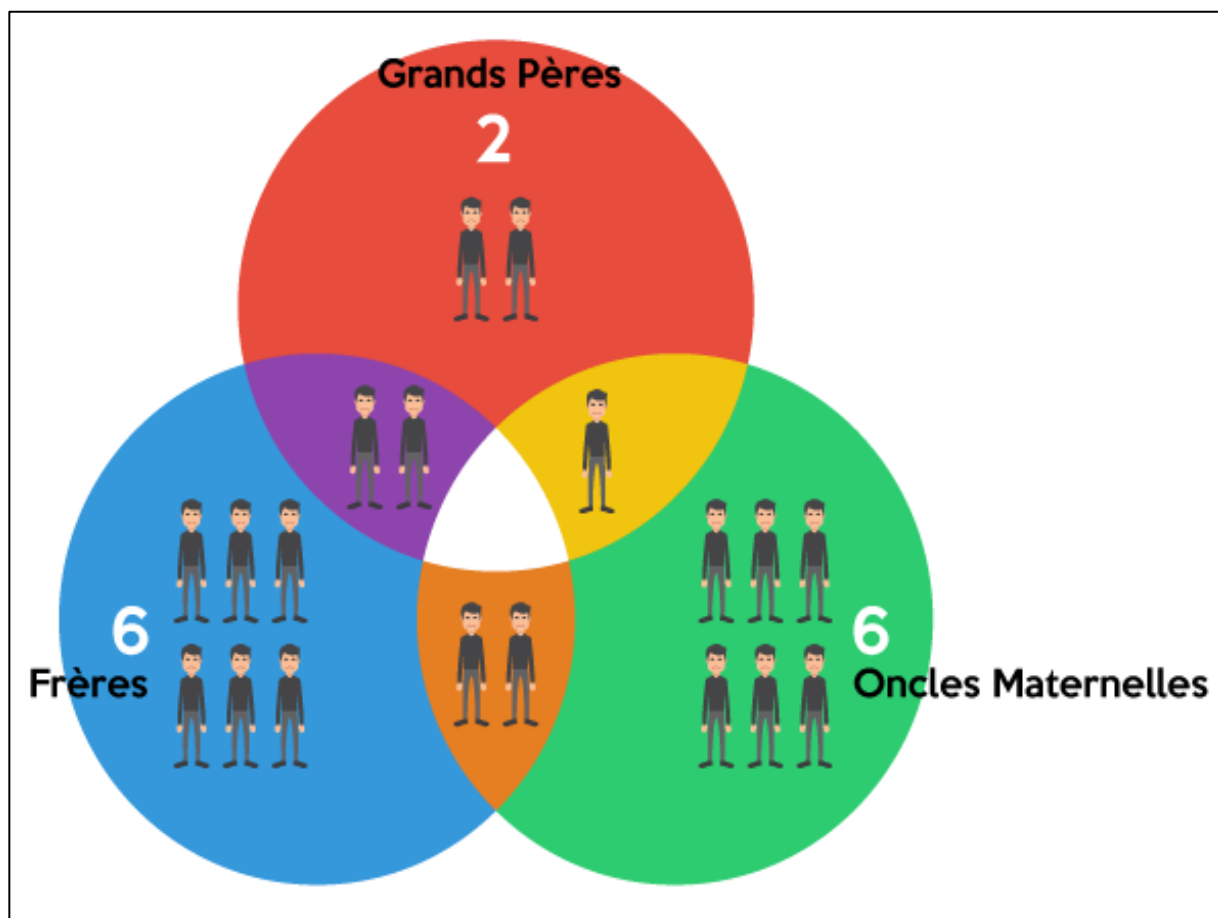


Figure 30 : Représentation graphique de la répartition des cas par rapport les membres de la famille atteints

Les 19 hémophiles ayant des ATCDs familiaux sont répartis en 3 catégories :

- 6 patients ont au moins un cas similaire dans la fratrie ;
- 6 patients ont des cas similaires chez un ou plusieurs oncles du côté maternel ;
- 2 autres cas ont des grands pères hémophiles.

Il existe des cas dont l'histoire familiale peuvent être retrouvée à plusieurs niveaux pour leur arbre généalogique. Des frères et grand père (2 cas) ou bien des frères et des oncles (2 cas). Un seul cas parmi eux possède un cas similaire pour son grand père et pour son oncle.

## 2.1.9 L'âge de découverte :

### 2.1.9.1 Par rapport à la présence ou l'absence d'ATCD :

Tableau 14 : La répartition des patients selon l'âge de découverte par rapport aux ATCDs

L'âge de découverte ATCDs	< 1 moi	1moi-2ans	> 2 ans	Total
<b>Oui</b>	(26.92%) 7	(38.47%) 10	(7.69%) 2	<b>19</b> <b>73,08%</b>
<b>Non</b>	(11.54%) 3	(3.84%) 1	(11.54%) 3	<b>07</b> <b>26,92%</b>
<b>Total</b>	<b>38,46%</b> <b>10</b>	<b>42,31%</b> <b>11</b>	<b>19,23%</b> <b>5</b>	<b>100%</b> <b>26</b>

- L'âge au moment du diagnostic d'hémophilie dans notre série varie entre la période néonatale et l'Âge de 7 ans avec une moyenne d'une année ;
- 21 patients soit 80.77% sont diagnostiqués avant l'âge de deux ans dont 17 hémophiles parmi eux déjà présentant des ATCDs familiaux.

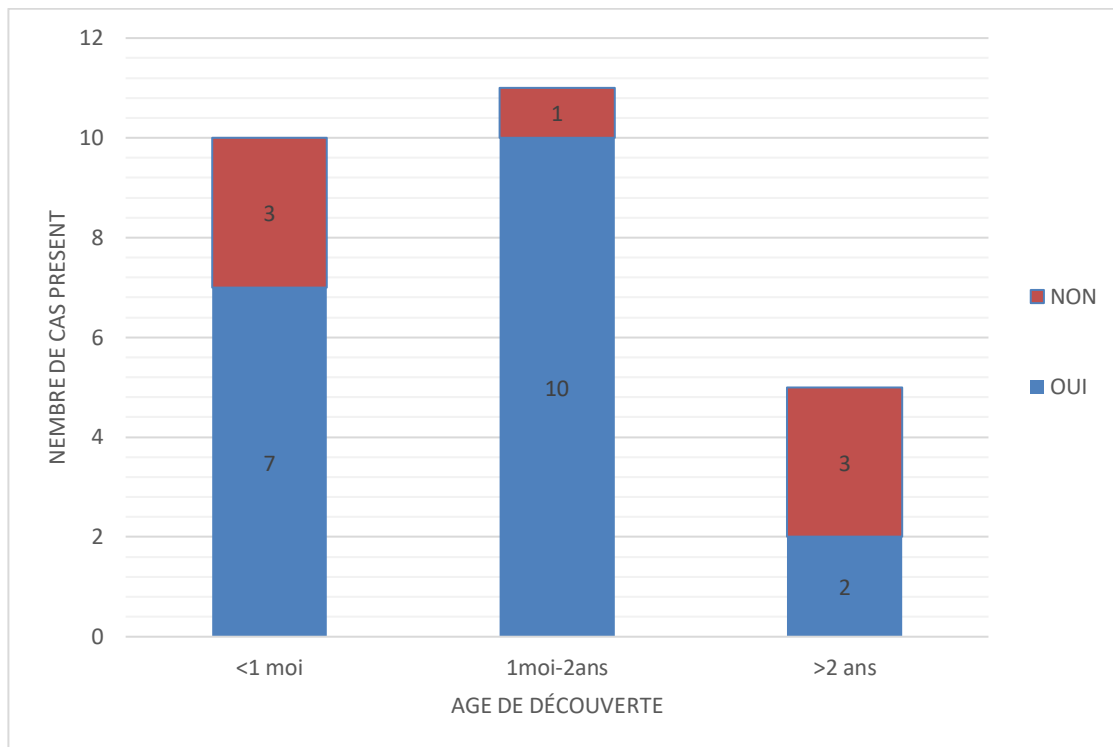


Figure 31 : Représentation graphique de de la répartition des patients selon l'Âge de découverte par rapport aux ATCD.

Dans cette série 21 hémophiles sont diagnostiqués avant l'âge de deux ans dont 18 parmi eux sont diagnostiqués avant l'âge d'un an. 10 parmi ces derniers sont diagnostiqués avant l'âge d'un mois soit 38.46%.

### 2.1.9.2 Par rapport à la sévérité de l'hémophilie :

Tableau 15 : La répartition des patients selon l'âge de découverte par rapport à la sévérité

Sévérité	Type d'hémophilie	<1 moi	1moi-2ans	>2 ans	Total
Sévère	Hémophilie A	7	7	0	<b>53,85%</b>
	Hémophilie B	1	1	0	<b>7,69%</b>
Modère	Hémophilie A	1	3	1	<b>19,23%</b>
	Hémophilie B	1	0	0	<b>3,85%</b>
Mineure	Hémophilie A	0	0	4	<b>15,38%</b>
	Hémophilie B	0	0	0	<b>0,00%</b>
<b>Total</b>		<b>10</b> <b>38,46%</b>	<b>11</b> <b>42,31%</b>	<b>05</b> <b>19,23%</b>	<b>100%</b>

- Les 16 hémophiles sévères (61,54%) sont tous diagnostiqués avant l'âge de 2 ans dont 8 parmi eux sont diagnostiqués avant l'âge d'un mois dont 7 Hémophiles A et un Hémophile B ;
- Pour les hémophiles modérés, l'âge de diagnostic varie de la période néonatale jusqu'à 7 ans ;
- Les quatre hémophiles mineurs sont tous diagnostiqués qu'après l'âge de 2 ans.

