

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**  
**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -**

**UNIVERSITE  
SAAD DAHLAB BLIDA  
FACULTE DE MEDECINE**



**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

Thèse Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Aout 2020

**ASPECTS DIAGNOSTIQUES, THERAPEUTIQUES ET  
EVOLUTIFS DE L'HEMOPHILIE A ET B AU CHU DE  
BLIDA**

**Encadré par :**

**Dr. Haddad. N Maitre assistante en hémobiole CHU Blida**

**Présenté par :**

**Farouzi Abdeldjalil**

**Rouhyem Abdelmoumene**

**Zerkani Abdennour**

**Devant le jury :**

**Président : Pr.Bouchedoub Youssef :Maitre de conférences de classe A en Immunologie**

**Examineur : Dr. Hamel Hadjer :Maitre assistante en hemobiologie**

# Remerciements

*Après avoir rendu grâce à Dieu le Tout Puissant et le Miséricordieux nous tenons à remercier vivement tous ceux qui, de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce document. Il s'agit plus particulièrement de :*

*Docteur, Haddad N. Maître assistante en hématologie pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique et son sens d'écoute et d'échange.*

*Tout le corps médical qui nous a fait bénéficier d'une formation adaptée aux réalités.*

*Professeur Bouchedoub et docteur Hamel , membres de Jury qui ont accepté d'évaluer notre modeste travail.*

# *Dédicaces*

*Nous tenons tous d'abord à remercier Le Grand Dieu qui nous a destiné pour accomplir ce travail.*

*A nos parents :*

*Vous étiez toujours les donneurs de la force et le courage nécessaires pour affronter moments difficiles dans la vie.*

*A nos frères et sœurs :*

*On vous souhaite que du bonheur et du réussite.*

*A tous nos amis et nos collègues :*

*Votre compagnie était vraiment fabuleuse, rester toujours sains et sauvés.*

***Merci.***

# Sommaire

<b>LISTE DES FIGURES :</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX :</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES SYMBOLES</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>12</b>
I. <b>RAPPELLE PHYSIOLOGIQUE SUR LES FACTEURS ANTI HEMOPHILIQUES :</b> .....	13
I.1. <i>Génétique du facteur VIII et du facteur IX</i> .....	13
I.2. <i>Structure du facteur VIII et du facteur IX</i> .....	13
I.3. <i>Rôle des facteurs anti hémophiliques dans la coagulation</i> .....	17
II. <b>PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	19
II.1. <i>Anomalies moléculaires</i> .....	19
II.2. <i>Conséquences du déficit :</i> .....	20
III. <b>DIAGNOSTIC :</b> .....	20
III.1. <i>Les circonstances de découverte :</i> .....	20
III.2. <i>Diagnostic biologique</i> .....	22
IV. <b>TRAITEMENT</b> .....	26
V. <b>COMPLICATION:</b> .....	30
V.1. <i>Les complications infectieuses :</i> .....	30
V.2. <i>L'arthropathie chronique:</i> .....	30
V.3. <i>Les inhibiteurs :</i> .....	31
<b>PARTIE PRATIQUE</b> .....	<b>37</b>
I. <b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	38
I.1. <i>Patients</i> .....	38
I.2. <i>Méthodes</i> .....	38
II. <b>RESULTATS</b> .....	44
III. <b>DISCUSSION</b> .....	62
IV. <b>CONCLUSION</b> .....	67
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>68</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>75</b>

## Liste des figures :

<b>Figure 1 :</b> Facteur VIII (FVIII) et FVIII activé. Représentation schématique de la structure..	15
Figure 2 : Facteur VIII. Structure et régions impliquées dans les principales interactions moléculaires. [14].....	15
Figure 3 : Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIX activé. . [14].....	16
Figure 4 : initiation [16].....	18
Figure 5 : amplification. [16].....	18
Figure 6 : propagation. [16].....	18
Figure 7 : expression clinique de l'hémarthrose .....	21
Figure 8 : <b>expression clinique de l'hématome</b> .....	22
<b>Figure 9 :</b> dépistage des Acs anti- facteur VIII.....	42
Figure 10 : la répartition des hémophiles en fonction de tranche d'âge.....	44
Figure 11 : Répartition selon le type d'hémophilie. ....	45
Figure 12: Répartition selon le degré du déficit factoriel pour L'hémophilie A.....	46
Figure 13: Répartition des hémophiles A selon le motif de consultation médical .....	48
Figure 14 : tranche d'âge de diagnostic pour l'hémophilie A sévère .....	49
Figure 15 : répartition des hémophiles A et B selon le service médical consultant .....	50
Figure 16 : Répartition des hémophiles A selon la présence ou absence d'antécédents familiaux .....	51
Figure 17 : répartition des hémophiles A et B selon les circonstances de découvertes. ....	52
Figure 18: répartition des hémophiles A selon les valeurs TCK.....	53
Figure 19 : Répartition A et B selon le traitement utilisé.....	54
Figure 20 : répartition des hémophiles A et B selon les modalités de traitement utilisé.....	55
Figure 21 : nouveaux hémophiles par année à Blida.....	56
Figure 22 : répartition des hémophiles selon le développement d'ACCs .....	58
<b>Figure 23 :</b> Répartition des hémophiles en faibles et forts répondeurs .....	59
Figure 24 : répartition des patients selon les modalités du traitement.....	60
Figure 25 : répartition des hémophiles selon le type de produit.....	61

## Liste des tableaux :

Tableau 1 : Manifestations hémorragiques et intensité du déficit [6] .....	23
Tableau 2 : Répartitions selon les tranches d'âge.....	44
Tableau 3: Répartition des patients selon le type d'hémophilie.....	45
Tableau 4: Répartition des patients selon l'importance du déficit factoriel.....	46
Tableau 5 : Répartition des patients selon l'importance du déficit factoriel.....	47
Tableau 6 : Répartition des hémophiles A selon le motif de consultation médical.....	48
Tableau 7 : Répartition des formes d'hémophilie A sévère selon l'âge de diagnostic.....	49
Tableau 8 : répartition des hémophiles A et B selon le service médical consultant.....	50
Tableau 9 : Répartition des hémophiles A selon la présence ou absence d'antécédents familiaux .....	51
Tableau 10 : répartition des hémophiles A selon les circonstances de découverte .....	52
Tableau 11 : répartition des hémophiles A selon les valeurs TCK. ....	53
Tableau 12 : nouveaux hémophiles par année à Blida. ....	56
Tableau 13 : répartition des hémophiles selon le développement des ACCs.....	58
Tableau 14 : répartition des hémophiles ACC positifs en faibles et en forts répondeurs.....	59
Tableau 15 : répartition des patients selon les modalités du traitement .....	60
<b>Tableau 16</b> : répartition des hémophiles selon le type de produit.....	61
Tableau 17 : répartition des hémophiles A et B a Tlemcen selon les formes de sévérité .....	62
Tableau 18 : comparaison de la circonstance de découverte.....	63
Tableau 19: Prévalence des inhibiteurs chez les hémophiles dans autres études. [63] [64] [65] .....	65

## Liste des symboles

Acs : anticorps

AlloAcs : alloanticorps

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

At : antithrombine

BHK : Cellules rénales d'hamster nouveau-nés

CANAL: Concerted Action on Neutralizing Antibodies

CFC : Concentré de facteur de coagulation

CHO :Cellules d'ovaires d'hamster chinois

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

COMETH : Coordination Médicale pour l'Etude et le Traitement des Maladies Hémorragiques constitutionnelles

COX 2 : Cyclooxygénase 2

CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène

CRM: Cross-Reacting Material

CTH: centre de traitement de l'hémophilie

EGF: Epidermal Growth Factor

FAH: Facteur Anti-hémophiliques

Fda: food and drug administration

FIIa : thrombine

FV : Facteur V

FVa : Facteur V activé

FVII : Facteur VII

FVIII : Facteur VIII

FIX : Facteur IX

FX : Facteur X

FT : Facteur Tissulaire

Gla : Gamma-carboxyglutamic acid-rich

HLA : Human Leucocyte Antigène

ITI : Induction de la Tolérance Immune

JCPA : Jours Cummulés en Présence de l'Antigène

Kb : Kilo Base

kDa: kilo Dalton

LRP: Low density Receptor-related Protein

PCa: Protéine C active

PGHS:ProtéoGlycanes d'Héparine Sulfatée

PL : PhosphoLipides

PS: Protéine S

RODIN : Research Of Determinants of Inhibitor Développement among previously untreated Patients with severe hemophilia

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

SIPPET: Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers

TGF : Transforming Growth Factor

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC: Virus de l'Hépatite C

vWF :von Willebrand Factor

# **Introduction**

L'hémophilie est la maladie hémorragique constitutionnelle la plus anciennement décrite et la plus fréquente, c'est une anomalie héréditaire qui se transmet selon le mode récessif lié au chromosome sexuel x. Elle ne touche que les garçons, L'hémophilie féminine est exceptionnelle. La mère qui transmet la maladie est dite conductrice.

Il existe deux types d'hémophilie, A et B qui résultent respectivement d'une déficience ou d'un dysfonctionnement en protéines du facteur VIII et du facteur IX. [1] [2] [3] [4] [5]

Le risque hémorragique et la gravité des manifestations cliniques sont directement liés à l'intensité du déficit. Les symptômes sont les mêmes dans les deux types d'hémophilies A et B. [6]

L'hémophilie a souvent été qualifiée de «maladie des rois», cela est due au fait que la maladie est souvent décrite dans la descendance de la reine Victoria d'Angleterre.

La première description de l'histoire ancienne date du IIe siècle après JC dans le Talmud de Babylone sur une femme qui avait perdu ses deux premiers fils après circoncision.

La première description de l'histoire moderne a été documentée par le médecin américain Dr John Conrad Otto. Le Dr Conrad a décrit un trouble de coagulation héréditaire dans plusieurs familles où seuls les hommes étaient touchés. Il les a ensuite appelés les «saigneurs».

L'hémophilie, en tant que mot, a été documentée pour la première fois par Johann Lukas Schonlein lors de sa thèse à l'Université de Zurich, en Suisse.

Le Dr Nasse a été le premier à publier la description génétique de l'hémophilie dans la loi de Nasse: qui précise que l'hémophilie est transmise entièrement par des femmes porteuses non affectées par la maladie à leurs fils. [1] [2] [3] [4] [5]

L'hémophilie est répartie entre tous les groupes ethniques du monde avec une fréquence estimée d'environ 1 hémophile A ou B sur 10000 naissances vivantes, et le nombre de personnes atteintes d'hémophilie dans le monde est d'environ 400000. [1][8][7]

les zones géographiques avec une fréquence plus élevée de mariages consanguins ont une prévalence plus élevée de la maladie.[9]

L'hémophilie A est plus répandue (80 à 85% de la population totale d'hémophilie) que l'hémophilie B. Elle estime 1 cas sur 5000 naissances vivantes, tandis que l'hémophilie B estime 1 sur 30000. [10]

En Algérie, La première étude portant sur l'épidémiologie de l'hémophile a été publiée en 1996, a fait recenser alors 596 hémophiles. [11]

Le nombre d'hémophiles recensés en 2009 est de 1435 patients. [6]

Près de 2 362 personnes atteintes d'hémophilie ont été recensées en 2017, Donc Le nombre des personnes souffrant de cette maladie est en augmentation [11]

Les personnes atteintes d'hémophilie qui sont suivies dans les centres de traitement de l'hémophilie (CTH) ont une mortalité inférieure à celles qui ne le sont pas [12], [13].

Les jeunes enfants atteints d'hémophilie A ou B sévère ou modérée doivent être évalués dans un CTH (accompagné de leurs parents) tous les six à 12 mois.

Les enfants plus âgés et les adultes atteints d'hémophilie A ou B sévère ou modérée bénéficient d'un contact au moins annuel avec un CTH.

Le suivie se fait pour revoir leurs antécédents d'épisodes hémorragiques et ajuster les plans de traitement au besoin. Il devrait également inclure une évaluation des articulations et des muscles, un dépistage des inhibiteurs, des tests viraux si cela est indiqué et une discussion de tout autre problème lié à l'hémophilie de la personne et au soutien familial et communautaire.

Les personnes atteintes d'hémophilie A légère peuvent bénéficier d'une évaluation dans un CTH tous les un à deux ans. [13].

A Blida, aucune étude n'a été faite dans le cadre de l'évaluation de la situation de l'hémophilie.

Les objectifs de notre étude sont :

- Evaluer la fréquence de l'hémophilie.
- Etudier le tableau Clinico-biologique au diagnostic.
- Evaluer la prise en charge thérapeutique.

# **Partie théorique**

# **I. Rappel physiologique sur les facteurs anti hémophiliques :**

## **I.1. Génétique du facteur VIII et du facteur IX**

Le gène du FVIII est situé sur le bras long du chromosome X (Xq28). Il s'agit d'un long gène de 186 kb comportant 26 exons et codant un acide ribonucléique messenger (ARNm) de 9 kb. Parmi ceux-ci, 24 exons font entre 69 et 262 paires de base, alors que l'exon 14 est composé de 3 106 paires de bases et que l'exon 26 en comporte 1 958. Cependant, une grande partie de l'exon 26 est dans l'extrémité 3', non transcrite, ce qui fait de l'exon 14 la plus grande séquence exonique. Ceci est important pour la physiologie et surtout les applications thérapeutiques, en particulier la production de FVIII recombinant : l'exon 14 code le domaine B du FVIII, qui n'intervient pas dans sa fonction. Un gène délété de cette longue chaîne qu'est l'exon 14 pourra donc coder un FVIII fonctionnel.

Le gène codant le FIX est lui aussi situé sur le bras long du chromosome X (Xq29). Il est plus petit que le gène du FVIII puisqu'il comporte 34 kb, avec neuf exons. Il code un ARNm de 2,8 kb. Le second exon code le domaine Gla, le 4e et le 5e les domaines EGF, le 6e le peptide d'activation et les 7e et 8e le domaine catalytique. Il existe une homologie de séquence avec le FVII, le FX et la protéine C qui fait évoquer un ancêtre commun [14].

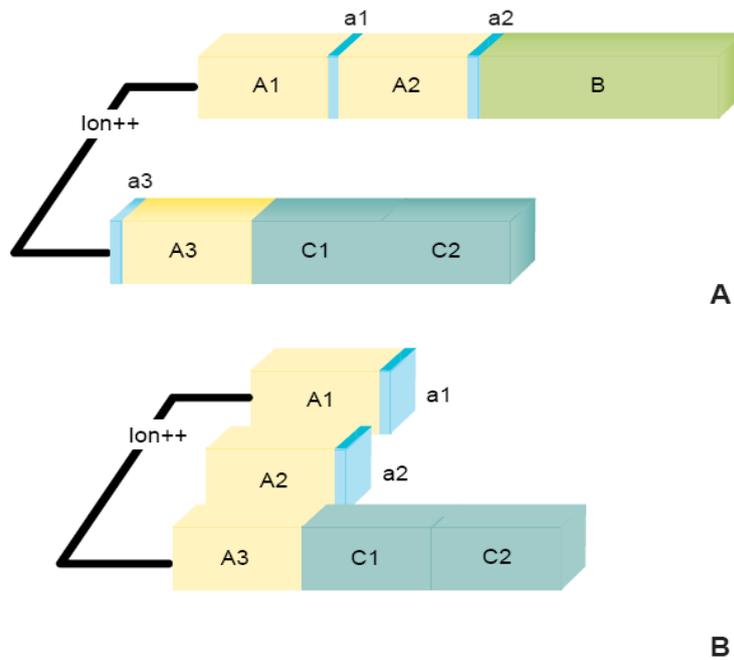
## **I.2. Structure du facteur VIII et du facteur IX**

Le FVIII est une protéine de 2 332 acides aminés comportant trois domaines homologues A, un domaine B et deux domaines C organisés suivant la séquence A1-A2-B-A3-C1-C2 . Entre ces domaines ont été identifiées des régions acides : a1 entre A1 et A2, a2 entre A2 et B, et a3 entre B et A3. Une grande partie du domaine B peut être délétée sans perte de l'activité. Avant sa sécrétion, le FVIII est clivé à la jonction B-A3 puis à l'intérieur du domaine B. Ceci génère une chaîne lourde comportant A1, A2, et B et une chaîne légère composée des domaines A3, C1 et C2. L'association entre les chaînes lourdes et légères est médiée par un cation divalent. Immédiatement après sa libération dans la circulation, il forme un complexe non covalent avec le facteur Von Willebrand (vWF) pour lequel il a une très forte affinité.

Deux régions de la chaîne légère du FVIII sont impliquées dans la liaison avec le vWF : la région a3, qui précède le domaine A3, et une ou plusieurs régions des domaines C1 et C2. Dans le complexe [vWF-FVIII], le facteur VIII est protégé de l'action catalytique de la protéine C activée, du FIXa et du facteur X activé (FXa), permettant de maintenir un taux de FVIII normal dans le plasma avant son activation. Le taux plasmatique est faible : 0,10 à 0,20 mg/l.

#### Activation et inactivation du FVIII :

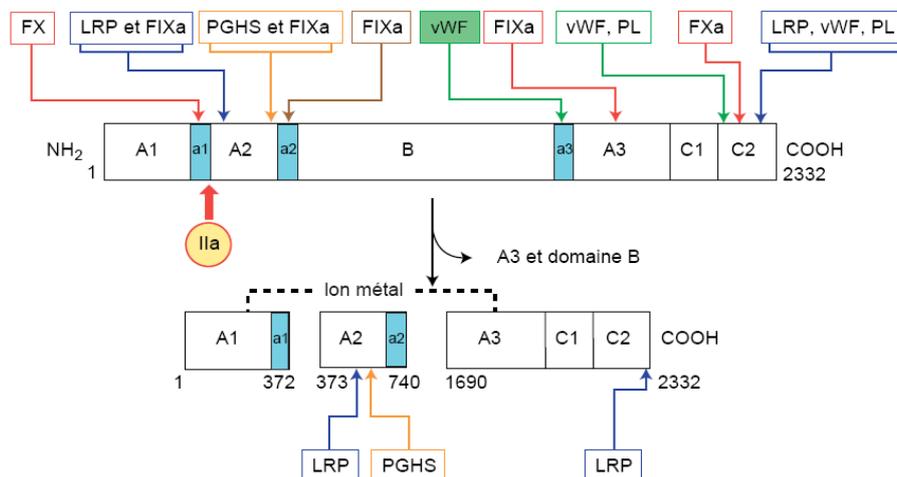
La forme active du FVIII, ou FVIIIa, est formée sur le site où se déroule le processus de coagulation par l'action sur le FVIII de deux enzymes : la thrombine (facteur II activé : FIIa) et le FXa. Ces deux sérines protéases clivent la molécule FVIII au niveau des résidus Arg372 et Arg740 dans la chaîne lourde et Arg1689 dans la chaîne légère. Ceci forme le FVIIIa, hétéro trimère A1, A2, A3-C1-C2 dans lequel l'association entre A1 et A3-C1-C2 reste médiée par un ion divalent. L'inactivation du facteur VIII peut se faire par dégradation protéolytique : clivage du FVIIIa par la protéine C activée (PCa) ou par le FXa. En fait, cette voie n'est pas majoritaire : il se produit aussi une inactivation par dissociation spontanée du domaine A2-a2 du dimère. Le catabolisme du FVIIIa fait intervenir une protéine apparentée aux récepteurs des lipoprotéines de faible densité (low density receptor-related protein : LRP), facilité par des protéoglycanes d'héparine sulfatée. Le FVIII délété du domaine B subirait une inactivation par la PCa deux à trois fois plus rapide que celle du FVIII plasmatique ou recombinant. [14]



**Figure 1:** Facteur VIII (FVIII) et FVIII activé. Représentation schématique de la structure.

**A.** La molécule FVIII comporte une chaîne lourde de 93 kDa, constituée de trois sous unités : A1, A2 et B, et une chaîne légère de 80 kDa constituée de trois sous unités : A3, C1 et C2. Entre ces domaines ont été isolées des régions acides. Ces chaînes sont liées par un ion divalent [14].

