République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid
Ibn Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de
la Nature et de la Vie

جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par :

GHELLAMALLAH Fatima Zehra

ABASSA Fouzia

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée

THEME

Caractérisation génétique et phénotypique des conductrices de l'hémophilie A :

Synthèse de la littérature publiée depuis 2000

Soutenu le 28/06/2026

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente	**Mme Brahami Nabila**	**M C. A**	**Univ. Mostaganem**
Encadrante	**Mme Dahmani Chahinez Amira**	**M. C. A**	**Univ. Mostaganem**
Examinatrice	**Mme ABBASSENE Fatiha**	**M. C. A**	**Univ. Mostaganem**

Année universitaire* : *2025/2026

Remerciements

*Nous rendons grâce à **Allah** Tout-Puissant de nous avoir permis d'atteindre ce moment, et de nous avoir insufflé la réussite et la volonté nécessaires à l'accomplissement de ce travail.*

Avant de commencer la présentation de ce travail, nous profitons de cette occasion pour remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce projet de fin d'études.

Nous exprimons nos plus sincères remerciements et notre profonde gratitude à notre encadrante, **Madame DAHMANI Chahinez Amira**. Elle a été bien plus qu'un guide, un soutien constant et un véritable pilier dans les moments de fatigue et de doute.

Nous adressons également nos vifs remerciements aux **membres du jury** pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et d'avoir accepté d'évaluer et de juger ce travail :

Nous remercions précisément **Madame BRAHAMI Nabila** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider ce travail et de siéger au sein de cet honorable jury. Nous lui exprimons notre respect et notre gratitude les plus sincères.

Nos remerciements les plus respectueux vont à **Madame ABBASSENE Fatiha**, qui a bien voulu nous faire l'honneur d'examiner ce travail. Veuillez trouver ici, Madame, l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui, par leurs compétences, nous ont soutenus dans la poursuite de nos études.

Dédicace

Nous dédions notre diplôme et le fruit de notre labeur et de nos efforts à

Nos chers parents

Avec toute notre gratitude, notre estime et notre reconnaissance. Vous avez été notre soutien dans les moments de fatigue, notre plus grande source d'espoir et l'origine de prières sincères pour notre bien-être.

Nos sœurs et frères

Avec tout notre amour et nos remerciements pour avoir été à nos côtés et nous avoir soutenus jusqu'à ce moment précis.

Nos ami(e)s, de près ou de loin

Nous vous remercions pour votre soutien à chaque instant de notre travail, de nos efforts et de notre fatigue tout au long de notre parcours universitaire.

Résumé

L'hémophilie A (HA) est une pathologie hémorragique héréditaire à transmission récessive liée au chromosome X, caractérisée par un déficit en facteur VIII qui peut engendrer des complications hémorragiques sévères. Longtemps considérées comme asymptomatiques, les femmes conductrices présentent en réalité une grande variabilité biologique et clinique, posant ainsi un défi diagnostique et thérapeutique majeur. Ce mémoire a eu l'objectif de réaliser une synthèse structurée concernant la caractérisation génétique et phénotypique des conductrices HA explorées dans la littérature ces deux dernières décennies. Cet objectif vise à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans leur expression clinique.

Pour ce faire, une recherche exhaustive a été menée sur les bases de données de la littérature scientifique médicale PubMed/PMC concernant les études publiées entre 2000 et 2026. Par la suite, une sélection rigoureuse et une standardisation mathématique et biologique des données a été réalisée.

A partir de 379 articles initiaux, nous avons finalement inclus dans cette revue 25 études qui répondaient aux critères d'inclusions comprenant 440 conductrices. L'analyse des résultats a révélé une prédominance d'études de type séries de cas familiaux (48%). Concernant la partie génétique, les variants ponctuels étaient les plus fréquents (52%) sur le gène *F8* dont les faux-sens qui représentaient la majeure partie, suivis des réarrangement majeurs (30%) dont l'inversion de l'intron 22 était prédominante.

Sur le plan phénotypique, le taux moyen de facteur VIII variait entre 3,58% et 66% chez 336 conductrices incluses dans cette partie. Ce taux a été fréquemment associé à des symptômes hémorragiques majeurs comme les ménorragies. Dans ce travail, nous avons montré que l'inactivation du chromosome X était le principal mécanisme responsable de la sévérité clinique observée chez certaines conductrices.

Les résultats de cette revue apportent des éléments concrets pour le conseil génétique des familles touchées par l'hémophilie A. La diversité des mutations identifiées souligne la nécessité d'une approche diagnostique individualisée pour chaque famille.

Mots clés : Hémophilie A, conductrices, gène *F8*, mutations, polymorphismes, facteur VIII, inactivation du chromosome X.

Abstract

Haemophilia A (HA) is an X-linked recessive hereditary bleeding disorder characterized by a deficiency in coagulation factor VIII, which can lead to severe haemorrhagic complications. Long considered asymptomatic, female carriers actually exhibit high biological and clinical variability, thus posing a major diagnostic and therapeutic challenge. The objective of this thesis was to perform a structured synthesis of the scientific literature regarding the genetic and phenotypic characterization of these carriers, in order to better understand the mechanisms involved in their clinical expression.

To achieve this, an exhaustive search was conducted on the PubMed/PMC medical scientific databases for studies published between 2000 and 2026. Subsequently, a rigorous selection and a mathematical and biological standardization of the data were performed.

From 379 initial articles selected in this review, we ultimately included 25 studies that met the inclusion criteria, encompassing a total of 440 carriers. The analysis of the results revealed a predominance of familial case series studies (48%). Regarding the genetic analysis, point mutations were the most frequent (52%) on the *F8* gene; with missense variants representing the majority; followed by major rearrangements (30%) of which the inversion of intron 22 was predominant.

Phenotypically, the mean factor VIII level ranged from 3.58% to 66% among the 336 carriers included in this specific section. This level was frequently associated with major haemorrhagic symptoms, such as menorrhagia. In this study, we demonstrated that X-chromosome inactivation was the primary mechanism responsible for the clinical severity observed in certain carriers.

In conclusion, the results of this review provide concrete evidence for genetic counselling in families affected by haemophilia A. The diversity of the identified mutations underscores the necessity of an individualized diagnostic approach tailored to each family.

Keywords: Haemophilia A, carriers, *F8* gene, mutations, polymorphisms, factor VIII, X-chromosome inactivation.

الملخص

تعد الهيموفيليا أ مرضا نزفيا وراثيا ينتقل بصفة متنحية مرتبطة بالكروموزوم اكس، ويتميز بنقص في عامل التخثر الثامن. لفترة طويلة، كان يُعتقد أن الإناث الحاملات للمرض لا تظهر عليهن أي أعراض، إلا أنهن في الواقع يظهرن تبايناً بيولوجياً وسريرياً كبيراً، مما يمثل تحدياً كبيراً على المستويين التشخيصي والعلاجي. بناءً على ذلك، هدفت هذه المذكرة إلى إعداد مراجعة منهجية ومنظمة للأدبيات العلمية المتعلقة بالخصائص الجينية والظاهرية لهؤلاء الإناث الحاملات للمرض، وذلك بهدف الفهم الدقيق للآليات البيولوجية المسؤولية عن التعبير السريري لديهن.

ولتحقيق هذا الهدف، تم إجراء بحث شامل وموسع في قاعدة البيانات NCBI /PubMedالتي نُشرت خلال الفترة الممتدة بين عامي 2000 و2026. عقب ذلك، خضعت البيانات المستخرجة لعملية اختيار صارمة ومعايرة معيارية من الناحيتين الرياضية والبيولوجية.

وقد انتهى البحث بإدراج 25 دراسة استوفت تماماً معايير الأهلية، وضمت في مجملها 440 امرأة من حاملات المرض.

وقد أظهرت نتائج التحليل هيمنة واضحة لسلسلة الحالات العائلية بنسبة بلغت 48%. أما فيما يخص الشق الجيني، فقد تبين أن الطفرات النقطية هي الأكثر شيوعاً بنسبة 52% على مستوى جين العامل الثامن، تليها إعادة الترتيب الهيكلي الكبرى بنسبة 30% مثل طفرة انقلاب الإنترون 22. وعلى الصعيد الظاهري السريري، يتراوح معدل المتوسط لعامل التخثر الثامن بين 3.58% و 66% لدى 336 امرأة شملهن هذا الجانب من الدراسة، حيث ارتبطت هذه المعدلات بظهور أعراض نزفية حادة وفي مقدمتها غزورة الطمث. كما بين العمل الحالي أن عملية تعطيل الكروموسوم اكس تمثل الآلية البيولوجية الرئيسية المسؤولة عن شدة الأعراض السريرية الملاحظة لدى بعض الحاملات.

وفي الختام، تقدم نتائج هذه المراجعة العلمية معطيات ملموسة تسهم في تحسين الاستشارة الوراثية وتوجيه العائلات المتأثرة بمرض الهيموفيليا أ. كما أن التنوع الكبير في الطفرات المحددة يبرز الأهمية البالغة لتبني مقاربة تشخيصية شخصية ومخصصة لكل عائلة على حدة.

الكلمات المفتاحية: الهيموفيليا أ، حاملات المرض، جين العامل الثامن، الطفرات، تعدد الأشكال الجينية، عامل التخثر الثامن، تعطيل الكروموسوم اكس.

Table des matières

Liste des figures i
Liste des tableaux ii
Liste des Abréviations iii
INTRODUCTION 1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE 3
I. Hémostase 4
II. Généralités sur l'hémophilie A 6
II.1. Vision historique sur l'hémophilie 6
II.2. L'hémophilie A 6
II.2.1. Diagnostique génétique de l'hémophilie A 6
II.2.2. Traitement de l'hémophilie A 8
II.3. Le facteur VIII 8
II.3.1. Rôle du facteur VIII 9
III. Génétique du gène *F8* 9
III.1. Structure du gène 9
III.2. Types de mutations du gène *F8* 10
III.2.1. L'hémophilie A sévère 10
III.2.2. L'hémophilie A modérées et légères 12
IV. Transmission liée à l'X 12
IV.1. L'hémophilie sporadique 13
IV.2. L'hémophilie acquise 13
IV.3. Femmes conductrices obligatoires et possibles 13
V. Inactivation du chromosome X (Lyonisation) 14
VI. Reconsidération du statut des conductrices 14
VI.1. Vision historique 14
VI.2. Données récentes : conductrices symptomatiques 16
MATERIEL ET METHODES 18
I. Matériel 19
I.1. Stratégie de recherche 19
II. Méthodes 19

II.1. Sélection des études 19
II.2. Extraction des données 20
II.3. Standardisation des données 20
II.3.1. Standardisation des unités biologiques 20
II.3.2. Conversion des données statistiques 20
II.3.3. Traitement des données individuelles 21
II.4. Analyse statistique 21
RESULTATS ET DISCUSSION 22
I. Résultats 23
I.1. Etudes sélectionnées 23
I.1.1. Les types d'études 24
I.2. Les anomalies du gène *F8* 25
I.2.1. Les mutations génétiques rapportées 25
I.2.1.1. Les inversions introniques chez les conductrices de l'Hémophilie A 26
I.2.2. Mutations nouvelles rapportées 27
I.2.3. Les mutations *de novo* rapportées 27
I.2.4. Les polymorphismes génétiques rapportés 28
I.2.4.1. Polymorphismes Nucléotidiques Simples 28
I.2.4.2. Micro et minisatellites 28
I.3. La variabilité phénotypique 30
I.3.1. Taux moyen du facteur VIII (FVIII) 30
I.3.2. Symptômes hémorragiques majeurs des conductrices de l'Hémophilie A 31
I.4. L'inactivation du chromosome X (XCI) 32
II. DISCUSSION 33
II.1. Analyse du profil génétique des conductrices 33
II.1.1. Les mutations du gène *F8* 33
II.1.2. Spécificités des nouvelles mutations et des mutations *de novo* 34
II.2. Apports des outils de diagnostic moléculaire 35
II.2.1. Intérêt de l'analyse de liaison génétique (polymorphismes) 35
II.2.2. Complémentarité entre analyse indirecte et analyse directe 35
II.3. La variabilité phénotypique chez les conductrices 36
II.3.1. Rôle du taux plasmatique du facteur VIII 36

II.3.2. Principaux symptômes hémorragiques chez les conductrices 36
II.3.3. Mécanismes épigénétiques : l'inactivation du chromosome X (XCI) 36
II.3.4. Corrélation entre le biais d'inactivation et la sévérité du phénotype 37
II.3.5. Évolution temporelle des méthodes de diagnostic génétique de l'Hémophilie A 38
II.4. Biais et limites méthodologiques de la revue 39
II.4.1. Biais de sélection liée aux types d'études incluses 39
II.4.2. Hétérogénéité des populations et des techniques utilisées 39
II.4.3. Données manquantes 40
CONCLUSION ET PERSPECTIVES 41
I. Conclusion 42
II. Perspectives 42
II.1. Apport au conseil génétique 42
II.2. Recommandations pour le suivi hématologique 43
REFERENCES 44

Liste des figures

Figure 1: Les trois phases de l'hémostase (De Moerloose et Boehlen, 2005). 4
Figure 2: cascade de coagulation (Russick, 2018). 5
Figure 3: Certains des polymorphismes connus dans les gènes humains pour *F8* (Peyvandi, 2005). 7
Figure 4: Structure cristalline du facteur VIII humain (Ngo et al., 2008). 8
Figure 5: Structure des domaines du facteur VIII (O'Brien, 2013). 9
Figure 6: localisation chromosomique du *F8* (Ensembl, 2025 date mise à jour). 10
Figure 7: structure exonique du *F8* (O'Brien, 2013). 10
Figure 8: Illustration d'un cas d'inversion de l'intron 22 (Lakich et al., 1993 ; Dreyfus, 1994). 11
Figure 9: Transmission de l'hémophilie (Peyvandi et al., 2006 ; O'Brien, 2013). 12
Figure 10: les nouvelles nomenclatures basées sur les taux de facteur VIII (adaptée de van Galen et al., 2021 et traduite par IA). 17
Figure 11: Diagramme Circulaire représentant la distribution des 25 études incluses selon le type d'étude. 24
Figure 12: Diagramme Circulaire représentant la répartition des variants selon le type de la mutation causale. 25
Figure 13: Diagramme Circulaire représentant la répartition des études selon le nombre des études incluses. 26
Figure 14: Diagramme Circulaire représentant la répartition des inversions des introns 1 et 22 chez les conductrices de HA concernées par ces inversions. 26
Figure 15: Diagramme Circulaire représentant la répartition des nouvelles mutations selon le type de variant. 27
Figure 16: Diagramme Circulaire représentant la répartition des mutations de novo selon le type de variant. 27
Figure 17: Histogramme représentant les taux moyennes du FVIII des conductrices rapportées dans 12 études. 31
Figure 18: Diagramme Circulaire représentant la répartition des mutations par catégorie. .. 34

Liste des tableaux

Tableau 1: Les caractéristiques générales des études incluses. 23
Tableau 2: les polymorphismes rapportés chez les conductrices de l'Hémophilie A. 29
Tableau 3: Le nombre des conductrices de l'Hémophilie A concernées par l'analyse du taux moyen du FVIII. 30
Tableau 4: Les données détaillés concernant l'inactivation du chromosome X chez les conductrices de l'Hémophilie A. 32
Tableau 5: Évolution des méthodes de diagnostic des conductrices. 39

Liste des Abréviations

- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- **AHVH** : Association de l'hémophilie von Willebrand et autres pathologies de la coagulation
- **APC** : Protéine C activée
- **ARNr 16S**: ARN ribosomal 16S
- **dL** : Décilitre
- ***F8*** : Gène du Facteur VIII de la coagulation
- **FT** : Facteur Tissulaire
- **FVIII** : Facteur VIII (la protéine / le facteur plasmatique)
- **FVIIIa** : Facteur VIII activé
- **HA** : Hémophilie A
- **HKBU** : Hong Kong Baptist University
- **HPO** : Hémorragies Post-Opératoires
- **HUMARA** : Human Androgen Receptor Assay
- **IA** : Intelligence Artificielle
- **INV1** : Inversion de l'intron 1
- **INV22** : Inversion de l'intron 22
- **IVS7** : Intervening Sequence 7 / Intron 7
- **kb**: Kilobase
- **LD-PCR** : Long-Distance PCR
- **MAOA**: Monoamine Oxydase A promotor assay
- **mL** : Millilitre
- **MLPA** : Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
- **NCBI** : National Center for Biotechnology Information
- **Pb** : Paires de bases
- **PCR-RFLP** : PCR - Restriction Fragment Length Polymorphism
- **PCR-SSR** : PCR - Simple Sequence Repeats
- **RCPA** : The Royal College of Pathologists of Australasia

- **SNP** : Single Nucleotide Polymorphism
- **STR** : Short Tandem Repeats (Microsatellites)
- **UI** : Unité Internationale
- **UI/dL** : Unités Internationales par décilitre
- **UI/mL** : Unités Internationales par millilitre
- **V** : Facteur de coagulation V
- **VII** : Facteur de coagulation VII
- **VIIa** : Facteur VII activé
- **VNTR** : Variable Number Tandem Repeats
- **vWF** : Facteur von Willebrand (*Von Willebrand Factor*)
- **X** : Facteur de coagulation X
- **Xa** : Facteur X activé
- **XCI** : X-Chromosome Inactivation (Inactivation du chromosome X / Lyonisation)
- **XI** : Facteur de coagulation XI
- **XIa** : Facteur XI activé
- **XII** : Facteur de coagulation XII

INTRODUCTION

L'hémophilie A (HA) est une pathologie hémorragique héréditaire à transmission récessive liée au chromosome X, caractérisée par un déficit en facteur VIII qui peut engendrer des complications hémorragiques sévères, y compris chez les femmes porteuses. Ces dernières sont appelées les conductrices d'hémophilie A, définies comme des femmes hétérozygotes possédant un chromosome X portant le gène muté responsable du déficit en facteur VIII, tandis que le second chromosome X est sain et assure sa fonction normale.