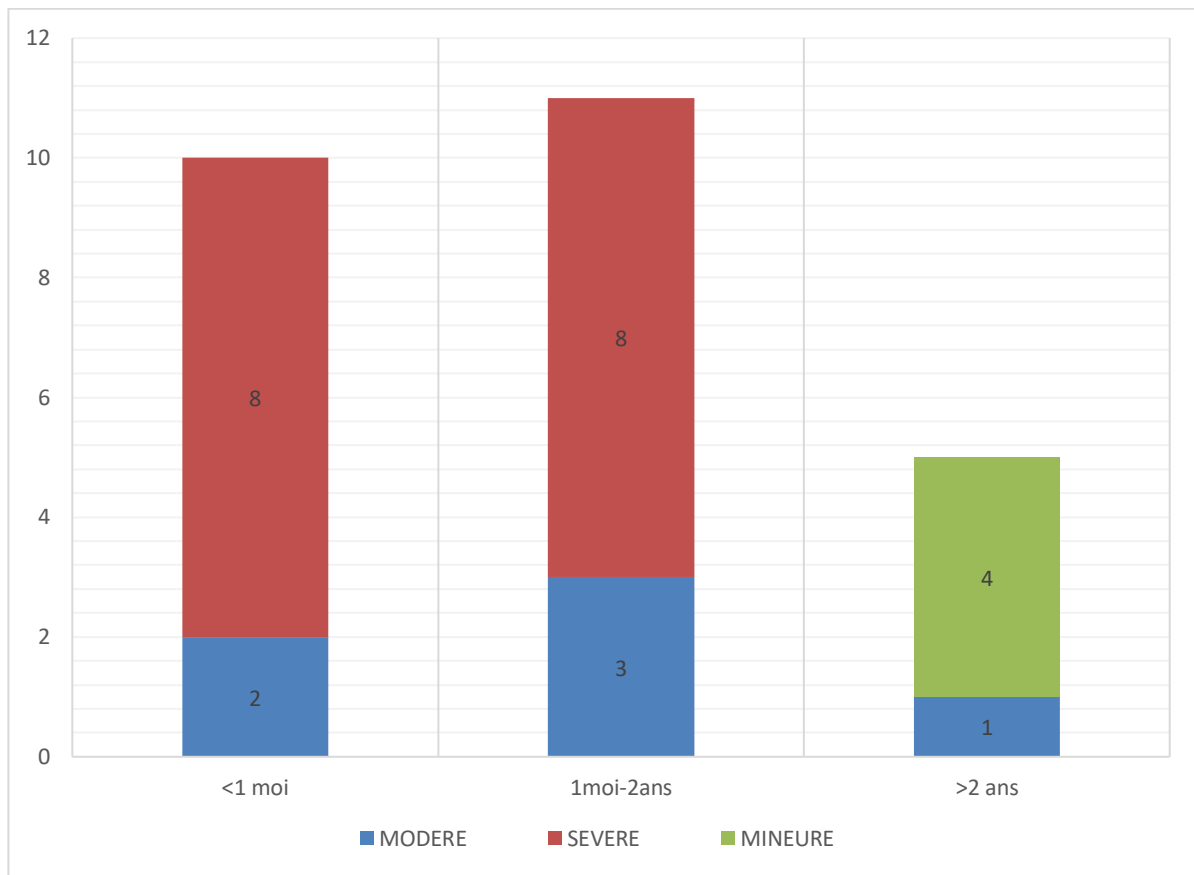


Figure 32 : Représentation graphique de la répartition des patients selon l'âge de découverte par rapport à la sévérité

## 2.1.10 La circonstance de découverte :

### 2.1.10.1 Par rapport à la sévérité de l'hémophilie :

La répartition des patients selon les circonstances de découverte est répertoriée dans le tableau suivant :

Tableau 16 : répartition des patients selon les circonstances de découverte

Smpt Svt	Hématome	Ecchymose	Hémorragies Muqueuses	Hémorragie Post Circoncision	Hémarthrose	Saignement crânien	Billant après traumatisme
Sévère	6	3	2	0	2	2	1
Modère	3	0	3	0	0	0	0
Mineure	0	1	0	3	0	0	0
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

Sur les 26 patients le diagnostic de l'hémophilie est :

- Les circonstances prédominantes sont les hématomes post traumatismes ou bien post vaccination soit 9 hémophiles (35% des cas) ;
- Les hémarthroses et les saignements crâniens sont exclusivement pour les hémophiles sévères soit 4 patients (16%) ;
- Les hémophiles mineurs sont diagnostiqués à cause des hémorragies post circoncision soit 11% soit par des ecchymoses (un seul cas).

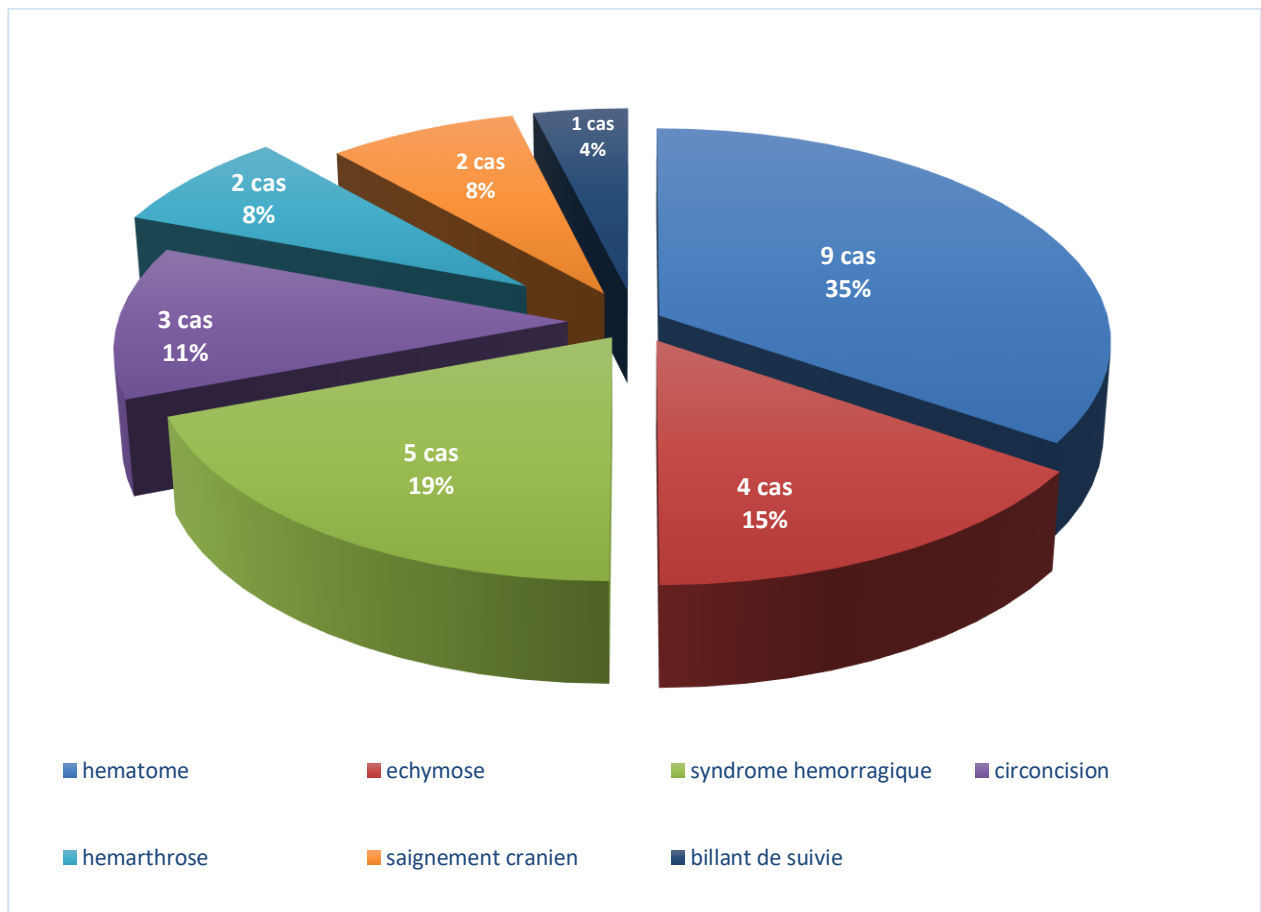


Figure 33 : Représentation graphique de la circonstance de découverte des hémophiles

Trois circonstances de découverte :

- Hémorragies extériorisées 30% (H. Muqueuse - H.P. circoncision) ;
- Hémorragies non extériorisées 66% (hématomes-hémarthrose-saignement crânien) soit 35% due à des hématomes.