**B.** Le FVIII activé est un hétérotrimère, comportant la sous unité A1 associée à la région acide a1, la sous unité A2 avec la région acide a2 et les sous unités A3-C1-C2.[14]

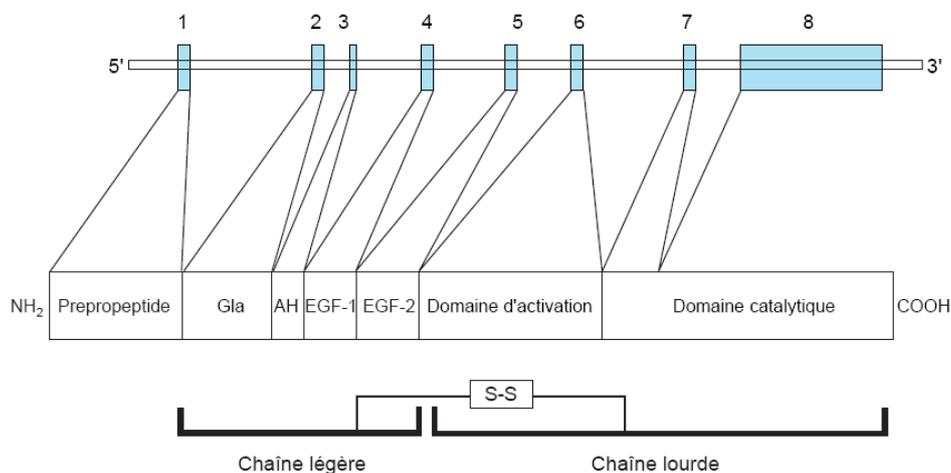


**Figure 2 :** Facteur VIII. Structure et régions impliquées dans les principales interactions moléculaires. [14]

vWF: facteur Von Willebrand. LRP: *low density receptor related protein*;

PGHS : protéoglycanes d'héparine sulfatée ; PL : phospholipides.

Le FIX est une sérine protéase plasmatique circulante composée de 415 acides aminés. Son poids moléculaire est de 57 kDa. Il comporte certains domaines ou structures caractéristiques : vers la partie N-terminale se trouvent 12 résidus gammacarboxylés (domaine GLA) qui permettent la liaison du FIX aux phospholipides par l'intermédiaire d'ions calcium. Cette propriété est commune à tous les facteurs vitamine K-dépendants : FII, facteur VII (FVII), FIX, FX, protéine C et protéine S. Les deux domaines suivants sont de type *epidermal growth factor* (EGF). Le premier domaine, de type B, contient des résidus impliqués dans la liaison de haute affinité avec le calcium ; le second domaine, de type A, pourrait jouer un rôle dans la liaison du FIX avec les plaquettes et dans l'interaction du FIXa avec son cofacteur, le FVIII. Après les domaines EGF-like se situe un peptide d'activation de 35 acides aminés qui précède le domaine sérine protéase, avec la triade catalytique histidine-aspartate-sérine [14].



**Figure 3 :** Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIX activé. . [14]

La molécule FIX est monocaténaire Composée de 415 acides aminés. Le peptide signal de 19 acides aminés est excisé lors de la sécrétion. Le second exon code la région riche en résidus gammacarboxylés (Gla), le 3e pour un petit domaine hydrophobe (AH), les 4e et 5e pour les domaines epidermal growth factor (EGF)-like, le 6e pour le domaine d'activation, les 7e et 8e pour le domaine catalytique.

#### Activation et inactivation du FIX :

Le FIX circule sous forme monocaténaire à un taux plasmatique de 3 à 5 mg/l. L'excision du peptide d'activation génère le FIXa, qui comporte une chaîne légère de 145 acides aminés, liée par un pont disulfure (C132-C289) à une chaîne lourde de 234 acides aminés. L'inactivation plasmatique du FIXa est due à l'antithrombine, qui forme un complexe stœchiométrique 1 : 1 avec le FIXa. Le mécanisme, bien que plus lent, est identique pour les FXa et FIIa. Il peut être accéléré par la présence d'héparines ou d'héparines sulfates [14].

### I.3. Rôle des facteurs anti hémophiliques dans la coagulation

La coagulation plasmatique a pour but de consolider le thrombus plaquettaire formé lors de l'étape d'hémostase primaire. Le schéma classique associant la voie intrinsèque et extrinsèque est à réserver au cheminement diagnostique au laboratoire de biologie médicale. In vivo, ces deux voies sont intimement liées. La thrombine (IIa) est l'enzyme clé de la coagulation permettant la transformation du fibrinogène en fibrine. La polymérisation de la fibrine constitue alors un maillage, base du caillot fibrino-cruorique. La régulation de la génération de thrombine est localisée au site d'une brèche vasculaire. La vision moderne de la coagulation se distingue en 3 phases : initiation, propagation et amplification [15].

Les facteurs antihémophiliques A et B sont indispensables à la phase de propagation. Le point de départ de la coagulation plasmatique est l'exposition du facteur tissulaire (FT). Lors de l'étape d'initiation (figure 4), le FT se lie au facteur VII activé (FVIIa). Ce complexe permet l'activation des facteurs X (FX) et FIX en FX activé (FXa) et FIX activé (FIXa) respectivement. L'activation de ces facteurs permet ensuite une génération d'une faible quantité de thrombine à la surface des cellules exprimant le FT. Lors de la seconde étape, les traces de thrombine générées à la surface des cellules exprimant le FT vont permettre d'amplifier les réactions de coagulation (figure 5). La thrombine va ainsi activer le FVIII, le facteur XI (FXI), le facteur V (FV) à la surface des plaquettes activées. La thrombine va permettre également la dissociation du complexe FVIII – facteur von Willebrand. À la fin de l'étape d'amplification, les facteurs activés par les traces de thrombine se retrouvent concentrés à la surface des plaquettes activées. La dernière étape est appelée étape de propagation (figure 6). À la surface des plaquettes activées, le FXI activé (FXIa) va permettre l'activation du FIX. Le FIXa va ainsi former le complexe ténase avec son cofacteur, le FVIIIa. La présence de FVIIIa permet de catalyser la transformation du FX en FXa par le FIXa. La quantité importante de FXa générée par le complexe ténase permet la transformation, en présence de FVa (complexe nommé prothrombinase), d'une quantité importante de prothrombine en thrombine. C'est ce pic de thrombine ou « *thrombin burst* » qui permet une transformation massive du fibrinogène en monomères de fibrine. La polymérisation et la stabilisation de ces monomères de fibrine par le facteur XIII activé (FXIIIa) sont la base du thrombus fibrinocruorique. En l'absence de FVIII ou FIX, la phase de propagation ne permet pas l'obtention d'un pic de thrombine, ce qui permet de comprendre la physiopathologie du saignement chez l'hémophile sévère.[17]

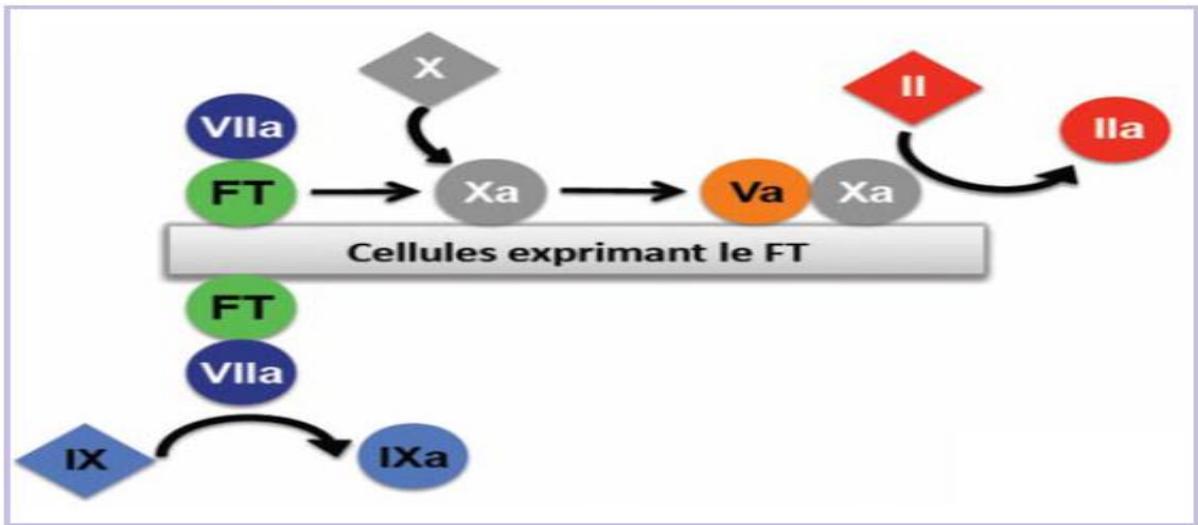


Figure 4 : initiation [16]

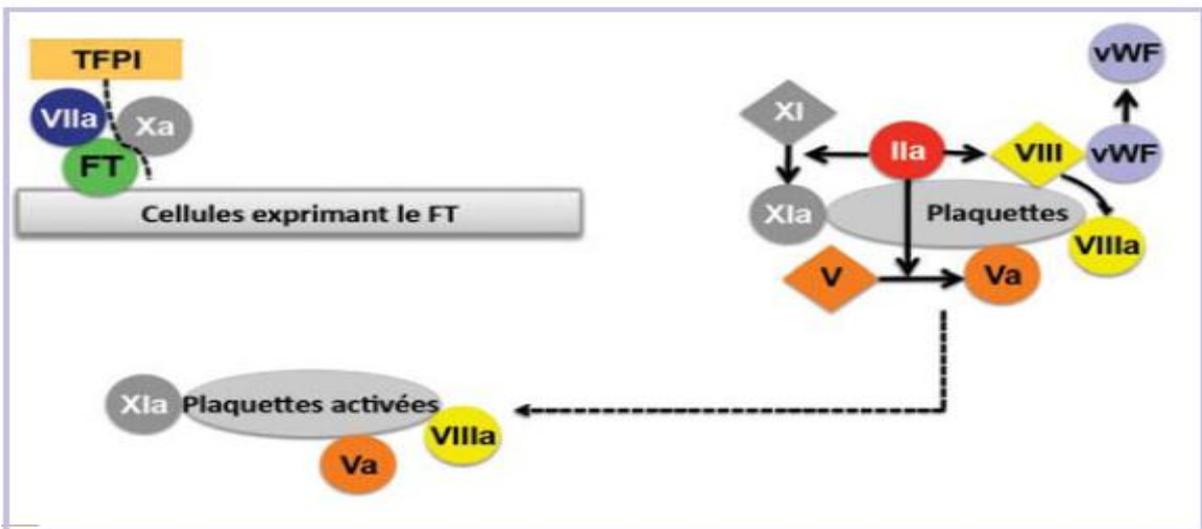


Figure 5 : amplification. [16]

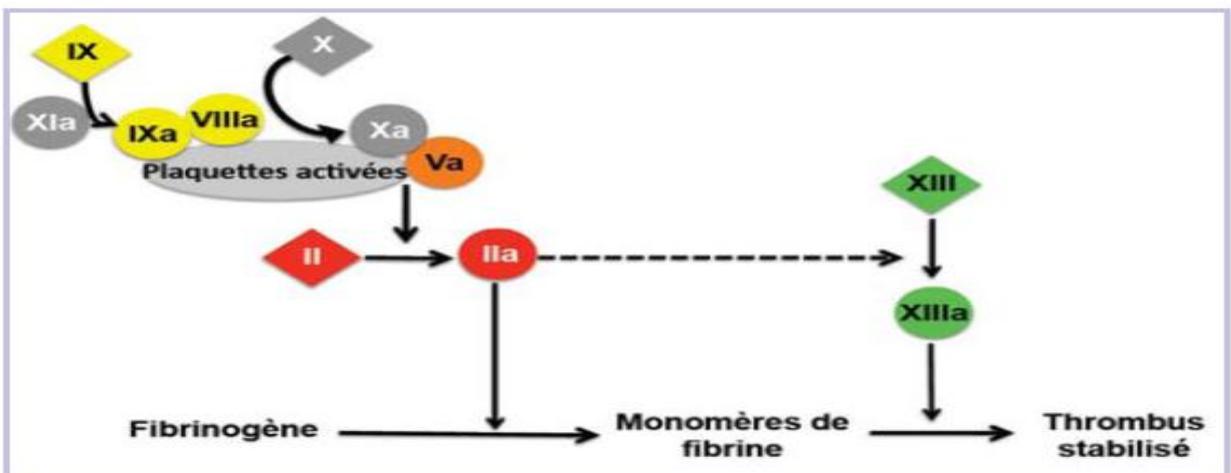


Figure 6 : propagation. [16]

## II. Physiopathologie

### II.1. Anomalies moléculaires

De nombreuses anomalies dans la séquence nucléotidique ont été décrites à l'origine de déficits congénitaux en FVIII. Ces anomalies génétiques entraînent un déficit plus ou moins sévère en FVIII, qui va de la simple diminution du taux de FVIII par diminution de sécrétion ou présence de FVIII instable jusqu'à l'absence totale de FVIII fonctionnel (absence de FVIII ou FVIII tronqué). La présence ou non d'une molécule de FVIII circulant décelable par son antigénicité permet de différencier les déficits dits cross-reacting material positive (CRM+) et les déficits cross reacting material negative (CRM-).

#### Inversions

La plus fréquente, puisqu'elle représente près de 50 % des cas de déficit sévère, est une inversion sur l'intron 22 du gène du FVIII aboutissant à une impossibilité de transcription du gène et à un déficit très sévère en FVIII. Une autre forme d'inversion a été décrite, portant sur l'intron 1, liée à une recombinaison avec une zone télomérique. Elle est à l'origine de 3 % à 5 % des déficits sévères en FVIII.

#### Délétions

Les délétions sont arbitrairement séparées en larges ou partielles. Les délétions larges sont responsables de déficits sévères en FVIII. Les conséquences des délétions de fragments plus petits sont variables. Une délétion, même minime, d'un nombre de nucléotides non multiple de 3 engendre un décalage du cadre de lecture (*mutation frame shift*) à l'origine d'une protéine aberrante, voire de l'apparition d'un codon stop prématuré, responsable d'un déficit très sévère. À l'inverse, la délétion en phase d'un ou de plusieurs codons triplets pourra n'entraîner qu'un déficit partiel. À côté de ces délétions, on relève aussi, parmi les réarrangements importants du gène, de rares insertions ou des duplications.

#### Mutations ponctuelles

De nombreuses mutations ponctuelles ont été décrites. Un tiers de ces mutations ponctuelles surviennent dans des zones à haut risque de mutations (*hot spot*). Les conséquences des mutations ponctuelles sont variables selon leur localisation. Les mutations non-sens sont habituellement

sévères, alors que les mutations faux sens peuvent avoir différents degrés de sévérité mais sont le plus souvent modérées.

Les déficits congénitaux en FIX relèvent dans plus de 95 % des cas de mutations ponctuelles. Les lésions moléculaires du gène FIX sont très nombreuses et hétérogènes. Certaines mutations dans la zone du promoteur induisent un déficit particulier par son profil évolutif : sévère dans l'enfance, ce déficit se corrige partiellement ou totalement à la puberté. La forme typique est la mutation Leyden, responsable de l'hémophilie B du même nom. Elle induit une modification des sites de liaison des facteurs de transcription et une réduction de celle-ci. Après la puberté, le déficit de transcription est corrigé par les androgènes, qui seraient capables de réactiver le promoteur muté [14].