Longtemps considérées comme asymptomatiques, les conductrices de l'hémophilie A présentent en réalité une grande variabilité biologique et clinique. Cependant, les données disponibles sont hétérogènes en raison de la diversité des approches diagnostiques utilisées, de la multiplicité des variants du gène *F8* rapportés et des différences dans l'évaluation du phénotype hémorragique. Par ailleurs, le rôle de l'inactivation du chromosome X dans cette variabilité est de plus en plus reconnu mais reste insuffisamment synthétisé. Dans ce contexte, une analyse structurée des données génétiques et phénotypiques disponibles apparaît nécessaire afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués chez les conductrices de l'hémophilie A.

De ce fait, l'objectif principale de notre mémoire était de réaliser une synthèse structurée des données génétiques et phénotypiques rapportées chez les conductrices de l'hémophilie A afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la variabilité de leur expression clinique. Cet objectif a engendré par la suite plusieurs objectifs secondaires :

- Recenser et caractériser les anomalies génétiques du gène *F8* rapportées dans la littérature, notamment les mutations ponctuelles, les réarrangements et les inversions introniques.
- Décrire les caractéristiques phénotypiques des conductrices, notamment les taux de facteur VIII et les manifestations hémorragiques associées.
- Analyser les données disponibles concernant l'inactivation du chromosome X et son influence sur l'expression phénotypique des conductrices.
- Explorer les relations décrites dans la littérature entre les anomalies génétiques du gène *F8*, l'inactivation du chromosome X et la variabilité clinique observée chez les conductrices.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Hémostase

L'hémostase est un mécanisme de défense dont le rôle est de maintenir la fluidité sanguine au sein des vaisseaux et de prévenir les hémorragies au site de la lésion. Ce processus doit être activé de manière rigoureuse, en temps opportun et au site précis de la lésion. Ce mécanisme se divise en trois phases interdépendantes (**Figure 1**).

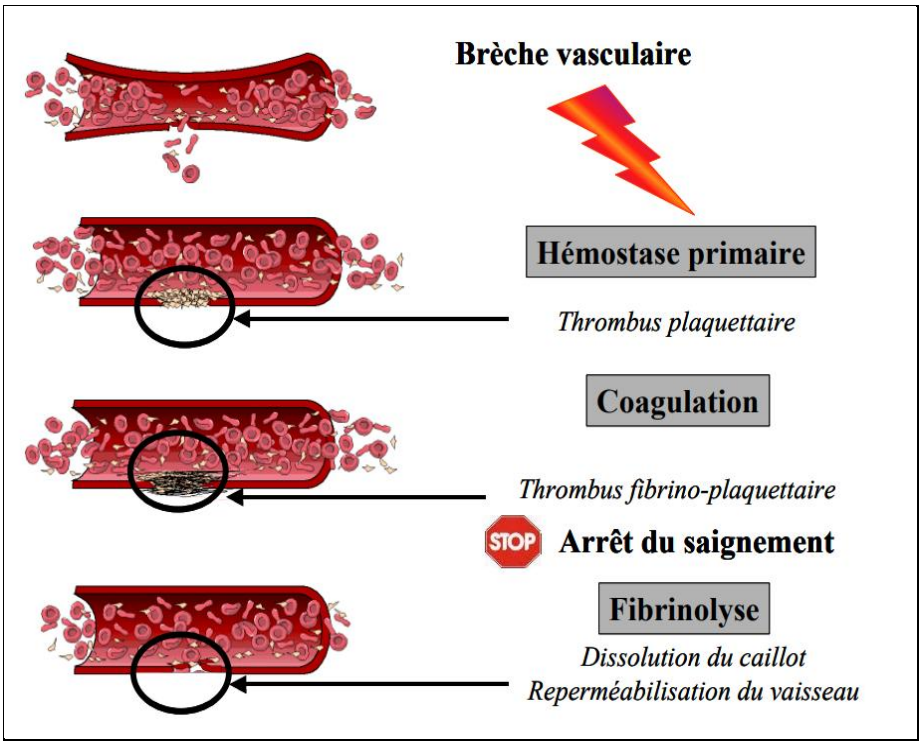

Figure 1: Les trois phases de l'hémostase ***(De Moerloose et Boehlen, 2005).***

-**L'hémostase primaire** : caractérisée par une vasoconstriction immédiate pour ralentir le flux sanguin, suivie de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes à la paroi vasculaire afin de former le clou plaquettaire.

-**L'hémostase secondaire** (ou coagulation) : consistant en la formation de filaments de fibrine qui se déposent entre les plaquettes pour renforcer le clou plaquettaire ***(Davie et Ratnoff, 1964 ; Macfarlane, 1964 ; Nieswandt et al., 2001 ; Hoffman, 2003 ; Versteeg et al., 2013).***

Ce clou a besoin de la cascade de coagulation (**Figure 2**) pour sa solidification et sa stabilité. Il existe deux voies :

La voie intrinsèque : commence par l'activation du facteur XII, qui produit le facteur XI activé (XIIa), lequel active à son tour le facteur IX.

La voie extrinsèque : active le facteur VII, qui joue à son tour un rôle dans l'activation du facteur X accompagné du facteur IXa.

Après cela, les deux voies empruntent une voie commune où le facteur Xa convertit la prothrombine en thrombine, qui convertit le fibrinogène en fibrine insoluble, formant le réseau de fibrine après son agrégation en présence du facteur XIa par la thrombine, qui active également le facteur V ***(O'Brien, 2013 ; Russick, 2018).***

Plusieurs facteurs de coagulation ont un rôle important dans ce système de coagulation, et toute anomalie de ces facteurs entraîne un dysfonctionnement du système, à l'instar de l'hémophilie, parmi ses variantes, l'hémophilie A résulté spécifiquement d'une anomalie du facteur VIII.

-La fibrinolyse : La dissolution du caillot de fibrine formé se fait par la fibrine, qui active les facteurs devant participer à la fibrinolyse. Il est à noter que la fibrine joue un rôle essentiel dans la stimulation de la coagulation (procoagulant) et possédant, en même temps, des propriétés anticoagulantes ***(O'Brien, 2013).***

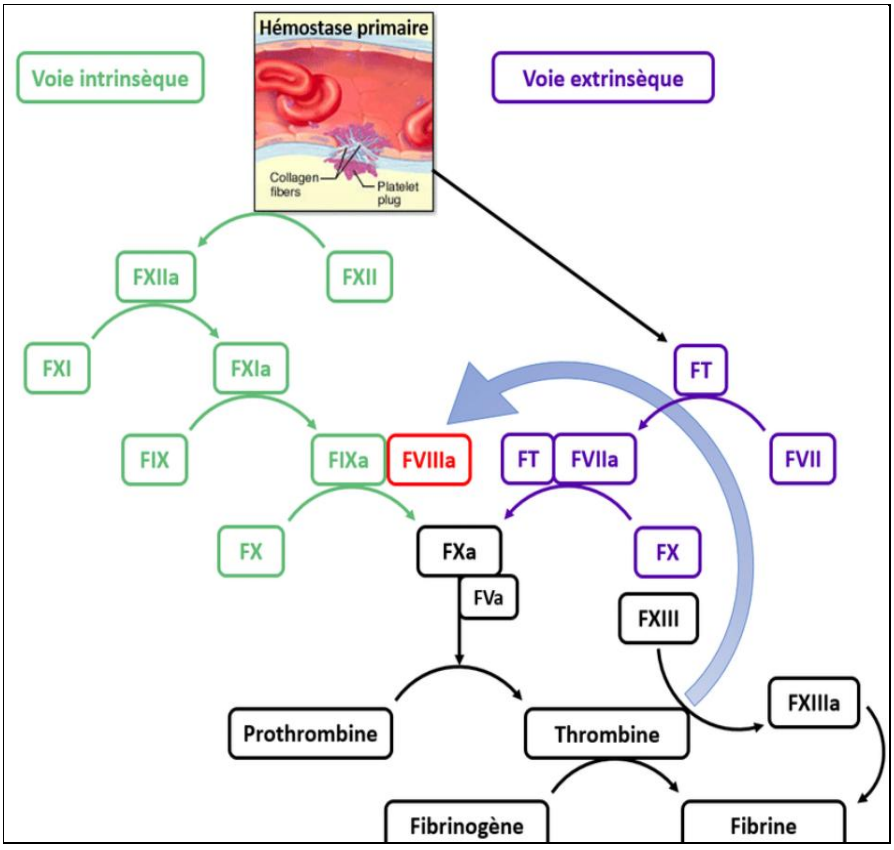

Figure 2: cascade de coagulation ***(Russick, 2018).***

II. Généralités sur l'hémophilie A

II.1. Vision historique sur l'hémophilie

L'hémophilie est considérée comme l'une des plus anciennes maladies héréditaires. Au fil des siècles, des rapports ont fait état de décès par hémorragie chez des hommes et des garçons à la suite d'actes médicaux simples ou de blessures mineures. Cette maladie a été qualifiée de « maladie des rois » au XVIIe siècle, lorsque la reine Victoria a transmis la maladie aux descendants des trônes de Grande-Bretagne, d'Allemagne et d'Espagne.

Le premier article a été publié en 1803 par le médecin John Conrad Otto à Philadelphie sur l'existence d'une affection hémorragique héréditaire touchant principalement les hommes. En 1824, le terme hémophilie, dérivé des deux mots grecs *heme* « le sang » et *filia* « l'amour », a été publié ***(Otto, 1996 ; Rogaev et al., 2009 ; Schramm, 2014).***

II.2. L'hémophilie A

Parmi les troubles hémorragiques héréditaires liés au chromosome X, l'hémophilie A, qui résulte d'une diminution du facteur VIII, est le plus fréquent, touchant environ un homme sur 5000 dans le monde. Ce trouble peut être diagnostiqué en mesurant les taux de facteur VIII dans le plasma, où la gravité clinique des symptômes est liée au niveau d'activité de ce facteur, ce qui nous donne trois classifications :

Les patients atteints d'hémophilie sévère présentent une diminution du taux de facteur VIII à moins de 1 UI/dL (< 1 % de la valeur normale) et souffrent souvent d'hémorragies graves.

Les taux de facteur VIII chez **les patients atteints d'hémophilie A modérée** varient entre 1 et 5 UI/dL (1 à 5 % de la valeur normale) pour le facteur VIII.

Tandis que les taux de ce facteur chez **les patients atteints d'hémophilie légère** varient entre 5 et 40 UI/dL (plus de 5 % et moins de 40 % de la valeur normale) ***(White et al., 2001).***

II.2.1. Diagnostique génétique de l'hémophilie A

Avant de réaliser tout examen médical, il faut savoir que la sévérité de la maladie au sein de la famille influence la stratégie de diagnostic génétique de l'hémophilie A. Ainsi, l'inversion de l'intron 22 puis de l'intron1 doit être recherchée automatiquement lors de l'examen

des patients atteints d'hémophilie sévère, tandis qu'une analyse complète des mutations du gène *F8* doit être effectuée pour le reste des lignées.

Pour les patients atteints d'hémophilie modérée et légère, ça nécessite une analyse complète des mutations en raison de leur absence de liaison à un mécanisme mutationnel commun.

L'analyse de liaison (utilisent les Séquence répétée en tandem (STR), Répétition en tandem en nombre variable (VNTR) et Polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) (**Figure 3**) était historiquement la méthode la plus courante, et maintenant, la technique de détection directe des mutations, y compris le séquençage de l'ADN, l'a remplacée. L'analyse de liaison échoue en raison de la non-paternité établie, de l'indisponibilité d'individus clés dans l'arbre généalogique, de l'absence d'antécédents familiaux préalables, ou de la présence de polymorphismes génétiques non informatifs chez les femelles clés ***(Goodeve, 2008 ; O'Brien, 2013)*.**

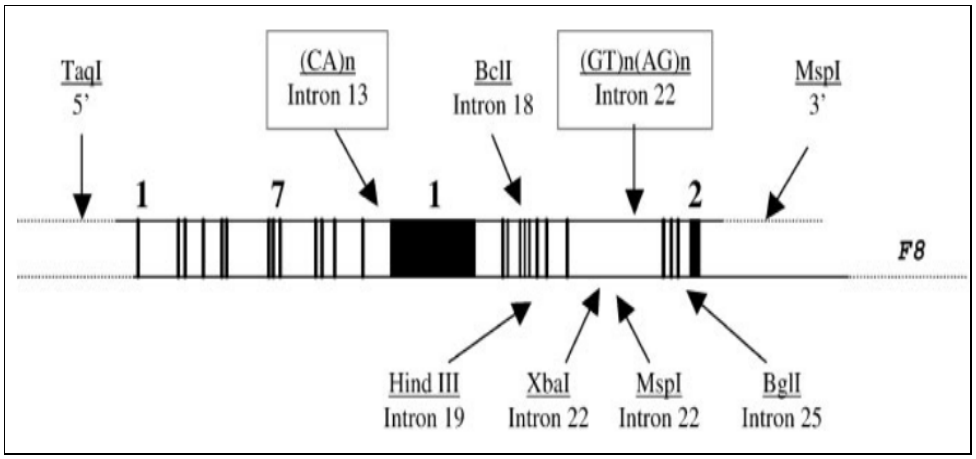

Figure 3: Certains des polymorphismes connus dans les gènes humains pour *F8* ***(Peyvandi, 2005).***

Le gène *F8* et ses zones adjacentes contiennent plusieurs marqueurs polymorphes qui appartiennent à la catégorie des polymorphismes de longueur des fragments de restriction (RFLP). Parmi eux, on trouve notamment BclI dans l'intron 18, XbaI dans l'intron 22, HindIII dans l'intron 19, et BglI dans l'intron 25. Les RFLP XbaI et MspI de l'intron 22 se situent au sein de la séquence int22h-1. Parce que des positions analogues et polymorphes pour XbaI et MspI existent également dans les régions homologues extragéniques (int22h-2/3), une grande prudence est requise lors de l'utilisation de ces deux locus pourtant très informatifs. De plus, deux polymorphismes de type VNTR ont été identifiés dans le gène *F8* : une zone de répétition (CA)n dans l'intron 13 et une région de répétition (GT)n(AG)n dans l'intron 22 ***(Bowen, 2002)*.**

II.2.2. Traitement de l'hémophilie A

L'hémophilie n'a aucun traitement curatif, où l'arrêt des saignements ou encadrer des interventions chirurgicales se font par l'élévation de la concentration du facteur VIII, et qui peut également être augmentée en utilisant le desmopressine (DDAVP) dans certains cas d'hémophilie légère. Dès la quatrième année chez l'enfant atteint d'hémophilie sévère, il est recommandé de suivre un traitement prophylactique (des concentrés de facteur VIII). Ce traitement peut également être administré régulièrement pour prévenir la survenue de saignements articulaires spontanés pour leur protection à long terme ***(O'Brien, 2013).***

II.3. Le facteur VIII

Le facteur VIII (FVIII) (**Figure 04**) est une glycoprotéine plasmatique complexe de 2351 acides aminés. L'hépatocyte est la principale source de facteur VIII plasmatique, bien qu'il y ait également une synthèse de faibles quantités par le rein, les cellules endothéliales sinusoïdales et les tissus lymphatiques ***(Mann, 1999 ; Hollestelle et al., 2001).***

Figure 4: Structure cristalline du facteur VIII humain ***(Ngo et al., 2008).***

Le facteur VIII est formé de plusieurs domaines (A1, A2, B, A3, C1 et C2) **(Figure 5**). Les domaines A se ressemblent entre eux à environ 30 %. Ils ressemblent aussi à deux autres protéines : la céruloplasmine et le facteur V (FV) et ils forment le cœur de la protéine et interagissent avec d'autres facteurs de la coagulation. Le domaine A2 est le site d'interaction majeur avec le complexe enzymatique. Entre ces domaines A, on trouve de petites zones acides (a1, a2 et a3). De leur côté, les domaines C ont une structure très proche de celle du facteur V. Ils sont impliqués dans la liaison du FVIII à la membrane des plaquettes ainsi qu'au facteur de von Willebrand circulant, ce qui protège le FVIII de la dégradation dans le plasma. Enfin, le grand domaine B (espaceur) qui est unique et ne ressemble à aucun domaine des autres protéines. Il est clivé lors de l'activation du FVIII, générant le FVIII actif ***(Samama et Guinet, 2021 ; O'Brien, 2013).***

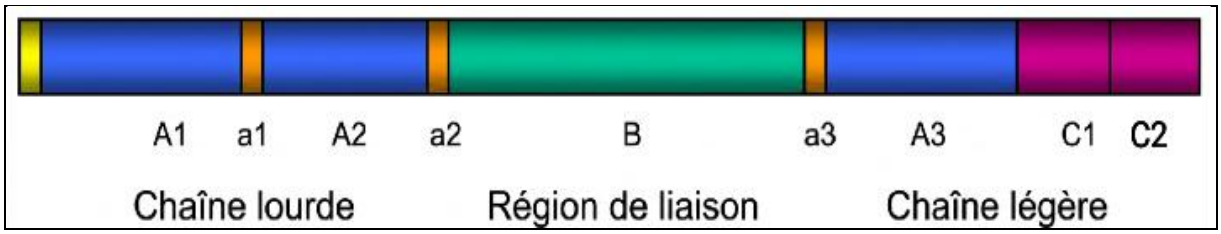

Figure 5: Structure des domaines du facteur VIII ***(O'Brien, 2013).***

II.3.1. Rôle du facteur VIII

La cause du saignement chez les personnes atteintes d'hémophilie A est l'échec de la deuxième phase de l'hémostase. La formation du clou plaquettaire est normale, mais la production insuffisante de thrombine entraîne un défaut de stabilisation du clou par la fibrine.

Ce dysfonctionnement se produit en raison de l'absence du facteur VIII. Suite à une lésion vasculaire, le facteur tissulaire (TF) active le facteur VII, qui stimule la production du facteur X activé. Les facteurs VIII et IX sont nécessaires pour augmenter la production de ce facteur afin de compléter le processus de coagulation, mais étant donné que le facteur VIII est absent, cela entraînera une non-génération et une amplification insuffisante du facteur X activé, ce qui conduit à un saignement dû à l'empêchement de l'achèvement du processus de coagulation ***(Bolton-Maggs et Pasi, 2003).***

III. Génétique du gène *F8*

III.1. Structure du gène

Le gène du facteur VIII appelé *F8* est situé au niveau du télomère du bras long du chromosome Xq28 (**Figure 6**) et s'étend sur environ 0,1 % de ce chromosome (186 kb).