### 2.1.11 La présence ou l'absence des maladies associées à l'hémophilie :

Tableau 17 : Répartition des patients selon les maladies associées

	Effectifs	Pourcentage %	Pourcentage cumulé %
<b>Absentes</b>	25	96.15	96.15
<b>Présentes</b>	01	3.85	100.0

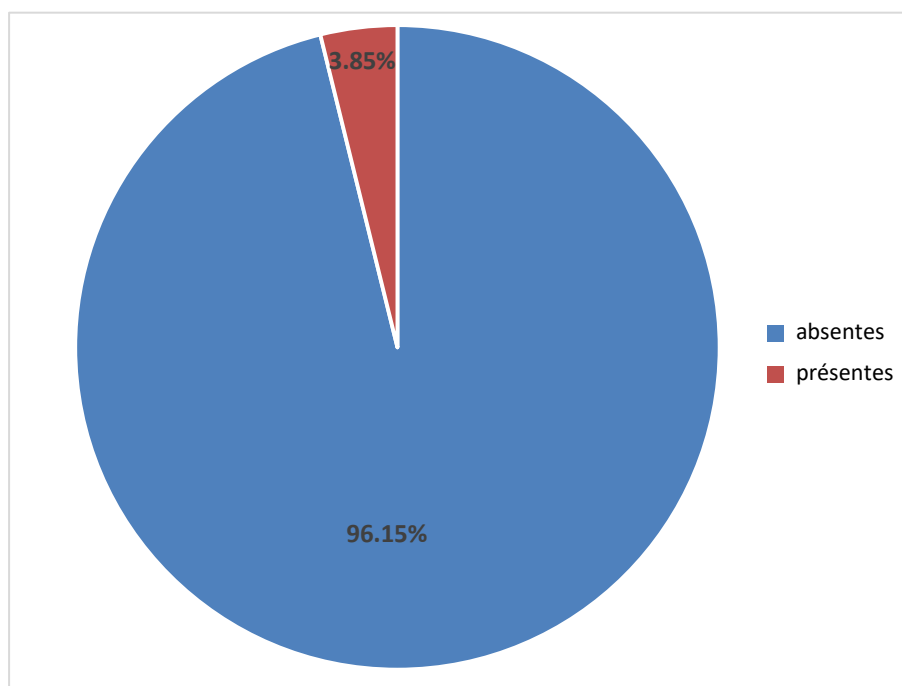


Figure 34 : représentation graphique de la répartition des patients selon la présence ou l'absence des maladies associées

- Un seul cas d'hémophilie mineure présente une maladie associée qui est un déficit en facteur VII ;
- Aucune autre maladie n'est déclarée pour les autres patients.

### 2.1.12 Nombre d'hospitalisations à cause des complications :

Tableau 18 : Répartition des patients selon le nombre d'hospitalisations

Nombre d'hospitalisations	< 3	[3-6[	> 6
Sévère	0	9	7
Modérée	3	3	0
Mineure	4	0	0
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>7</b>

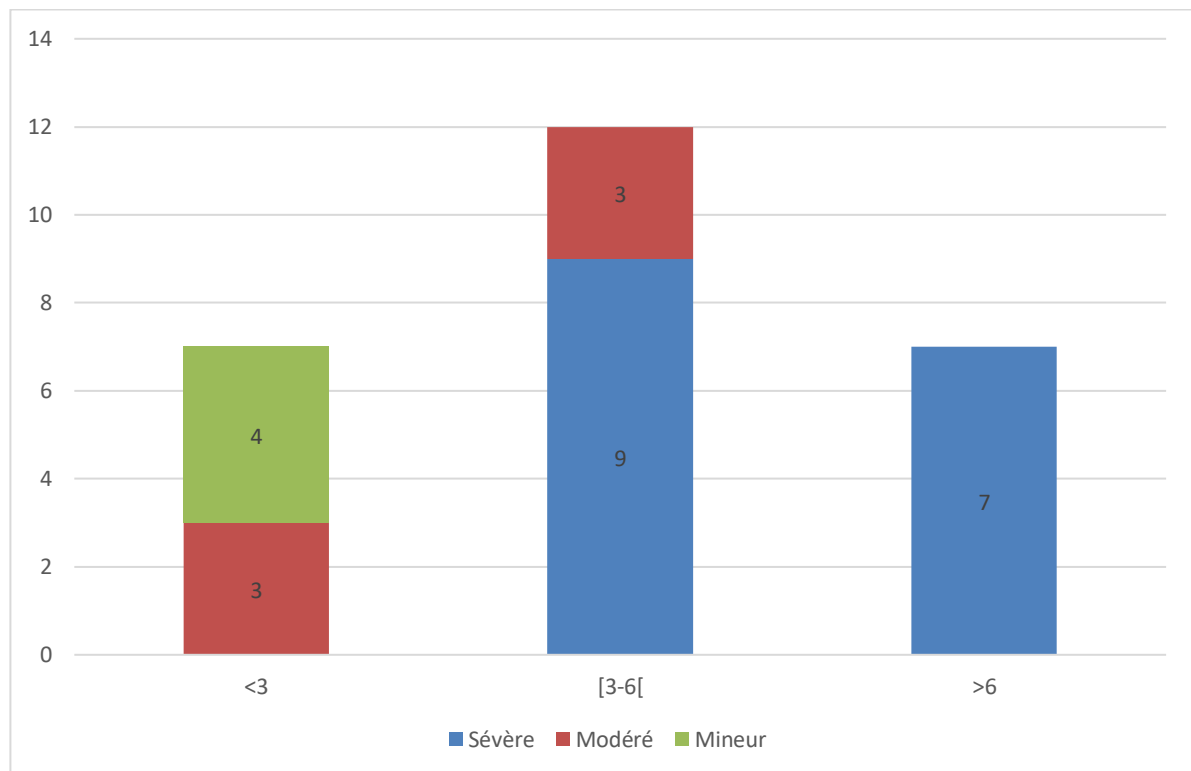


Figure 35 : Représentation graphique de la répartition des patients selon le nombre d'hospitalisations

Le nombre d'hospitalisations est en relation directe avec la sévérité de l'hémophilie ainsi la sévérité des symptômes :

- Les hémophiles mineurs ont moins de 3 hospitalisations ;
- Les hémophiles modères sont hospitalisés plusieurs fois mais ne dépassant pas 6 fois ;
- Concernant les 16 hémophiles sévères, ils sont tous hospitalisés plus de 3 fois dont 7 patients sont hospitalisés plus de 6 fois.

## 2.2 Les complications :

Tableau 19 : Répartition des patients selon leurs complications

	Présentes		Absentes	
	Cas	Pourcentage	Cas	Pourcentage
<b>ACC</b>	3	11,54%	23	88,46%
<b>Arthropathie</b>	2	7.7%	24	92.3%
<b>Infectieuse</b>	0	0%	26	100%
<b>Pseudotumeur</b>	0	0%	26	100%

Les patients hémophiles sont bien entendu exposés à des complications dont la survenue est en grande partie conditionnée par le degré de sévérité de l'hémophilie :

- Aucun patient présente des complications infectieuses ou des pseudotumeurs ;
- Parmi les 26 hémophiles, 5 patients ont développé des complications dont 3 ayant développé des ACC soit les 3 sont des hémophiles A sévères. Les 2 autres présentent des arthropathies.

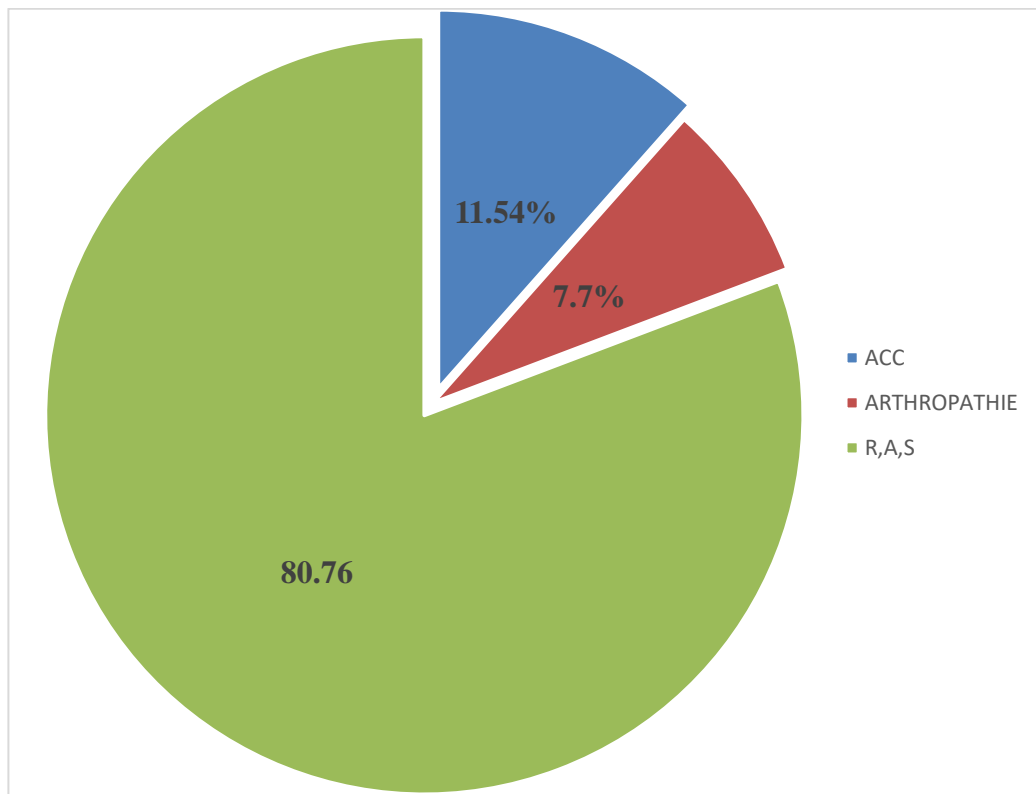


Figure 36 : représentation graphique de la répartition des patients selon les complications présentes

- 80.76% des cas ne présentent pas des complications ;
- 11.54% des patients ont développés des anticorps anti facteur circulant ;
- 7.7% ont présenté des arthropathies.