## **II.2. Conséquences du déficit :**

Les deux facteurs anti-hémophiliques FVIII et FIX sont très différents. Le FIX a une activité enzymatique, forte lorsqu'elle est dans sa forme active, il est vitamine k-dépendant et n'a aucune homologie avec le facteur VIII. Le FVIII n'a pas d'activité enzymatique, c'est un cofacteur, non vitamine k-dépendant. Néanmoins, le déficit congénital en l'un de ces deux facteurs crée la même pathologie, hémophilie. Chez le patient atteint d'hémophilie, l'adhésion plaquettaire se fait normalement sur le site de la lésion vasculaire, mais la génération de thrombine est retardée ce qui entraîne un ralentissement de la coagulation. En l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, du fait soit d'un déficit de l'enzyme FIXa, soit d'un déficit du cofacteur FVIIIa, il ne peut pas y avoir cette « explosion de la thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi essentiellement comme un défaut de la génération de thrombine à la surface des plaquettes, entraînant une perturbation de la cascade des réactions de la coagulation, ainsi cette dernière est inachevée et ne fonctionne pas normalement, le clou plaquettaire demeure instable, et l'hémorragie se poursuit provoquant un saignement prolongé. Les conséquences sont majeures, avec des hémorragies sévères post traumatiques et parfois des saignements spontanés, notamment au niveau des articulations. [15][17]

## **III. Diagnostic :**

### **III.1. Les circonstances de découverte :**

Elles sont différentes selon les formes d'hémophilie :

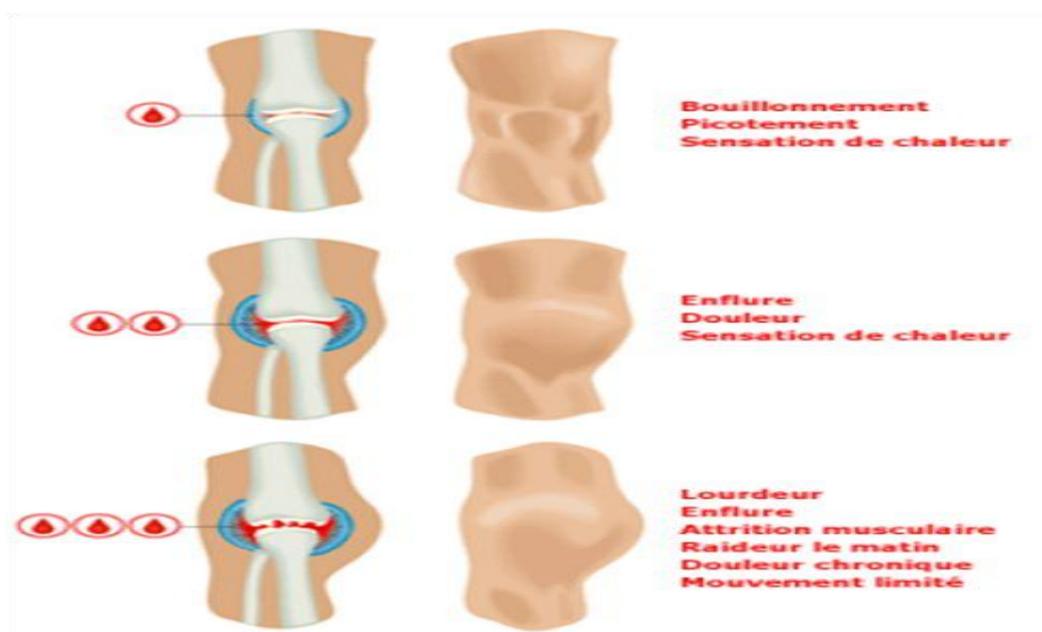
L'hémophilie mineure : Les patients avec plus de 5 à 40% d'activité factorielle normale présentent souvent des saignements seulement après un traumatisme ou une intervention chirurgicale importante. Les saignements spontanés sont rares dans ce cas. En règle générale, le diagnostic est posé fortuitement sur des tests de laboratoire pré chirurgicaux de routine.

L'hémophilie modérée : Si une activité factorielle de 1 à 5% de la normale est présente, des saignements surviennent généralement après un traumatisme, une blessure, une extraction dentaire ou une chirurgie. Des saignements articulaires récurrents peuvent être présents dans jusqu'à 25% des cas, et le diagnostic est généralement retardé.

Une hémophilie mineure ou modérée peut se manifester plus tard dans l'enfance ou l'adolescence.

L'hémophilie sévère : Si l'activité des facteurs est inférieure à 1% de la normale, L'hémophilie se présente généralement sous forme de saignement après un traumatisme insignifiant mineur ou de saignement spontané. Elle se manifeste généralement au cours des premiers mois de la vie. [18]

La présentation clinique caractéristique d'hémophilie sévère est l'hémorragie articulaire (hémarthrose) et musculaire (hématome), qui se manifeste généralement dans les maladies graves. Environ 50% des patients atteints d'hémophilie sévère auront un saignement musculaire ou un hématome à l'âge de 6 à 8 mois. [19]



**Figure 7** : expression clinique de l'hémarthrose

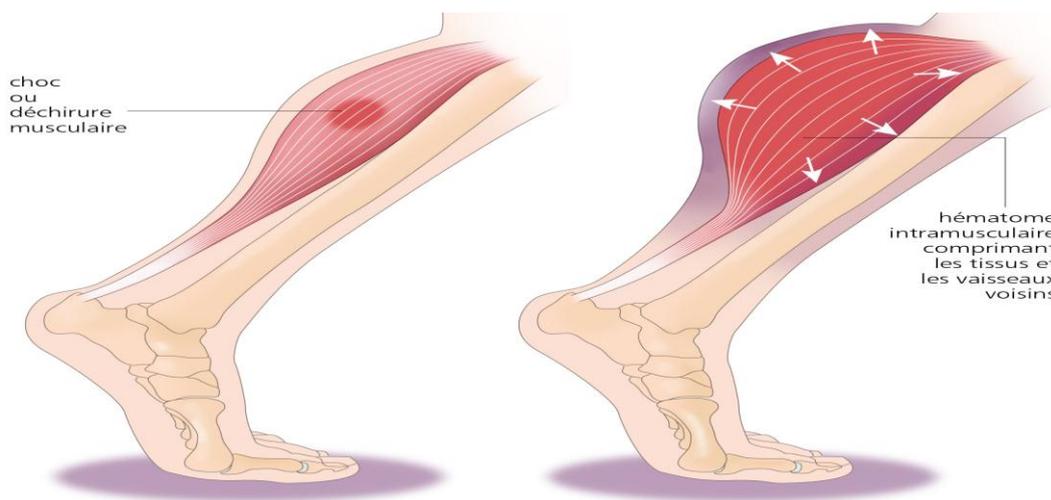


Figure 8 : **expression clinique de l'hématome**

La mère d'un hémophile est porteuse, chaque frère est à 50% à risque d'hémophilie et chaque sœur est à 50% à risque d'être porteuse. Les tantes maternelles d'un hémophile et leurs progénitures peuvent être à risque d'être porteuses ou d'être affectées (selon leur sexe, leur relation familiale). [20][21]

### III.2. Diagnostic biologique

#### Diagnostic positif :

-L'analyse de laboratoire systématique du trouble de la coagulation commence par, le temps de quick (TQ) et le temps de céphaline kaolin (TCK) :

-TQ (normal = 11,5 à 14 s) représente la fonction des facteurs de coagulation II, V, VII et X, il mesure la voie exogène de la coagulation. Les hémophiles auront un TQ normal.

-TCK (normal = 25 à 40 s) représente la fonction du facteur von Willebrand et des facteurs VIII, IX, XI et XII, il mesure la voie endogène. Les hémophiles auront un TCK prolongé. [22] [23]

-Un TCK prolongé devrait inciter une enquête en examinant les niveaux de facteurs individuels, en particulier les facteurs VIII et IX. [22]

-Le dosage des facteurs VIII et IX pour affirmer le diagnostic si l'activité factorielle est inférieure à 40% et de préciser le type d'hémophilie et de quantifier le déficit.

Il est important de noter ici que les niveaux de facteur IX peuvent être bas à la naissance car il faut environ six mois chez les bébés pour atteindre leurs niveaux normaux. Par conséquent, les échantillons de sang de cordon ombilical sont plus précis pour trouver des niveaux inférieurs de facteur VIII alors qu'ils sont non significatif vis à vis le taux des facteurs IX [18][24][25] .

Selon l'intensité du déficit en FAH, la gravité de l'hémophilie sera sévère, modérée ou mineure. (Tableau 1)

**Tableau 1** : Manifestations hémorragiques et intensité du déficit [6]

fréquence de chaque forme	Activité du Facteur de coagulation en % (UI/ml)	Episodes hémorragiques'
Sévère 50%	<1 % (< 0.01)	Saignements spontanés, principalement au niveau des articulations et des muscles
Modérée 10-20 %	1-5 % (0.01 -0.05)	Saignements spontanés sporadiques. Saignements graves en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale
Mineure 30-40%	5-40 % (> 0.05)	Saignements graves en cas de traumatisme ou d'intervention chirurgicale

## **Diagnostic différentiel :**

### **Troubles hémorragiques héréditaires avec une faible activité de coagulation du facteur VIII:**

-La maladie de von willebrand de type 2N est une variante rare résultante d'un des nombreux variants faux-sens de l'extrémité amino de la protéine VWF circulante, entraînant une liaison défectueuse du facteur VIII au VWF alors que la liaison plaquettaire au VWF est tout à fait normale.

Cliniquement et biochimiquement, l'hémophilie A mineure et modérée peuvent être distinguées de la maladie de von willebrand de type 2N par des tests génétiques moléculaires de FVIII, des tests génétiques moléculaires de VWF ou en mesurant la liaison du facteur VIII au VWF en utilisant ELISA ou une chromatographie sur colonne.

-La maladie de von willebrand de type 3 est caractérisée par une carence quantitative complète ou presque complète de la VWF. Les personnes touchées connaissent des épisodes fréquents de saignements des muqueuses et de saignements articulaires et musculaires similaires à ceux observés chez les personnes atteintes d'hémophilie A. Le taux de FVW est souvent inférieur à 1% et l'activité de coagulation du facteur VIII est le plus souvent de 2% à 8%. Tandis les personnes atteintes d'hémophilie A ont un facteur VWF normal . [26]

## **Troubles hémorragiques avec une faible activité de coagulation du facteur IX:**

- Déficit combinée en facteurs vitamine K dépendants est associée à une carence en prothrombine, facteurs VII, IX et X et en protéines C et S. Elle est très rare, se manifestant généralement dans l'enfance avec des saignements sévères. L'analyse en laboratoire de la coagulation montre un TQ et un TCK nettement prolongés. Le TQ prolongé qui multiplie les déficiences en facteurs de coagulation, et l'hérédité récessive autosomique le différencieraient de l'hémophilie B.

- Les déficits acquis courantes en facteurs vitamine K dépendants se produisent chez les personnes recevant un traitement à la warfarine ou celles souffrant d'une maladie du foie. La carence en vitamine K se présente généralement dans le cadre d'autres maladies, bien qu'elle puisse être uniquement nutritionnelle. Ces diagnostics peuvent être distingués de l'hémophilie B par un TQ qui se prolonge plus longtemps que la prolongation Du TCK (par rapport à un TCK prolongé isolé dans l'hémophilie B) et de multiples déficiences en facteurs de coagulation.[27]

### **Diagnostic prénatal :**

Les tests génétiques par prélèvement de villosités choriales ou amniocentèse sont disponibles pendant la grossesse et sont généralement réservés aux familles ayant des antécédents d'hémophilie. Le conseil génétique est également une option pour les familles qui souhaitent un test prénatal pour l'hémophilie. Il est conseillé aux femmes enceintes de parler à leurs obstétriciens et conseillers génétiques si elles ont un enfant hémophile et envisagent d'en avoir un autre.

Le dépistage de l'hémophilie consiste parfois à prélever un échantillon de sang à partir du cordon ombilical ou d'une veine d'un nouveau-né immédiatement après la naissance, et les niveaux de facteurs de coagulation peuvent être vérifiés chez les patients soupçonnés d'hémophilie ou chez les patients qui ont des antécédents familiaux importants de troubles de la coagulation. [18][24][25]

## IV. Traitement

Le traitement de base de l'hémophilie est le remplacement des facteurs VIII pour l'hémophilie A et des facteurs IX pour l'hémophilie B à titre prophylactique ou en fonction des besoins. Des concentrés de facteur VIII et IX sont disponibles. [28]

Le facteur VIII augmente la concentration plasmatique de 2% pour chaque 1 UI / kg, et le facteur IX produit une augmentation de 0,8% pour chaque 1 UI / kg administré avec une demi-vie d'environ 8 à 12 heures. [29]

Dans les années 1950, le plasma frais congelé a été utilisé pour la première fois comme facteur de remplacement chez les patients hémophiles, suivi des cryoprécipités dans les années 1960. Dans les années 1970, le facteur VIII lyophilisé était dérivé du plasma et il a apporté un énorme changement dans le traitement des patients hémophiles leur permettant de recevoir une thérapie par perfusion à domicile. Cependant, dans les années 80, de nombreux patients hémophiles étaient affectés par des concentrés de facteurs contaminés et 60 à 70% des patients ont été infectés par le VIH. Près de 100% des patients ont été infectés par l'hépatite C. Cette tragédie a incité davantage de recherches à rendre le concentré de facteur dérivé du plasma plus sûr.

Finalement, le clonage du gène du facteur VIII a eu lieu en 1984 et le concentré de facteur VIII recombinant est devenu disponible en 1992.

La disponibilité du facteur VIII recombinant, ainsi que l'inactivation virale et une meilleure technologie de dépistage, ont rendu les produits factoriels sans danger et révolutionné le traitement des patients hémophiles. Malgré la disponibilité de concentrés de facteur dérivés du plasma, environ 75% des patients hémophiles dans le monde reçoivent des produits de facteur VIII recombinant.

Aujourd'hui, de nombreux produits différents de facteur VIII recombinant sont disponibles, y compris la première, la deuxième, la troisième et la quatrième génération avec et sans demi-vie prolongée. Dans les pays développés, les produits de facteur VIII recombinant de troisième génération sont désormais les plus couramment utilisés car leur production ne contient aucun produit animal ou humain. De plus, l'accent est désormais mis sur les produits recombinants de troisième génération à demi-vie prolongée.

Les produits à demi-vie prolongée ont permis d'avoir moins de perfusions programmées, des recherches sont en cours pour produire des produits de facteur VIII avec PEGylation et autrement par fusion du facteur avec le récepteur Fc, ce qui a conduit à des produits avec des demi-vies plus

longues. La FDA a récemment approuvé un produit à base de facteur VIII PEGYlé et un produit de facteur fusionné avec le fragment Fc, ce dernier a une demi-vie de 19,7 heures, la plus longue de tous les produits actuellement disponibles. Même une augmentation modeste de la demi-vie du facteur VIII peut réduire la fréquence des perfusions et améliorer considérablement la qualité de vie des patients. De plus en plus de recherches sont en cours pour améliorer les demi-vies afin de diminuer la fréquence des perfusions et diminuer l'immunogénicité des produits de facteur pour diminuer la prévalence du développement d'inhibiteurs. [30] [31]

Note : les produits à demi-vie prolongée existent aussi pour les facteurs IX.

La stratégie de traitement de l'hémophilie se divise principalement en deux catégories :

-Traitement à la demande : Le concept fondamental de base de la gestion d'un saignement aigu diagnostiqué ou confirmé dans l'hémophilie est d'obtenir une hémostase rapide et agressive de préférence dans les deux heures suivant l'apparition des symptômes et la correction de la coagulopathie, mais ces mesures ne doivent pas être retardées même si des tests de diagnostic sont en attente ou si aucun symptôme physique n'est présent. Les patients doivent être hospitalisés et les directives de la Fédération mondiale de l'hémophilie doivent être suivies pour la prise en charge des saignements aigus. Habituellement, les patients peuvent se distinguer quand un épisode de saignement est sur le point de se produire par la présence d'une sensation de picotement ou d'une «aura».

Tout patient hémophile qui présente un épisode de saignement aigu sévère nécessite une reconnaissance rapide de l'emplacement et de la gravité du saignement; ceci doit être suivi d'un remplacement immédiat par du concentré de facteur de coagulation à haute dose (CFC) par du facteur VIII ou IX. Les doses de concentré de facteur doivent être de 50 UI / kg de poids corporel de facteur VIII ou de 100 à 120 UI / kg de facteur IX. Si le concentré de facteur IX n'est pas disponible, 70 à 80 UI / kg de concentré de complexe de prothrombine peuvent être perfusés. [25] [32]

-Traitement prophylactique : Outre le traitement des saignements aigus, une autre stratégie de traitement chez les patients hémophiles est la prophylaxie. Le traitement prophylactique chez les patients hémophiles présente plusieurs avantages. Il peut réduire les épisodes d'hémarthrose et ainsi réduire l'arthropathie hémophile et la nécessité de chirurgies articulaires correctives. Le traitement prophylactique peut également réduire la fréquence des saignements cérébraux et musculaires et réduire les hospitalisations. Il contribue à améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant de prendre moins de temps libre et de surveiller moins fréquemment. De plus, dans une étude de

Brême et de Munich, il a été suggéré que le risque de développement d'inhibiteur est moindre avec le traitement prophylactique. Cette étude n'a trouvé qu'un seul patient avec inhibiteur à faible réponse chez 40 enfants atteints d'hémophilie A sévère suivis pour un minimum de 40 expositions. [33]

Selon les directives de la Fédération mondiale de l'hémophilie, la prophylaxie est en outre classée comme primaire ou secondaire et continue ou intermittente. La prophylaxie est considérée comme continue si elle débute avec l'intention de traiter pendant 52 semaines dans une année et est accomplie pendant au moins 45 semaines de cette année.

Le schéma de prophylaxie intermittente ne dépasse pas plus de 45 semaines par an. Un traitement à la demande ou épisodique est indiqué lors de saignements cliniquement évidents. La prophylaxie continue peut se subdiviser en ,1) primaire si le traitement débute avant le début de la maladie articulaire ostéo-chondrale, avant 3 ans et avant les 2 saignements articulaires importants cliniquement évidents, 2) secondaire si le traitement commence après 2 saignements majeurs ou plus une grosse articulation et avant le début de la maladie articulaire ostéo-chondrale et 3) tertiaire si le traitement commence après le début de la maladie articulaire ostéo-chondrale documentée. Le régime optimal reste à définir, mais deux protocoles prophylactiques actuellement utilisés sont le protocole de Malmö et le protocole d'Utrecht. Une pratique fréquente consiste à initier un traitement prophylactique une ou deux fois par semaine et à augmenter la fréquence jusqu'à ce qu'une dose prophylactique primaire complète soit atteinte, avant le début des saignements articulaires ou d'autres saignements graves à l'âge de 12 à 18 mois. [25] [34]

Les recommandations de COMETH préconisent la nécessité de maintenir le traitement prophylactique pendant toute la période de croissance ostéo-articulaire : enfant, adolescent, jeune adulte.