Ce gène est considéré comme relativement grand, étant composé de 26 exons (**Figure 7**) dont la longueur varie entre 69 et 3106 pb. L'exon 14 est le plus grand avec une longueur de 3106 pb, et il code pour le domaine 'B' du polypeptide du facteur VIII.

Le gène du facteur VIII est également composé d'un ensemble d'introns qui correspondent aux sites de jonction donneurs et accepteurs avec la règle GT…AG. Leur nombre est de 25 introns dont la longueur varie entre 0,2 et 32,4 kb. L'intron 22 est le plus grand intron avec une longueur de 32,4 kb, et il contient une séquence riche en CG non méthylée, c'est-à-dire un îlot CpG du type connu pour son association avec les régions 5' des gènes de vertébrés ***(Breathnach et Chambon, 1981 ; Gitschier et al., 1984 ; Purrello et al., 1985 ; Bird, 1986 ; Tantravahi et al., 1986 ; Hawkins, 1988).***

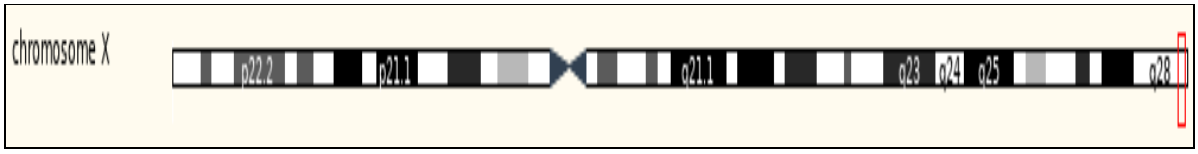

Figure 6: localisation chromosomique du *F8* ***(Ensembl, 2025 date mise à jour).***

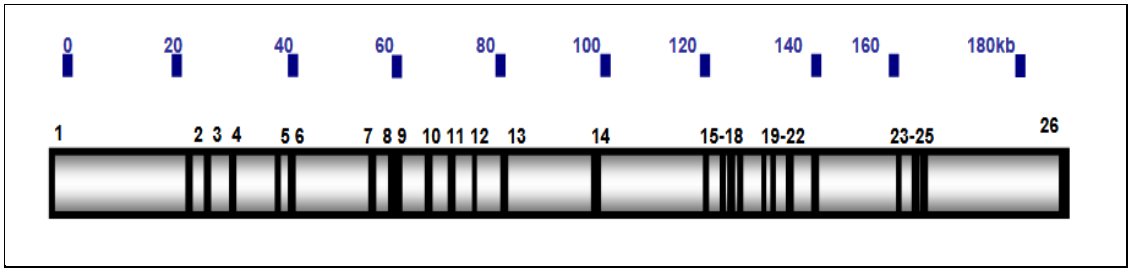

Figure 7: structure exonique du *F8* ***(O'Brien, 2013).***

III.2. Types de mutations du gène *F8*

Différents types de mutations ont été identifiés dans le gène du facteur VIII, et il a été constaté que cette variation a une relation étroite avec la sévérité de la maladie chez les personnes affectées car les symptômes diffèrent et varient d'une personne à l'autre selon le type de mutation qu'elle présente.

III.2.1. L'hémophilie A sévère

Les inversions de l'intron 22 et de l'intron 1 sont considérées comme les mutations les plus fréquentes.

-L'inversion de l'intron 22 : Ce mécanisme résulte d'une recombinaison homologue entre une région de 9,5 kb de l'intron 22 (int22h-1) et l'un ou l'autre de deux introns homologues extragéniques distaux, int22h-2 et int22h-3, au cours de la méiose (**Figure 8**) ***(Goodeve, 2008).***

-L'inversion de l'intron 1 :

L'inversion de l'intron 1 de *F8* a été récemment décrite comme la conséquence d'une recombinaison intrachromosomique impliquant un duplicon spécifique de 1041 pb entre les deux séquences homologues int1h-1 et int1h2 ***(Bagnall et al., 2002).***

- Les autres cas d'hémophilie A sévère sont causés par :

Des délétions ou insertions mineures, la plupart concernent un seul nucléotide et impliquent fréquemment une délétion ou une insertion dans une séquence de nucléotides A de l'exon 14, et des indels majeures (ex : LINE et Alu).

Des mutations ponctuelles ont été également observées telles que les mutations non-sens, les mutations faux-sens où de nombreuses substitutions affectant les dinucléotides CpG sont récurrentes (hot spots) et celles provoquant des erreurs d'épissage ***(Tuddenham et al., 1991 ; Goodeve, 2008 ; HAMSTeRS, 2008).***

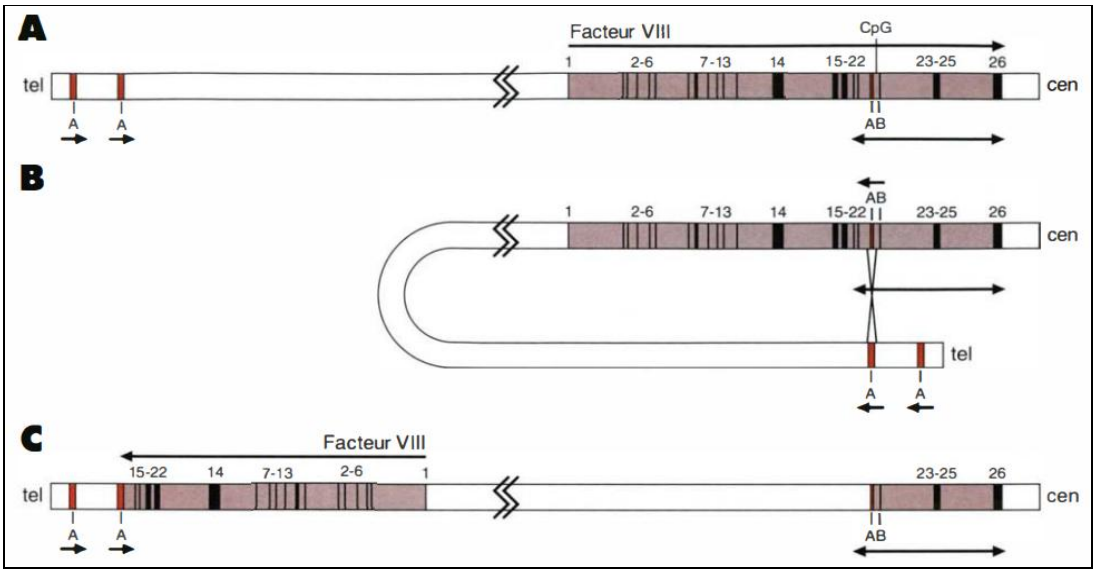

Figure 8: Illustration d'un cas d'inversion de l'intron 22 ***(Lakich et al., 1993 ; Dreyfus, 1994).***

(A) Schéma du gène du FVIII, du télomère au centromère, montrant les exons, les gènes A et B de l'intron 22, les 2 gènes A en amont ; (B) Appariement du gène A intronique avec un des gènes A en amont (ici le moins distal), suivi d'un crossing-over, qui peut avoir lieu en un point quelconque de la région d'homologie ; (C) Résultat chez le malade : les exons 1 à 22 sont en situation inversée par rapport à la normale, et à distance des exons 23 à 26, mais sans rupture du gène ni perte d'ADN.

III.2.2. L'hémophilie A modérées et légères

Pour les formes modérée et légère, les mutations faux-sens constituent la catégorie de mutations la plus importante et le reste concerne les mutations des sites d'épissage. Il été récemment rapportées dans les formes légères d'HA, des mutations ponctuelles dans la région promotrice dans des cas isolés, ainsi que des duplications de l'exon 13, un petit nombre de sites d'épissage cryptiques potentiels, et des mutations de sites d'épissage éloignés des séquences canoniques donneur et accepteur de dinucléotides. Ces séquences di-nucléotidiques peuvent être affectées dans les formes modérées d'HA ***(Acquila et al., 2004 ; Bogdanova et al., 2007 ; Dai et al., 2008 Goodeve, 2008 ; HAMSTeRS, 2008).***

IV. Transmission liée à l'X

La **figure 9** illustre un schéma classique de la transmission de l'hémophilie qui est le mode récessif lié à l'X. Lorsque le père est atteint d'hémophilie, toutes ses filles seront par conséquence conductrices de la maladie (conductrices obligatoires) en raison de leur héritage de l'unique chromosome X du père, tandis que les fils seront sains car ils héritent du chromosome Y. Lorsque la mère est conductrice de la maladie (un X atteint et un X normal) Il y aura un risque de 25% de donner naissance à des filles conductrices et 25% de fils atteints selon le chromosome qu'ils hériteront, tandis qu'il y aura une probabilité de 50% d'avoir des filles et des fils non atteints (sains) ***(López-Arroyo et al., 2021).***

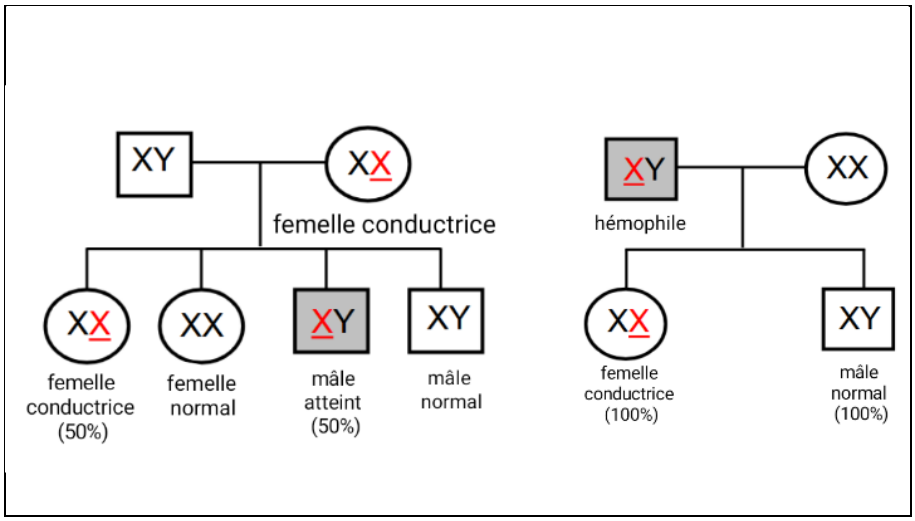

Figure 9: Transmission de l'hémophilie ***(Peyvandi et al., 2006 ; O'Brien, 2013).***

Il existe d'autres cas où le père est sain et la mère est atteinte, ou bien le père est hémophile et la mère est conductrice, ou encore les deux parents sont hémophiles. Ces cas sont très rares dans les populations.

IV.1. L'hémophilie sporadique

L'hémophilie appelée sporadique est une forme d'hémophilie A qui survient chez un patient sans aucun antécédent familial connu de la maladie (Un tiers des nouveaux cas d'hémophilie A sont dus à une mutation de novo). Elle représente environ le tiers à la moitié des nouveaux diagnostics d'hémophilie sévère. Elle est due à une néomutation, mutation survenue pour la première fois (mutations *de novo*). Il a été noté que la néomutation est présente chez la mère conductrice dans 80% de ces cas, et dans la majorité de ces cas, la mutation est survenue dans les cellules germinales d'un grand-père sain ***(Becker et al., 1996 ; Kasper et Lin, 2007 ; Olsson, 2016)***

IV.2. L'hémophilie acquise

L'hémophilie A acquise est une maladie auto-immune rare où le système immunitaire produit des anticorps (inhibiteurs) qui attaquent un facteur de coagulation, le plus souvent le facteur VIII. Contrairement à l'hémophilie congénitale, cette forme n'est pas héréditaire survient généralement à l'âge adulte et touche autant les hommes que les femmes ***(Haider et Anwer, 2022 ; Lévesque et al, 2024).***

IV.3. Femmes conductrices obligatoires et possibles

Comme nous l'avons vu précédemment et lors de l'estimation de la probabilité des femmes conductrices au sein d'une famille, nous utilisons deux termes différents comme cela a été clarifié par « *Association de l'hémophilie von Willebrand et autres pathologies de la coagulation* » ***(AHVH, 2026).***

-**Une femme est conductrice obligatoire,** lorsque :

- Son père est hémophile
- La mère d'au moins deux enfants hémophiles.
- La mère d'un seul enfant hémophile et des antécédents d'hémophilie du côté maternel.

-**Une femme est conductrice possible,** lorsqu'elle est :

- La sœur d'un hémophile
- La mère d'un seul enfant hémophile
- La mère d'une conductrice.
- La tante et nièce
- Les petits-enfants et grands-mères du côté maternel
- Des autres femmes de parenté plus éloignée du côté maternel.

V. Inactivation du chromosome X (Lyonisation)

Les femelles hétérozygotes sont celles qui possèdent un seul chromosome X portant un allèle mutant, tandis que le deuxième allèle sur l'autre chromosome est normal. Pour assurer d'atteindre l'équivalence de dosage des gènes liés à ce chromosome entre le mâle (XY) et la femme (XX), un processus a été hypothétisé par *Lyon en 1961*, appelé l'inactivation du chromosome X (XCI) ***(Lyon, 1961).***

Ce phénomène épigénétique apparaît tôt dans la vie embryonnaire au stade de blastocyste, où l'une des deux copies est inactivée dans chaque cellule somatique féminine par l'hyper-méthylation des îlots CpG et son empaquetage dans une structure transcriptionnellement inactive appelée hétérochromatine (devenant un corpuscule de Barr). L'expression du transcrit spécifique du chromosome X inactif (XIST) est requis, ce qui entraîne le silence de la majorité des gènes, tout ça c'est ce qui rend la femelle mosaïque, car la mutation ne sera pas exprimée dans toutes ses cellules ***(Lyon, 1961 ; Garagiola et al., 2021 ; Bin Shlhoob et al., 2026).***

On pensait que ce processus d'inactivation était équilibré avec un ratio de 50% : 50%. Cependant, il a été découvert récemment qu'il existe des cas où l'inactivation est biaisée (préférentielle) avec un ratio de 75% ou 80% ou hautement biaisée avec un ratio de 90% ou 95% et voire même 100%, ce qui rend l'un des deux chromosomes inactifs dans toutes les cellules tandis que l'autre est activé.

De ce fait et en raison du phénotype anormal observé chez les femelles conductrices de différentes maladies récessives, il a été proposé de cesser l'utilisation des deux termes « dominant » et « récessif » et d'adopter plutôt une classification de tous les troubles comme étant liés au chromosome X ***(Migeon, 2007 ; Renault et al., 2007 ; Minks et al., 2008 ; Garagiola et al., 2021 ; Bin Shlhoob et al., 2026).***

VI. Reconsidération du statut des conductrices

VI.1. Vision historique

Depuis le XIXe siècle, il était connu que les femmes étaient considérées comme des conductrices de l'hémophilie. La description la plus ancienne remonte à 1803, lorsque John Conrad Otto a fait référence à une femme qui avait transmis le trouble à sa progéniture ***(Otto, 1996)***. Cependant, elles ont continué à être traitées uniquement comme des conductrices silencieuses, leurs symptômes ont été ignorés et elles ont été considérées comme non affectées par la maladie pendant longtemps ***(Chaigneau et al., 2025).***

Peu à peu, après l'accumulation de preuves de saignements chez les femmes et la confirmation que le trouble est lié au chromosome X, des études ciblant les femmes a commencé à voir le jour ***(Sjølin, 1954 ; Whissell et al., 1965)***. Mais le but n'était pas d'étudier un problème de santé dont souffraient les femmes, mais plutôt d'identifier les conductrices sur la base de l'eugénisme afin de prévenir la naissance d'enfants atteints, elles ont donc été interdites de mariage. Il convient de noter que les hommes atteints n'ont pas été interdits de mariage, malgré le fait que toutes leurs filles seraient conductrices de la maladie. Cet ordre a été émis en 1930 dans le livre médical d'Osler « Les femmes issues de familles de personnes atteintes de maladies hémorragiques ne doivent ni se marier ni avoir d'enfants. Les hommes peuvent se marier sans risque » ***(Osler et McCrae, 1935).***

Par la suite, malgré la découverte que le taux du facteur de coagulation VIII chez les femmes était bas ***(Biggs et Douglas, 1953)*****,** et bien qu'un chercheur les ait décrites comme des non malades ***(Fantl et Margolis, 1955).*** La reconnaissance des femmes ayant de faibles taux de facteur de coagulation n'a eu lieu que plusieurs décennies plus tard, et la situation a continué d'être ignorée ***(Chaigneau et al., 2025).***

Dans les années 1960, le phénomène d'inactivation du chromosome X a été découvert, et il a été supposé que les femmes avec un chromosome sain principalement inactivé auraient un taux de facteur de coagulation bas. Cela n'a pas été exploité au profit des femmes, et l'intérêt est resté focalisé uniquement sur l'identification des conductrices, malgré le début d'une prise de conscience par certains auteurs et cliniciens ***(Lyon, 1962 ; Whissell et al., 1965 ; Akhmeteli, 1977).***

Dans les années 1980, les croyances ont commencé à changer légèrement et l'intérêt a augmenté progressivement, non seulement pour identifier les conductrices et contrôler la santé des nouveau-nés, mais on a également commencé à réfuter l'hypothèse selon laquelle les femmes exagéraient. L'attention s'est portée sur le fait que la baisse du taux de facteur VIII était liée aux symptômes de saignement chez les femmes, et cela n'a plus été ignoré ***(Bunschoten et al., 1988).***

En 1993, un bulletin publié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mentionné pour la première fois des informations sur les saignements chez les conductrices de la maladie et a appelé à effectuer des tests de taux du facteur de coagulation uniquement pour la sécurité et la protection **(*Peake et al., 1993).*** Après 1990, la reconnaissance de l'atteinte des femmes et des filles par l'hémophilie A a commencé à se répandre ***(Chaigneau et al., 2025).***

Au XXIe siècle, l'intérêt s'est porté même sur celles qui présentaient un taux de facteur VIII légèrement bas, en prenant en considération les symptômes hémorragiques et la manière de traiter les problèmes associés. En 2006, un document intitulé « Les conductrices d'hémophilie symptomatiques » a été publié, et depuis ce jour, elles n'étaient plus considérées comme de simples conductrices silencieuses ***(Plug et al., 2006 ; Mauser-Bunschoten, 2008).***

Entre 2010 et 2020, le rythme des recherches s'est accéléré et les investigations ont progressé dans la compréhension des saignements chez les conductrices de la maladie ***(Paroskie et al., 2015 ; Hermans et Kulkarni, 2018 ; d'Oiron et al., 2021)***. Il s'est avéré que les conductrices étaient confrontées à une mauvaise prise en charge médicale et à une faible qualité de vie liée à la santé ***(Renault et al., 2011 ; Gilbert et al., 2015 ; Young et al., 2017).*** L'attention a commencé à se tourner vers la réalisation de tests génétiques ***(Winikoff et Lee, 2010)*****,** et la reconnaissance s'est propagée à plus grande échelle ***(Chaigneau et al., 2025).***

Depuis 2020, et après le rejet par les femmes du terme « conductrice » qui entrave l'accès aux soins de santé, entraîne une négligence et fait qu'elles sont perçues uniquement comme des vecteurs de transmission ***(Renault et al., 2011 ; Arya et al., 2020 ; Miller et Bean, 2021)*****,** des termes ont été définis en fonction de l'atteinte par la maladie en tant : qu'individus atteints d'hémophilie correspondant au niveau de facteur, en tant que conductrices symptomatiques de l'hémophilie ou en tant que conductrices asymptomatiques de l'hémophilie ***(van Galen et al., 2021 ; Sidonio, 2022).***

Malgré les aspects positifs des progrès de la recherche et de l'intérêt porté aux femmes conductrices après plusieurs décennies, certaines d'entre elles souffrent encore de difficultés d'accès aux soins spécialisés et au traitement, et leurs symptômes continuent d'être ignorés ***(VanderMeulen et al., 2019 ; Arya et al., 2021).***

VI.2. Données récentes : conductrices symptomatiques

L'hémophilie A étaient considérées comme asymptomatiques, mais malgré cette supposition des symptômes de saignement sont apparus, y compris des menstruations abondantes, une hémarthrose atraumatique, des ecchymoses cutanées, des hématomes ainsi que des hémorragies post-chirurgicales et du péripartum.