### 2.3 La prise en charge :

Tous les patients sont traités par des produits recombinants aucun cas n'est traité par des produits plasmatiques sauf en cas de correction des anémies.

#### 2.3.1 Répartition des patients selon le type de la prophylaxie :

Tableau 20 : la répartition des patients selon le type de la prophylaxie

Type de prophylaxie	Prophylaxie		Pas de prophylaxie	Manquant
	1 <sup>er</sup>	2 <sup>nd</sup>		
			01	8
Nb de cas	13	04		

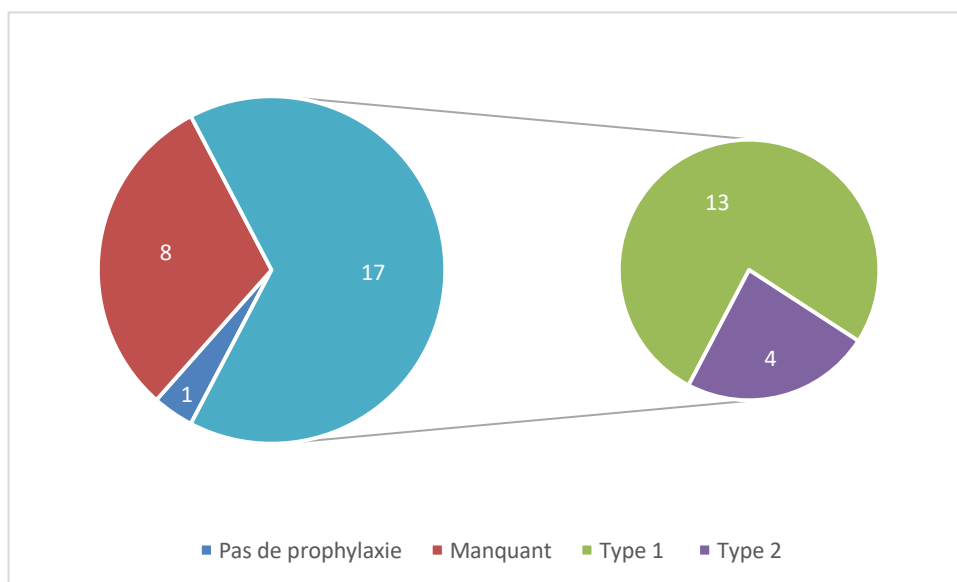


Figure 37 : Représentation graphique de la répartition des patients selon le type de la prophylaxie

Parmi les 26 dossiers, 18 qui contiennent des données concernant la prophylaxie. 17 patients ont un traitement prophylactique dont 13 de type 1 et 4 de type 2. L'autre patient ne présente aucune prophylaxie.

### III- DISCUSSION :

Ce travail rapporte l'expérience de la consultation pédiatrique spécialisée du CHU Tizi Ouzou, l'un des principaux services prenant en charge les hémophiles à Tizi Ouzou. Il renseigne sur les caractéristiques épidémiologiques des malades incluses dans notre étude ainsi que sur les modalités thérapeutiques.

Tous les patients sont de sexes masculins ce qui rejoint la littérature, où il existe de rares cas dont la femme est hémophile ce qui concorde avec les différentes études.

Dans la littérature il y a une prédominance pour l'hémophilie A (pourcentage de 80 à 85%) contre (15 à 20%) seulement pour l'hémophilie B.

Dans notre étude, Les types d'hémophilies A et B ont un ratio de 7.66 en faveur de l'hémophilie A. Elles représentent respectivement 88% et 12%. Ces chiffres s'approchent de ceux trouvés à Tlemcen en Algérie [13], où l'hémophilie de type A (80%) et l'hémophilie de type B (20%) ou bien au Maroc [85] où l'hémophilie A et B représentent 81% et 19% respectivement.

Quel que soit le type (A ou B) et la sévérité de l'hémophilie, celle-ci reste identique tout au long de la vie du patient hémophile. Dans notre étude les formes d'hémophilie majeures, modérées et mineures représentent respectivement 61.5%, 23.1% et 15.4% des cas. Cette répartition de l'hémophilie dans notre étude concorde avec celle décrite dans l'étude effectuée à Tlemcen, où les formes sévères représentent environ (67.4%), les formes modérées (27%) et les formes mineures (5.6%) ou à celle faite en Tunisie où les formes sévères, modérées et mineures représentent 56%, 21% et 23% respectivement.

Le recrutement des hémophiles a évolué ces dernières années, dans notre structure avec une moyenne de 1.44 nouveaux cas/an, cette valeur s'approche avec la valeur trouvée en Tlemcen [13] (3 nouveaux cas/ an) mais elle diffère de celle du Maroc 20 cas/ans [85] qui peut être due à une meilleure organisation des soins et une meilleure prise en charge (disponibilité des médicaments et de personnels...) au Maroc par rapport à l'Algérie.

La consanguinité a été retrouvée dans 19.23 % de notre série comparable à celle du Maroc avec 25%.

La consanguinité n'a aucun effet sur la sévérité ainsi sur la transmission de l'hémophilie pour le sujet masculin à cause de la nature de la maladie (transmissible récessif lié à X).

L'hémophilie est transmise de façon héréditaire dans la descendance masculine par leur mère (lié à l'X). Les ATCD familiaux sont retrouvés dans 73% des cas ; la sévérité et l'expression clinique de la pathologie restent identiques au sein d'une famille donnée. Les cas sporadiques représentent 27% des cas. Ces valeurs sont comparables avec celles de Tlemcen avec 78% et 22% respectivement. [13]

L'histoire familiale de l'hémophilie peut toucher plusieurs niveaux de l'arbre généalogique, soit les frères, les oncles maternels, les grands pères ou même aller plus loin.

L'Age au moment du diagnostic de l'hémophilie dans notre série varie entre la période néonatale et l'Age de 7 ans. Le diagnostic positif de la maladie a été fait dans près de 81% des cas avant l'âge de 2ans ; 80% parmi eux soit (17patient) possèdent des ATCDs familiaux et 76% sont des hémophiles sévères soit (16 patient). La présence des ATCDs familiaux ainsi la sévérité de l'hémophilie joue un rôle important dans le diagnostic précoce de la maladie. L'âge de diagnostic de la maladie était en moyenne de 34 mois au Maroc, contre 10 mois chez les hémophiles de novo selon une étude réalisée en France. [85]

Les circonstances de diagnostic sont en relation directe avec la sévérité de l'hémophilie. Elles sont dominées dans notre étude par les hématomes et des saignements de muqueuses qui étaient présents dans 35% et 19% des cas respectivement. Ces données diffèrent de celles retrouvées dans la littérature où les hémarthroses sont plus fréquentes que les hématomes. Ceci pourrait être expliqué par l'âge moyen des patients lors des premières manifestations cliniques qui effleurent à peine l'âge de la marche et le début des activités chez les enfants.

Les hémorragies post-circoncision touchent 11% des hémophiles qui sont tous des hémophiles mineurs, ce qui les rend plus fréquentes que les hémarthroses qui représentent que 8% des cas et qui sont avec les hémorragies inter crâniennes qui touchent exclusivement les hémophiles sévères.

Du fait que la pratique de la circoncision dans notre société, revêt une grande valeur religieuse et une reconnaissance sociale pour le jeune garçon.

La circoncision sans bilan préalable peut être mortelle. C'est une situation problématique que rencontre souvent les parents d'enfants hémophiles.

La sévérité de l'hémophilie est en relation directe avec les symptômes et leurs fréquences ainsi avec le nombre d'hospitalisations nécessaires pour la prise en charge. Pour les cas sévères ou les saignements sont fréquents et peuvent être spontanés, ils nécessitent plusieurs hospitalisations qui peuvent aller jusqu'au 5 hospitalisations par ans pour maîtriser et éviter les complications. Concernant les cas mineurs ou la symptomatologie est légère, ils passent généralement inaperçus.