Il est possible d'envisager à l'âge adulte un passage à une prophylaxie à dose plus faible ou même à une thérapie à la demande en fonction du contexte clinique et de l'adhérence du patient au traitement. Cependant les avis divergent à ce sujet et il n'existe actuellement pas de consensus sur la prophylaxie chez l'adulte. [35]

Outre les concentrés de facteur de coagulation dérivés du plasma et recombinants, d'autres agents sont également utiles dans le traitement de l'hémophilie. Il s'agit de :

La desmopressine : c'est un analogue synthétique de la vasopressine. Il agit en augmentant les concentrations plasmatiques du facteur VIII endogène de 3 à 5 fois en induisant la libération du

facteur von Willebrand (VWF). Il a une utilité dans le traitement des patients atteints d'hémophilie A légère ou modérée au lieu d'utiliser un concentré de facteur, réduisant ainsi les dépenses et diminuant le risque de développement d'inhibiteurs. Il est principalement utile dans la prévention ou le traitement des saignements chez les patients porteurs d'hémophilie. Il n'a aucune valeur dans l'hémophilie B car il n'affecte pas les niveaux de facteur IX. [36] [37]

L'acide tranexamique et l'acide epsilon aminocaproïque : ce sont des agents antifibrinolytiques et favorisent la stabilité du caillot. L'acide aminocaproïque d'Epsilon est moins couramment utilisé car il est plus toxique, il a une demi-vie plus courte et il est moins puissant. Ils sont utiles pour prévenir les saignements muco-cutanés comme l'épistaxis, les menstruations abondantes ou dans le cadre d'une chirurgie dentaire. [38]

De nouvelles thérapies contre l'hémophilie sont en cours de développement :

Le clonage du gène a non seulement permis la production de facteur recombinant, mais a également favorisé les efforts de thérapie génique pour guérir la maladie. L'hémophilie reste une cible optimale pour la thérapie génique, et les premiers essais de phase I et II ont montré un niveau de Succès décent. [39]

Outre la thérapie génique, le développement et l'application d'anticorps monoclonaux, comme l'émicizumab et le concizumab, pour le traitement de l'hémophilie ont suscité beaucoup d'enthousiasme. L'émicizumab est un anticorps monoclonal qui imite la fonction de la molécule de facteur VIII activée mais ne ressemble pas structurellement ou immunologiquement au facteur VIII et par conséquent, n'est pas affecté par les inhibiteurs. De plus, aucun anticorps anti-médicament n'a été détecté au cours des études. Les anticorps monoclonaux ont le potentiel de révolutionner le traitement de l'hémophilie et, par conséquent, l'émicizumab a reçu une désignation de traitement révolutionnaire. [40]

Le coût du traitement de l'hémophilie :

Avec l'amélioration de l'espérance de vie des patients hémophiles en raison de la disponibilité d'un diagnostic précoce et de l'amélioration des options de traitement pour les saignements aigus et la prophylaxie, les enfants nés avec l'hémophilie aujourd'hui devraient désormais avoir une espérance de vie normale dans les pays développés. Mais cela a également augmenté le coût de manière significative car les patients hémophiles vivent non seulement plus longtemps, mais ils nécessitent également des perfusions plus fréquentes en raison de la faible demi-vie des produits factoriels et du développement d'inhibiteurs chez environ 25 à 30% des patients. En outre, en

dehors du traitement, il y a des coûts supplémentaires pour les hospitalisations, les tests de laboratoire, les visites au bureau et les coûts indirects pour la baisse de productivité et le manque de travail ou d'école. [31] [41] [42]

L'activité physique :

La thérapie physique préventive et la thérapie après un saignement artriculaire ou une chirurgie sont extrêmement cruciales. Le choix de l'activité physique est généralement déterminé par la capacité, les intérêts et les ressources disponibles du patient. Les sports de contact comme le football, le rugby, la boxe, etc. doivent être évités. Les sports à grande vitesse comme la course, le ski doivent également être évités. Les sports sans contact tels que la natation, le golf, le badminton, le vélo, le tennis de table, la marche, etc. doivent être encouragés. [43] [44]

## **V. Complication:**

### **V.1. Les complications infectieuses :**

Dans les années 1980, les concentrés de facteurs ont été contaminés par des virus comme le VIH et le VHC, et les patients qui ont reçu ces perfusions de concentrés de facteurs contaminés ont été infectés par le VIH et l'hépatite C. Cela a entraîné des taux de mortalité élevés chez les patients hémophiles dans les années 1980 et au début des années 1990. Aujourd'hui, de nombreuses études montrent que la transmission du VIH et du VHC via le concentré de facteur a été presque éliminée en raison d'une sélection rigoureuse des donneurs, des techniques de dépistage, du processus d'élimination virale pendant la fabrication et de l'avancement des procédures de diagnostic pour détecter ces virus précocement. Une utilisation accrue de facteurs recombinants a considérablement réduit le risque d'infection. [45]

### **V.2. L'arthropathie chronique:**

Une hémarthrose sévère ou récurrente peut entraîner la destruction du cartilage intra-articulaire et de l'arthrite dégénérative. Les effets toxiques du sang provoquent des lésions intra-articulaires entraînant une hypertrophie synoviale et une fibrose. Chez les hémophiles, ces articulations qui subissent des changements inflammatoires chroniques suite à des attaques répétées d'hémarthrose sont appelées «articulations cibles». Des attaques répétées ou prolongées peuvent entraîner une arthropathie invalidante chronique en raison d'un dérangement articulaire

interne et d'une altération des mouvements articulaires. L'arthropathie chronique affecte environ 20% des hémophiles. L'hémarthrose récurrente chez les hémophiles peut être évitée grâce à l'administration de facteurs de coagulation prophylactiques [46] [47]

### **V.3. Les inhibiteurs :**

Les inhibiteurs sont des allo anticorps (IgG) dirigés contre les facteurs VIII et IX qui neutralisent leur action. Il s'agit de la complication de l'hémophilie liée au traitement la plus grave. [25]

Une exposition au FVIII ou IX exogène administré pendant la Thérapie de remplacement pourrait induire une réponse immunitaire. [48]

La présence d'inhibiteurs doit être suspectée si le saignement ne s'arrête pas après la perfusion de facteurs de coagulation chez un patient qui a répondu par le passé. Les inhibiteurs raccourcissent encore la demi-vie du concentré de facteur infusé et diminuent ainsi leur efficacité. Les inhibiteurs sont plus fréquents dans l'hémophilie A que l'hémophilie B, ainsi que dans l'hémophilie sévère avec une incidence de 20 à 30% par rapport à l'hémophilie modérée et mineure avec une incidence de 5 à 10%. L'âge médian de développement des inhibiteurs est de trois ans ou moins dans l'hémophilie sévère alors qu'il est plus proche de 30 ans dans l'hémophilie mineure ou modérée. Les inhibiteurs de l'hémophilie légère ou modérée provoquent principalement des saignements des sites muco-cutanés. La confirmation de la présence d'un inhibiteur se fait via le test Bethesda modifié par Nijmegen.

Les enfants et les adultes devraient recevoir un dépistage fréquent pour le développement d'inhibiteurs. Pour les enfants, les inhibiteurs devraient avoir un dépistage une fois tous les cinq jours d'exposition jusqu'à 20 jours d'exposition, tous les dix jours d'exposition entre 21 et 50 jours d'exposition, au moins deux fois par an jusqu'à 150 jours d'exposition, avant la chirurgie ou lors du passage à un nouveau concentré de facteur. Ils doivent être mesurés chez tous les patients ayant reçu un traitement intensif de plus de cinq jours et dans les quatre semaines suivant la dernière perfusion. Si des saignements postopératoires se produisent et que la réponse au traitement à la demande n'est pas optimale, la présence d'inhibiteurs doit être évaluée.

Les inhibiteurs sont en outre sous-classés en inhibiteurs des faibles répondeurs et forts répondeurs. Les titres d'inhibiteurs des forts répondeurs persistent généralement dans le temps. Si ces hémophiles ne sont pas traités pendant une période prolongée, les niveaux peuvent chuter ou

devenir indétectables, mais lors de la perfusion à nouveau du concentré de facteur, ils deviendront actifs et rendront la perfusion inefficace. Les titres peuvent diminuer, mais lorsque le patient est à nouveau exposé à des produits à base de facteurs, les titres peuvent augmenter dans les 3 à 5 jours suivant l'exposition.

Les inhibiteurs du titre à faible réponse sont généralement transitoires, disparaissent au bout de six mois et ne réapparaissent pas après la réexposition aux produits de facteur. [25]

Note : L'incidence d'inhibiteurs dans l'hémophilie B sévère est de 1% à 3%. [49]

La prise en charge des saignements des patients ayant des inhibiteurs doit se faire en collaboration avec un centre de soins hémophiliques expérimenté. [50]

**Les concentrés de complexe prothrombique (Feiba®, Autoplex®) :** Contiennent les facteurs de coagulation II, VII, IX et X sous forme partiellement activée. Ils permettent de « court-circuiter » le besoin en facteur VIII dans la cascade de coagulation. Cependant, ils présentent plusieurs inconvénients. D'abord, leur activation est très limitée dans le temps, ce qui peut rendre nécessaires jusqu'à trois injections par jour. De plus, un risque de coagulation trop importante existe (thrombose). Enfin, la présence de traces de FVIII dans ces complexes est susceptible de relancer la production d'inhibiteurs. [51]

**Le facteur VII activé recombinant (NovoSeven®) :** il amplifie la coagulation au niveau du site hémorragique. Ce produit a fait ses preuves dans le traitement des accidents hémorragiques modérés et sévères et dans la prévention des saignements en cas de chirurgie. Bien toléré cliniquement et biologiquement, ce produit présente l'avantage de ne contenir ni facteur VIII ni facteur IX (pas de relance des inhibiteurs). De plus, les problèmes éventuels de coagulation excessive sont très rares. Enfin, sa nature recombinante garantit une sécurité virale maximale. Sa courte demi-vie est son principal inconvénient, rendant le traitement contraignant. [51]

On doit prévoir une réponse immunitaire anamnestic chez les personnes atteintes d'hémophilie B et ayant un inhibiteur anti facteur IX s'ils sont traités avec des concentrés de complexe prothrombinique, qu'ils soient activés ou non, puisque ces concentrés contiennent tous le facteur IX. D'autre part, le risque de réponse anamnestic chez les patients atteints d'hémophilie A et ayant un inhibiteur traité avec un concentré de complexe prothrombinique (activé) variera en fonction du concentré et de sa teneur en facteur VIII, qui est généralement minime. On estime que

le concentré de complexe prothrombique provoque une réponse anamnestic chez environ 30 % des patients ayant un inhibiteur du facteur VIII. [50]

**Le facteur porcin VIII** préparé à partir du plasma d'origine porcine s'est avéré efficace pour stopper le saignement chez certains patients. IL présente une forte homologie avec le facteur VIII humain et peut ainsi être efficace pour restaurer le processus de coagulation tout en trompant le système immunitaire, c'est-à-dire en passant inaperçu des inhibiteurs anti- FVIII humain. [51]

Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur, des données de réaction clinique au produit, et du site et de la nature du saignement. [50]

**Si le titre d'inhibiteurs est faible ( $\leq 5$  UB) :**

On donne le FVIII à doses élevées adaptées au titre pour saturer l'inhibiteur : on utilise 2 à 3 fois la dose usuelle. En l'absence de réponse clinique, on passe aux agents by passing.

Si le patient a eu une réponse anamnestic dans le passé ou s'il y a un risque de réponse anamnestic, l'utilisation de F.A.H est contre indiquée, quel que soit le titre des inhibiteurs. [6]

**Si le titre d'inhibiteurs est élevé ( $> 5$  UB) :**

Le F.A.H ne peut pas être utilisé. Le recours aux agents by passing est nécessaire.

**FVIIa (NovoSeven®) :**

La posologie raccommodee est de 90  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  toutes les 2 à 3 heures jusqu'arrêt du saignement ou l'utilisation d'une dose unique de 270  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ . Une forte dose unique administrée rapidement dans les deux heures est aussi efficace que des doses plus faibles répétées. [6]

**PCC (FEIBA) :**

La dose recommandée est de 50-100 U/Kg /12 h pendant 2-3 jours sans dépasser 200 U /Kg/j.

En cas d'hémophilie B avec inhibiteurs, Le facteur VII activé recombinant est le seul by passing agent indiqué en cas de manifestations hémorragiques. [6]

Certaines méthodes, toutefois assez lourdes à mettre en œuvre, permettent d'éliminer transitoirement les inhibiteurs. Souvent, elles doivent être associées à un traitement immunosuppresseur (par exemple cortisone) afin de bloquer la synthèse d'anticorps en amont. [51]

## **Plasmaphérèse**

Consiste à prélever le sang total, à « épurer » le plasma des inhibiteurs et à ré administrer le sang sans inhibiteur au patient. Cette méthode diminue significativement le titre d'inhibiteurs et restaure ainsi temporairement l'efficacité des concentrés de FVIII ou IX. Elle peut par exemple être pratiquée efficacement avant une chirurgie non urgente [51].

## **Retuximab**

Des études préliminaires indiquent que le Rituximab®, anticorps initialement destiné au traitement des lymphomes, pourrait être efficace pour éliminer les anticorps anti-FVIII, essentiellement dans les cas autoanticorps anti-FVIII retrouvés lors de maladies auto-immunes. [51]

## **Induction de la tolérance immune**

Hémophilie A :

### **Principe :**

La possibilité d'éradiquer un inhibiteur anti-facteur VIII par de fortes doses de facteur VIII injecté de façon régulière a été démontrée il y a plus de 30 ans. Les doses massives de facteur antihémophilique 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. [52]

Dans 80% des cas, une ITI bien conduite permet l'éradication de l'inhibiteur et l'instauration de la prophylaxie thérapeutique recommandée dans l'hémophilie sévère. [53]

### **Éléments pronostiques :**

Plusieurs éléments ont une valeur pronostique pour la réussite de l'ITI :

Titre de l'inhibiteur au moment de l'induction : C'est le facteur prédictif le plus important : si le titre est inférieur à 10 UB, la probabilité de faire disparaître l'inhibiteur après ITI atteint 85 %, contre 43 % au-dessus de ce taux.

Pic de l'inhibiteur avant l'ITI et pic après instauration de l'ITI : Un taux d'inhibiteur dépassant 500 UB, surtout s'il est atteint en cours de traitement, laisse mal préjuger d'une efficacité possible.

Délai entre la détection de l'inhibiteur et l'instauration de l'ITI : Il est souhaitable que l'ITI commence le plus tôt possible, mais il serait abusif de traiter par ITI un inhibiteur transitoire, tel qu'il se rencontre lors de l'initiation d'un traitement.

Âge à l'instauration de l'ITI : L'ITI a plus de chances de succès chez un enfant en bas âge. [53]

L'absence de nouvelle injection de FVIII entre la détection de l'inhibiteur et le début de l'ITI : 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 anamnestic persistante. Comme cela est signalé, certains patients peuvent développer une réponse anamnestic à des molécules de facteur VIII inactives présentes également dans le CCPA. [50]

### **Protocoles**

Il est de règle d'utiliser le produit qui a entraîné l'apparition de l'inhibiteur. Cette recommandation consensuelle ne repose toutefois sur aucune base scientifique, comme d'autres recommandations en matière de tolérance immune.

Le schéma thérapeutique classique utilise des doses de 100 UI/kg/j à 300 UI/kg/j. [37]

La posologie optimale (produit ou dose) de l'ITI reste à déterminer. L'essai international comparant l'injection à faible dose dans le bras de 50 UI/kg trois fois par semaine par rapport à 200 UI/kg par jour a été récemment stoppé en raison de préoccupations liées à la sécurité (nombre accru de saignements intercurrents). Les analyses détaillées et l'interprétation des données sont en attente. [50]

L'ITI nécessite la pose d'une chambre implantable, compte tenu des doses injectées, qui correspondent à des volumes importants. Les règles d'asepsie doivent être très strictes, étant donné la fréquence d'utilisation du dispositif (une ou deux fois par jour pendant plusieurs mois, voire plusieurs années) et des volumes injectés. Le titre de l'inhibiteur doit être évalué tous les mois. [52]

### **Critères de réussite et traitements relais**

Le critère minimum de réussite est la disparition apparente de l'inhibiteur, c'est-à-dire la diminution du taux en dessous du seuil de détection de 0,5 UB. Le critère de succès ultime est l'étude pharmacocinétique : elle consiste à vérifier que la récupération après injection et la demi-vie du facteur sont revenues à la normale ou à des seuils proches de la normale, permettant la reprise d'un traitement aux doses habituelles.

Il est habituel de faire suivre l'ITI d'une prophylaxie, à raison de deux ou trois injections par semaine. [52]

### Hémophilie B :

L'expérience avec l'ITI pour les patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs est limitée. Les principes thérapeutiques de ces patients sont semblables, mais le taux de réussite est nettement plus faible, notamment chez les personnes dont l'inhibiteur est associé à une diathèse allergique.

Les patients atteints d'hémophilie B ayant des inhibiteurs et des antécédents de réactions allergiques graves au facteur IX peuvent développer un syndrome néphrotique au cours de l'ITI, qui n'est pas toujours réversible à l'arrêt du traitement. D'autres options thérapeutiques, y compris les traitements immunosuppresseurs, s'avéreraient efficaces. [50]

# Partie pratique

# I. Patients et méthodes

## I.1. Patients

- Nous avons mené une étude descriptive monocentrique sur des dossiers de tous les hémophiles explorés au laboratoire d'hémobiologie de l'unité Hassiba Ben Bouali durant une période allant de juillet 2014 à décembre 2019 dans le cadre de diagnostic ou de suivie biologique. Ces hémophiles ont été adressés par les services :

- Pédiatrie et hématologie CHU Blida
- Hématologie CAC de Blida.

Nous avons collecté les données suivantes :

- Nom et prénom du malade, date de naissance, antécédents familiales d'hémophilie.
- Les caractéristiques de la maladie : degré de sévérité de la maladie (mineure ; modérée ou sévère) ; âge de diagnostic, la date et le résultat de recherche des inhibiteurs.
- Données liées au traitement : type de concentré antihémophilique (recombinant ou plasmatique), modalités thérapeutiques (à la demande ou prophylactique).

## I.2. Méthodes

### Méthodes du laboratoire

Au laboratoire d'hémobiologie le diagnostic d'hémophilie se fait selon le schéma suivant : d'abord on réalise des tests globaux de la coagulation : le TP et le TCK ; ensuite le dosage de l'activité de facteurs anti hémophiliques.

- Le dosage de TP/TCK des patients est interprété par rapport au témoin.
- Le dosage de l'activité de facteurs anti hémophiliques permet de classer les hémophilies selon le type et la sévérité.

La recherche des ACCs se fait par le dépistage par l'épreuve du mélange (l'indice de Rosner). En absence de correction ; on procède au dosage des ACCs par la méthode de Bethesda.

- On considère que la recherche des inhibiteurs est positive lorsque le titre est  $\geq 0.6$  UB. Les hémophiles avec inhibiteurs sont classés en forts répondeurs (titre d'inhibiteur  $\geq 5$  UB) et en faibles répondeurs (titre  $< 5$  UB).

Tous les paramètres cités ci-dessus sont mesurés à l'aide d'un semi-automate.

### **Phase préanalytique**

L'échantillon est représenté par 5 ml de sang total prélevé par ponction veineuse sans garrot, dans un tube en plastique citrate (1 volume de citrate pour 9 volumes de sang), s'en suit une double centrifugation à 2500 g pendant 15 minutes.

La congélation est faite sous à  $-20^{\circ}$ .

### **Temps de céphaline Kaolin (TCK)**

#### **Principe :**

C'est le temps de recalcification plasmatique en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et de kaolin, il explore ainsi la voie intrinsèque de la coagulation.