En 2015, les conductrices ont été classées en conductrices symptomatiques et asymptomatiques dans la 10ème révision (ICD-10) par « the International Classification of Diseases » *(Xing et al., 2023)*. Cependant, en 2021, « the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis » a présenté de

nouvelles nomenclatures basées sur les taux de facteur VIII (**Figure 10**) ***(van Galen et al., 2021 ; Xing et al., 2023).***

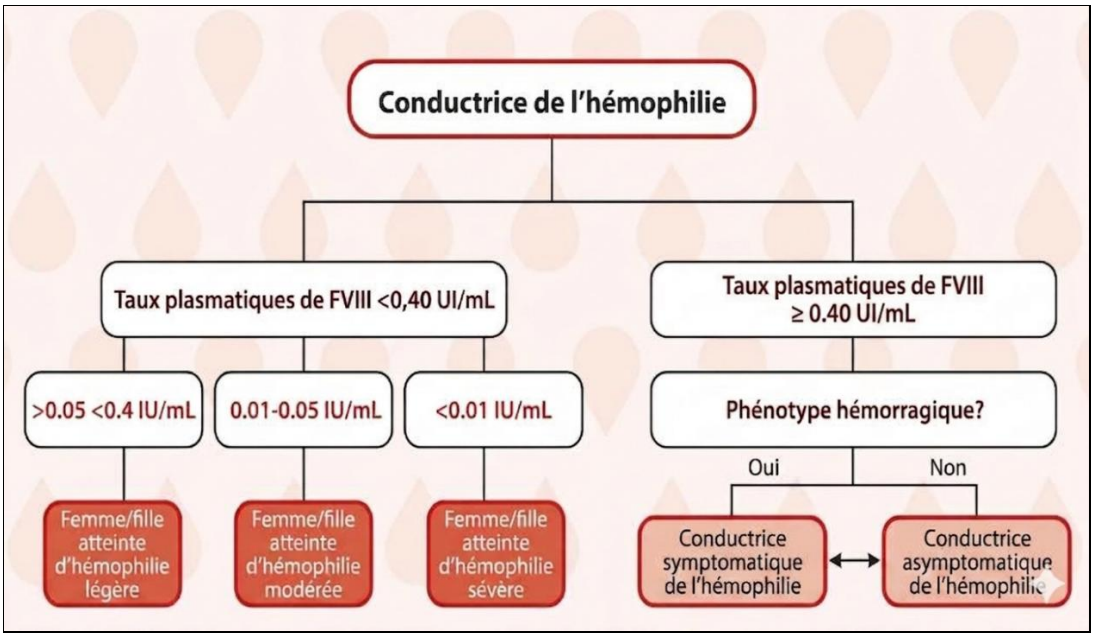

Figure 10: les nouvelles nomenclatures basées sur les taux de facteur VIII ***(adaptée de van Galen et al., 2021 et traduite par IA).***

La nouvelle nomenclature approuvée par l'ISTH classe désormais les femmes et filles porteuses du gène selon leur taux de facteur VIII (FVIII) et leurs antécédents hémorragiques *(van Galen et al., 2021)*. Selon les directives de l'EHC et de la HAS, cette classification supprime l'ambiguïté en distinguant 5 catégories :

-**Atteintes d'hémophilie sévère** : Taux de FVIII < 0,01 IU/mL (1%).

-**Atteintes d'hémophilie modérée** : 0,01 IU/mL < FVIII < 0,05 IU/mL (1% < FVIII < 5%).

-**Atteintes d'hémophilie mineure** : 0,05 IU/mL < FVIII < 0,40 IU/mL (5% < FVIII < 40%).

-**Conductrice symptomatique** : Taux de FVIII ≥ 0,40 IU/mL (40%) mais avec un phénotype hémorragique (tendance aux saignements).

-**Conductrice asymptomatique** : Taux de FVIII ≥ 0,40 IU/mL (40%) mais sans phénotype hémorragique.

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel

I.1. Stratégie de recherche

Ce travail consiste en une revue synthétique structurée de la littérature scientifique médicale concernant les conductrices de l'hémophilie A. Une recherche exhaustive a été menée sur les bases de données de la plateforme NCBI : PubMed et PMC pour la période allant de 2000 à 2026. Afin d'obtenir des résultats pertinents, une recherche avancée a été appliquée avec les mots clés :

(hemophilia a [Title/Abstract] OR haemophilia a [Title/Abstract]) AND (female carrier OR woman carrier).

Cette première étape de recueil d'études a permis d'identifier initialement 379 articles publiées entre l'an 2000 et 2026.

II. Méthodes

II.1. Sélection des études

À l'issue de la recherche initiale, les **379 études** ont été exportées vers l'outil de l'édition bibliographique Zotero. Cette exportation nous a permis d'éliminer les doublons. Finalement, un seul doublon a été détecté permettant de retenir un corpus de **378 études**. Le processus de sélection rigoureuse des études a été mené selon deux étapes. Les **378 articles** initiaux ont fait l'objet d'une première évaluation indépendante des titres et des résumés, permettant d'éliminer les articles manifestement hors sujet et les rapports de cas, lettres et éditoriaux. Par la suite, la deuxième évaluation a permis de garder **100 articles** potentiellement éligibles qui ont été examinés avec une lecture intégrale des textes au regard des critères d'inclusion et d'exclusion.

Critères d'inclusion

Les études incluses comportaient les données génétiques et phénotypique chez les femmes conductrices de l'hémophilie A, incluant la population (pays), les mutations, les polymorphismes et les données sur le taux de facteur VIII et sur l'inactivation de l'X.

Critères d'exclusion

Les études sans accès au texte intégral, données incorrectes (données contradictoires ou bizarres) ou insuffisantes et qui ne distinguant pas clairement les conductrices de l'hémophilie A ont été exclues.

II.2. Extraction des données

Après élimination des études comportant le profil des critères d'exclusion, le processus de sélection a permis finalement de retenir **25 études pour la revue**. Les données suivantes ont été extraites des 25 études incluses :

- Les caractéristiques générales des études incluses.
- L'évolution des méthodes de diagnostic des conductrices
- Un spectre des anomalies du gène *F8*
- Les mutations nouvelles rapportées
- Les inversions introniques chez les conductrices
- Les études sur l'inactivation du chromosome X
- La variabilité phénotypique
- Les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) et microsatellites.

II.3. Standardisation des données

Afin de pallier le manque de données de certaines publications, un travail d'harmonisation et de standardisation a été mené :

II.3.1. Standardisation des unités biologiques

Les taux d'activité du facteur VIII exprimés initialement en UI/ml ou en UI/dL ont été convertis en pourcentage (%), en se basant sur les recommandations du -*The Royal College of Pathologists of Australasia*- où 100 UI/dL= 100% = 1UI/mL ***(RCPA, 2025).***

II.3.2. Conversion des données statistiques

Notre analyse reposant sur l'utilisation des moyennes, les études qui rapportaient uniquement la médiane et l'étendue (range) ont fait l'objet d'une conversion mathématique. Nous avons appliqué les méthodes validées de Luo et al. (2018) et Wan et al. (2014) pour l'obtention de la moyenne et l'écart-type (SD) respectivement, via le calculateur en ligne de la Hong Kong Baptist University (HKBU) : (https://www.math.hkbu.edu.hk/~tongt/papers/median2mean.html) ***(Wan et al. 2014 ; Luo et al., 2018).***

II.3.3. Traitement des données individuelles

Pour les études ne fournissant que des valeurs individuelles d'activité du FVIII par patiente, la moyenne a été calculée manuellement à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Lors de ces calculs, les valeurs inférieures au seuil de détection, notées <1, ont été saisies à 1.

II.4. Analyse statistique

Les données recueillies à partir des 25 études sélectionnées ont été organisées à l'aide de Microsoft Excel (version 2019).

Une analyse descriptive a été effectuée afin de résumer les caractéristiques des conductrices et le spectre mutationnel du gène *F8*. Les résultats ont été exprimés en effectifs (n) et en pourcentages (%) pour les variables qualitatives, notamment les types de variants, les mutations nouvelles, les techniques diagnostiques employées et les catégories de sévérité clinique.

Les distributions observées ont été présentées sous forme de tableaux et de graphiques lorsque cela était pertinent. En raison de l'hétérogénéité méthodologique des études incluses (populations, techniques diagnostiques et type d’étude), aucune comparaison statistique ou méta-analyse n'a été entreprise.

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Résultats

I.1. Etudes sélectionnées

Le **Tableau 1** récapitule toutes les études sélectionnées pour ce mémoire ainsi que le nombre des femmes conductrices de l'hémophilie A (HA) incluses dans chaque étude, la taille de l'échantillon a été rapportée quand c'était disponible, le pays d'origine et la période de réalisation des travaux ont été mentionnés aussi quand ceux-là étaient rapportés.

Tableau 1: Les caractéristiques générales des études incluses.

Étude	Pays d'origine	Nombre total de conductrices	Année ou Période de l'étude (analyse)
Choi et al. 2000	Corée du Sud	-	Commencé en 1994
Wang Xuefeng et al. 2001	Chine	-	-
Ahmed et al. 2004	Inde	32	-
Martínez Gallegos et al. 2004	Mexique	16	-
Bicocchi et al. 2005	Italie	3	-
Tizzano et al. 2005	Espagne	7	-
Ahmed et al. 2006	Inde	-	-
De carvalho et al 2007	Brésil	-	-
Raza et al. 2007	Inde	31	-
Renault et al. 2007	Canada	6	-
Hussein et al. 2008	Égypte	44	-
Lannoy et al. 2009	Belgique	2	-
Pavlova et al. 2009	Allemagne	4	-
Miesbach et al. 2011	Allemagne	46	Entre 2001 et 2006
Saha et al. 2011	Inde	39	-
Moharrami et al. 2015	Population turque azérie de l'Iran	-	-
Roualdes et al. 2015	France	5	-
Punj et al. 2018	USA	1	-
Abdulqader et al. 2019	Iraq (Région du Kurdistan)	-	-
Shen et al. 2022	Taïwan	3	-
Yoo et al. 2022	Corée du sud	110	Avril 2007 à mai 2021
Almohammadi et al. 2023	Arabie Saoudite	9	Du 25 juin au 25 octobre 2021
Chen et al. 2025	Taïwan	17	De 2015 à 2024
Tan et al. 2025	Chine	3	-
Cygan et al. 2026	USA	62	-

Ce tableau montre que nous avons pu trier **25 études** au total selon les critères d'inclusions et exclusions mentionnés précédemment sur la partie Méthodes. Les études concernaient des populations différentes provenant des quatre coins de la Terre.

Selon la disponibilité des données, nous avons recueillis au total les données génétiques et phénotypiques chez **440 femmes conductrices** d'Hémophilie A précisées dans 19 études (76%), les 6 études restantes n'ont pas précisé le nombre exact des conductrices. Malheureusement, la période de réalisation des travaux n'a pas été souvent mentionnée dans les études comme illustré sur le **Tableau 1**.

I.1.1. Les types d'études

Nous avons présenté par la suite la distribution de ces **25 études** selon le type d'étude réalisé dans la **Figure 11**. En effet, la moitié des études (48%, 12 études) étaient des séries de cas familiaux ***(Wang Xuefeng et al. 2001 ; Choi et al. 2000 ; Ahmed et al. 2004 ; Martínez Gallegos et al. 2004 ; Ahmed et al. 2006 ; Raza et al. 2007 ; Miesbach et al. 2011 ; Moharrami et al. 2015 ; Yoo et al. 2022 ; Shen et al. 2022 ; Almohammadi et al. 2023 ; Chen et al. 2025).*** De plus, 20% (5 études) ont présenté des études cas-témoins, alors que 16% (4 études) et 12% (3 études) ont présentés des séries de cas séparés et des études familiales, respectivement ***(Bicocchi et al. 2005 ; Renault et al. 2007 ; Tan et al. 2025 ; Lannoy et al. 2009 ; Pavlova et al. 2009 ; Roualdes et al. 2015 ; Cygan et al. 2026)***. Finalement, 4% des études (1 étude) était un dépistage général d'Hémophilie A ***(Punj et al. 2018).***

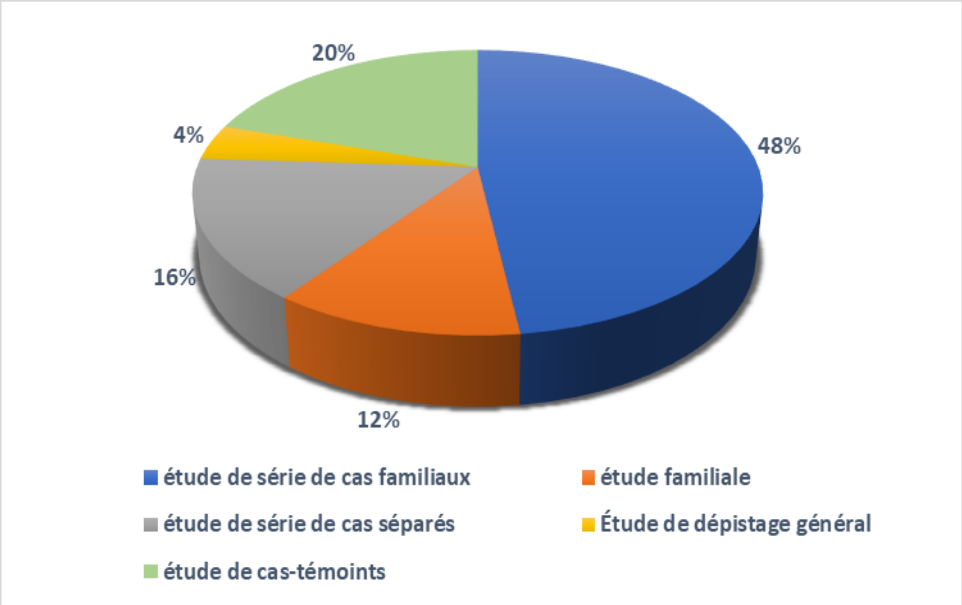

Figure 11: Diagramme Circulaire représentant la distribution des 25 études incluses selon le type d'étude.

I.2. Les anomalies du gène *F8*

I.2.1. Les mutations génétiques rapportées

La **Figure 12** récapitule la répartition des variants génétiques du gène *F8* identifiés chez des conductrices de l'hémophilie A. De plus, la répartition de ces mutations a été aussi réalisée par la suite selon le nombre d'études incluses dans ce travail de mémoire (**Figure 13**). En effet, les variants faux-sens représentaient la catégorie la plus fréquente (37%, 15 variants), rapportées dans 5 études (22%) ***(Bicocchi et al. 2005 ; Pavlova et al. 2009 ; Roualdes et al. 2015 ; Shen et al. 2022 ; Chen et al. 2025)*****,** suivis des variants non-sens (15%, 6 variants) dans 3 études (13%) ***(Punj et al. 2018 ; Shen et al. 2022 ; Chen et al. 2025)***.