Concernant le volet thérapeutique, la décision de perfuser est toujours prise par un pédiatre elle est fondée sur l'existence ou non de signes d'inflammation en cas de saignements non extériorisés, sur un saignement extériorisé persistant ou sur la gravité d'un traumatisme (exemple: traumatisme crânien) en cas d'hospitalisation. En absence de ces signes, le patient reçoit un traitement antalgique pour soulager les douleurs dues aux traumatismes.

Concernant notre série tous les patients sont traités par des dérivés recombinants (FVIII+ FIX) soit pour maîtriser les urgences en cas d'hospitalisation soit pour une prophylaxie à domicile (automédication) ; ainsi aucun patient n'est traité par des produits sanguine labiles sauf en cas de correction des anémies sévères dues aux épisodes hémorragiques ce qui élimine les complications infectieuses liées au traitements (VHB, VHC, VIH...).

Le ministère de la santé mise sur la disponibilité des facteurs VIII ou IX recombinants dans les hôpitaux publiques pour le traitement curatif et préventif des patients ainsi que sur la disponibilité des traitements adjuvants (Exemple **Feiba + Novo Seven**<sup>®</sup>).

Certes, notre étude apporte de nombreuses informations sur l'hémophilie et sa prise en charge au niveau de CPS du CHU du Tizi Ouzou, mais il faut bien admettre certaines limites à cause des obstacles rencontrés sur le terrain.

Le caractère rétrospectif du travail qui a rendu le recueil des données non exhaustif ainsi le fait que des informations manquantes dans les dossiers médicaux. De ce fait, il nous semble qu'une standardisation du dossier médical de l'hémophile est une action prioritaire qui peut être appliquée pour contourner ce genre de problèmes dans les recherches à venir.

Au cours de notre travail, les données recueillies concernent les patients du service de pédiatrie, et donc les enfants (âgés de moins de 18 ans). La situation des patients passés à l'âge adulte est par conséquent complètement obscure.

## IV- RECOMMANDATIONS :

### 1) Mise en place d'un système de traçabilité dans les services de soins :

La traçabilité s'avère capitale pour le patient mais aussi pour le praticien. Il est primordial que la trace de chacune des observations, de chaque acte puisse être retrouvée. La traçabilité des soins est une obligation qui vise à assurer la bonne prise en charge du patient et à assurer la continuité des soins.

La traçabilité des soins a pour objectif :

- L'identification du patient ;
- L'identification des professionnels qui ont promulgué des soins au patient ;
- De retrouver toutes les informations du processus de soins promulgués au patient.

Elle vise à :

- Protéger les patients ;
- Protéger les acteurs de la santé ;
- Améliorer la qualité des soins ;
- Améliorer le contrôle des soins ;
- Faciliter la recherche d'informations.

Pour garantir le respect des exigences légales en matière de traçabilité des soins, plusieurs outils ont été mis en place :

#### ❖ Les supports papier :

##### ➤ Fiche de renseignements :

C'est un document qui est rempli soit manuellement, soit par saisie informatique, généralement présenté sous la **forme d'un formulaire**. Elle permet de recueillir les informations de bases (informations personnelles, sociales ...) qui permettent l'établissement d'un dossier de soin.

- Pour cela nous proposons un formulaire qui peut être utile lors de la récolte des informations pour assurer une meilleure prise en charge et avoir l'historique de l'hémophile. (Annexe 01).

➤ **Le dossier de soin :**

Les professionnels de la santé ont l'obligation de remplir et de transmettre toutes les informations concernant les soins réalisés au patient à travers un dossier de soins.

➤ **Cahier personnel de suivi de l'hémophile :**

Tout comme les dossiers médicaux, un cahier de suivi a pour but de garder les informations nécessaires et utiles pour chaque patient (les consultations - les hospitalisations).

Il comporte un maximum d'informations sur chaque étape de soins et de la prise en charge au court d'une hospitalisation de la date d'entrée jusqu'à la date de sortie.

- Pour cela nous avons proposé une amélioration d'un cahier qui existe déjà pour le suivi des hémophiles. (Annexe 02)

❖ **Système informatique hospitalier (SIH) :**

Tout professionnel hospitalier a vécu un jour la difficulté de retrouver, dans un dossier papier épais de plusieurs dizaines de centimètres, parfois démultiplié dans trois ou quatre pochettes de papier kraft à moitié déchirées, les informations médicales importantes pour documenter la situation du moment sans oublier l'impossibilité de mettre la main, sur les dossiers perdus dans les méandres des archives papier ou abandonnés dans un bureau médical, en attente de rédaction du compte rendu de la dernière hospitalisation. Or une difficulté d'accessibilité du dossier médical en situation d'urgence.

Ce système est déjà appliqué dans plusieurs hôpitaux. L'informatisation permet de faciliter l'accès au dossier médical et aux informations qu'il contient et assure une meilleure confidentialité des données qui est plus complexe pour les données des dossiers médicaux où la prise en charge du patient fait appel à des intervenants multiples, établissements publics et privés (médecin libéral).

- 2) **Assure une meilleure éducation thérapeutique (ETP) :** Vivre avec la maladie n'est pas simple. Savoir ce qu'il faut faire au bon moment, cela s'apprend et l'expérience seule ne suffit pas. L'ETP construit et favorise ainsi le savoir-être

L'éducation thérapeutique a pour objet de sensibiliser un large public aux réalités d'une maladie orpheline et de mobiliser le plus grand nombre de personnes pour l'intégration des malades. On fait apprendre au malade à reconnaître les signes cliniques, spécifiques à cette maladie et qui sont dans la plupart des cas à l'origine de l'absentéisme et le retard scolaire qui vont se répercuter sur la vie sociale du jeune malade.

Leur apprendre les gestes à faire chez soi pour éviter les accidents hémorragiques, l'automédication et surtout le traitement de l'accident précocement chez soi font partie du programme de cette démarche.

Pour une éducation plus proche aux patients et plus efficaces voici quelques principes à suivre

**a.** Informer les patients et les familles sur le rôle novateur de l'éducation thérapeutique : Les personnes vivant avec l'hémophilie doivent pouvoir bénéficier sur l'ensemble du territoire de la meilleure prise en charge. Cet objectif nécessite de proposer aux personnes concernées une éducation thérapeutique leur donnant les moyens d'une réelle autonomie.

**b.** Proposer l'éducation thérapeutique pour tous les degrés de sévérité et à tous les âges de la vie :

Si les formes sévères sont aux premiers chefs concernés par l'éducation thérapeutique, les formes modérées et mineures doivent bénéficier aussi d'actions d'éducation adaptées leur permettant de vivre avec la maladie dans les meilleures conditions.

**c.** Intégrer le patient ressource dans les programmes d'éducation thérapeutique ;

Les personnes hémophiles se distinguent de ses pairs (patient ressource) par le fait qu'ils reçoivent une formation spécifique.

**d.** Développer des programmes d'éducation thérapeutique en partenariat avec les personnels soignants.

La mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique nécessite une formation préalable et adaptée des personnels et des membres.

**Equipe de l'ETP se compose de :**

- Hématologues ;
- Cadres de santé ;
- Infirmiers ;
- Pharmaciens ;
- Patient ressource.

e. Instaurer une relation étroite entre l'activité physique régulière et l'éducation thérapeutique :

Tout patient a le droit de se voir proposer tout au long de la vie un programme d'activité physique régulière adapté par un kinésithérapeute initié aux maladies hémorragiques.

Lors de chaque action d'éducation thérapeutique, une présentation des bienfaits de l'activité physique régulière est donnée ;

f. Actualiser et évaluer les programmes d'éducation thérapeutique :

Chaque patient doit pouvoir bénéficier d'une évaluation individuelle où il est impliqué activement. L'évaluation se fonde sur des critères biocliniques, fonctionnels, psychosociaux et pédagogiques et inclue les proches et la famille ;

- 3) Améliorez et assurez une meilleure prise en charge à domicile (l'assurance des traitements nécessaire...) pour minimiser le nombre d'hospitalisation qui peuvent survenir.
- 4) La circoncision sans bilan préalable peut être mortelle ; donc un bilan pré circoncision doit être obligatoire et systématique.
- 5) Ouverture des centres de traitement des hémophiles (CTH).

Ouverture des centres de traitement responsables de la prise en charge des hémophiles pour une meilleure adaptation thérapeutique, un dépistage précoce des complications, une éducation aux soins, une organisation de la rééducation, des décisions chirurgicales, la formation médicale continue et la coordination entre les équipes médicales des différents services. Elle sera aussi accompagnée d'un programme d'éducation thérapeutique.