#### **Mode opératoire :**

On mesure le TCK à l'aide d'un semi-automate, pour cela nous avons besoin des réactifs suivants : Réactif 1 (R1) : céphaline kaolin,

Réactif 2 (R2) :  $\text{CaCl}_2$ .

On mélange 100  $\mu\text{l}$  du plasma citraté du patient avec 100  $\mu\text{l}$  du R1, après 3 minutes d'incubation à  $37^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 100 du R2 préalablement incubé à la même température.

On procède de la même manière pour calculer TCK témoin.

#### **Interprétation :**

Le TCK est allongé si  $\text{TCK malade} / \text{TCK témoin} > 1.2$ .

### **Temps de Quick TQ :**

#### **Principe :**

C'est le temps de coagulation à  $37^{\circ}\text{C}$  d'un plasma en présence de thromboplastine tissulaire et de calcium. Il explore la voie extrinsèque de la coagulation.

**Mode opératoire :**

On incube 100 µl du plasma à 37° C pendant 2 minutes, puis on ajoute 200 µl de la thromboplastine calcique (préchauffée à 37°C).

Le temps de Quick est interprété par rapport au temps témoin traité dans les mêmes conditions.

**Interprétation :**

Le TQ obtenu est transformé en pourcentage d'activité par rapport à la normale (TP).

Valeurs normales : TP= 70 à 100%

**Le dosage de l'activité de facteurs VIII par La méthode chromogénique****Principe :**

Elle repose sur la capacité du FVIII d'agir comme un cofacteur dans l'activation du FX par le FIXa en présence de trombine et phospholipide et de calcium.

**Mode opératoire :**

On incube le plasma en présence de trombine et phospholipides et de calcium et des FIXa et FX pendant 5 minutes à 37° C.

**Interprétation :**

FXa est généré en quantité proportionnelle à la concentration de FVIII contenu dans le plasma.

Valeurs normales : L'activité du facteur anti hémophilique > 40 %

**Le dosage de l'activité de facteurs IX par La méthode chromogénique****Principe :**

Elle repose sur la capacité du FIX d'agir comme un cofacteur dans l'activation du FX en présence de FVIIIa et de trombine et de phospholipide et de calcium.

**Mode opératoire :**

On incube le plasma en présence de trombine de phospholipides et de calcium et des FVIIIa et FX pendant 5 minutes à 37° C

**Interprétation :**

FXa est généré en quantité proportionnelle à la concentration de FIX contenu dans le plasma.

Valeurs normales : L'activité du facteur anti hémophilique > 40 %.

**Epreuve de mélange (indice de Rosner)****Principe :**

L'épreuve de mélange a pour but de nous orienter vers la présence d'un anticoagulant circulant, elle est réalisée à l'aide du temps de céphaline + Kaolin.

La correction ou la non correction est objectivée par le calcul de l'indice de Rosner de la manière suivante :

$$IR = [(TCK (\text{malade} + \text{témoin}) - TCK \text{ témoin}) / TCK \text{ malade}] \times 100$$

**Mode opératoire :**

Si les échantillons sont congelés, on procède à une décongélation préalable à 37 C°.

On prépare 3 tubes :

- Tube 1 : mélange témoin + malade
- Tube 2 : malade
- Tube 3 : témoin

Les tubes sont incubés à 37 C° pendant 2 heures.

On mesure le TCK de chaque tube.

**Interprétation :**

IR < 12 : pas d'ACC

IR entre 12 et 15 : résultats douteux

IR > 15 : présence d'ACC

**Dépistage des Acs anti- facteur VIII****Principe :**

Le principe consiste à étudier l'activité inhibitrice du plasma d'homophile vis-à-vis d'un plasma normal ayant un taux de FVIII:C normal. La présence d'un inhibiteur anti-VIII entraîne la diminution du FVIII:C dans le mélange par rapport à un contrôle effectué dans les mêmes conditions.

### Mode opératoire

-Dans des tubes en plastique on réalise les mélanges suivants :

- ◆ Mélange (malade + plasma normal) : 1V du plasma à tester + 1V plasma normal.
- ◆ Mélange (tampon + plasma normal) : 1V tampon + 1V plasma normal.

-On incube les mélanges à 37 °C pendant 2 heures.

-après incubation on dose le facteur VIII dans tous les mélanges.

- on calcule le facteur VIII résiduel de chaque mélange testé par la formule suivante :

$$\text{Taux facteur VIII résiduel} = \frac{\text{taux du facteur VIII mélange (malade+plasma no)}}{\text{taux du facteur VIII mélange (tampon+norma)}} \times 100$$

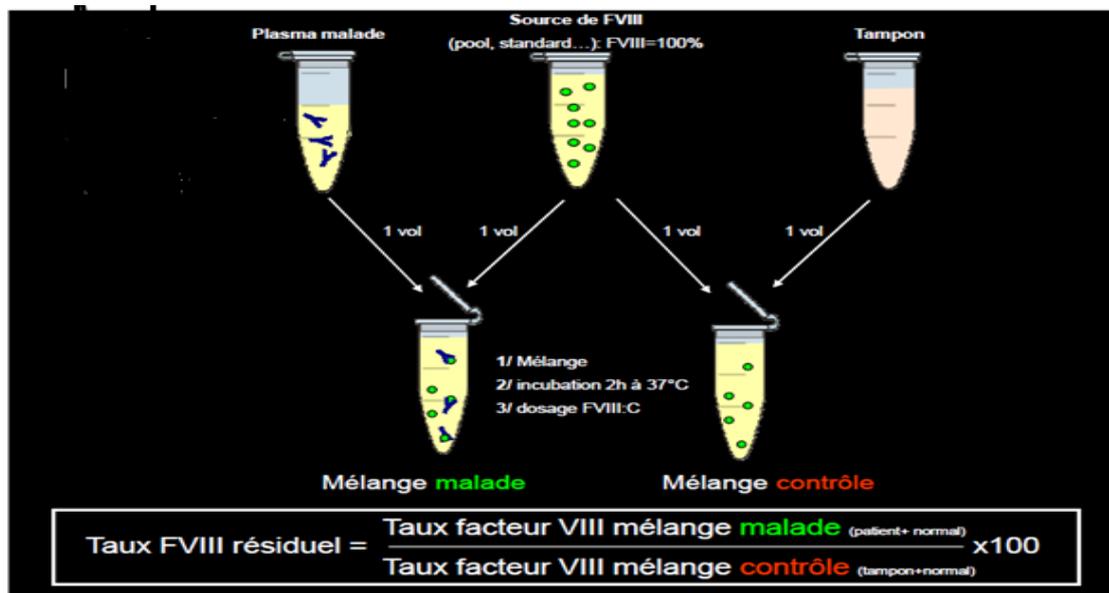


Figure 9 : dépistage des Acs anti- facteur VIII

### Interprétation :

Si le taux de FVIII:Cr est > à 75 % : Pas d'anti-FVIII.

Si le taux de FVIII:Cr est compris entre 50 et 75 % :Anti-FVIII à titre faible.

Si le taux est < à 50 % : Anti-FVIII à titre élevé.

### **Titration (méthode de Bethesda)**

On refait la même technique en effectuant le mélange du plasma du patient à des dilutions de deux en deux. On choisit la dilution du plasma à tester qui donne le facteur VIII résiduel le plus près de 50 %, en sachant que 50% de facteur VIII résiduel correspond à une unité Bethesda / ml.

Le titre en UB/ml est obtenu en multipliant par l'inverse de la dilution.

**Remarque :** Le principal diagnostic différentiel d'un inhibiteur anti-FVIII est la présence d'un anticoagulant lupique. En cas de doute, la recherche de cet anticoagulant lupique doit être systématiquement explorée, selon les recommandations internationales.

## **Méthodes statistiques**

Les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft office Excel 2007.  
Les variables sont représentés en termes d'effectif et/ou pourcentage.  
La signification de certains résultats est déterminée par le logiciel Open Epi.

## II. Résultats

Nos résultats intéressent 37 cas d'hémophilie sur une période de 5 ans.

### 1- Répartition selon le sexe :

Aucune fille n'a été trouvée, tous les 37 cas sont des garçons.

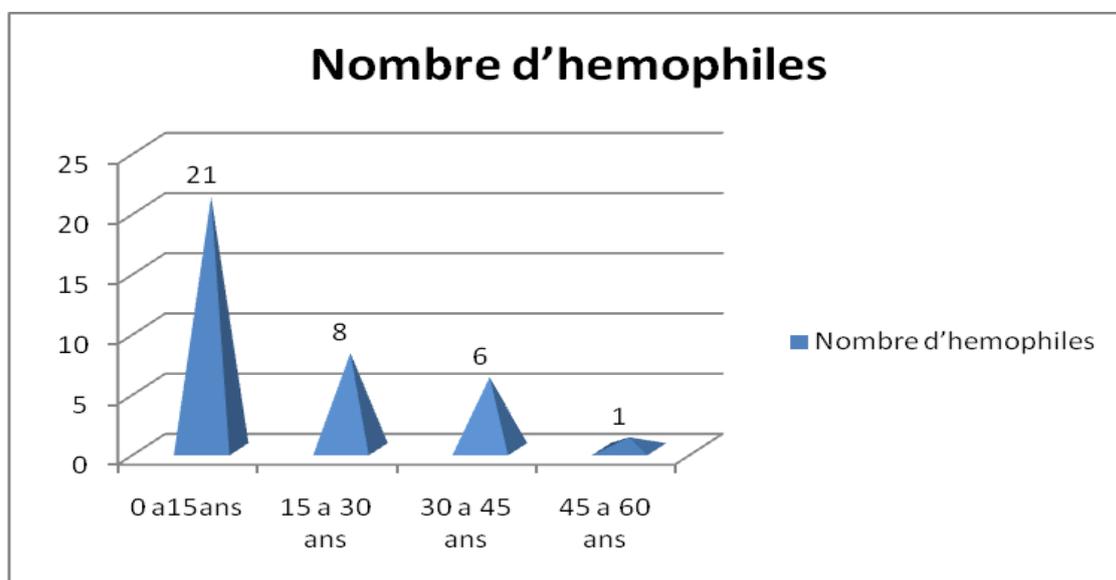
### 2- Répartition par tranche d'âge actuelle :

Parmi les 37 cas on a trouvé 1 âge de 36 hémophiles.

Les patients sont âgés de 2 à 53 ans, avec une médiane de 15 ans. Ils sont repartis comme suit :

**Tableau 2 : Répartitions selon les tranches d'âge**

Tranches d'âges	0 à 15 ans	15 à 30 ans	30 à 45 ans	45 à 60 ans
Nombre d'hémophiles	21	8	6	1



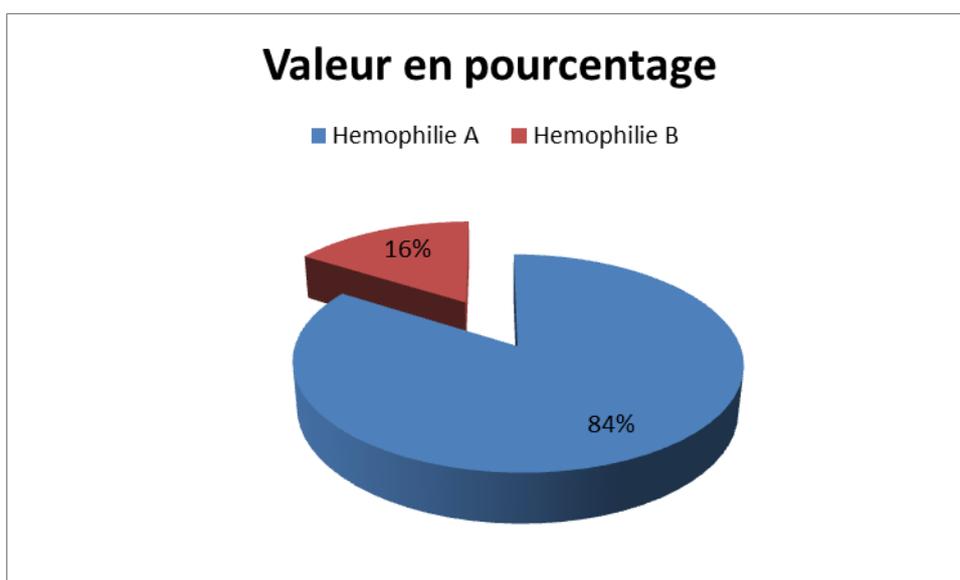
**Figure 10 :** la répartition des hémophiles en fonction de tranche d'âge

La figure montre que 21 patients âgés moins de 15 ans (soit 58% des patients).

### 3- Répartition par type d'hémophilie :

**Tableau 3:** Répartition des patients selon le type d'hémophilie.

	Effectif	Valeur en pourcentage
Hémophilie A	31	84%
Hémophilie B	6	16%



**Figure 11 :** Répartition selon le type d'hémophilie.

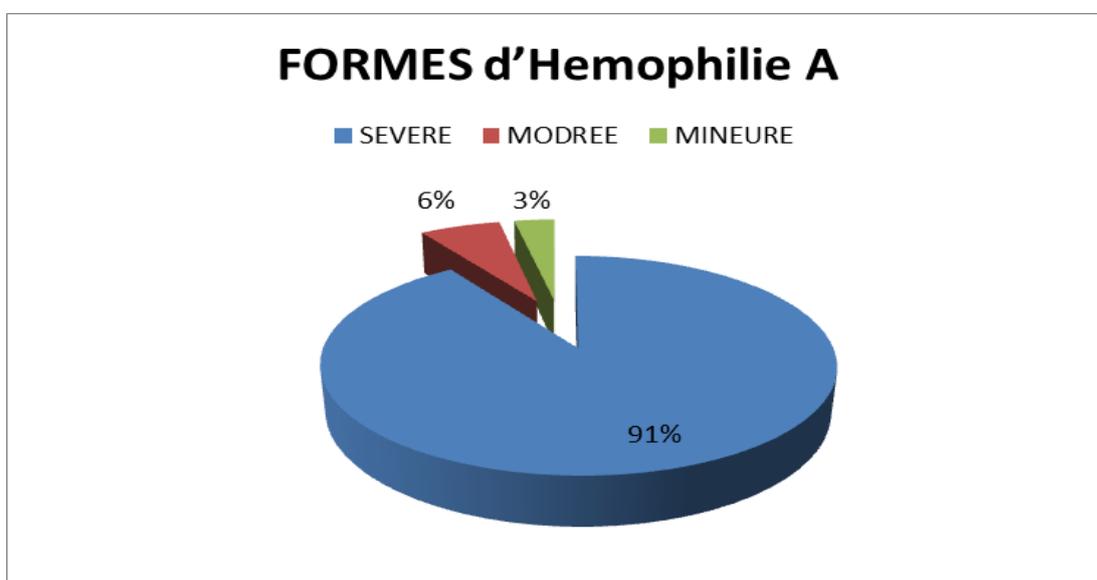
Le type d'hémophilie a été déterminé pour tous les patients concernés par cette étude. Ainsi, on a retrouvé 31 cas d'hémophilie A (84%) et 6 cas d'hémophilie B (16%). Ce qui signifie une prédominance de l'hémophilie A par rapport à l'hémophilie B avec un ratio d'hémophilie A /B qui atteint 5/1 environ.

#### 4- Répartition selon l'importance du déficit factoriel :

Hémophilie A

**Tableau 4:** Répartition des patients selon l'importance du déficit factoriel.

Déficit factoriel	SEVERE	MODREE	MINEURE
Nombre d'Hémophiles A	28	2	1
Pourcentage	91%	6%	3%



**Figure 12:** Répartition selon le degré du déficit factoriel pour L'hémophilie A.

La forme sévère d'hémophilie A est la plus répandue au sein de notre série.

Hémophilie B :

**Tableau 5** : Répartition des patients selon l'importance du déficit factoriel

<b>Déficit factoriel</b>	<b>Sévère</b>	<b>modérée</b>	<b>mineure</b>
<b>Hémophiles B</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Pourcentage</b>	<b>33,3%</b>	<b>33,3%</b>	<b>33,3%</b>

En se référant à la classification de la sévérité de l'hémophilie, les formes d'hémophilies sévères, modérées et mineures (A et B) représente respectivement 81.5%, 10.5%, 8% des cas. Pour l'hémophilie A prise séparément, les formes majeures, modérées et mineures représentent respectivement 91%, 6% et 3%. Tandis que pour l'hémophilie B, ces valeurs respectives sont de même valeur 33.3%.

### 5-Repartition selon le motif de consultation médical :

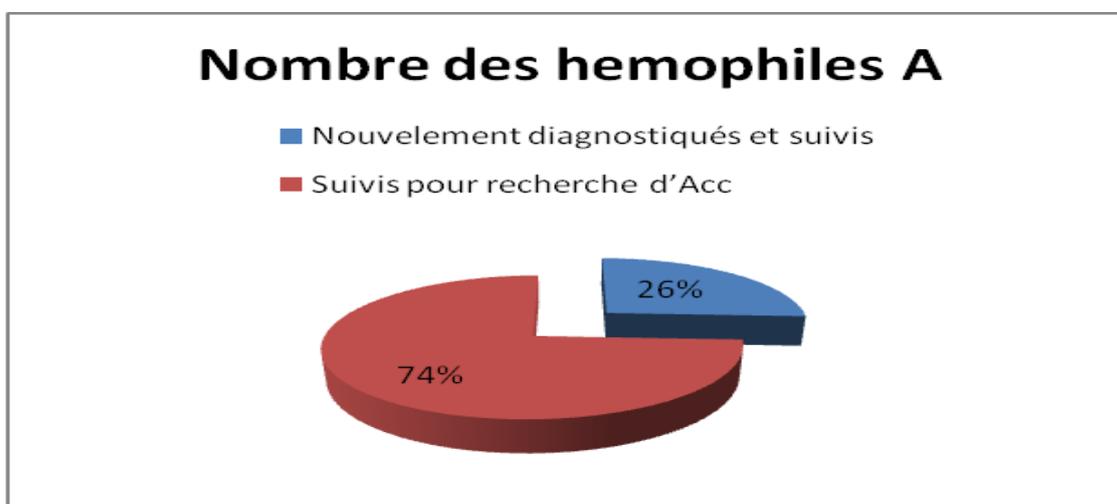
Onze (11) patients sont venus pour être diagnostiqués pour la première fois au niveau de notre laboratoire ; le reste sont des patients non diagnostiqués à notre niveau pour la première fois mais suivis pour la recherche des Acc. Il sont repartis comme suit :

Hémophilie A :

**Tableau 6** : Répartition des hémophiles A selon le motif de consultation médical

Motif de consultation	Nouvellement diagnostiqués et suivis	Suivis pour recherche d'ACC
Nombre des hémophiles A	8 (26%)	23(74%)

Les patients diagnostiqués pour la première fois dans notre laboratoire sont tous des hémophiles A sévère.