Quant aux petites délétions, duplications et grandes délétions, les fréquences restent rares. Nous avons observé une fréquence de 10% (4 variants) de petites délétions recensées dans 2 études (9%) ***(Pavlova et al. 2009 ; Chen et al. 2025)***, 5% de duplications (2 variants) dans 2 études (9%) ***(Roualdes et al. 2015 ; Chen et al. (2025)*** et 10% de grandes délétions (4 variants) dans 2 études différentes (9%) ***(Tizzano et al. 2005 ; Lannoy et al. 2009)***. Cependant, les variants du site d'épissage étaient peu fréquents 3% (un seul variant) dans une seule étude (4%) ***(Chen et al. 2025).***

Pour les inversions, ont été rapportées avec une fréquence de 20% dans 8 études différentes (30%) ***(Wang Xuefeng et al. 2001 ; Ahmed et al. 2006 ; Renault et al. 2007 ; Miesbach et al. 2011 ; Yoo et al. 2022 ; Tan et al. 2025 ; Cygan et al. 2026).***

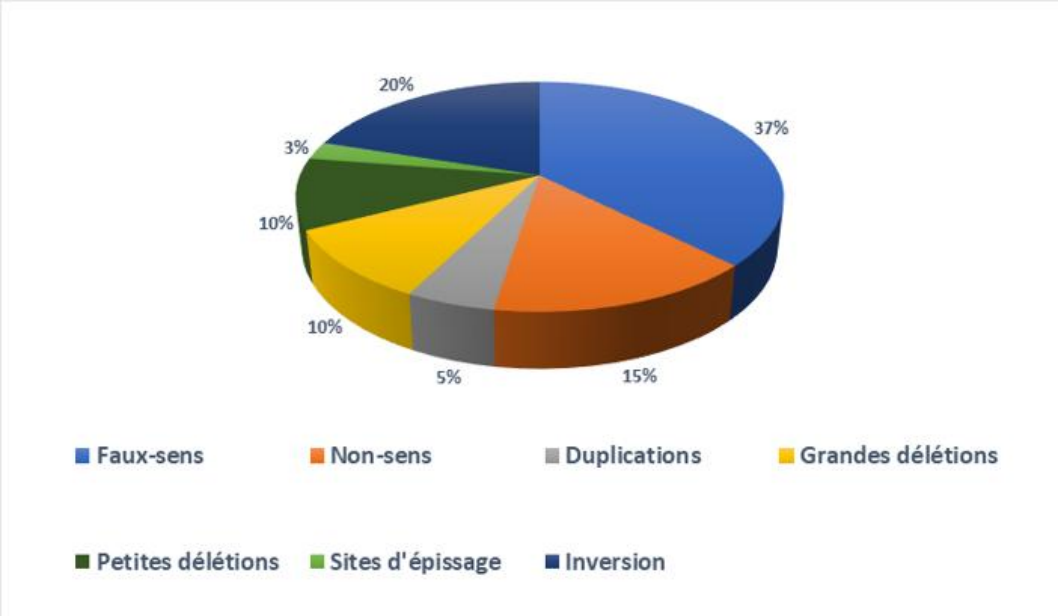

Figure 12: Diagramme Circulaire représentant la répartition des variants selon le type de la mutation causale.

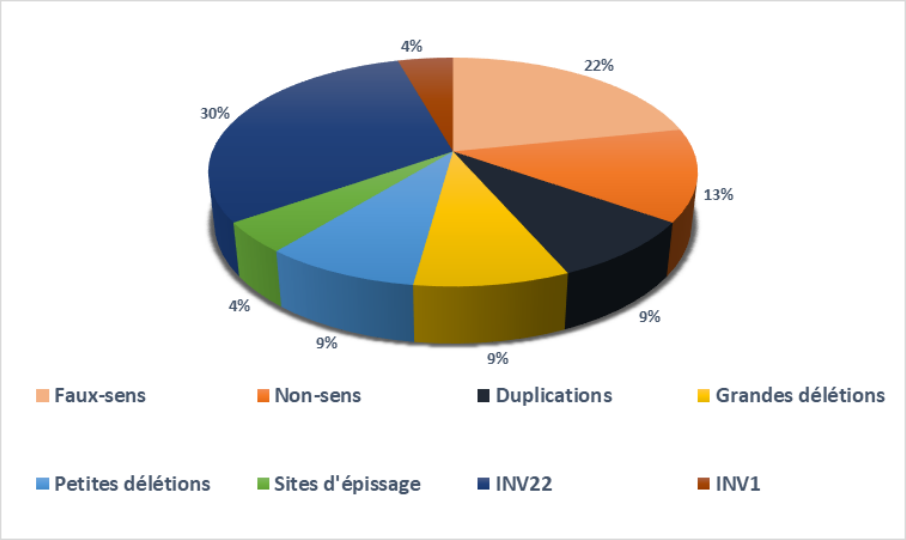

Figure 13: Diagramme Circulaire représentant la répartition des études selon le nombre des études incluses.

I.2.1.1. Les inversions introniques chez les conductrices de l'Hémophilie A

Etant donné que les inversion introniques sont les variants majeurs dans notre rapport, nous avons représenté la répartition des inversions selon le type (introns 1 ou intron 22) présents chez les conductrices incluses dans ce travail dans la **Figure 14**.

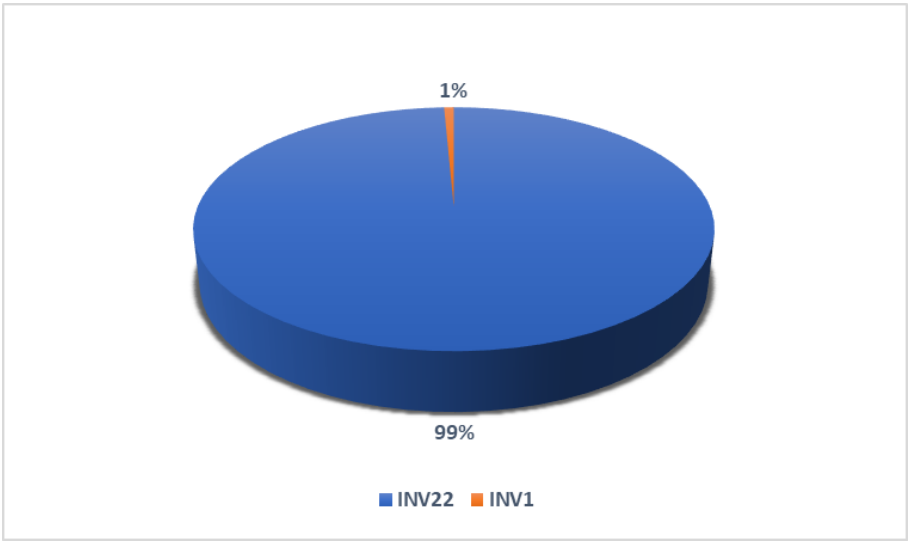

Figure 14: Diagramme Circulaire représentant la répartition des inversions des introns 1 et 22 chez les conductrices de HA concernées par ces inversions.

Sur la **Figure 14**, nous avons largement confirmé la fréquence dominante de l'inversion 22 chez les femmes conductrices (7/25 études, 99%) par rapport à la fréquence de l'intron 1 (1/25 études, 01%).

I.2.2. Mutations nouvelles rapportées

Nous avons présenté dans la **Figure 15,** la répartition de nouvelles mutations mentionnées dans les **5 études** concernées et ceci selon le type de la mutation causale.

Nous avons observé que 45% (4 variants) étaient des mutations de type faux-sens, rapportées dans une seule étude *(Roualdes et al. 2015),* 22% (2 variants) étaient plutôt des mutations non-sens ***(Punj et al. 2018 ; Shen et al. 2022)*** et aussi des grandes délétions **(Lannoy et al. 2009)**, et 11% pour les duplications rapportées dans une seule étude ***(Roualdes et al. 2015).***

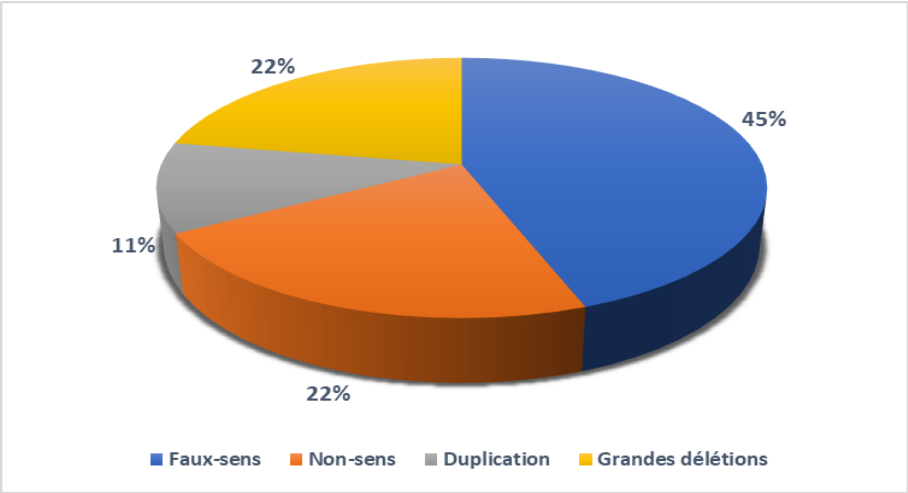

Figure 15: Diagramme Circulaire représentant la répartition des nouvelles mutations selon le type de variant.

I.2.3. Les mutations *de novo* rapportées

Pour cette partie, 22 mutations *de novo* ont été rapportées dans **4 études**, leur répartition selon le type de variant est présenté dans la **Figure 16.**

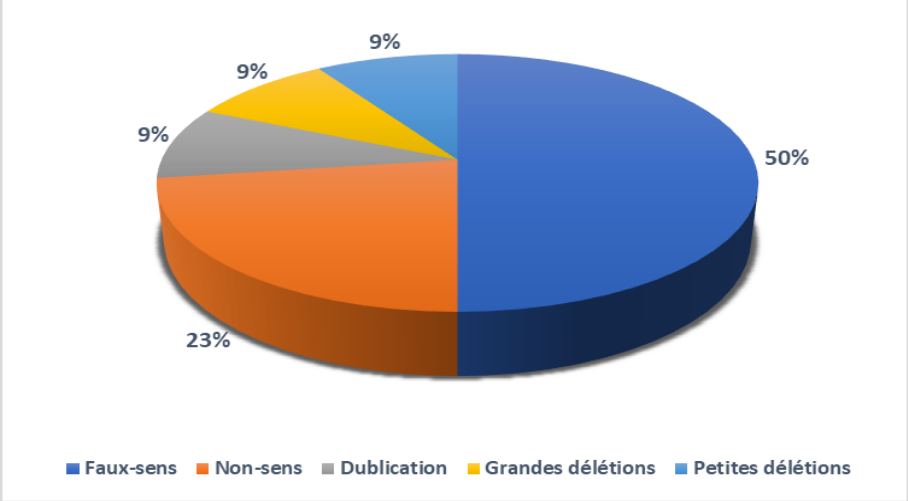

Figure 16: Diagramme Circulaire représentant la répartition des mutations *de novo* selon le type de variant.

Nous avant observé qu'une fréquence majoritaire de 50% (11 variants) présentait les mutations faux-sens recensées dans 2 études ***(Roualdes et al. 2015 ; Chen et al. 2025)*** et 23% (5 variants) pour les mutations non-sens dans 2 études ***(Shen et al. 2022 ; Chen et al. 2025)***.

Le même pourcentage de 9% a été observé pour 3 types de variants, les duplications et les grandes et les petites délétions ***(Roualdes et al. 2015 ; Lannoy et al. 2009, Chen et al. 2025)***.

I.2.4. Les polymorphismes génétiques rapportés

Sur **un total de 25 études** incluses dans ce mémoire, seulement **13 études** se sont intéressées aux analyses de liaison génétique pour la détection des conductrices de l'Hémophilie A.

Le **Tableau 2** représente les différents sites de polymorphismes : les Polymorphismes Nucléotidiques Simples (SNP), Séquence répétée en tandem courtes (STR) et Répétition en tandem en nombre variable (VNTR). Il représente aussi les méthodes utilisées et nombre d'études incluses pour chaque site de polymorphismes.

I.2.4.1. Polymorphismes Nucléotidiques Simples

Nous avons observé que les sites fréquents pour les SNP ont été : L'exon 14 et les introns 7, 18, 19 et 22 au niveau du gène *F8* **(Tableau 2)**.

Ces polymorphismes ont été détectés par plusieurs techniques, le séquençage direct a permis de détecter plus récemment, le variant IVS7 27 G>A au niveau de l'intron 7 ***(Abdulqader et al. 2019)*** et 4 variants faux-sens et silencieuses au niveau de l'exon 14 ***(Almohammadi et al. 2023)***. Par ailleurs, la PCR-RFLP a été longtemps utilisée pour les sites BclI et HindIII situées dans les introns 18 et 19. Par ailleurs, la technique de LD-PCR *(Long-Distance PCR)* a été appliquée pour cibler spécifiquement la région polymorphique du site XbaI dans l'intron 22 du gène *F8* ***(Ahmed et al. 2004 ; Ahmed et al. 2006)*** **(Tableau 2)**.

Par ailleurs, d'après le Tableau 2, nous avons observé que le site BclI était le plus fréquemment recherché dans notre liste d'études (7 sur 12 études) **(Tableau 2)**.

I.2.4.2. Micro et minisatellites

Les sites STR (Microsatellites) ont été détectés souvent dans l'intron 1,9,13,21,22 et 25. En revanche, les sites de VNTR (Minisatellites) ont été trouvés dans l'intron 13 et 22, le VNTR DXS52 se trouve dans une région extra génique. La PCR-SSR a été utilisée pour le STR (GT)n (dans l'intron 1 et DXS1073) (Saha et al. 2011), pour le site (CTAT)n DXS9897 recherché une seule fois ***(Saha et al. 2011)*****,** pour le site STR dans le site DXS9901recherché une seule fois

(Chen et al. 2025), et pour le site (CA)n (intron 13, 22 et 25) ***(Wang Xuefeng et al. 2001 ; De Carvalho et al. 2007), (Wang Xuefeng et al. 2001 ; De Carvalho et al. 2007 ; Saha et al. 2011 ; Saha et al. 2011).*** La PCR-SSR a été utilisée aussi pour les VNTR (CA)n dans l'intron 13 et 22 ***(Martínez Gallegos et al. 2004 ; Ahmed et al. 2006).***

Tableau 2: les polymorphismes rapportés chez les conductrices de l'Hémophilie A.

Site de polymorphisme	SNP	Méthode de détection	Références
Exon 14	c.2506T>C (Faux-sens) c.3338T>C (Faux-sens) c.2328T>C (Silencieuse) c.2437T>C (Silencieuse)	Séquençage direct	*(Almohammadi et al. 2023)*
Intron 7	IVS7 nt 27 G>A	Séquençage direct	*(Abdulqader et al. 2019)*
Intron 18	Sites BclI	PCR -RFLP	*(Choi et al. 2000 ; Wang Xuefeng et al. 2001 ; Ahmed et al. 2004 ; Ahmed et al. 2006 ; Hussein et al. 2008 ; Moharrami et al. 2015 ; Abdulqader et al. 2019)*
Intron 19	Sites HindIII	PCR-RFLP	*(De Carvalho et al. 2007 ; Raza et al. 2007 ; Moharrami et al. 2015 ; Abdulqader et al. 2019)*
Intron 22	Sites XbaI	LD-PCR	*(Ahmed et al. 2004 ; Ahmed et al. 2006)*
Site de polymorphisme	**STR/VNTR**	**Méthode de détection**	**Références**
Intron 1	STR (GT)n	PCR-SSR	*(Saha et al. 2011)*
Intron 9	STR (F8int9.2)	PCR-SSR	*(Chen et al. 2025)*
Intron 13	STR (CA)n	PCR-SSR	*(Wang Xuefeng et al. 2001 ; De Carvalho et al. 2007)*
	VNTR (CA)n	PCR-SSR	*(Martínez Gallegos et al. 2004 ; Ahmed et al. 2006)*
	STR (F8IVIS13)	PCR-SSR	*(Chen et al. 2025)*
Intron 21	STR (F8int21)	PCR-SSR	*(Chen et al. 2025)*
Intron 22	STR (CA)n	PCR-SSR	*(Wang Xuefeng et al. 2001 ; De Carvalho et al. 2007 ; Saha et al. 2011)*
	VNTR (CA)n	PCR-SSR	*(Martínez Gallegos et al. 2004 ; Ahmed et al. 2006)*
	STR (F8IVIS22)	PCR-SSR	*(Chen et al. 2025)*
Intron 25	STR (CA)n	PCR-SSR	*(Saha et al. 2011)*
DXS52 (St14)*	VNTR (marqueur St14)	Southern Blot/ LD-PCR/PCR-SSR	*(Choi et al. 2000 ; Wang Xuefeng et al. 2001 ; Martínez Gallegos et al. 2004 ; Hussein et al. 2008)*
DXS1073*	STR (GT)n	PCR-SSR	*(Saha et al. 2011)*
DXS9897*	STR (CTAT)n	PCR-SSR	*(Saha et al. 2011)*
DXS9901*	STR	PCR-SSR	*(Chen et al. 2025)*

*****Marqueur extragénique*

Par ailleurs, le VNTR (marqueur St14) dans le site du polymorphisme DXS52 est le seul qui a été détecté par 3 différentes méthodes : Southern Blot, LD-PCR et PCR-SSR ***(Choi et al. 2000 ; Wang Xuefeng et al. 2001 ; Martínez Gallegos et al. 2004 ; Hussein et al. 2008)***. Ce site sert de secours si les marqueurs internes ne fonctionnent pas ou ne sont pas informatifs.

I.3. La variabilité phénotypique

I.3.1. Taux moyen du facteur VIII (FVIII)

Le **Tableau 3** représente les **336 conductrices** de l'Hémophilie A concernées par l'analyse du taux moyen du FVIII rapportées dans **12 études** incluses seulement.

Tableau 3: Le nombre des conductrices de l'Hémophilie A concernées par l'analyse du taux moyen du FVIII.

Études	Nombre de conductrices
Choi et al. 2000	83
Bicocchi et al. 2005	3
Renault et al. 2007	6
Lannoy et al. 2009	2
Pavlova et al. 2009	4
Miesbach et al. 2011	46
Roualdes et al. 2015	5
Shen et al. 2022	3
Yoo et al. 2022	110
Almohammadi et al. 2023	9
Tan et al. 2025	3
Cygan et al. 2026	62

Le taux moyen du FVIII disponibles dans les 12 études a été représenté dans l'histogramme ci-dessous. Ce taux a été mesuré chez **336 femmes** conductrices et il variait entre 3.58% ± 4.33 et 66% ± 32 avec une moyenne de 55,66 % ± 28,19 (**Figure 17**).