Un premier centre de traitement dédié exclusivement à l'hémophilie a été inauguré en 2016 au CHU de Beni Messous, à Alger. Subventionné par le laboratoire pharmaceutique Bayer, un réseau de soins multidisciplinaire sera mis au service des malades hémophiles qui peut accueillir plus de 300 patients hémophiles

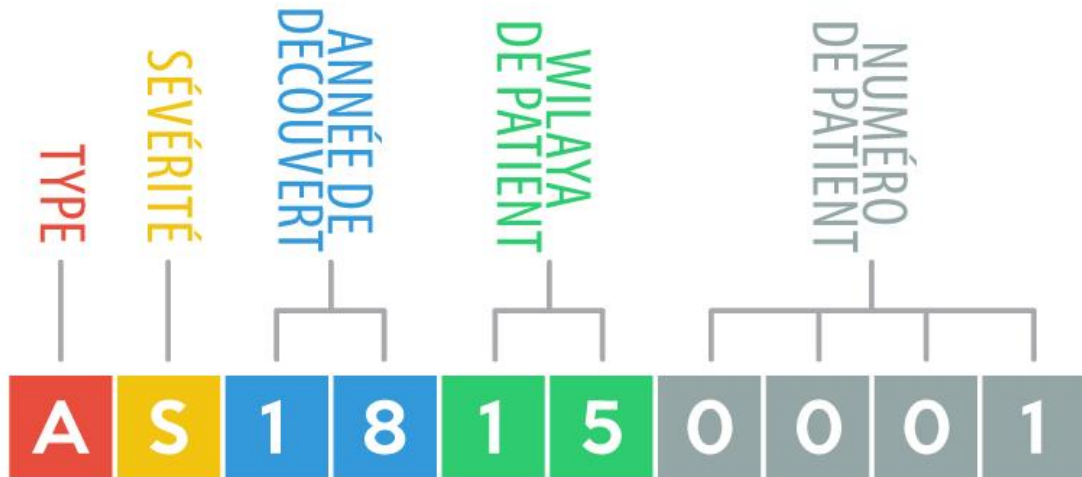
- 6) Etablir des protocoles thérapeutiques et des conduites à tenir pour chaque situation (interventions chirurgicales...) par un comité scientifique entre les médecins cliniciens et les médecins biologistes.
- 7) Il faut aussi assurer un financement suffisant pour déposer suffisamment d'accessoires, de fongibles médicaux et de médicaments pour répondre aux besoins des patients.
- 8) Assurer une couverture sanitaire et des ressources humaines suffisantes pour augmenter la capacité d'accueil des hémophiles.
- 9) La Création d'une organisation nationale des hémophiles pour le but d'une meilleure organisation et prise en charge en Algérie

Cette organisation aura pour mission d'établir des cartes d'identification pour chaque hémophile qui pourra la présenter à chaque consultation ou intervention afin de faciliter l'accès au PU à l'échelle national et donc bénéficier d'une prise en charge plus rapide et minimiser les complications. (Annexe 03)

Cette organisation doit avoir une base de données nationale de tous les hémophiles existants avec une mise à jour périodique des informations des hémophiles avec un system d'immatriculation pour chaque patient pour faciliter l'accès à leurs données relatives.

On a essayé de proposer un système d'immatriculation qui sera un système alpha-numérique qui comporte 10 cases devisées en 05 champs. Qui nous permet de conclure directement quelques informations importantes (type, sévérité, région, l'année de découverte et l'ordre de patient pour des objectifs épidémiologique) par la lecture de ces cases.

Ce code doit être présenté sur tous les papiers personnels du patient (carte d'hémophile...).



**Exemple : AS18150001** : ce qui signifie que c'est le premier cas apparu à Tizi Ouzou en 2018 et qui présente une hémophilie A sévère.

## **Conclusion :**

Les mécanismes physiologiques responsables de la formation localisée d'un thrombus afin de limiter la perte de sang à partir du site de la plaie ainsi que les contaminations venant de l'extérieur sont regroupés sous le terme de l'hémostase. Ce dernier comporte hémostase primaire et la coagulation qui aboutissent à la formation d'un caillot qui obture la brèche, et de l'autre la fibrinolyse qui tend à le détruire. En cas d'une perturbation de cet équilibre on observe une hémostase déficiente qui se traduit par plusieurs affections parmi lesquelles on décrit **l'hémophilie**.

L'hémophilie est une maladie génétique chronique rare, touchant essentiellement les garçons. L'altération du gène, situé sur le chromosome X, entraîne un déficit soit de synthèse, soit de fonction de protéines de la coagulation (le facteur VIII pour l'hémophilie A et le facteur IX pour l'hémophilie B). Les signes majeurs peuvent dans certains cas mettre en péril la vie du malade. Il est donc important de diagnostiquer un hémophile afin de le prendre en charge dès son plus jeune âge dans un centre de traitement spécialisé.

L'hémophilie pas longtemps était un problème de santé surtout pour les pays en voie de développement, d'un côté par la gravité de certains tableaux hémorragiques qui peuvent entraîner le décès ou par le biais des complications articulaires entravant le pronostic fonctionnel, Et d'un autre coté par le cout élevé des facteurs.

De plus, l'amélioration de l'espérance de vie directement liée à l'évolution des traitements anti-hémophiliques et L'instauration récente d'un programme de prise en charge des hémophiles avec mise en disponibilité gratuite de ces facteurs et la création des centres de référence équipés en personnel : kinésithérapeutes, infirmiers et médecins.

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

Une éducation du patient et/ou de son aidant vis-à-vis du traitement et sa gestion et les complication lies aux hémorragies semble indispensable pour une meilleure prise en charge.

LES

# RÉFÉRENCES



1. FRANCOIS P, VERSTRAETEN L et DIANANT JP. The physiology of hemostasis: plasma and tissue factors in coagulation and fibrinolysis. *J Pharm Belg.* 1989
2. GOMEZ-MORENO G., CUTANDO-SORIANO A., ARANA C. et SCULLY C. Hereditary blood coagulation disorders: management and dental treatment. *Journal of dental research.* 2005
3. Merriam-webster Dictionary. Hemostasis [En ligne]. 2018 [consulté le 25 janvier 2018]. Disponible sur : <https://www.merriam-webster.com/dictionary/hemostasis>
4. Stago. Qu'est-ce que l'Hémostase – Définition de l'hémostase primaire [En ligne]. 2018 [consulté le 28 janvier 2018]. Disponible sur : <http://www.stago.fr/l-hemostase/qu-est-ce-que-l-hemostase/l-hemostase/>
5. Dr CAMBUS J-P, MCU-PH (Maître de conférences des universités-praticien hospitalier), cours de PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE, Module Cardiovasculaire PCEM II, Faculté de Médecine Rangueil, CHU de Toulouse, France, 2002.
6. Le journal des femmes. Hémostase primaire – Définition [En ligne]. 2018 [consulté le 28 janvier 2018]. Disponible sur : <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/13438-hemostase-primaire-definition>
7. SZEJNER J. *L'hémostase... autrement?* Paris: Phase 5 Editions Médicales, 2008
8. BINET C., ZANDECKI M. *Hématologie.* s.l. : Elsevier Masson, 2011.
9. LODTER. *Physiologie de l'hémostase.* Toulouse : s.n., 2008.
10. DEREKO (regius professor of physiologie university of Aberdeen) *The physiology of hemostasis*, page 87.
11. WOLBERG Alisa S. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Reviews.* 2007,
12. Morten A. Karsdal, *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin*, page xxii, edit 2016 Elsevier,
13. Madouni Salim et Madani Khaled. *Mémoire de l'internat: la prise en charge de l'hémophile [Mémoire].* Tlemcen : Faculté de médecine Tlemcen ; 2014.
14. MONACO JL., THOMAS LAWRENCE W. Acute wound healing An overview. *Clin Plastic Surg.* 2003
15. GOMEZ-MORENO G., CUTANDO-SORIANO A., ARANA C. et SCULLY C. Hereditary blood coagulation disorders: management and dental treatment. *Journal of dental research.* 2005
16. Nuyttens, B.P., et al., Platelet adhesion to collagen. *Thromb Res*, 2010. 127

17. Offermanns, S., Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*, 2006. 99 (12): p. 1293-304.
18. Nurden, A.T. and P. Nurden, A review of the role of platelet membrane glycoproteins in the platelet-vessel wall interaction. *Baillieres Clin Haematol*, 1993. 6
19. Hemker, H.C., et al., Platelet membrane involvement in blood coagulation. *Blood Cells*, 1983.
20. Benoît POLACK Thèse Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie : variants du facteur Xa dépourvus du domaine Gla.07 février 2013.
21. HILMAN Robert S., AULT Kenneth A. et RINDER Henry M. *Hématologie en pratique clinique - guide de diagnostic et de traitement*. Portland: Médecines Sciences - Flammarion, 2007.
22. HOFFMAN M., MONROE DM. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematology/Oncology clinics of North America*. Elsevier Saunders, 2007.
23. OSTERUD B., RAPAPORT SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977.
24. Biomnis. Précis de Bio Pathologie 2014
25. Pr Jean-François ABGRALL, cours physiologie de la coagulation page 35, Hématologie. Faculté de Médecine et de Sciences de la Santé Brest, France
26. COLLEN D., LIJNEN HR. Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood*. 15 Décembre 1991, Vol. 78, 12,
27. Dr Otmani H, Cours Fibrinolyse.
28. Dr M. BENHALILOU SERVICE D'HEMATOLOGIE, CHU CONSTANTINE, cours de physiologie de l'hémostase.
29. Biologie de la peau. La phase vasculaire de la cicatrisation cutanée [En ligne]. 2018 [consulté le 05 février 2018]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article77>
30. [http://promo2004.2007.free.fr/APP/7\\_HEMOSTASE.htm](http://promo2004.2007.free.fr/APP/7_HEMOSTASE.htm)
31. Merriam Webster Dictionary. hemophilia [En ligne]. 2018 [consulté le 10 février 2018]. Disponible sur: [https://www.merriamwebster.com/dictionary/hemophilia?utm\\_campaign=sd&utm\\_medium=serp&utm\\_source=jsonld#](https://www.merriamwebster.com/dictionary/hemophilia?utm_campaign=sd&utm_medium=serp&utm_source=jsonld#)
32. Research Gate. Hemophilia and Its Treatment: Brief Review [En ligne]. 2018 [consulté le 15 février 2018]. Disponible sur:

- [https://www.researchgate.net/publication/262766390\\_Hemophilia\\_and\\_Its\\_Treatment\\_Brief\\_Review?\\_sg=zPFIU1qqL4F5UrgBpeX5R75Rq\\_Z54E5jLtwqoSNRs71Z81fmJCC0RGpwsczHrOLnas81\\_mrc7kO3W0](https://www.researchgate.net/publication/262766390_Hemophilia_and_Its_Treatment_Brief_Review?_sg=zPFIU1qqL4F5UrgBpeX5R75Rq_Z54E5jLtwqoSNRs71Z81fmJCC0RGpwsczHrOLnas81_mrc7kO3W0)
33. Hemophilia Encyclopedia Orphanet Grand Public
  34. the World Fédération of Haemophilia (WFH).
  35. M. NOVAIS Teddy. L'élaboration d'un référentiel de compétences pharmaceutiques après évaluation préalable des besoins éducatifs des patients atteints d'hémophilie et leurs aidants naturels [Thèse]. Lyon, France : Université Claude Bernard ; 2014.
  36. Tout Savoir Sur l'Hémophilie. Epidemiologie de l'hémophilie [En ligne]. 2018 [consulté le 12 février 2018]. Disponible sur: <http://hemophilieab.blogspot.com/2012/08/epidemiologie-de-lhemophilie.html>
  37. ARTICLE : 2362 hémophiles recensés en 2017 en Algérie Détails Publication : 17 avril 2017
  38. Michelle Raabe, PhD. Livre : Hemophilia, genes & disease,
  39. Société Canadienne d'hémophilie
  40. Stago. Hemophilia A [En ligne]. 2018 [consulté le 20 février 2018]. Disponible sur: <http://www.stago-us.com/hemostasis/tests-clinical-applications/hemophilia-a/>
  41. M.S. Gilbert, Holger Pettersson livre: Diagnostic imaging in hemophilia
  42. Dr RAHLI.S dosage Thèse sur les ACC chez l'hémophilie 2010-2011
  43. Le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament : Facteurs anti hémophiliques: traitement substitutif de l'hémophilie A et B Évaluation clinique Évaluation pharmaco-économique
  44. Savoir Sur l'Hémophilie. Génétique de l'hémophilie [En ligne]. 2018 [consulté le 22 février 2018]. Disponible sur: <http://hemophilieab.blogspot.com/2012/08/genetique-de-lhemophilie.html>
  45. Christine A. Lee; Erik E; W. Keith Hootslivre: text book of hemophilia 1er et 3em edition
  46. N. Bihoreau (docteur de l'université Paris XI Orsay, responsable du laboratoire de biochimie analytique : département de recherche et développement en biotechnologie. T.M. Innovation, 3, avenue des Tropiques, 91943 Les Ulis, France.) Le facteur VIII (anti-hémophilique A) recombinant : relation structure/fonction
  47. Santé sur le net. Hémophilie, les femmes aussi [En ligne]. 2018 [consulté le 23 février 2018]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/hemophilie-femmes/>

48. Vivre avec l'hémophilie. La sévérité de l'hémophilie [En ligne]. 2018 [consulté le 25 février 2018]. Disponible sur: <https://www.levenmethemofilie.be/fr/hemophilie/quest-ce-que-lhemophilie/la-severite-de-lhemophilie/>
49. Doctissimo. Hémophilies [En ligne]. 2018 [consulté le 25 février 2018]. Disponible sur: [http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_1221\\_hemophilies.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1221_hemophilies.htm)
50. FEDERATION MONDIALE DE HEMOPHILIE livre : LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMOPHILIE 2em édition
51. Lamine Makhlaf (D E U A en biologie) l'hémophilie 2005
52. jimbo-laboratoire fiches techniques
53. Pr Philippe NGUYEN. L'hémophilie en question. Reims: Phase 5-Editions medicals, 2010.
54. JOVER CERVERO A., POVEDA RODA R., BAGAN J. et JIMENEZ SORIANO Y. Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: An update. Med Oral Patol Oral CirBucal. 2007.
55. Johanna VARS. La prise en charge de l'enfant hémophile [Thèse]. Toulouse, France : Université Paul Sabati; 2013
56. Mémoire de fin d'étude sur l'hémophilie A réaliser au niveau de chu nadir Mohamed Tizi Ouzou
57. Raphaël MARLU. Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie : variants du facteur Xa dépourvus du domaine Gla [Thèse]. Grenoble, France : Université de Grenoble ; 2013.
58. Llinás A. Haemophiliarthropathie. Haemophilia 2010 Jul ;16
59. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. HSSJ 2010 Feb; 6
60. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the Haemophilia patient. Haemophilia 2002a; 8
61. Ljung RCR. Intracranial hemorrhage in Haemophilia A and B. British Journal of Haematology 2007
62. Hay, C.R., et al., Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity Haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organization. ThrombHaemost, 1998. 79
63. Alexandre moreau ; ACC anti FVIII chez l'hémophilie et en pathologie
64. J.-F. Schved livre de l'externe ...EMC 2011-2012...Traitements de l'hémophilie
65. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. Blood 1997 ;90

66. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998 Jul 23;339(4):245-53.
67. Gribble, J. and M.B. Garvey, Porcine factor VIII provides clinical benefit to patients with high levels of inhibitors to human and porcine factor VIII. *Haemophilia*, 2000. 6
68. Astermark, J., et al., A randomized comparison of bypassing agents in Haemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*, 2007. 109
69. Luu, H. and B. Ewenstein, FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*, 2004. 10 Suppl 2
70. Hoffman, M., D.M. Monroe, 3rd, and H.R. Roberts, Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 1998. 9 Suppl 1
71. Dr Thierry VAN DEN DRIESSCHE Thérapie génique dans l'hémophilie 2017
72. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, *et al.* Changes in treatment strategies for severe Haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathic. *Haemophilia* 2001;7:
73. Définitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *JTH* 2012
74. Management of Haemophilia in the emergency room C. Tutus · F. Thys · C. Hermans Reçu le 12 déc 2011; accepté le 15 fév 2012.
75. Hermans C, de Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, *et al.*; European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Management of acute hemarthrosis in Haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011
76. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010 Aug;39
77. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010;16
78. Witmer CM, Manno CS, Butler RB, Raffini LJ. The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/oncology physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2009
79. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol*

80. Teitel JM, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007
81. DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J ThrombHaemost* 2011 Jul;9
82. Brigitte Jude (Pôle d'Hématologie Transfusion, Centre de Biologie Pathologie, CHRU, 59037 Lille cedex.) Le facteur VII activé recombinant : quelle utilisation ? Le praticien en anesthésie réanimation 2007. Elsevier Masson SAS
83. Dovepress. Emerging and future therapies for hemophilia [En ligne]. 2018 [consulté le 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/emerging-and-future-therapies-for-hemophilia-peer-reviewed-fulltext-article-JBM>
84. Wiley Online Library. New products for the treatment of haemophilia [En ligne]. 2018 [consulté le 28 mai 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13797>
85. Association marocaine des hémophiles « étude épidémiologique de l'hémophilie A et B à l'hôpital 20 Aout de Casablanca » sur 160 patients de la période Mars 2014 au juin 2014.

LES

# ANNEXES





**ANNEXE  
02**

## **CAHIER DE SUIVI PERSONEL DE L'HÉMOPHILE**

## 01 L'HEMOPHILIE

L'hémophilie est une maladie rare, hémorragique héréditaire, constitutionnelle. Il s'agit d'un trouble présent à la naissance et touche presque exclusivement les garçons, il résulte d'un déficit en une protéine de la coagulation. On parle d'hémophilie A, si le facteur déficient est le facteur VIII et d'hémophilie B si c'est le facteur IX. La personne hémophile ne saigne pas plus ou plus vite qu'une personne non atteinte mais pendant une période plus prolongée par l'absence de formation du caillot solide au cours du processus de la coagulation.