**Figure 13**: Répartition des hémophiles A selon le motif de consultation médical

Hémophilie B : Il y'a un patient avec hémophilie B sévère qui a été diagnostiqué à notre niveau pour la première fois ce qui fait 16.6% des hémophiles B; ainsi que deux hémophiles avec la forme mineure soit 33.3% des cas ;les 3 restants sont juste suivis pour la recherche d'ACC .

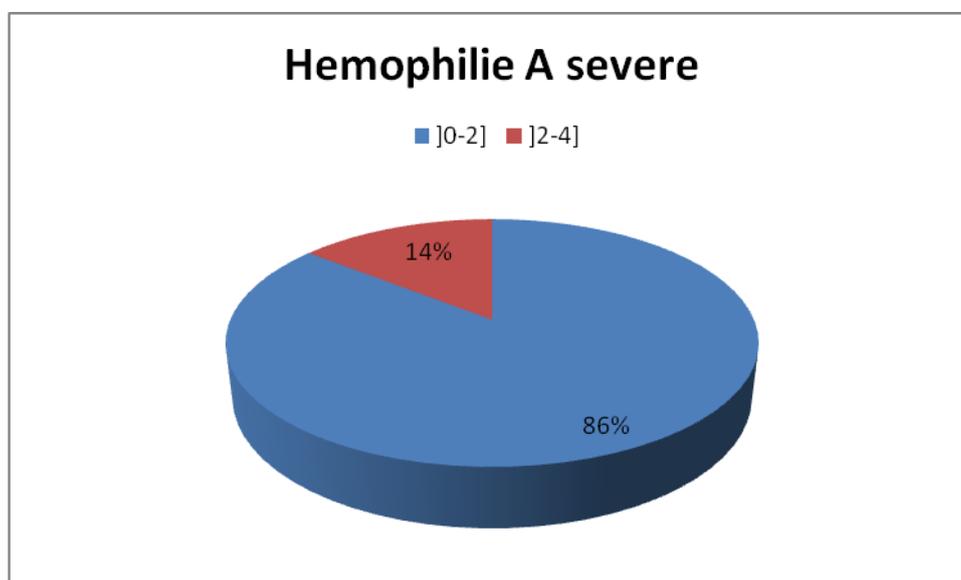
## 6- Répartition selon l'âge de diagnostic :

Les patients diagnostiqués pour la première fois au niveau de laboratoire d'hémo-biologie de CHU Blida étaient âgés de quelques jours jusqu'à 16 ans, l'âge moyen au diagnostic était 10 mois.

Hémophilie A : tous les patients hémophiles A diagnostiqués à notre niveau sont de forme sévère

**Tableau 7 :** Répartition des formes d'hémophilie A sévère selon l'âge de diagnostic.

Age de diagnostic(ans)	]0-2]	]2-4]
Hemophilia A	6	1



**Figure 14 :** tranche d'âge de diagnostic pour l'hémophilie A sévère

Hémophilie B :

Un patient avec hémophilie B sévère a été diagnostiqué à l'âge de deux mois, tandis que deux patients avec la forme mineure ont été diagnostiqués à l'adolescence

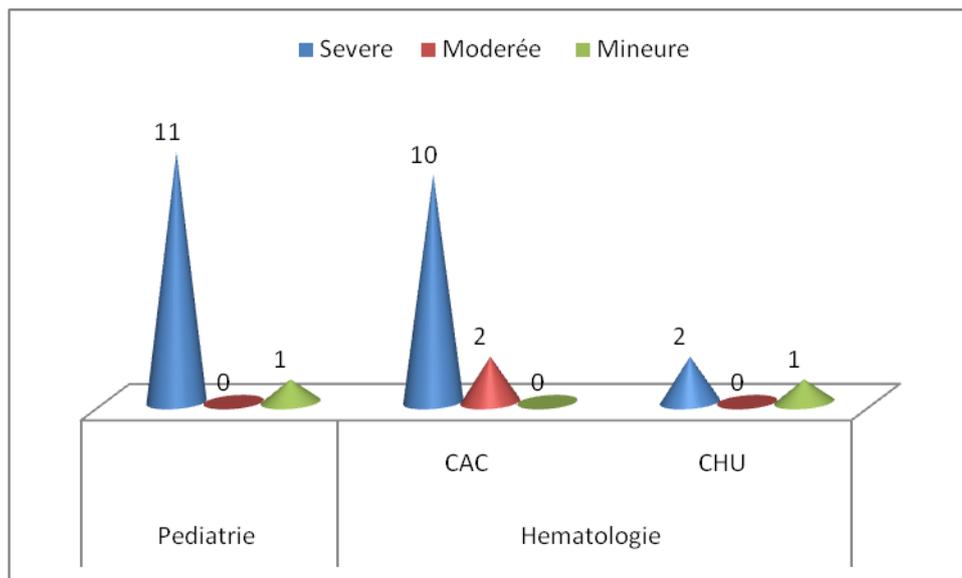
Le diagnostic de l'hémophilie A et B est posé dans la petite enfance pour les formes sévères fait à un âge plus élevé dans les formes mineures dans notre étude.

### 7-repartition selon le service médical consultant :

Par manque de donné, Parmi les 37 hémophiles on a 27 patients venus de services de pédiatrie ou hématologie repartie comme suit :

**Tableau 8** : répartition des hémophiles A et B selon le service médical consultant

Formes d'hémophilie	Pédiatrie	Hématologie	
		CAC	CHU
Sévère	11	10	2
Modérée	Aucun	2	aucun
Mineure	1	Aucun	1



**Figure 15** : répartition des hémophiles A et B selon le service médical consultant

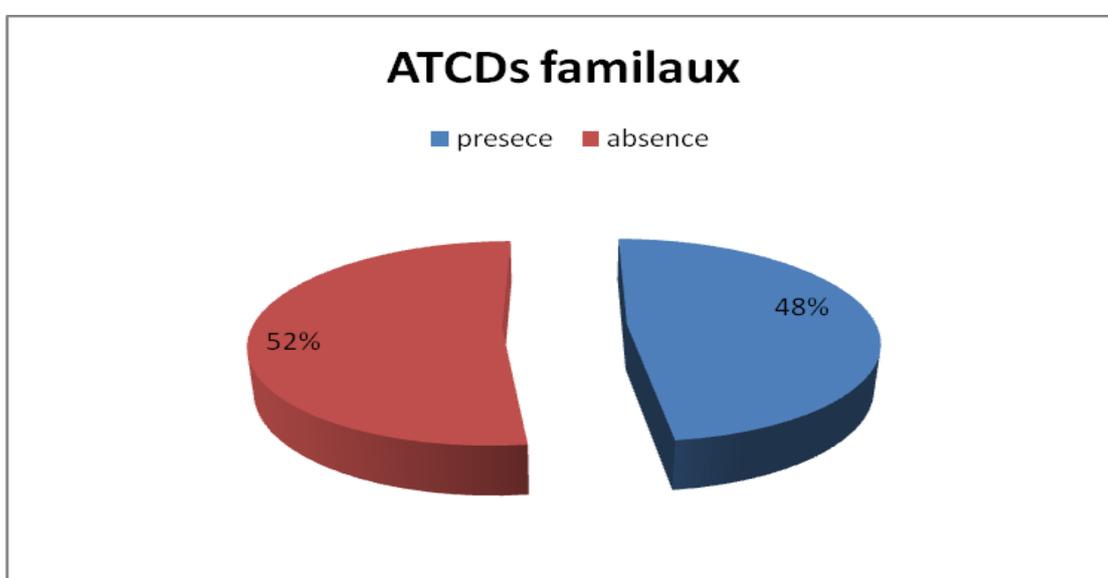
On a 12 patients venus de service pédiatrie de CHU de Blida et 13 patients venant de service d'hématologie de CAC (centre anti cancer) et CHU de Blida.

## 8-repartition selon les résultats d'enquêtes familiales

Hémophilie A :

**Tableau 9** : Répartition des hémophiles A selon la présence ou absence d'antécédents familiaux

Atcds familiaux	effectif	pourcentage
Présence	15	48 %
Absence	16	52 %



**Figure 16** : Répartition des hémophiles A selon la présence ou absence d'antécédents familiaux

Hémophilie B :

Les hémophiles B ayant des antécédents familiaux sont en nombre de deux (ou 33.3% des hémophiles B). Tandis que les cas sporadiques sont 4 patients 66%.

Les antécédents de cas similaires dans la famille ont été retrouvés chez 17 hémophiles soit 46% des cas. La forme sporadique étant retrouvée chez 20 hémophiles soit 54% des cas pour les deux types A et B.

## 9- Répartition selon les circonstances de découverte :

Hémophilie A : 8 cas

**Tableau 10** : répartition des hémophiles A selon les circonstances de découverte

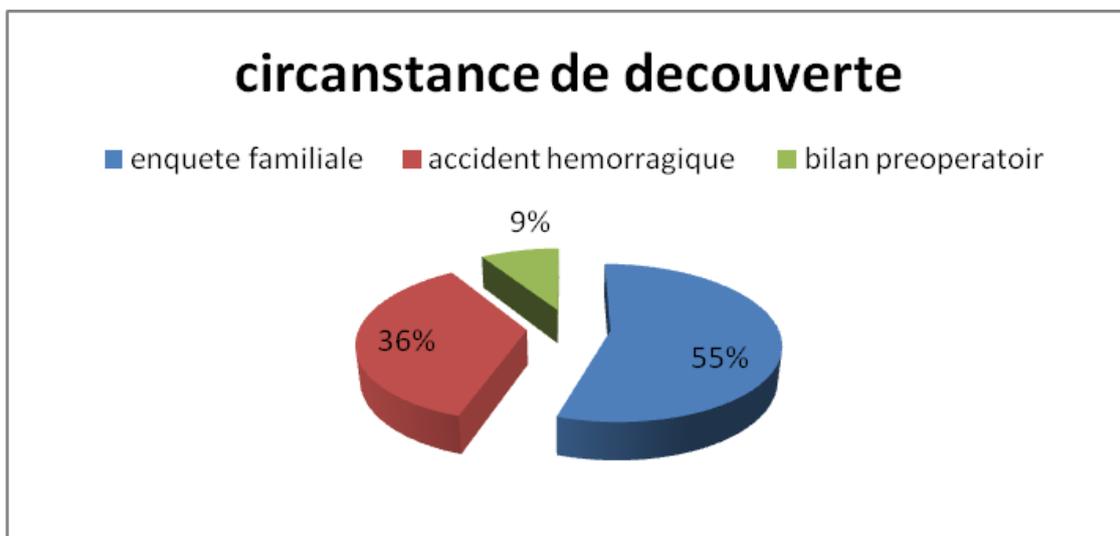
Circonstance de découverte	Syndrome hémorragique	Enquête familiale	Bilan préopératoire
Hémophiles A sévère	3 (38%)	4 (50%)	1 (12%)

\*Les formes modérées et mineures d'hémophilie A sont seulement suivis au niveau de laboratoire.

Hémophilie B : 3 cas

Les hémophiles B sont tous diagnostiqués suite à un syndrome hémorragique dont deux patients avec la forme mineure et un seul patient avec la forme sévère.

Nos patients hémophiles A et B ont été diagnostiqués suite aux accidents hémorragiques dans 55% des cas, 36% des patients ont été diagnostiqués dans un contexte d'enquête familiale alors que 9% des cas dépistés fortuitement lors d'un bilan systématique préopératoire



**Figure 17** : répartition des hémophiles A et B selon les circonstances de découvertes.

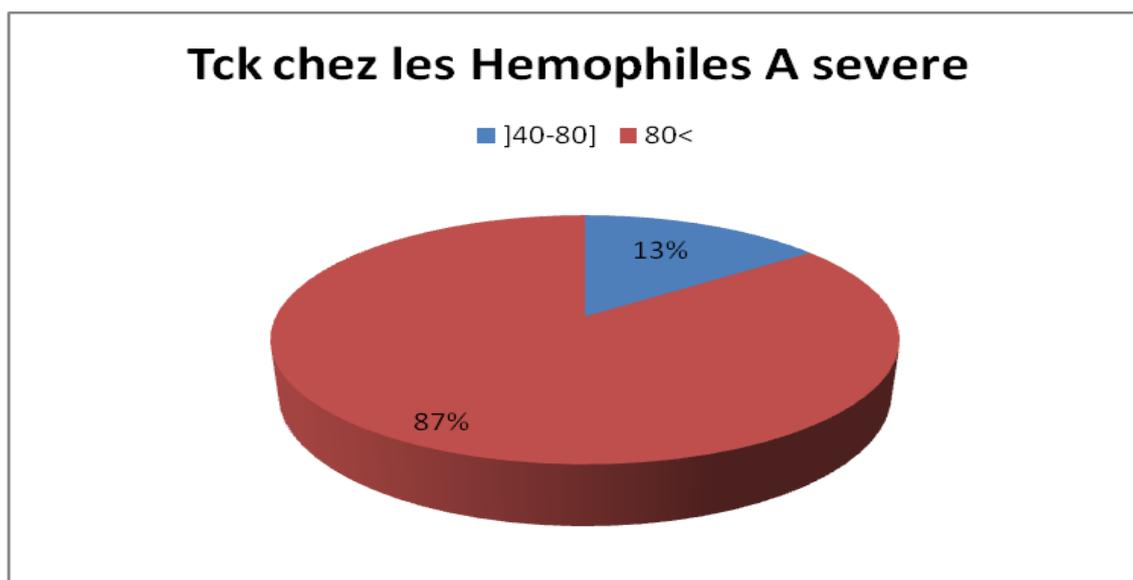
## 10-Répartition selon les valeurs de temps de cephaline activé (kaolin)

Le TCK des onze (11) patients diagnostiqués chez nous est perturbé dans tous les cas, les valeurs de ce paramètre varient comme suit :

Hémophilie A :

**Tableau 11** : répartition des hémophiles A selon les valeurs TCK.

TCK (secondes)	]40-80]	80<	moyenne	Max	min	Ecart -type
Hémophiles A Sévère	1 (13%)	7 (87%)	81.25	107	73	36.1



**Figure 18**:répartition des hémophiles A selon les valeurs TCK.

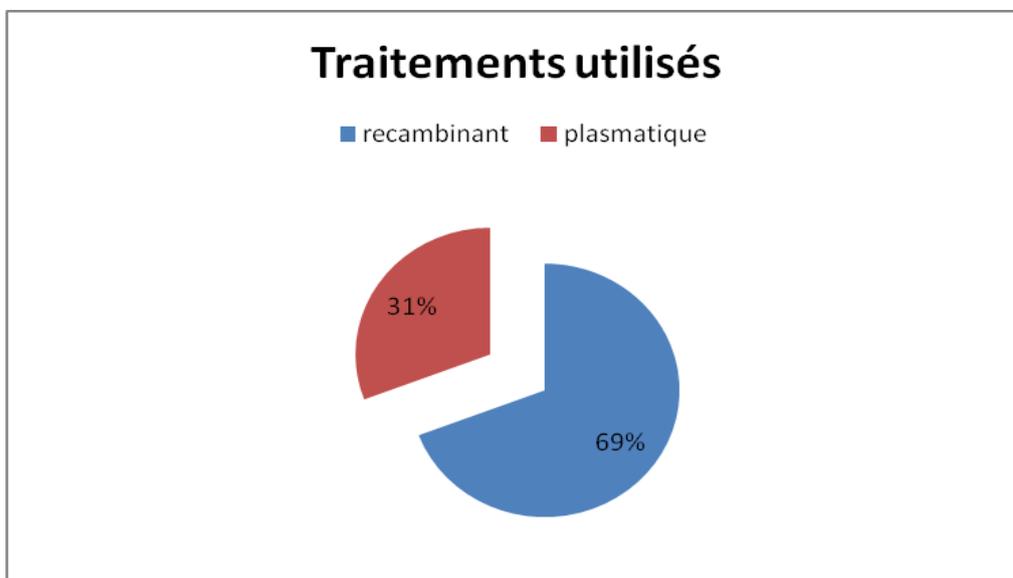
Hémophilie B :

Un patients avec la forme sévère présentent un TCK de 136 (s) ,

Dans l'hémophilie A ou B sévèrement manifestée le TCK était habituellement très allongé [80 (s)< selon nos résultats.

## 11- Répartition selon le traitement utilisé :

Parmi treize (13) hémophiles traités par une substitution en facteurs anti hémophiliques, on a quatre (04) patients traités les dérivés plasmatiques et neuf (09) traités par des facteurs recombinants.



**Figure 19 :** Répartition A et B selon le traitement utilisé

### Hémophilie A :

Huit (8) patients avec une hémophilie A sévèrement manifestée sont traités par une substitution en facteur VIII recombinant 67% des cas ; tandis que le traitement par le facteur VIII plasmatique a concerné trois (3) patients de cette forme de la maladie 25%.

Un patient avec une forme modérée a bénéficié d'un traitement par des facteurs VIII recombinants. (8%)

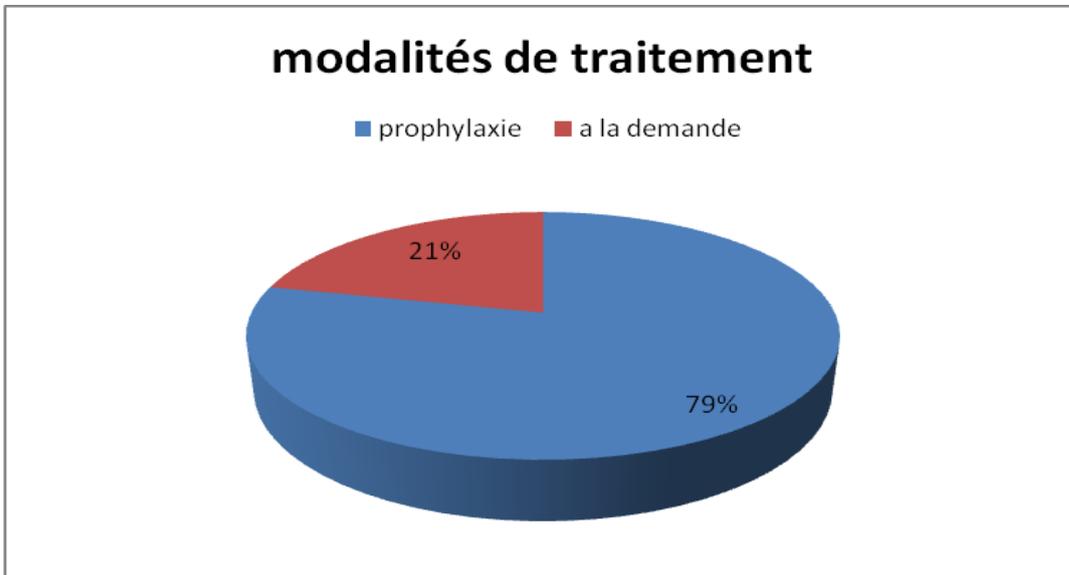
### Hémophilie B :

Un patient hémophile B avec sa forme sévère est traité par une substitution plasmatique en facteur IX

\*Globalement, le traitement le plus répandu dans notre série est la substitution en facteur recombinant.