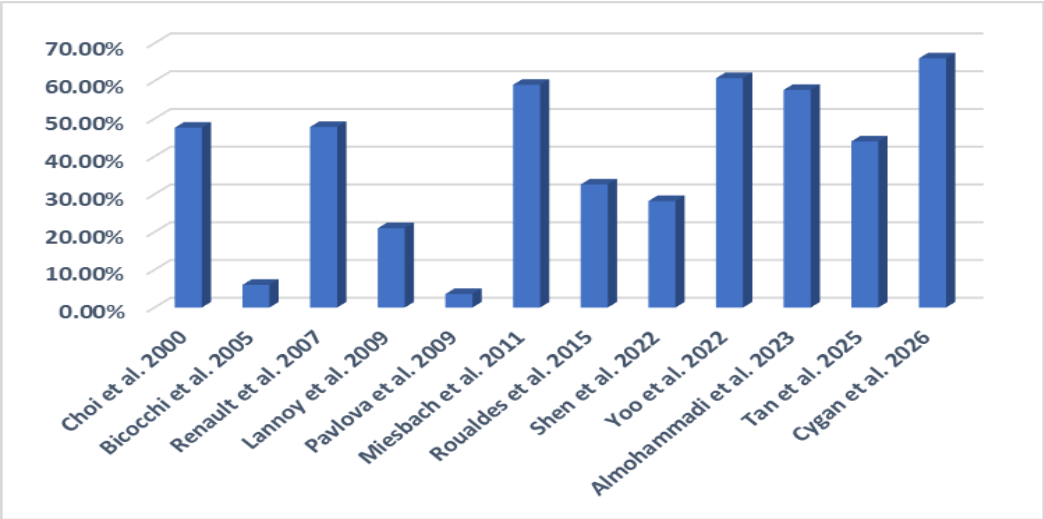

Figure 17: Histogramme représentant les taux moyennes du FVIII des conductrices rapportées dans 12 études.

Nous pouvons remarquer sur l'histogramme de la **Figure 17**, que le taux du FVIII moyen variait considérablement d'une étude à une autre avec quelques moyennes communes. En effet, les 62 conductrices rapportées dans l'étude Cygan et al. 2026 ont présenté le taux moyen du FVIII le plus élevé (66%). Sinon, des taux de 60.74%, 59%, 57.64%, 47.83%, 47.64% et 44% ont été rapporté chez 110, 46, 9, 6, 83 et 3 conductrices, respectivement ***(Yoo et al. 2022, Miesbach et al. 2011, Almohammadi et al. 2023, Renault et al. 2007, Choi et al. 2000 et Tan et al. 2025).*** Des taux plus faibles du FVIII variait entre 32.6%, 28.2% et 21% chez 5, 3 et 2 conductrices, respectivement ***(Roualdes et al. 2015, Shen et al. 2022 et Lannoy et al. 2009).***

Par ailleurs, l'étude ***Bicocchi et al. 2005*** a présenté un taux moyen du FVIII très faible (6%) chez 3 conductrices. Enfin, le taux le plus bas (3.58%) a été présenté dans l'étude de ***Pavlova et al. 2009*** chez 4 conductrices (**Figure 17**).

I.3.2. Symptômes hémorragiques majeurs des conductrices de l'Hémophilie A

Nous avons observé une forte présence des symptômes hémorragiques chez certaines conductrices analysées dans **8 études** parmi les 25 incluses dans cette étude ***(Bicocchi et al. 2005 ; Lannoy et al. 2009 ; Pavlova et al. 2009 ; Miesbach et al. 2011 ; Roualdes et al. 2015 ; Shen et al. 2022 ; Yoo et al. 2022 ; Tan et al. 2025).*** D'ailleurs, les symptômes majeurs étaient les ménorragies, hémorragies (saignements prolongés après des traumatismes mineurs et saignements spontanés), les hémorragies post-opératoires HPO, ecchymoses, épistaxis, hémarthroses et hématomes.

I.4. L'inactivation du chromosome X (XCI)

La dernière analyse de ce mémoire concernait un phénomène très important ; l'inactivation du chromosome X (XCI) chez les conductrices ; rapporté uniquement dans **5 études** et mesuré chez **18 conductrices** au total (**Tableau 4)**.

Les trois méthodes utilisées pour l'inactivation du chromosome X dans ces 5 études étaient : **HUMARA** (*Human Androgen Receptor Assay*), MAOA (*Monoamine Oxidase A Promotor **MAOA** Assay*) et ZNF261(*ZNF261 Assay*). Ces tests analysent le statut de méthylation d'un locus génique spécifique (AR, MAOA ou **ZNF261**) pour déterminer le pourcentage de l'inactivation du chromosome X, que ce soit le sauvage (normale) ou le mutant. Les classifications et la sévérité de la maladie chez les conductrices sont présentées selon 4 catégories : sévère, modéré, légère et asymptomatique. La méthodes HUMARA ; l'examen de référence pour mesurer ce phénomène ; a été majoritairement utilisées (4 études) ***(Bicocchi et al. 2005 ; Renault et al. 2007 ; Pavlova et al. 2009 ; Shen et al. 2022)*** pour l'investigation de l'inactivation du chromosome X chez **15 conductrices.**

Tableau 4: Les données détaillés concernant l'inactivation du chromosome X chez les conductrices de l'Hémophilie A.

Études	Méthodes XCI	Nombre de conductrices	X Sauvage (Inactif) %	X Mutant (Inactif) %	Classification de la sévérité de la maladie
Bicocchi et al. 2005	HUMARA	3	> 95 %	5%	-
Renault et al. 2007	HUMARA	6	82%	18%	Légère
			31%	69%	Asymptomatique
			23%	77%	Asymptomatique
			61%	39%	Légère
			54%	46%	Asymptomatique
			92%	8%	Sévère
Pavlova et al. 2009	HUMARA	4	96%	4%	Légère
			97%	3%	Sévère
			83%	17%	Modérée
			100%	0%	Sévère
Shen et al. 2022	HUMARA	2	100%	0%	Sévère
			50%	50%	Asymptomatique
	MAOA	1	80%	20%	Modérée
Tan et al. 2025	ZNF261	2 (Jumelles Monozygotes)	71%	29%	Modérée
			63%	37%	Asymptomatique

L'équipe de ***Bicocchi et al.***, ont rapporté la première étude avec 3 conductrices ayant un pourcentage d'inactivation de 95 % : 5%, avec un phénotype non rapporté par les auteurs

(Bicocchi et al. 2005). Par la suite, 6 conductrices ont présenté des pourcentages variables (>20%) avec une diversité phénotypique entre forme légère, asymptomatique et sévère (*Renault et al. 2007)*. L'étude de ***Pavlova et al. 2009****,* a rapporté 4 conductrices présentant des pourcentages plutôt élevés (> 80%) avec une différence phénotypique aussi (légère, modéré et sévère) ***(Pavlova et al. 2009)***. L'étude de S***hen et al. 2022***, a rapporté 2 conductrices présentant des pourcentages supérieurs à 50% avec une différence phénotypique ***(Shen et al. 2022)***.

La méthode MAOA a été utilisées dans une seule étude *(Shen et al. 2022)* chez une seule conductrice, après l'échec de la méthode HUMARA (statut non informatif). La conductrice a présenté un pourcentage d'inactivation de 80% : 20% avec un phénotype modéré de la maladie. La méthode ZNF261 a été utilisée dans une récente étude ***(Tan et al. 2025)*** chez 2 conductrices ; jumelles monozygotes ; qui présentaient deux différents phénotypes, l'une avec un phénotype modéré (XCI 71% : 29%), et l'autre asymptomatique avec un pourcentage de 63% : 37%.

II. DISCUSSION

Ce mémoire a pour objectif principal de présenter un état des lieux actualisé des connaissances relatives aux conductrices de l'hémophilie A (HA), en analysant leur profil génétique, les outils diagnostiques disponibles ainsi que les déterminants de leur variabilité phénotypique. À travers la sélection et l'analyse critique de 25 études publiées entre 2000 et 2026, couvrant un total de 440 conductrices, ce travail ambitionne de mieux cerner la complexité de cette population trop longtemps considérée comme simples porteuses asymptomatiques de la maladie.

II.1. Analyse du profil génétique des conductrices

II.1.1. Les mutations du gène *F8*

Les résultats de cette revue mettent en évidence la prédominance des variants ponctuels ; faux-sens et non-sens ; qui représentent à eux seuls la majorité des anomalies détectées (52 %). Les réarrangements majeurs, incluant les inversions INV22 et INV1 ainsi que les grandes délétions, constituent la deuxième catégorie la plus représentée avec 30 % des cas. Cela reflète la transmission familiale de variants rares, l'absence de regroupement mutationnel en dehors de l'INV22 et l'INV1. Pour la fréquence des grandes délétions, les résultats montrent aussi que le locus *F8* est structurellement instable. Enfin, les *indels* (délétions et duplications courtes) et les mutations des sites d'épissage complètent ce profil mutationnel avec respectivement 15 % et 3

% des altérations génétiques. Ces proportions illustrent le contraste entre de grands réarrangements fréquents et une multitude de mutations ponctuelles uniques à chaque famille.

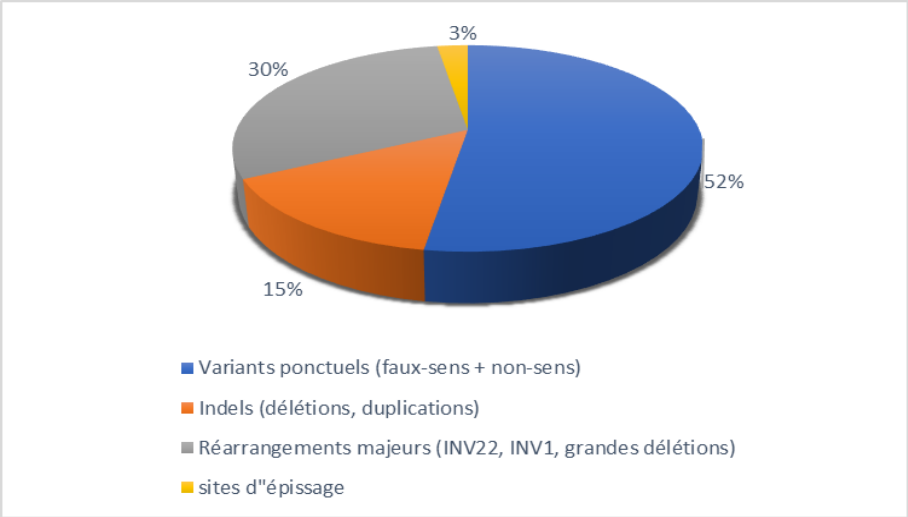

Figure 18: Diagramme Circulaire représentant la répartition des mutations par catégorie.

II.1.2. Spécificités des nouvelles mutations et des mutations *de novo*

La revue a permis d'identifier 22 mutations *de novo* réparties dans 4 études, dont la majorité était des mutations faux-sens et des mutations non-sens.

Par ailleurs, 5 études ont rapporté des nouvelles mutations non encore rapportées dans les bases de données, principalement des mutations faux-sens et non-sens. Ces observations soulèvent des questions essentielles en termes de conseil génétique. En effet, les mutations *de novo* posent un défi particulier, elles surviennent sans antécédent familial connu, rendant la détection des conductrices par les approches de liaison génétique inefficace et seul le séquençage direct du gène *F8* permet d'identifier la mutation.

De plus, la présence de 22 (55%) mutations *de novo* dans notre travail confirme les observations déjà rapportées sur le fait que 80% des cas sporadiques présentent la mutation *de novo* chez les mères conductrices ***(Becker et al., 1996 ; Olsson, 2016).*** Ainsi, ***Chen et al. 2025*** ont rapporté dans leur étude que l'origine des mutations *de novo* analysées provient majoritairement des membres féminins de la famille (69,6 %) contre 30,4 % des membres masculins ***(Chen et al. 2025)***

Dans notre revue, les nouvelles mutations et les mutations *de novo* confirment la forte instabilité du locus *F8* et soulignent encore une fois, la diversité des mécanismes mutationnels impliqués dans l'hémophilie A chez les conductrices.

II.2. Apports des outils de diagnostic moléculaire

II.2.1. Intérêt de l'analyse de liaison génétique (polymorphismes)

L'analyse de liaison génétique occupe une place historiquement importante dans le diagnostic des conductrices de l'hémophilie A, notamment dans les contextes où le séquençage direct du gène *F8* n'est pas encore accessible ou économiquement réalisable.

Parmi les 25 études incluses, 13 ont eu recours à ce type d'analyse en exploitant des marqueurs polymorphes. Cette approche repose sur le suivi de l'allèle pathogène au sein d'une famille grâce à des marqueurs qui lui sont étroitement liés sur le chromosome X, permettant ainsi la détermination du statut de conductrice sans identifier directement la mutation causale.

Les études incluses révèlent une nette prépondérance des SNP sur le site BclI de l'intron 18, retrouvé dans 7 des 12 études ayant eu recours à l'analyse de liaison. Ce marqueur, analysé par PCR-RFLP, présent dans plus de la moitié des études incluse dans notre travail démontre sa bonne informativité chez les conductrices de la HA. Ensuite, le marqueur VNTR DXS52 (St14) a été détecté par trois méthodes différentes (*Southern Blot*, LD-PCR et PCR-SSR) dans 4 études, attestant de sa robustesse diagnostique.

Les microsatellites (STR) ont également été employés de manière significative, avec notamment les répétitions (CA)n des introns 13, 22 et 25 ainsi que les répétitions (GT)n au niveau de l'intron 1. Ces marqueurs, analysés par PCR-SSR, offrent un niveau d'informativité supérieur aux SNP en raison de leur plus grande diversité allélique.

II.2.2. Complémentarité entre analyse indirecte et analyse directe

L'analyse de l'ensemble des études a montré que la complémentarité est indispensable entre l'approche indirecte par liaison génétique et l'approche directe par séquençage du gène *F8*. Si l'analyse de liaison peut permettre de déterminer le statut de conductrice dans un contexte familial informatif, elle ne saurait remplacer l'identification précise de la mutation causale, qui seule permet une caractérisation exacte du risque de transmission. À l'inverse, le séquençage direct permet d'identifier la mutation, ce qui facilite le diagnostic chez les conductrices potentielles de la famille, sans nécessiter de recourir à l'analyse de liaison.

II.3. La variabilité phénotypique chez les conductrices

II.3.1. Rôle du taux plasmatique du facteur VIII

Le taux plasmatique du facteur VIII (FVIII) constitue le déterminant biologique le plus immédiatement accessible pour apprécier le retentissement clinique potentiel du statut de conductrice.

Dans cette revue, les données disponibles portant sur 336 conductrices issues de 12 études montrent une variabilité considérable des taux moyens de FVIII, s'étendant de 3,58% *(Pavlova et al. 2009)* à 66% *(Cygan et al. 2026)*. Cette amplitude remarquable illustre le spectre phénotypique très large qui caractérise les conductrices, allant de la normalité biologique quasi-complète jusqu'à des niveaux compatibles avec une hémophilie cliniquement exprimée.

Les conductrices présentant des taux de FVIII inférieurs à 40% (seuil où le risque hémorragique commence à devenir cliniquement pertinent selon (***van Galen et al., 2021)*** méritent une attention et un suivi hématologique spécifiques, analogues à ceux réservés aux patientes hémophiles de type légers.

II.3.2. Principaux symptômes hémorragiques chez les conductrices

Les données symptomatiques recueillies dans 8 des 25 études incluses mettent en évidence la réalité clinique du risque hémorragique chez les conductrices, qui ne saurait être réduit à un simple phénomène biologique asymptomatique. Les manifestations hémorragiques identifiées sont multiples et touchent des organes et des circonstances variés : ménorragies, saignements prolongés après traumatismes mineurs, saignements spontanés, hémorragies post-opératoires (HPO), ecchymoses, épistaxis, hémarthroses et hématomes.

Les ménorragies méritent une attention particulière car elles représentent le symptôme le plus fréquemment rapporté chez les conductrices symptomatiques dans plusieurs études et ont un impact direct et significatif sur la qualité de vie. Ces données soutiennent l'approche de prise en charge des conductrices qui les considère à part entière comme des patientes à risque hémorragique, et non plus comme de simples sujets sains.

II.3.3. Mécanismes épigénétiques : l'inactivation du chromosome X (XCI)

Le phénomène d'inactivation du chromosome X (XCI), ou lyonisation, constitue le mécanisme épigénétique central expliquant la variabilité phénotypique observée chez les conductrices. Si, en conditions normales, l'inactivation est aléatoire et touche de manière

équilibré le chromosome maternel et le chromosome paternel, des déviations significatives (biais d'inactivation) peuvent s'observer et avoir des conséquences cliniques majeures.

Dans cette revue, les données relatives à la XCI ont été recueillies chez **18 conductrices** issues de **5 études seulement**, principalement grâce à la méthode HUMARA, utilisée dans 4 études sur 5.

Deux méthodes alternatives (MAOA et ZNF261) ont été employées dans des cas où la méthode HUMARA s'est avérée non informative, soulignant la nécessité de disposer de plusieurs outils complémentaires pour évaluer la XCI. Ces résultats mettent en lumière l'importance de systématiser l'évaluation de la XCI chez les conductrices symptomatiques.

II.3.4. Corrélation entre le biais d'inactivation et la sévérité du phénotype

L'analyse des données de XCI disponibles dans cette revue révèle une corrélation entre le biais d'inactivation (asymétrie) et la sévérité du phénotype, où les taux d'un biais d'inactivation correspondait à une sévérité phénotypique appropriée. Notamment, dans notre étude, un biais compris entre 90 % et 100 % d'inactivation du chromosome X sauvage (activation du X mutant) était associé à un phénotype sévère de la maladie, un biais inférieur à 90 % et supérieur à 70 % à un phénotype modéré, tandis qu'un biais inférieur à 70 % correspondait à une forme plutôt légère de la maladie ou à une absence de symptômes (conductrice asymptomatique).

L'exemple le plus clair a été illustré par l'étude récente réalisée par *Tan et al., 2025* où deux sœurs ayant la même mutation (INV22) mais présentent des phénotypes différents (modéré vs asymptomatique) avec des ratios XCI différents (71 : 29 et 63 : 37), respectivement. Cela démontre que l'inactivation de l'X peut s'établir de manière aléatoire et différente au cours du développement, même chez les jumeaux monozygotes *(Tan et al., 2025)*.