### EN CAS D'URGENCE

Déterminer si le patient à :

Hémophilie A ou une déficience de facteur VIII  
Hémophilie B ou une déficience de facteur IX

Traumatisme de la tête:

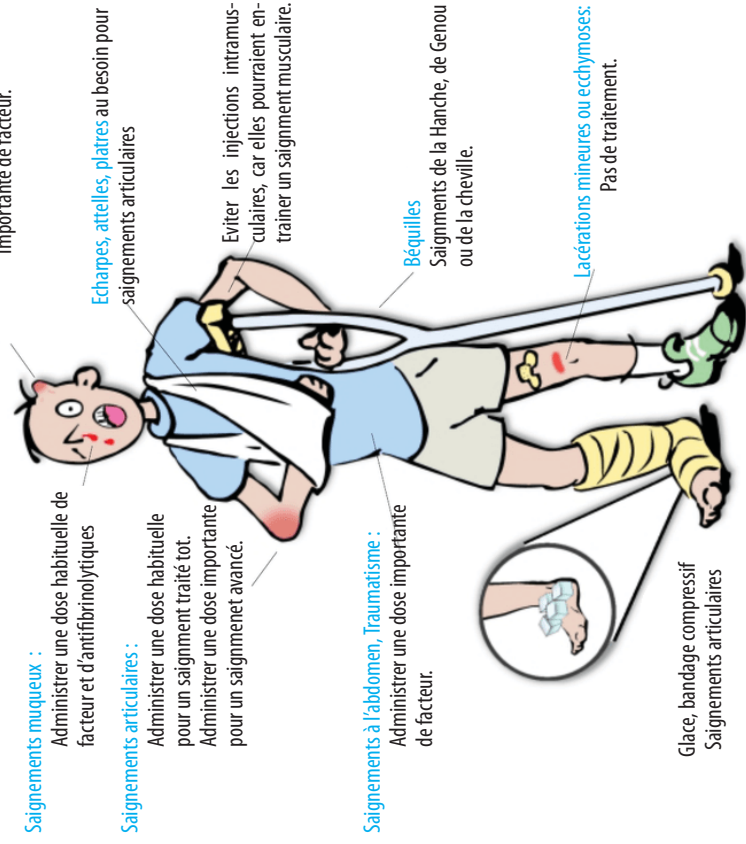
Toujours administrer une dose importante de facteur.

Saignements muqueux :

Administrer une dose habituelle de facteur et d'antifibrinolytiques

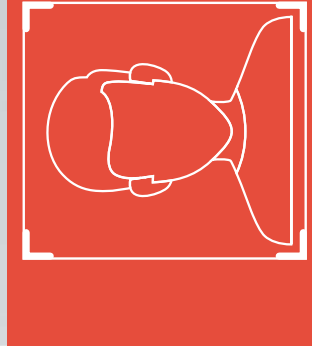
Saignements articulaires :

Administrer une dose habituelle pour un saignement traité tot.  
Administrer une dose importante pour un saignement avancé.



CAHIER PERSONNEL DE SUIVI D'UN

# HEMOPHILE



IMMATICRUCILE :

NOM:

PRÉNOM:

DATE DE NAISSANCE:

TYPE:

GROUPE:

A

B

SEVERITÉ:

S

M

L

A

B

AB

RHÉSUS:

Po

Ne

### 03 INFORMATIONS SUR LA MALADIE

TYPE: **A** **B** SEVERITÉ: **S** **M** **L**

TAUX DE FACTEUR: VIII: % IX: %

PRESENCE D'ANTI-CORPS CIRCULANTS:  OUI  NON

DEBUT DE TRAITEMENT:

PRESENCE DES MALADIES ASSOCIEES:  OUI  NON

QUELLES SONT CES MALADIES: .....

PRESENCE DES COMPLICATIONS:  OUI  NON

QUELLES SONT CES COMPLICATIONS: .....

ATCDs PERSONELS: .....

ATCDs FAMILIAUX: .....

### 02 INFORMATIONS PERSONNELLES

NOM:

PRÉNOM:

DATE DE NAISSANCE:

LIEU DE NAISSANCE: .....

ADRESSE: .....

GROUPAGE: **O** **A** **B** **AB** RHÉSUS: **Po** **Ne**

PRÉNOM DE PÈRE:

NOM ET PRÉNOM DE MÈRE:

TYPE DE COUPLE:  COSANGUIN  NON-COSANGUIN

SITUATION SOCIALE:  CÉLÉBATAIRE  MARIÉ  DEVORCÉ  VEUF

NOMBRE D'ENFANTS:  NOMBRE D'ENFANTS PRESENTANT L'HEMOPHILIE:



**01**

DATE:	LIEU :
OBSERVATION :	
PROCHAIN RENDEZ-VOUS :	MEDECIN :
DOCUMENTS A APPORTER :	

**02**

DATE:	LIEU :
OBSERVATION :	
PROCHAIN RENDEZ-VOUS :	MEDECIN :
DOCUMENTS A APPORTER :	



<b>01</b>	DATE D'ENTREE :	<p data-bbox="207 1507 233 1562">LIEU :</p> <p data-bbox="272 1894 298 1969">MOTIF :</p> <p data-bbox="331 1793 357 1969">RESUME CLINIQUE :</p>	MEDECIN :
	LIEU :		PRISE EN CHARGE :
	MOTIF :		DATE DE SORTIE :



**Gestes et traitements contre-indiqués**

- Injection intramusculaire.
- Traitement par l'acide acétylsalicylique et dérivés ou par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Prise de la température rectale.
- Eviter les voies d'abord veineuses centrales, sous claviers ou fémorales, la voie veineuse périphérique doit être privilégiée.
- Gestes invasifs sans couverture substitutive et sans compression locale.
- Plâtres circulaires.
- Anesthésie tronculaire en chirurgie dentaire.
- Immobilisation prolongée (> = 3 jours) en cas de traumatisme sans lésions osseuses.

**Gestes à faire ou autorisés**

- Vaccination en sous cutanée stricte avec compression pendant au moins 10 minutes.
- Ponction veineuse, injection en sous cutanée suivies de compression manuelle.
- Paracétamol en cas de fièvre.

وزارة الصحة، السكان وإصلاح المستشفيات  
MINISTRE DE LA SANTE, DE LA POPULATION  
ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

**Carte pour hémophiles  
et autres troubles héréditaires  
de l'hémostase**

**STRUCTURE DE SUIVI**

Adresse : .....

.....

N° de téléphone : .....

N° de fax : .....



Association Algérienne  
des Hémophiles

Nom : .....

Prénom : .....

Date de naissance :   □ □ □ □ □ □ □ □

Adresse : .....

.....

Tél. : .....

**Trouble de l'hémostase**

Hémophilie : A  B  Taux de facteur .....

Autre déficit :                      Taux de facteur .....

Photo

**Anticoagulants circulants :**

Première recherche : .....

Positive  titre : .....

Négative

Recherches ultérieures : .....

.....

**Traitement substitutif à administrer en urgence,  
plusieurs doses peuvent être nécessaires :**

.....

.....

.....

# RÉSUMÉ

L'hémophilie est une maladie génétique de la coagulation due à un déficit en facteur VIII ou en facteur IX. L'amélioration de l'espérance de vie de cette population repose sur une prise en charge adéquate.

Notre étude est descriptive, rétrospective à partir des dossiers médicaux, les registres d'hospitalisation de 26 patients hémophiles diagnostiqués, traités et suivis au sein du service hématologie pédiatrie et CPS au niveau de CHU de Tizi-Ouzou (Algérie) pendant la période allant de 2000 à 2017.

Elle a pour objectif l'évaluation de la prise en charge de ces patients afin de suggérer des recommandations pour améliorer cette prise en charge. Dans ce travail on a étudié 11 variables renseignent sur les caractéristiques épidémiologiques des malades et les modalités thérapeutiques (Sexe, âge, type, sévérité et la prophylaxie ...).

Les résultats obtenus stipulent que : Tous les patients sont de sexe masculin, 50% sont âgés de moins de 10 ans avec une prédominance de l'hémophilie A (88%). 61,5% de ces patients sont des hémophiles sévères. Parmi les 18 patients possédant des informations sur la prophylaxie, 17 ont un traitement prophylactique.

Enfin, après l'évaluation de la prise en charge et les obstacles rencontrés sur le terrain, on a suggéré plusieurs recommandations par ex. : la mise en place d'un système de traçabilité (Système informatique hospitalier et cahier personnel de suivi) et l'ouverture des centres de traitement des hémophiles spécialisés.

Hemophilia is a genetic disease of coagulation due to factor VIII or factor IX deficiency. The improvement in the life expectancy of this population is based on adequate care.

Our study is descriptive, retrospective from the medical records, the hospital records of 26 hemophiliac patients diagnosed, treated and followed in the hemato-pediatric service and specialized pediatric consultation service at the university hospital center of Tizi-Ouzou (Algeria) during the period from 2000 to 2017.

It aims to evaluate the care of these patients in order to suggest recommendations to improve it. In this work 11 variables were studied on the epidemiological characteristics of the patients and the therapeutic modalities (sex, age, type, severity and prophylaxis ...). The results obtained stipulate that: All patients are male, 50% are less than 10 years old with a predominance of hemophilia A (88%). 61.5% of these patients are severe hemophiliacs. Of the 18 patients with information on prophylaxis, 17 have prophylaxis.

Finally, after the evaluation of the patients's care and the obstacles encountered in the field, several recommendations were suggested : the establishment of a traceability system (hospital informatic system and personal tracking booklet) and the opening of specialized haemophilia treatment centers.

# ABSTRACT