## 12-repartition selon les modalités de traitement utilisé

Parmi onze (11) patients, huit (8) sont traités par un Protocole préventif ; le reste (trois) reçoit du traitement seulement à la demande.



**Figure 20 :** répartition des hémophiles A et B selon les modalités de traitement utilisé

Hémophilie A :

Six (06) hémophiles A avec une forme sévère sont sous traitement prophylactique alors que le traitement a la demande a concerné trois (03) patients.

Hémophilie B :

Deux (02) patients avec hémophilie B sévèrement manifestée sont sous prophylaxie

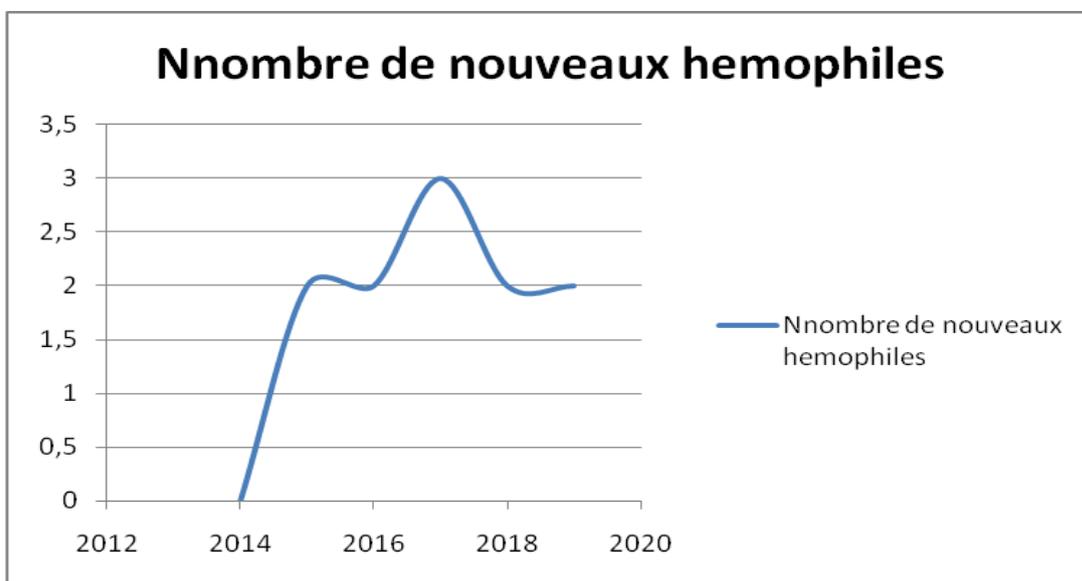
\*Dans les deux types d'hémophilies (A et B) le traitement prophylactique est le plus utilisé.

### 13-Evolution de la maladie durant les années

Il y'a 11 hémophiles nouvellement diagnostiqués au niveau de laboratoire d'hémobiologie CHU Hasiba Benbouali a Blida de l'année 2014 au 2019, les hémophiles sont repartis selon l'année de découverte comme suit :

**Tableau 12** : nouveaux hémophiles par année à Blida.

Anne	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Number de nouveaux hemophiles	0	2	2	3	2	2



**Figure 21** : nouveaux hémophiles par année à Blida

L'évolution de nombre des hémophiles ces cinq dernières années est en moyenne de 2 nouveaux cas/an.

#### **14-Notion de l'espérance de vie**

Les hémophiles dans notre série sont âgés de 02 à 53 ans avec une médiane de 15 ans .on a huit hémophiles âgés de plus de trente (30) ans dont sept (07) patients présentent la forme sévère de la maladie, ce qui reflète une bonne espérance de vie avec cette forme dite grave. (Voir tableau 3)

### 15- Répartition des hémophiles selon le développement des ACC

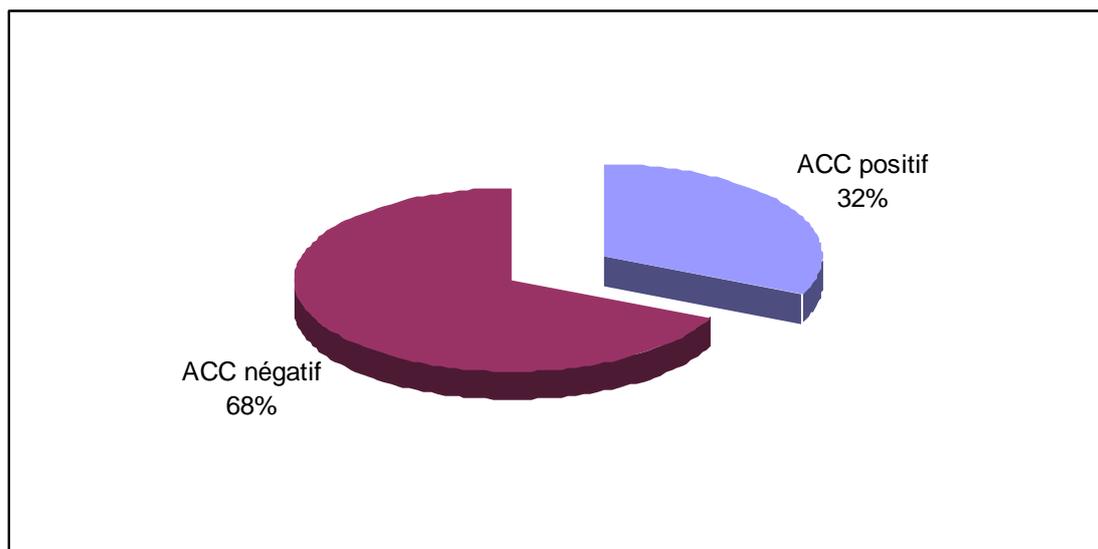
Parmi les 37 hémophiles, 22 hémophile (21 de type A et 1 de type B) ont été diagnostiqué pour la recherche de développement d'ACC dans le cadre d'un suivie après avoir recevoir une dose importante de facteur anti-hémophilique ou pour une évaluation systématique.

Parmi les 22 hémophiles, 7 ont développé des ACCs. Ce qui correspond a 32%.

Les 7 hémophiles sont tous de type A répartis en 6 hémophiles sévères et 1 hémophile modérés.

**Tableau 13** : répartition des hémophiles selon le développement des ACCs

	Effectif	Pourcentage
ACC positif	7	32 %
ACC négatif	15	68 %



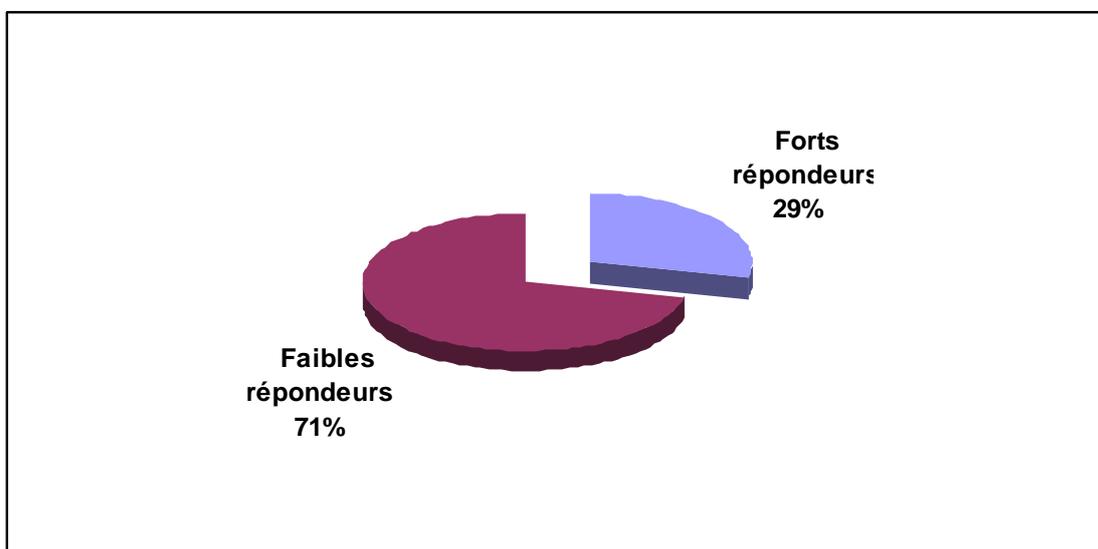
**Figure 22** : répartition des hémophiles selon le développement d'ACCs

## 16-Répartition des hémophiles selon le titre d'inhibiteurs

Parmi les 7 hémophiles ACCs positif, on a trouvé 5 faibles répondeurs et 2 forts répondeurs.

**Tableau 14** : répartition des hémophiles ACC positifs en faibles et en forts répondeurs

	Effectif (ACC positif)	Pourcentage (ACC positif)
<b>Forts répondeurs 5 UB&lt;</b>	<b>2</b>	<b>29 %</b>
<b>Faibles répondeurs 0 à 5 UB</b>	<b>5</b>	<b>71 %</b>



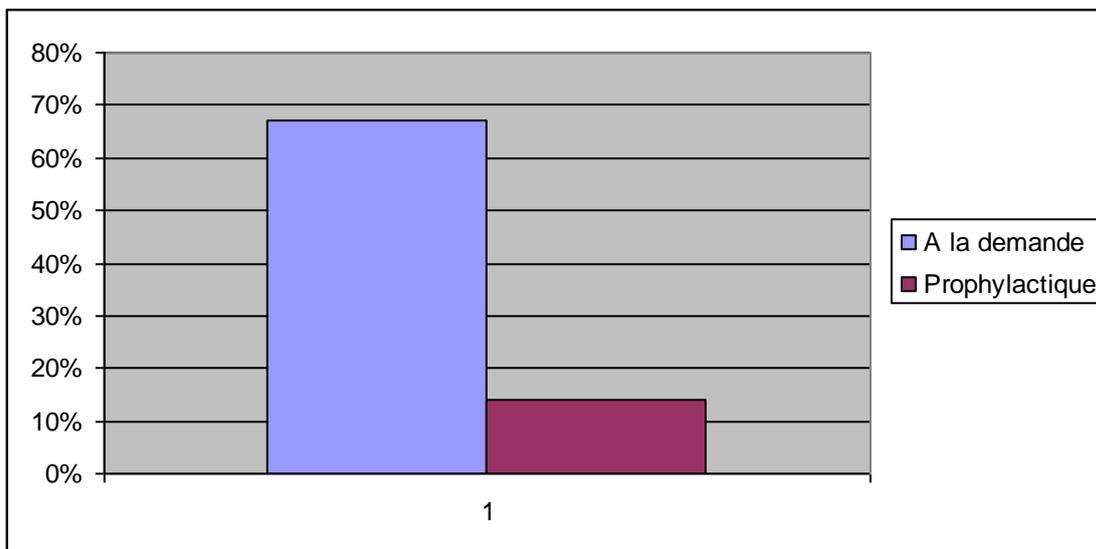
**Figure 23** : Répartition des hémophiles en faibles et forts répondeurs

### 17-Répartition selon les modalités du traitement :

Parmi 11 hémophile, 8 ont bénéficié d'un traitement prophylactique, parmi eux 1 a développé des ACC de faible titre, 3 ont obtenu un traitement à la demande ,2 ont développé des inhibiteurs dont 1 forts répondeurs.

**Tableau 15** : répartition des patients selon les modalités du traitement

Modalité de traitement	Total	Effectif (ACC positif)	Pourcentage (ACC positif)
À la demande	3	2	67%
Prophylaxie	8	1	13%



**Figure 24** : répartition des patients selon les modalités du traitement

$P=0.07$  ou 7%; ce qui rend ces statistiques peu significatifs a cause de l'hasard et la taille réduite de l'échantillon.

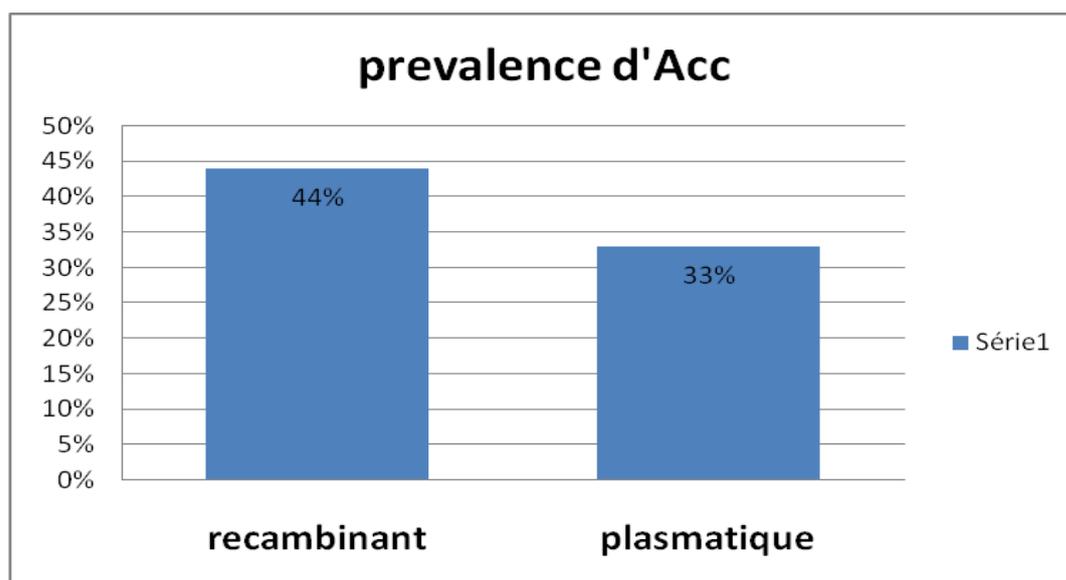
## 18-Répartition selon le type de produit :

Hémophilie A :

Chez 3 patients traités par les dérivés plasmatiques, 01 cas a développé des inhibiteurs, 04 cas parmi les 9 patients traités par le FVIII recombinant ont développé des ACC

**Tableau 16** : répartition des hémophiles selon le type de produit

Type de concentré anti hémophilique	Total	Effectif (ACC positif)	Pourcentage (ACC positif)
Plasmatique	3	1	33%
Recombinant	9	4	44%



**Figure 25** : répartition des hémophiles selon le type de produit

P=0.39 ou 39% ce qui inclut le rôle de hasard dans ces statistiques résultat d'une taille réduite de l'échantillon.

### III. Discussion

#### Le sexe d'hémophiles :

Nos résultats indiquent que 100% des patients sont des garçons ce qui est concordant avec d'autres études.

#### Fréquence des Types d'hémophilie

Dans notre étude, Parmi les 37 patients, on a 6 Hémophile B (16%) et 31(84. %) hémophile A. ce qui ressemble aux statistiques **Samama MM et al**, une étude marocaine **Mr M. BASSA**, une étude cohorte dans l'Est Algérien **C.SALHI** et aussi le registre canadien des hémophiles dont 79-88% sont des hémophile A et 11.76 a 20.17 % sont des hémophiles B [9] [54].[55].

#### Les formes de gravité hémophiliques

Les résultats de notre série aboutissent à 30 cas sévères (81%) ; 04 modérées (10%) et 03 mineures (8%) ce sont des résultats semblable a une étude algérienne a Tlemcen **S.Madouni et al** [56] (tableau 17 ci-dessous)

Notre étude révèle que l'hémophilie sévère est plus fréquente tandis que les autres formes sont plus rares en comparant nos résultats avec l'étude **Kruse-Jarres R et al**, Une étude **L. Hasina et al** a Madagascar et une étude **J. Michael Soucie et al** au états unis . Dont 40 a 50% des hémophiles ont des troubles sévères, 10 a 28% modérées et 30 a 40 % mineures [5][57][58].

**Tableau 17** : répartition des hémophiles A et B a Tlemcen selon les formes de sévérité

	Sévère	Modérée	Mineure
Hémophilie A	72.46 %	23.18 %	4.34 %
Hémophilie B	47.05 %	47.05 %	5.9 %
Total	67.4 %	27.9 %	4.7 %

### Age de diagnostic

Dans notre série on a des données d'âge de diagnostique pour 11 hémophiles depuis l'année 2014 jusqu'à 2019, avec une moyenne de 10 mois environ, dont ceux qui souffrent de l'hémophilie A sévère ont été diagnostiqués dans les premiers mois de vie (avant les premières 24 mois) représentent 86% des hémophiles A et 14% d'eux dans l'enfance (3 ans). Alors que l'hémophilie B sévère est diagnostiquée au premiers mois de vie (<1 an) tandis que la forme mineure est diagnostiquée dans l'adolescence. Comme Chez **Peyvandi F et al.** [18]

Chez **M.RKAIN** ; Les premières manifestations cliniques de l'hémophilie sont apparues à un âge moyen de 13.7 mois. La moyenne d'âge des patients lors du diagnostic de l'hémophilie était à peu près de 3 ans et demi (43.1 mois). Aussi, presque deux ans et demi en moyenne séparent les premiers signes cliniques et le diagnostic posé de la maladie.[59].Ce qui est rare dans notre étude dont un seul hémophile avec la forme sévère a été diagnostiqué a l'âge de trois ans tandis que le reste des patients sont diagnostiqués a un age moyen de 10 mois reflétant probablement la bonne progression de la prise en charge précoce de cette maladie au niveau de Blida.

### Circonstance de découverte

Nos résultats sont compatibles avec les résultats d'autres études dans le tableau ci-dessous ; sauf que l'enquête familiale prend une place plus grande dans notre série d'étude. Qui reflète probablement un bon déroulement des enquêtes familiales au niveau de notre laboratoire

**Tableau 18** : comparaison de la circonstance de découverte.

Séries	Service d'hématologie 20 aout [68] Casablanca	Laisouf S, Merah F; [67] Tlemsene	S.KECHNAOU Marrakech [60]	<b>Notre étude</b>
Enquête familiale	5%	16%	6%	<b>36%</b>
Fortuite (bilan préopératoire)	6%	9%	11%	<b>9%</b>
Autres accidents hémorragiques	86%	71%	83%	<b>55%</b>

## **Types et modalités du traitement utilisés**

Le traitement principalement utilisé dans au niveau de CHU de Blida est la substitution en facteurs recombinants 69%, la substitution en facteurs plasmatiques est estimé 31%.