L'absence de corrélation parfaite entre le profil de lyonisation et la sévérité clinique observée chez certaines conductrices suggère l'intervention de facteurs modificateurs supplémentaires. En effet, nous avons observé deux cas : une femme avec un ratio de 82% : 18% et une autre avec un ratio de 96% : 4%, associées chacune à un phénotype léger. Les facteurs modulateurs tels que : la mutation du facteur V de Leiden, qui induit une résistance à la protéine C activée (APC), un anticoagulant qui constitue le facteur de risque génétique le plus prévalent des thromboses veineuses et qui augmente la génération de thrombine et compense la diminution des taux du facteur VIII. Dès lors, sa présence chez les patients atteints

d'hémophilie A agit comme un facteur modulateur atténuant la sévérité du phénotype hémorragique ***(Franchini et Lippi, 2010).***

De plus, la sévérité de la maladie diffère également selon le type de mutation causale. La localisation de la mutation joue un rôle déterminant, une inversion complète de l'intron 22 par exemple, conduit à un phénotype sévère, tandis qu'une simple mutation ponctuelle au sein de l'un des domaines protéiques peut être suffisante pour entraîner un phénotype plus léger ou modéré ***(Graw et al., 2005).***

Les études ont montré aussi que la grossesse entraîne également une augmentation du taux de facteur VIII, tout comme la prise de contraceptifs oraux. Ce phénomène pourrait expliquer pourquoi certaines conductrices présentent un phénotype apparemment normal. Cela est dû à l'élévation des œstrogènes, qui entraîne une augmentation du facteur von Willebrand (vWF), la protéine de transport du facteur VIII, ce qui conduit à son tour à une élévation du taux de ce dernier ***(Schiffman et Rapaport, 1966 ; Harrison et McKee, 1984 ; Chi et al., 2008).***

II.3.5. Évolution temporelle des méthodes de diagnostic génétique de l'Hémophilie A

Au cours des dernières années, nous avons observé à travers les multiples études une évolution chronologique des technologies utilisées dans le diagnostic de l'Hémophilie A en général et la détection des conductrices surtout, ceci est illustrée dans le **Tableau 5**.

Avant les années 2000, le diagnostic reposait essentiellement sur des méthodes indirectes, comme la PCR-RFLP et les marqueurs STR/VNTR. Ces approches ne recherchaient pas directement la mutation responsable mais suivaient la transmission de marqueurs polymorphes au sein des familles. L'identification des conductrices restait difficile lorsque la structure familiale était incomplète ou lorsque les marqueurs étudiés n'étaient pas informatifs.

Par la suite, l'introduction de la LD-PCR a constitué une avancée majeure en permettant une détection rapide et spécifique des inversions introniques, responsables d'une proportion importante des formes sévères d'hémophilie A. Cependant, l'utilisation du séquençage dans les études récentes a considérablement élargi le spectre mutationnel identifié chez les conductrices. Le séquençage a permis à la découverte de nombreuses nouvelles mutations auparavant non décrites. Enfin, l'association du séquençage à la technique MLPA *(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)* a réussi à mettre au point les variants ponctuels et les réarrangements de grande taille, offrant une analyse moléculaire complète du gène *F8*.

Tableau 5: Évolution des méthodes de diagnostic des conductrices.

Période	Méthode	Principe
Avant 2000	PCR-RFLP (BclI, HindIII)	Analyse de liaison
2000–2010	PCR-SSR (STR / VNTR)	Analyse familiale
2000–2025	LD-PCR (INV22 / INV1)	Détection directe
Actuel	Séquençage + MLPA	Diagnostic complet

L'évolution des technologies diagnostiques illustré dans le Tableau 05, explique en partie l'augmentation du nombre et de la diversité des variants identifiés au niveau du gène *F8* chez les conductrices, principalement dans les études les plus récentes.

II.4. Biais et limites méthodologiques de la revue

II.4.1. Biais de sélection liée aux types d'études incluses

La distribution des types d'études incluses dans cette revue présente une hétérogénéité notable. Les séries de cas familiaux constituent la catégorie la plus représentée avec 12 publications sur 25 contre une unique étude de dépistage général. L'utilisation majoritaire de séries de cas familiaux crée un biais de sélection. Ce type d'étude recrute principalement des familles comptant plusieurs personnes malades, ce qui empêche de généraliser les résultats à l'ensemble de la population. À l'inverse, l'unique étude de dépistage général ***(Punj et al., 2018)***, qui n'inclut qu'une seule conductrice, illustre la rareté de cette approche dans la littérature scientifique analysée, limitant ainsi la représentativité de notre revue à la population générale.

II.4.2. Hétérogénéité des populations et des techniques utilisées

Les 25 études incluses proviennent de 17 pays répartis sur quatre continents, englobant des populations très diverses. Si cette diversité géographique et ethnique enrichit la revue en termes de représentativité mondiale, elle introduit également une hétérogénéité populationnelle qui limite la comparaison directe des résultats. À cette variabilité s'ajoute une diversité notable des techniques diagnostiques employées. De plus, les périodes d'étude varient de manière considérable, s'étendant de travaux initiés en 1994 ***(Choi et al., 2000)*** jusqu'à l'étude la plus récente publiée en 2026 ***(Cygan et al. 2026)***. Cette amplitude chronologique introduit une hétérogénéité temporelle majeure dans les approches méthodologiques au fil des décennies.

II.4.3. Données manquantes

Les données manquantes représentent une limite majeure de cette revue. Concernant la taille des échantillons, plusieurs publications n'ont pas renseigné clairement le nombre exact de conductrices incluses. Par conséquent, l'effectif total se trouve réduit à 440 conductrices pour lesquelles la taille de l'échantillon est précisément documentée sur l'ensemble de la revue. De même, les données sur le taux de FVIII ne sont disponibles que pour 336 conductrices issues de 12 études. Ainsi que pour les données sur la XCI qui ne concernent que 18 conductrices issues de 5 études malheureusement. Par ailleurs, les données réelles sur les périodes de réalisation des travaux sont absentes pour une grande majorité des études incluses comme mentionné précédemment dans le **Tableau 1**. Ces lacunes limitent la puissance analytique de la revue et imposent une prudence dans l'interprétation des résultats, particulièrement lorsqu'on cherche à établir des corrélations entre les variables étudiées

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

I. Conclusion

Ce travail de revue synthétique de la littérature, basé sur l'analyse de 25 études incluant 440 conductrices de l'hémophilie A issues de 17 pays, a permis de mettre en évidence la diversité du spectre mutationnel de ces femmes. Ce profil génétique est dominé par les variants ponctuels principalement les faux-sens et les réarrangements dominés majoritairement par l'inversion de l'intron 22 (INV22). Ainsi, la présence des mutations *de novo* et de variants encore jamais décrits ont marqué cette revue, ces données génétiques complexifie encore plus le diagnostic biologique des femmes conductrices de l'Hémophilie A.

La prédominance des séries de cas familiaux observée dans cette revue est cohérente avec le mode de transmission héréditaire de l'hémophilie A et l'importance du dépistage familial dans l'identification des conductrices. Ces approches ont longtemps constitué la principale stratégie d'investigation avant l'avènement des techniques moléculaires de diagnostic direct. Les études cas-témoins ont permis d'explorer les caractéristiques cliniques et biologiques des porteuses, tandis que les séries de cas ont contribué à la description de mutations rares ou nouvelles. La faible proportion d'études de dépistage souligne toutefois le manque de données populationnelles et limite la généralisation des résultats à l'ensemble des conductrices.

Sur le plan phénotypique, les données de cette revue démontrent une variabilité considérable des taux de FVIII et confirment l'existence d'une corrélation souvent étroite entre le profil d'inactivation du chromosome X (lyonisation) et la sévérité clinique des saignements. Enfin, la description de symptômes hémorragiques dans seulement 8 études incluses confirme que ces femelles ne peuvent plus être considérées comme de simples conductrices asymptomatiques et requièrent un suivi médical spécialisé et adapté.

II. Perspectives

II.1. Apport au conseil génétique

Les résultats de cette revue apportent des éléments concrets pour le conseil génétique des familles touchées par l'hémophilie A. La diversité des mutations identifiées (faux-sens, non-sens, inversions introniques, délétions, duplications, mutations *de novo* et nouvelles mutations) souligne la nécessité d'une approche diagnostique individualisée pour chaque famille. La présence de mutations *de novo* dans 4 études sur 25 indique que l'absence d'antécédent familial connu ne permet pas d'exclure le statut de conductrice chez une femme de la famille d'un patient

hémophile. Par ailleurs, le développement du séquençage direct comme approche de première intention lorsqu'il est disponible devient une nécessité notable.

II.2. Recommandations pour le suivi hématologique

Les données cliniques de cette revue, notamment la présence de taux de FVIII aussi bas que 3,58 % chez certaines conductrices et la survenue de symptômes hémorragiques variés, indiquent clairement que le statut de conductrice peut être associé à un risque hémorragique cliniquement significatif.

Cette observation, directement issue des données analysées, souligne la nécessité d'un suivi spécialisé pour ces femmes, incluant le dosage du FVIII, une évaluation rigoureuse des symptômes hémorragiques et même l'XCI.

Ces données militent en faveur d'une prise en charge globale considérant les conductrices comme des patientes nécessitant un suivi actif, et non plus comme de simples conductrices asymptomatiques. Cela a été confirmé par ***van Galen et al. (2021),*** lorsqu'ils ont classé les conductrices de la maladie en différentes catégories selon le taux de facteur VIII, considérant ainsi celles présentant des niveaux inférieurs à 0,40 UI/mL plutôt comme des patientes atteintes de la maladie.

REFERENCES

1. Abdulqader, A. M. R., Rachid, S., Mohammed, A. I., & Mahmood, S. N. (2019). Application of Indirect Linkage Analysis for Carrier Detection of Hemophilia A in Kurdistan Region of Iraq: Usefulness of Intron 18 BclI T>A, Intron 19 HindIII C>T, and IVS7 nt27 G>A Markers. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *25*, 1076029619854545. https://doi.org/10.1177/1076029619854545
2. Acquila, M., Pasino, M., Lanza, T., Bottini, F., Molinari, A. C., & Bicocchi, M. P. (2004). Duplication of exon 13 causes one third of the cases of mild hemophilia A in northern Italy. *Haematologica*, *89*(6), 758–759.
3. Ahmed, R. P., Gupta, P. K., Kannan, M., Suresh, K., Kashyap, R., Choudhry, V. P., & Saxena, R. (2004). Hemophilia A: role of FVIIIC/vWF Ag in assisting linkage analysis for carrier detection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *10*(2), 127–131. https://doi.org/10.1177/107602960401000202
4. Ahmed, R., Kannan, M., Biswas, A., Ranjan, R., Choudhry, V. P., & Saxena, R. (2006). Use of Intron 1 and 22 inversions and linkage analysis in carrier detection of hemophilia A in Indians. *Clinica Chimica Acta*, *365*(1-2), 109–112. https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.08.001
5. Akhmeteli, M. (1977). Methods for the detection of haemophilia carriers: A memorandum. *Bulletin of the World Health Organization*, *55*(6), 675–702
6. Almohammadi, A. T., Radhwi, O., AlAhwal, H., Barefah, A., Bahashwan, S., Ashankyty, I. M., & Zakariyah, A. (2023). Association of Genetic Variant FVIII Gene and Factor VIII: A Pilot Study Among Hemophilia A Female Relatives in Saudi Arabia. *Cureus*, *15*(7), e42038. https://doi.org/10.7759/cureus.42038
7. Arya, S., Wilton, P., Page, D., Boma-Fischer, L., Floros, G., Winikoff, R., & Sholzberg, M. (2020). Everything was blood when it comes to me: Understanding the lived experiences of women with inherited bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(12), 3211–3221. https://doi.org/10.1111/jth.15102
8. Arya, S., Wilton, P., Page, D., Boma-Fischer, L., Floros, G., Winikoff, R., & Sholzberg, M. (2021). "They don't really take my bleeds seriously": Barriers to care for women with inherited bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *19*(6), 1506–1514. https://doi.org/10.1111/jth.15311
9. Association de l'hémophilie, von Willebrand et autres pathologies de la coagulation [AHVH]. (2026). Le dépistage du statut de conductrice.

https://ahvh.be/informations/conductrices-de-l-hemophilie/depistage/125-le-depistage-du-statut-de-conductrice.html

10. Bagnall, R., Waseem, N., Green, P., & Giannelli, F. (2002). Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is the frequent cause of severe haemophilia A. *Blood*, *99*(1), 168–174. https://doi.org/10.1182/blood.v99.1.168
11. Becker, J., Schwaab, R., Möller-Taube, A., Schwaab, U., Schmidt, W., Brackmann, H. H., ... et al. (1996). Characterization of the factor VIII defect in 147 patients with sporadic hemophilia A: family studies indicate a mutation type-dependent sex ratio of mutation frequencies. American Journal of Human Genetics, 58(4), 657–670.
12. Bicocchi, M. P., Migeon, B. R., Pasino, M., Lanza, T., Bottini, F., Boeri, E., & Acquila, M. (2005). Familial nonrandom inactivation linked to the X inactivation centre in heterozygotes manifesting haemophilia A. *European Journal of Human Genetics*, *13*(5), 635–640. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201386
13. Biggs, R. et Douglas, A. S. (1953). The thromboplastin generation test. *Journal of Clinical Pathology*, *6*(1), 23–29. https://doi.org/10.1136/jcp.6.1.23
14. Bin Shlhoob, R., Tanaka, J., & Pandya, A. M. (2026, 22 mars). Genetics, X-linked inheritance. Dans *StatPearls*. Récupéré de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557383/
15. Bird, A. P. (1986). CpG-rich islands and the function of DNA methylation. *Nature*, *321*(6067), 209–213. https://doi.org/10.1038/321209a0
16. Bogdanova, N., Markoff, A., Eisert, R., Senior-Loken, V., Groth, S., Dworniczak, B., ... Schwaab, R. (2007). Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with mild and moderate hemophilia A. *Human Mutation*, *28*(1), 54–60. https://doi.org/10.1002/humu.20403
17. Bolton-Maggs, P. H., & Pasi, K. J. (2003). Haemophilias A and B. *The Lancet*, *361*(9371), 1801–1809. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13405-8
18. Bowen, D. J. (2002). Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Molecular Pathology*, *55*(2), 127–144. https://doi.org/10.1136/mp.55.2.127
19. Breathnach, R. et Chambon, P. (1981). Organisation and expression of eukaryotic split genes coding for proteins. *Annual Review of Biochemistry*, *50*(1), 349–383. doi:10.1146/annurev.bi.50.070181.002025
20. Bunschoten, E. M., Van Houwelingen, J., Visser, E. S., Van Dijken, P., Kok, A., & Sixma, J. (1988). Bleeding symptoms in carriers of hemophilia A and B. *Thrombosis and Haemostasis*, *59*(3), 349–352. doi:10.1055/s-0038-1647513

21. Chaigneau, M., Bowman, M., Wilton, P., Poon, M. C., Lillicrap, D., & James, P. (2025). The history of women and hemophilia: A narrative review of evolving beliefs and testing practices. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *23*(3), 928-936. https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.12.004
22. Chen, M., Shen, M. C., Chang, S. P., Ma, G. C., Lee, D. J., & Yan, A. (2025). Noninversion Variants in Sporadic Hemophilia A Originate Mostly from Females. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(3), 891. https://doi.org/10.3390/ijms26030891
23. Chi, C., Lee, C. A., Shiltagh, N., Khan, A., Pollard, D., & Kadir, R. A. (2008). Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*, *14*(1), 56–64. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01561.x
24. Choi, Y. M., Hwang, D., Choe, J., Jun, J. K., Kim, E. J., Moon, S. Y., & Cho, S. (2000). Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia A in a Korean population by PCR-based analysis of the BclI/intron 18 and St14 VNTR polymorphisms. *Journal of Human Genetics*, *45*(4), 218–223. https://doi.org/10.1007/s100380070030
25. Cygan, P. H., Weidman, E. A., Wang, X., Kong, L., Eyster, M. E., & Carrel, L. (2026). Integrative modeling to improve bleeding risk prediction in adult female hemophilia A carriers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *24*(5), 1654–1664. https://doi.org/10.1016/j.jtha.2026.01.015
26. Dai, L., Cutler, J. A., Savidge, G. F., & Mitchell, M. J. (2008). Characterization of a causative mutation of hemophilia A identified in the promoter region of the factor VIII gene (F8). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *6*(1), 193–195. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02806.x
27. Davie, E. W. et Ratnoff, O. D. (1964). Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*, *145*(3638), 1310–1312. https://doi.org/10.1126/science.145.3638.1310
28. De Carvalho, F. M., de Vargas Wolfgramm, E., Paneto, G. G., de Paula Careta, F., Spagnol Perrone, A. M., de Paula, F., & Louro, I. D. (2007). Analysis of Factor VIII polymorphic markers as a means for carrier detection in Brazilian families with haemophilia A. *Haemophilia*, *13*(4), 409–412. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01475.x
29. de Moerloose, P., & Boehlen, F. (2005). *Hemostase 2005-2006* [Polycopié de cours]. Récupéré du site de l'Université de Genève, Faculté de Médecine, Service d'Angiologie et Hémostase :

http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf

30. d'Oiron, R., O'Brien, S., & James, A. H. (2021). Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia*, *27*(Suppl. 3), 75–81. https://doi.org/10.1111/hae.14094
31. Dreyfus, J.-C. (1994). Des inversions par recombinaison homologue sont cause de la moitié des cas sévères d'hémophilie A. *Médecine/Sciences*, *10*(1), 110–111.
32. Ensembl. (2025). *Homo sapiens chromosome X: 154,831,965-155,030,763 region in detail* (Ensembl Release 115). https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000185010;r=X:154831965-155030763
33. Fantl, P. et Margolis, J. (1955). Alpha-prothromboplastin deficiencies (haemophilia) of differing degrees in a mother and son. *British Medical Journal*, *1*(4914), 640–642. https://doi.org/10.1136/bmj.1.4914.640
34. Franchini, M., & Lippi, G. (2010). Factor V Leiden and hemophilia. *Thrombosis Research*, *125*(2), 119–123. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.11.003
35. Garagiola, I., Mortarino, M., Siboni, S. M., Boscarino, M., Mistretta, C., Pagliaro, P., & Peyvandi, F. (2021). X Chromosome inactivation: A modifier of factor VIII and IX plasma levels and bleeding phenotype in Haemophilia carriers. *European Journal of Human Genetics*, *29*(2), 241–249. https://doi.org/10.1038/s41431-020-00742-4
36. Gilbert, L., Paroskie, A., Gailani, D., Debaun, M. R., & Sidonio, R. (2015). Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia*, *21*(6), 761–765. https://doi.org/10.1111/hae.12690
37. Gitschier, J., Wood, W. I., Goralka, T. M., Wion, K. L., Chen, E. Y., Eaton, D. H. et Lawn, R. M. (1984). Characterization of the human factor VIII gene. *Nature*, *312*(5992), 326–330. https://doi.org/10.1038/312326a0
38. Goodeve, A. (2008). Molecular genetic testing of hemophilia A. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *34*(6), 491–501. https://doi.org/10.1055/s-0028-1103360
39. Graw, J., Brackmann, H. H., Oldenburg, J., Schneppenheim, R., Spannagl, M., & Schwaab, R. (2005). Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nature Reviews Genetics*, *6*(6), 488–501. https://doi.org/10.1038/nrg1617
40. Haider, M. Z., & Anwer, F. (2022). *Acquired hemophilia*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560494/
41. HAMSTeRS. (2008). The Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site.

42. Harrison, R. L. et McKee, P. A. (1984). Estrogen stimulates von Willebrand factor production by cultured endothelial cells. *Blood*, *63*(3), 657–664. https://doi.org/10.1182/blood.V63.3.657.657
43. Hawkins, J. D. (1988). A survey of intron and exon lengths. *Nucleic Acids Research*, *16*(21), 9893–9908. https://doi.org/10.1093/nar/16.21.9893
44. Hermans, C., & Kulkarni, R. (2018). Women with bleeding disorders. *Haemophilia*, *24*(Suppl. 6), 29–36. https://doi.org/10.1111/hae.13502
45. Hoffman, M. (2003). A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Reviews*, *17*(Suppl. 1), S1–S5. https://doi.org/10.1016/s0268-960x(03)90000-2
46. Hollestelle, M. J., Thinnes, T., Crain, K., Stiko, A., Kruijt, J. K., Van Berkel, T. J., and Van Mourik, J. A. (2001). Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look. Thrombosis and Haemostasis, 86(3), 855-861. doi:10.1055/s-0037-1616142
47. Hussein, I. R., El-Beshlawy, A., Salem, A., Mosaad, R., Zaghloul, N., Ragab, L., & El-Ekiabi, M. (2008). The use of DNA markers for carrier detection and prenatal diagnosis of haemophilia A in Egyptian families. *Haemophilia*, *14*(5), 1082–1087. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01779.x
48. Jackson, S. P., Mistry, N., & Yuan, Y. (2000). Platelets and the injured vessel wall rolling into action: Focus on glycoprotein Ib/V/IX and the platelet cytoskeleton. *Trends in Cardiovascular Medicine*, *10*(5), 192–197. https://doi.org/10.1016/s1050-1738(00)00062-1
49. Kasper, C. K., et Lin, J. C. (2007). Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia*, *13*(1), 90–92.
50. Lakich, D., Kazazian, H. H., Jr., Antonarakis, S. E., & Gitschier, J. (1993). Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nature Genetics*, *5*(3), 236–241. https://doi.org/10.1038/ng1193-236
51. Lannoy, N., Abinet, I., Dahan, K., & Hermans, C. (2009). Identification of de novo deletion in the factor VIII gene by MLPA technique in two girls with isolated factor VIII deficiency. *Haemophilia*, *15*(3), 797–801. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01974.x
52. Lopez-Arroyo, J. L., Perez-Zuniga, J. M., Merino-Pasaye, L. E., Saavedra-Gonzalez, A., Alcivar-Cedeno, L. M., Alvarez-Vera, J. L., & Evgrafov, O. V. (2021). Consensus on hemophilia in Mexico. Consenso de hemofilia en Mexico. *Gaceta Medica de Mexico*, *157*(Suppl. 1), S1–S35. https://doi.org/10.24875/GMM.M21000463

53. Luo, D., Wan, X., Liu, J., & Tong, T. (2018). Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range and/or mid-quartile range. *Statistical Methods in Medical Research*, *27*(6), 1785–1805. https://doi.org/10.1177/0962280216669183
54. Lyon, M. F. (1961). Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature*, *190*(4773), 372–373. https://doi.org/10.1038/190372a0
55. Lyon, M. F. (1962). Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *The American Journal of Human Genetics*, *14*(2), 135–148.
56. Macfarlane, R. G. (1964). An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*, *202*(4931), 498–499. https://doi.org/10.1038/202498a0
57. Mann, K. G. (1999). Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, *82*(2), 165–174. doi:10.1055/s-0037-1615858
58. Martinez Gallegos, R., Benitez Aranda, H., Navarrete, C., Penaloza Espinoza, R., Salamanca Gomez, F., & Arenas Aranda, D. (2004). Polymorphism distribution of Int13, Int22, and St14 VNTRs in a Mexican population and their application in carrier diagnosis of hemophilia A. *American Journal of Hematology*, *77*(1), 1–6. https://doi.org/10.1002/ajh.20115
59. Mauser-Bunschoten, E. P. (2008). *Symptomatic carriers of hemophilia* (Treatment of Hemophilia Monographs, No. 46). Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia. https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1202.pdf
60. Miesbach, W., Alesci, S., Geisen, C., & Oldenburg, J. (2011). Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia*, *17*(2), 246–251. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02426.x
61. Migeon, B. R. (2007). *Females are mosaics: X inactivation and sex differences in disease*. New York, NY: Oxford University Press. https://books.google.dz/books?id=FqZ4PUAYe-cC&lpg=PR9&ots=PdH7y_x_im&lr&pg=PP1#v=onepage&q&f=false
62. Miller, C. H., & Bean, C. J. (2021). Genetic causes of haemophilia in women and girls. *Haemophilia*, *27*(4), e164–e179. https://doi.org/10.1111/hae.14186
63. Minks, J., Robinson, W. P., & Brown, C. J. (2008). A skewed view of X chromosome inactivation. *The Journal of Clinical Investigation*, *118*(1), 20–23. https://doi.org/10.1172/JCI34470

64. Moharrami, T., Mansoori Derakhshan, S., Pourfeizi, A. A. H., & Shekari Khaniani, M. (2015). Detection of Hemophilia A Carriers in Azeri Turkish Population of Iran: Usefulness of HindIII and BclI markers. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *21*(8), 756–760. https://doi.org/10.1177%2F1076029614526638
65. Ngo, J. C., Huang, M., Roth, D. A., Furie, B. C., & Furie, B. (2008). *Crystal structure of human factor VIII* (PDB entry 3CDZ) [Ensemble de données]. https://doi.org/10.2210/pdb3CDZ/pdb
66. Nieswandt, B., Brakebusch, C., Bergmeier, W., Schulte, V., Bouvard, D., Mokhtari-Nejad, R., & Fässler, R. (2001). Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. *The EMBO Journal*, *20*(9), 2120–2130. https://doi.org/10.1093/emboj/20.9.2120
67. O'Brien, M. (2013). *Detection of large deletions in the factor VIII (F8) and von Willebrand factor (VWF) genes using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)* (Thèse de doctorat, Manchester Metropolitan University, Manchester, Angleterre). Récupéré de l'archive e-space de la Manchester Metropolitan University https://doi.org/10.83056/mmu.32434557
68. Olsson, A. (2016). *Bleeding tendency and health-related quality of life in carriers of haemophilia* (Thèse de doctorat, University of Gothenburg, Göteborg, Suède). Récupéré de l'archive électronique des publications de l'Université de Göteborg. https://gupea.ub.gu.se/server/api/core/bitstreams/c4136dcb-76d2-4bda-a0ad-723726586003/content
69. Osler, W. et McCrae, T. (1935). *The principles and practice of medicine designed for the use of practitioners and students of medicine* (12e éd.). New York, NY : D. Appleton-Century.
70. Otto, J. C. (1996). An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (328), 4–6. https://doi.org/10.1097/00003086-199607000-00002
71. Paroskie, A., Gailani, D., DeBaun, M. R., & Sidonio, R. F., Jr. (2015). A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *British Journal of Haematology*, *170*(2), 223–228. https://doi.org/10.1111/bjh.13423
72. Pavlova, A., Brondke, H., Müsebeck, J., Pollmann, H., Srivastava, A., & Oldenburg, J. (2009). Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females.

Journal of Thrombosis and Haemostasis, *7*(6), 976–982. https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03346.x

73. Peake, I. R., Lillicrap, D. P., Boulyjenkov, V., Briet, E., Chan, V., Ginter, E. K., & Nicolaides, K. (1993). Haemophilia: Strategies for carrier detection and prenatal diagnosis. *Bulletin of the World Health Organization*, *71*(3-4), 429–458.
74. Peyvandi, F. (2005). Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia in developing countries. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *31*(5), 544–554. https://doi.org/10.1055/s-2005-922226
75. Peyvandi, F., Jayandharan, G., Chandy, M., Srivastava, A., Nakaya, S. M., Johnson, M. J., & Mannucci, P. M. (2006). Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, *12*(Suppl. 3), 82–89. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01263.x
76. Plug, I., Mauser-Bunschoten, E. P., Brocker-Vriends, A. H., van Amstel, H. K., van der Bom, J. G., van Diemen-Homan, J. E., & Rosendaal, F. R. (2006). Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*, *108*(1), 52–56. https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3879
77. Punj, S., Akkari, Y., Huang, J., Yang, F., Creason, A., Pak, C., & Richards, C. S. (2018). Preconception Carrier Screening by Genome Sequencing: Results from the Clinical Laboratory. *American Journal of Human Genetics*, *102*(6), 1078–1089. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.04.004
78. Purrello, M., Alhhadeff, B., Esposito, D., Szabo, P., Rocchi, M., Truett, M. et Siniscalco, M. (1985). The human genes for hemophila A and B flank the X chromosome fragile site at Xq27.3. *The EMBO Journal*, *4*(3), 725–729. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1985.tb03689.x
79. Raza, S. T., Husain, N., Bhatt, A. N., & Avneesh. (2007). HindIII polymorphism in carrier detection of hemophilia A in India: a new primer design. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *13*(4), 432–434. https://doi.org/10.1177/1076029607303527
80. Renault, N. K., Dyack, S., Dobson, M. J., Costa, T., Lam, W. L., & Greer, W. L. (2007). Heritable skewed X-chromosome inactivation leads to haemophilia A expression in heterozygous females. *European Journal of Human Genetics*, *15*(6), 628–637. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201799
81. Renault, N. K., Howell, R. E., Robinson, K. S., & Greer, W. L. (2011). Qualitative assessment of the emotional and behavioural responses of haemophilia A carriers to

negative experiences in their medical care. *Haemophilia*, *17*(2), 237–245. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02424.x

82. Rogaev, E. I., Grigorenko, A. P., Moliaka, Y. K., Faskhutdinova, G., Goltsov, A., Lahti, A., & Evgrafov, O. V. (2009). Genomic identification in the historical case of the Nicholas II royal family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(13), 5258–5263. https://doi.org/10.1073/pnas.0811190106
83. Roualdes, O., Nougier, C., Fretigny, M., Talagrand, E., Durand, B., Negrier, C., & Vinciguerra, C. (2015). Usefulness of an in vitro cellular expression model for haemophilia A carrier diagnosis: illustration with five novel mutations in the F8 gene in women with isolated factor VIII:C deficiency. *Haemophilia*, *21*(3), e202–e209. https://doi.org/10.1111/hae.12651
84. Russick, J. (2018). *Traitement de l'hémophilie A à l'aide d'ARNm codant le facteur VIII et prévention de la réponse immunitaire dirigée contre le facteur VIII thérapeutique* (Thèse de doctorat, Sorbonne Université, Paris, France). Récupéré de HAL Thèses. doi : **10.70675/6245f172z5eeez4b73zb616z0afe99c0a956**
85. Saha, A., Nayak, S., Mani, K. R., Chandak, G. R., Indian Genome Variation Consortium, Ray, K., & Mukhopadhyay, A. (2011). A set of five microsatellite markers linked to F8 gene can detect haemophilia A carriers across India. *Haemophilia*, *17*(5), e928–e935. https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02584.x
86. Schiffman, S. et Rapaport, S. I. (1966). Increased factor 8 levels in suspected carriers of hemophilia A taking contraceptives by mouth. *The New England Journal of Medicine*, *275*(11), 599. https://doi.org/10.1056/NEJM196609152751108
87. Schramm, W. (2014). The history of haemophilia - a short review. *Thrombosis Research*, *134*(Suppl. 1), S4–S9. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.020
88. Shen, M. C., Chang, S. P., Lee, D. J., Lin, W. H., Chen, M., & Ma, G. C. (2022). Skewed X-Chromosome Inactivation and Parental Gonadal Mosaicism Are Implicated in X-Linked Recessive Female Hemophilia Patients. *Diagnostics*, *12*(10), 2267. https://doi.org/10.3390/diagnostics12102267
89. Sidonio, R. F., Jr. (2022). A New Hemophilia Carrier Nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH: Reply to comment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *20*(7), 1745-1746. https://doi.org/10.1111/jth.15726

90. Sjølin, K. E. (1954). On demonstration of the haemophilic conductor, especially by determination of the coagulation time. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, *35*(6), 512–522. doi:10.1111/j.1699-0463.1954.tb00898.x
91. Tan, X., Yang, Y., Wu, X., Zhu, J., Wang, T., Jiang, H., Chen, S., & Lou, S. (2025). An investigation of a hemophilia A female with heterozygous intron 22 inversion and skewed X chromosome inactivation. *Frontiers in Genetics*, *15*, 1500167. https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1500167
92. Tantravahi, U., Murty, V. V. W. S., Jhanwar, S. C., Toole, J. J., Woozney, J. M., Chaganti, R. S. K., & Latt, S. A. (1986). Physical mapping of the factor VIII gene proximal to two polymorphic DNA probes in human chromosome band Xq28: Implications for factor VIII gene segregation analysis. *Cytogenetic and Genome Research*, *42*(1-2), 75–79. doi:10.1159/000132252
93. The Royal College of Pathologists of Australasia. **(2025)**. *RCPA Manual: Pathology tests: Coagulation factor levels*. https://www.rcpa.edu.au/Manuals/RCPA-Manual/Pathology-Tests/C/Coagulation-factor-levels
94. Tizzano, E. F., Barcelo, M. J., Baena, M., Cornet, M., Vencesla, A., Mateo, J., & Baiget, M. (2005). Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative Real-Time PCR analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, *94*(3), 661–664. https://doi.org/10.1160/TH05-03-0144
95. Tuddenham, E. G. D., Cooper, D. N., Gitschier, J., Higuchi, M., Hoyer, L. W., Yoshioka, A., & Antonarakis, S. E. (1991). Haemophilia A: Database of nucleotide substitutions, deletions, insertions, and rearrangements of the factor VIII gene. *Nucleic Acids Research*, *19*(18), 4821–4833. https://doi.org/10.1093/nar/19.18.4821
96. van Galen, K. P. M., d'Oiron, R., James, P., Abdul-Kadir, R., Kouides, P. A., Kulkarni, R., & Comité Scientifique et de Standardisation de l'ISTH. (2021). A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *19*(8), 1883-1887. https://doi.org/10.1111/jth.15397
97. van Galen, K., Lavin, M., Skouw-Rasmussen, N., Fischer, K., Noone, D., Pollard, D., & European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). (2021). European principles of care for women and girls with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, *27*(5), 837-847. https://doi.org/10.1111/hae.14379
98. VanderMeulen, H., Petrucci, J., Floros, G., Meffe, F., Dainty, K. N., & Sholzberg, M. (2019). The experience of postpartum bleeding in women with inherited bleeding

disorders. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, *3*(4), 733–740. https://doi.org/10.1002/rth2.12246

99. Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New fundamentals in hemostasis. *Physiological Reviews*, *93*(1), 327–358. https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2011
100. Wan, X., Wang, W., Liu, J., et Tong, T. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, *14*(1), 135. https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135
101. Whissell, D. Y., Hoag, M. S., Aggeler, P. M., Kropatkin, M. et Garner, E. (1965). Hemophilia in a woman. *The American Journal of Medicine*, *38*(1), 119–129. https://doi.org/10.1016/0002-9343(65)90165-8
102. White, G. C., 2nd, Rosendaal, F., Aledort, L. M., Lusher, J. M., Rothschild, C., & Ingerslev, J. (2001). Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*, *85*(3), 560. https://scispace.com/pdf/definitions-in-hemophilia-recommendation-of-the-scientific-3sx01ut8eg.pdf
103. Winikoff, R., & Lee, C. (2010). Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, *23*(Suppl. 6), S43–S47. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2010.08.010
104. Xing, S., Corrales-Medina, V. P., Batt, K., Bullano, M., Robinet, P., & Thornhill, T. (2023). Evaluation of clinical characteristics, health care resource utilization, and cost outcomes of hemophilia A carriers and noncarriers in the United States: A real-world comparative analysis. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*, *29*(6), 626-636. https://doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.6.626
105. Xuefeng, W., Yuanfang, L., Zhiguang, L., Haiyan, C., Xiaojie, S., Yishi, F., & Hongli, W. (2001). Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia A. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *39*(12), 1204–1208. https://doi.org/10.1515/CCLM.2001.191
106. Yoo, K. Y., Jung, S. Y., Choi, J. Y., Park, H. R., & Park, Y. S. (2022). Clinical Application of Factor VIII:C to VWF:Ag Ratio for the Screening of Haemophilia A Carriers. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(6), 1686. https://doi.org/10.3390/jcm11061686

107. Young, J. E., Grabell, J., Tuttle, A., Bowman, M., Hopman, M. W., Good, D., & James, P. D. (2017). Evaluation of the self-administered bleeding assessment tool (Self-BAT) in haemophilia carriers and correlations with quality of life. *Haemophilia*, *23*(3), e536–e538. https://doi.org/10.1111/hae.13354