Nos résultats semblent à l'étude **Cafuir LA et al** et aussi **Lieuw K et al** dont le traitement majoritairement utilisé est la substitution en facteurs recombinants a cause de l'assurance observée avec ce type. [30] [31]. Tandis que ça diffère avec l'étude **S.kechnaoui** faite a Marrakech dont le traitement reste d'épandant des produits disponibles qui reflète probablement la bonne fourniture de traitement recombinant a Blida. [60]

Chez nous, Parmi onze (11) patients, huit (8) ou 73% sont traités par un Protocole préventif ;le reste (trois) ou 27% reçoivent du traitement seulement a la demande , ce qui révèle le bon développement de la prise en charge de l'hémophilie en Algérie ce qui est confirmé par l'étude **S.Madouni et K.Madani** faite a Tlemcen dont 48% des patients sont traités par le Protocole prophylactique pendant ces dernières années. Contrairement a une étude marocaine **S.kechnaoui** a Marrakech dont le protocole thérapeutique à la demande était la modalité thérapeutique la plus utilisée chez leurs patients (96%).

## **Espérance de vie de l'hémophile**

Nos résultats révèlent 19% des hémophiles âgés de 30 a 53 ans vivants, ça rejoint l'étude **S.kechnaoui** a Marrakech qui indique que 17% des patients appartenaient au groupe adulte 30-61 ans.ca confirme les dires de la fédération mondiale de l'hémophilie qui indique qu'une bonne prise en charge d'hémophilie tend vers une vie quasi normale des malades [61]

Evolution de l'espérance de vie des hémophiles :

- En 1900 – 11ans
- En 1950 – 25ans
- En 1980 – 63 ans
- Aujourd'hui – tend à la normale [62]

En revenant à l'historique de l'hémophilie on constate que l'espérance de vie s'améliore avec le temps grâce aux gros progrès en termes de diagnostic précoce et aussi le développement de traitement efficace.

## Répartition des hémophiles selon le développement des ACC

Nos résultats indiquent que 32% des patients ont développés des ACC ce qui est plus proche a l'étude **Aronis et al.** (Tableau ci-dessous)

**Tableau 19:** Prévalence des inhibiteurs chez les hémophiles dans autres études. [63] [64] [65]

Réf	Pays	EFF	Prévalence
Gill et al 1984	Etat unis	1522	14%
Schwarzenegger et al 1987	Autriche	115	14.5%
Raisi et al 1990	Firland	110	17%
Ehrenforth et al 1992	Allemagne	46	9%
Sultan et al 1992 [67]	France	2870	7%
Rosen daal et al 1993	Pays bas	410	11%
Peerlink et al 1993	Belgique	234	5%
Aronis et al 1995	Grèce	82	26%
Rieger et al 1999	Brésil	1345	19%
F.Zizi 2010 [65]	Maroc	121	8.62%

Une étude **Christophe** montre que l'Hémophilie A constitue un facteur de risque d'apparition d'inhibiteur : il a été rapporté qu'environ 25% des personnes atteintes d'hémophilie A développent un jour ce type de complications alors que les hémophiles B seraient 5 à 10 fois moins exposés à l'apparition d'inhibiteurs que les hémophiles A [66]. Ce qui semble commun avec notre étude.

### **Répartition des hémophiles selon le titre d'inhibiteurs**

Nos résultats trouvent 2 patient forts repondeurs 21% et 5 autres faible repondeurs 79% ce qui est commun avec l'étude de merrakeche dont 4 patients forts répondeurs (20%) et 16 autres faibles répondeurs (80%) .

### **Développement des ACC selon les modalités du traitement :**

Nos résultats révèlent que 67% des patient traités a la demande développent des inhibiteurs contre le traitement substitutif, par contre 13 % des hémophiles recevant un traitement prophylactique développent des inhibiteur ; on a aussi 16 enfants âgés de moins de 15 ans sur 20 hémophiles (80%) sont sous prophylaxie et dans cette catégorie on a juste 4 développeurs d'inhibiteur 25% d'eux.

A noter que le  $p = 0.07$ , ce qui inclus le rôle de hasard dans nos résultat causé par la taille réduite de notre échantillon mettant ces statistiques peu significatifs.

Une étude semblable, **Makris M** de Brême et de Munich indique que le traitement prophylactique a été suggéré car le développement d'un risque d'inhibiteur était réductible. [33]. Incluant probablement le rôle de traitement préventif dans la diminution de risque de développement d'ACC.

### **Développement des ACCs selon le type du traitement**

Dans nos résultats le développement des ACC concerne 44% des patient traités par fVIII recombinant alors que 33% des patients recevant du fVIII plasmatique avec un  $p=0.39$  qui révèle que nos résultats sont obtenu par hasard et aussi la taille réduite de l'échantillon pris en compte qui rend les résultats non significatives.

Ces résultats semblent être dans la même voie avec l'étude **Gouw SC et al** qui ne trouve qu'aucun risque relatif de développement de cet AC avec l'un ou l'autre traitement. [66]

Mais ça reste non concluant qu'après une réalisation des recherches plus élargie de suivi de cette problématique.

## **IV. Conclusion**

Dans notre étude on a constaté que l'hémophile existe à Blida avec 37 hémophiles révélant une fréquence modérée.

On a conclu aussi que l'hémophilie la plus rencontrée est de type A par rapport au type B ; aussi, la prédominance de la forme A sévère à Blida et aussi en Algérie alors que tous les formes d'hémophilie B sont au même titre à Blida qui nécessite une série d'étude plus élargie pour le confirmer.

La recherche systématique d'ACC dans le cadre de suivi post-thérapeutique, et aussi la généralisation de traitement prophylactique confirme les grands progrès pour la prise en charge de la maladie et ces complications thérapeutiques. De ce fait l'espérance de vie des hémophiles demeure bonne à Blida,

L'apparition de l'inhibiteur anti facteurs est observée avec la thérapie à la demande ainsi qu'avec la forme sévère de la maladie.

Notre étude mérite d'être suivie à l'avenir par des études multicentriques prospectives incluant un grand nombre de patient.

**Références**

**Bibliographiques**

1. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1447-56.
2. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK. Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". *Science*. 2009 Nov 06;326(5954):817.
3. Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thromb. Res*. 2014 Nov;134 Suppl 1:S4-9.
4. Salen P, Babiker HM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 9, 2019. Hemophilia A.
5. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, Tiede A, Kessler CM. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am. J. Hematol*. 2017 Jul;92(7):695-705.
6. Belhani et autres. Recommandations pour la prise en charge de L'arthropathie hémophilique. Comité Médical D'hémophilie. 2009. p 6-7-13-14-15.
7. Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010 Jul;16 Suppl 5:121.
8. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010 Jan;16(1):20-32.
9. Samama MM, Schved JF. Histoire de l'hémophilie et de ses traitements. *Hémophilie* 2005 : 11-14.
10. Tonbary YA, Elashry R, Zaki Mel S. Descriptive epidemiology of hemophilia and other coagulation disorders in mansoura, egypt: retrospective analysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010 Aug 13;2(3):e2010025.
11. Journée Mondiale de l'Hémophilie. L'hémophilie en Algérie. 17 avril 2018.
12. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood*. 2000;96:437-42.
13. Pai M, Key NS, Skinner M, Curtis R, Feinstein M, Kessler C, Lane SJ, Makris M, Riker E, Santesso N, Soucie JM, Yeung CHT, Iorio A, Schunemann HJ. NHF-McMaster guideline on care models for haemophilia management. *Haemophilia*. 2016;22:6-16.
14. Schved J.-F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Hématologie. 2008, p 1-8-10-11-12.
15. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(1):41-8.

16. Aurélien Lebreton, Géraldine Lavigne. Les anticorps anti-FVIII et anti-FIX. *Revue francophone des laboratoires*. 2012. p 55-56-57-58-59-61-62.
17. Hathcock JJ, Nemerson Y. platelet deposition inhibits tissue factor activity: in vitro clot are impermeable to factor Xa. *Blood* 2004; 104: 123-7.
18. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016 Jul 09;388(10040):187-97.
19. Hegde A, Nair R, Upadhyaya S. Spontaneous intracerebral hemorrhage in hemophiliacs-A treatment dilemma. *Int J Surg Case Rep*. 2016;29:17-19.
20. Ludlam CA, Pasi KJ, Bolton-Maggs P, Collins PW, Cumming AM, Dolan G, Fryer A, Harrington C, Hill FG, Peake IR, Perry DJ, Skirton H, Smith M. A framework for genetic service provision for haemophilia and other inherited bleeding disorders. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Available [online](#). 2005. Accessed 6-27-19.
21. Thomas S, Herbert D, Street A, Barnes C, Boal J, Komesaroff P. Attitudes towards and beliefs about genetic testing in the haemophilia community: a qualitative study. *Haemophilia*. 2007;13:633-41.
22. Jain S, Acharya SS. Management of rare coagulation disorders in 2018. *Transfus. Apher. Sci*. 2018 Dec;57(6):705-712.
23. Neutze D, Roque J. Clinical Evaluation of Bleeding and Bruising in Primary Care. *Am Fam Physician*. 2016 Feb 15;93(4):279-86.
24. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. [ *Pediatr Rev*. 2013 Jul;34(7):289-94; quiz 295.
25. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A., Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1-47.
26. Zhang B, Spreafico M, Zheng C, Yang A, Platzer P, Callaghan MU, Avci Z, Ozbek N, Mahlangu J, Haw T, Kaufman RJ, Marchant K, Tuddenham EG, Seligsohn U, Peyvandi F, Ginsburg D. Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood*. 2008;111:5592-600.

27. Chalmers E, Williams M, Brennan J, Liesner R, Collins P, Richards M., Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organization. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol.* 2011;154:208–15.
28. Anzengruber J, Lubich C, Prenninger T, Gringeri A, Scheiflinger F, Reipert BM, Malisauskas M. Comparative analysis of marketed factor VIII products: recombinant products are not alike vis-a-vis soluble protein aggregates and subvisible particles. *J. Thromb. Haemost.* 2018 Jun;16(6):1176-1181.
29. Guddati AK, Rosovsky RP, Van Cott EM, Kuter DJ. Quantitative analysis of desmopressin (DDAVP) response in adult patients with type 1 von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2019 Jun;41(3):325-330.
30. Cafuir LA, Kempton CL. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 2017 Oct;8(10):303-313.
31. Lieu K. Many factor VIII products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *J Blood Med.* 2017;8:67-73.
32. Sahu S, Lata I, Singh S, Kumar M. Revisiting hemophilia management in acute medicine. *J Emerg Trauma Shock.* 2011 Apr;4(2):292-8.
33. Makris M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus.* 2012 Apr;10(2):165-8.
34. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol.* 2018 Jul;11(7):567-576.
35. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *J Clin Med.* 2017 May 19;6(5)
36. Loomans JJ, Kruip MJHA, Carcao M, Jackson S, van Velzen AS, Peters M, Santagostino E, Platokouki H, Beckers E, Voorberg J, van der Bom JG, Fijnvandraat K., RISE consortium. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica.* 2018 Mar;103(3):550-557.
37. Mannucci PM. Use of desmopressin in the treatment of hemophilia A: towards a golden jubilee. *Haematologica.* 2018 Mar;103(3):379-381.

38. Pabinger I, Fries D, Schöchl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2017 May;129(9-10):303-316.
39. Doshi BS, Arruda VR. Gene therapy for hemophilia: what does the future hold? *Ther Adv Hematol.* 2018 Sep;9(9):273-293.
40. Balkaransingh P, Young G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 2018 Feb;9(2):49-61
41. Rocha P, Carvalho M, Lopes M, Araújo F. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. *BMC Health Serv Res.* 2015 Oct 26;15:484.
42. Chen SL. Economic costs of hemophilia and the impact of prophylactic treatment on patient management. *Am J Manag Care.* 2016 Apr;22(5 Suppl):s126-33.
43. Wang M, Álvarez-Román MT, Chowdary P, Quon DV, Schafer K. Physical activity in individuals with haemophilia and experience with recombinant factor VIII Fc fusion protein and recombinant factor IX Fc fusion protein for the treatment of active patients: a literature review and case reports. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2016 Oct;27(7):737-744.
44. Goto M, Takedani H, Yokota K, Haga N. Strategies to encourage physical activity in patients with hemophilia to improve quality of life. *J Blood Med.* 2016;7:85-98.
45. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J.* 2010 Feb;6(1):37-42.
46. Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: a human in vitro study. *Arthritis Rheum.* 1999 May;42(5):1025-32.
47. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B, Forsyth A, Geraghty S, Hoots K, Abshire T, Curtis R, Forsberg A, Huszti H, Wagner M, White GC. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood.* 2004 Apr 01;103(7):2467-73.
48. van der Bom J. Epidemiology of inhibitors. In: Rodriguez-Merchan E, Valentino L, eds. *Current and Future Issues in Haemophilia Care.* Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2011: 60–7.

49. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133:591–605.

50. SRIVASTAVA et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Hemophilia.*

2013 19,. e1-e47: 21-38-39

51. S. Kaveri Et Sébastien La Croix - Des Mazes. Les inhibiteurs :états des lieux et prospectives. *Science Et Médecine.* 2004.p 17-18-19-20. 13-14-15

52. Schved.-F. Traitement de l'hémophilie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-021-B-20, 2009. p : 8.

53. Référentiel national de bon usage des facteurs VIII. Afssaps agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : p 6.

54. Mr M'HAMED BASSA. THESE N° : 77 Diagnostic biologique de l'hémophilie :étude prospective et données de littérature. 2009

55. SALHI Choubeila .Épidémiologie et génétique des hémophilies dans la région de Constantine. 2017

56. Madouni Salim et Madani Khaled .la prise en charge d'hémophilie. 2014

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

57. Lova Hasina Rajaonarison Ny Ony Narindra,<sup>1,&</sup> Feno Hasina Rabemanorintsoa,<sup>1</sup> Faralahy Ravelonarivo Randrianantenaina,<sup>1</sup> Olivat Alson Aimée Rakoto,<sup>2</sup> et Ahmad Ahmad<sup>1</sup>. Une étude prospective de trois mois s'étalant du 30 janvier au 30 Mars 2012, réalisée dans le service d'Imagerie Médicale et de Biologie-Hématologie de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianaivalona portant sur 25 patients hémophiles confirmés et recensés sur Madagascar par le service d'Hématologie . 2012

58. J. Michael Soucie,\* Bruce Evatt, Debra Jackson, and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Occurrence of Hemophilia in the United States.

National Center for Infectious Diseases, Hematologic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgi. *American Journal of Hematology* 59:288–294 (1998)

59. Maria RKAIN -L'hémophilie au Maroc. état actuel et perspectives. centre de traitement de l'hémophilieservice d'hémato-oncologie pédiatrique du chu rabat-sale (1981-2006).

60. Mlle.Sara KECHNAOUI. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech. Thèse N° 259.année 2019
- Une étude rétrospective descriptive monocentrique menée au sein du centre d'hémophilie du service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de dix ans allant de mars 2009 au juin 2019. Il s'agit de 164 cas d'hémophilie colligés au service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.
61. World Federation of Hemophilia. About Bleeding Disorders, Hemophilia. Where\_occur. [Accessed March 2016].
- 62.M.C. Guimaraes et al. Mhemo : Historique de l'hémophilie. XXIeme siecle.
63. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Güngör T, Brackhardt B, Kornhuber B. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. Lancet 1992 ; 339 :594-8
64. Sultan Y and the French Haemophilia Study Group. Prevalence of inhibitors in a population of 3,435 hemophilia A patients in France. Thromb Haemost 1992 ; 67 : 600-2.
65. Fatima Zahra ZIZI. Depistage des inhibiteurs dans l'hémophilie : Etude retrospective a propos de 121 cas THESE N°: 77 .Année2010
- 66.Christophe, O. Localisation fonctionnelle des inhibiteurs du facteur ix développés chez certains hémophiles b sévères. STV. Sang thrombose vaisseaux 15, jan (2003) 20–24,.
67. Laissouf S, Merah F. Etude épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen. : Thèse de Medecine Faculté Dr B.Benzerdjeb Tlemcen. 2013;
68. Service d'hématologie Hôpital 20 Aout L'hémophilie A et B. Association marocaine des hémophilies. 2014.
69. Samantha C Gouw<sup>1</sup>, H Marijke van den Berg, Kathelijn Fischer, et al Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study 2013.

## **RESUME**

**Titre** : Aspects diagnostic, thérapeutiques et évolutifs de l'hémophilie A et B AU CHU de Blida

**Auteur** : Farouzi Abdeldjalil, Rouhyem Abdelmoumen ,Zerkani Abdennour

L'hémophilie est une affection hémorragique constitutionnelle transmise selon un mode récessif lié au chromosome X, due à un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation. Cette affection est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles graves

**Objectifs** : le but était de révéler l'hémophilie a Blida et explorer la démarche diagnostic avec évaluation de la prise en charge dans cette région sur une période de cinq ans

### **Résultats** :

La fréquence de l' hémophilie a Blida demeure environ deux cas par ans.

Sur les 37 patients de notre étude, 6 hémophiles B ,31 hémophiles A. De sévérité variable. Leurs âges étaient compris entre 2 à 58 ans. La forme sévère de l'hémophilie constitue 91% (28/31) pour l'hémophilie A et 33.3% (2/6) pour l'hémophilie B.

Parmi 37 patient 11 sont diagnostiqués a notre niveau , Le diagnostic et classement de l'hémophilie sont possibles en routine surtout dans les premiers mois de vie.

9/13 patients sont traités par substitution en facteur recombinant, tandis que les 04 restants reçoivent du facteur plasmatique.

8/11 patients étaient traités à la demande,3/11 sont sous prophylaxie

22 hémophile sur 37 bénéficiaient de suivie biologique pour la recherche des Accs.

07 cas étaient porteurs d'inhibiteurs anti facteurs antihémophiliques dans notre échantillon, dont 02 sont forts répondeurs et 05 sont faibles répondeurs au traitement.

Ce risque apparait réductible avec un traitement prophylactique, mais ça reste peu significatif a cause de rôle important de hasard au sein de notre petit échantillon.

### **Conclusion** :

Le diagnostic , le suivi biologique ainsi que la bonne prise en charge de l'hémophilie a Blida demeure un issu très efficace pour servir une bonne qualité de vie pour les patients.

**Les mots clés** : hémophilie, diagnostic biologique, traitement, inhibiteurs anti facteur VIII et IX.