

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 و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

ABDELBAKI Nawel

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée

Thème

**Contribution à l'étude d'une maladie héréditaire
liée à l'X; l'hémophilie**

**À propos de 24 cas au niveau de l'établissement
hospitalo-universitaire (EHU) d'Oran**

Les membres du jury

Président	Mme. DALACHE. F	Professeur.	Université de Mostaganem
Examineur	Mr. BENALI. S A.	M.A.A.	Université de Mostaganem
Encadreur	Mme. ABBASSENE. F	M.C.B.	Université de Mostaganem

Année universitaire : 2019-2020

Résumé

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire dont le mode de transmission est lié à l'X. Il s'agit d'une affection relativement rare, caractérisée par un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation.

L'objectif de ce travail, réalisé au niveau du laboratoire d'hémo-biologie de l'établissement hospitalo-universitaire (EHU) d'Oran (du 16 février au 16 mars 2020) était d'approfondir nos connaissances sur l'hémophilie, et apprendre les techniques de diagnostic utilisées en routine, qui sont : Taux de prothrombine (TP) ; Taux de céphaline activée (TCA) ou taux de céphaline kaolin (TCK) et taux de facteur F.

Nous avons colligé 24 cas d'hémophilie de type A durant cette période, l'hémophilie B étant très rare. L'âge moyen des patients était de 12,1ans, la majorité des malades était des enfants de 1à16ans, constituant un taux de 69%, alors que les patients âgés entre 24ans et 43ans ne représentent que 26%. La détermination du taux du facteur F nous a permis de classer le type d'hémophilie en 60% sévère, 30% mineure et 10% d'hémophilie modérée.

Les valeurs du TP sont perturbées (inférieures aux normes) chez 22 patients parmi les 24 (91,7%) et les valeurs du TCK sont perturbées (supérieures aux normes) chez tous les patients.

Le traitement de l'hémophilie est complexe et coûteux, et le meilleur moyen de lutte reste l'éducation sanitaire préventive des patients et des parents.

Mots clés : Hémophilie, EHU Oran, étude épidémiologique, analyses hématologiques : TCK, TP, facteur F.

Summary

Hemophilia is an inherited bleeding disease with an X-linked method of transmission. This is a relatively rare condition characterized by a deficiency of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B) of the coagulation.

The objective of this work, carried out at the level of the hemobiology laboratory of the university hospital establishment (UHE) of Oran (from February 16 to March 16, 2020) was to deepen our knowledge about hemophilia, and learn the diagnostic techniques used in routing, which are: Prothrombin time (PT); Activated partial thromboplastin time (APTT) or Kaolin partial thromboplastin time (KPTT) and F factor

We have collected 24 cases of hemophilia type A this period, with hemophilia B being very rare. The average patient age was 12,1 years, the majority of patients were children from 1 to 16 years old, constituting a rate of 69%, while patients aged between 24 years and 43 years old represented only 26%. Determining the level of factor F enabled us to classify the type of hemophilia into 60% severe, 30% minor and 10% moderate hemophilia.

PT values are disturbed (below standards) in 22 of 24 patients (91,7%) and APTT values are disturbed (above standards) in all patients.

Treatment of hemophilia is complex and costly, and the best way to fight it is preventive health education for patients and parents.

Keywords: Hemophilia, UHE Oran, epidemiological study, haematological analyzes: APTT or KPTT, PT, F factor.

التلخيص

الهيوفيليا هو مرض نزييف الوراثي طريقة انتقال مرتبطة بالكر وموسوم اكس هذه الحالة نادرة نسبيا تتميز بنفص العامل الثامن (ا) او العامل التاسع (ب). كان الهدف من هذا العمل الذي تم تنفيذه على مستوى المخبر علم الاحياء في المستشفى الجامعي بوهران (من 16 فيفري الى 16 مارس 2020) هو تعميق معرفتنا بالهيوفيليا والتعلم تقنيات التشخيص المستخدمة وهي مستوى البروترومبين مستوى ديسيفالين المنشط او مستوى الكاولين الجزئي ومستوى العامل (الثامن او التاسع)

لقد جمعنا خلال هذه الفترة 24 حالة من الحالات الهيوفيليا (ا) و كانت الهيوفيليا (ب) نادرة جدا . كان متوسط عمر المريض 12.1 سنة اغليبيتهم من الاطفال (من 1 الى 16 سنة) اي نسبة 69 بالمئة و بينما المرضى الذين تتراوح اعمارهم بين (24 و 43 سنة) يمثلون 26 بالمئة فقط. مستوى العامل الثامن يصنف لنا نوع الهيوفيليا الى 60 بالمئة حاد و 30 بالمئة طفيف و 10 بالمئة معتدل.

قيم مستوى البروترومبين مضطربة (اقل من المعايير) حيث كانت 91.7 بالمئة ل 22 من 24 مريض . وقيم مستوى ديسيفالين المنشط (فوق المعايير) لكل المرضى . علاج الهيوفيليا معقد ومكلف و افضل طريقة للمكافحته هو التثقيف الصحي الوقائي للمرضى والاولياء.

الكلمات المفتاحية

الهيوفيليا - مستشفى الجامعي بوهران- دراسة الوبائية- تحاليل الدم هي (مستوى البروترومبين و مستوى ديسيفالين المنشط او مستوى الكاولين الجزئي ومستوى العامل الثامن/التاسع).

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices, nos remerciements vont d'abord au Créateur de l'univers, ALLAH, qui nous a doté d'intelligence, et nous a maintenu en santé pour mener à bien nos études.

Je tiens tout d'abord à remercier Madame ABBASSENE Fatiha, notre encadrante de mémoire, pour tout le soutien, l'aide, l'orientation, ainsi que pour ses encouragements lors de la réalisation de ce travail.

Je tiens aussi à adresser mes remerciements à ma famille, et plus précisément à ma mère et ma sœur qui m'ont toujours soutenue et poussées à continuer mes études. Ce présent travail a pu voir le jour grâce à elles.

Je remercie tout les enseignants qui m'ont guidé durant les cinq années de formation surtout les enseignants de la spécialité de génétique, ainsi que le directeur des études et des stages.

Enfin, je remercie également toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce présent travail

Dédicaces

Le cœur plein de joie, je dédie ce travail à ma famille, particulièrement à ma chère et tendre mère, pour son amour, la confiance et l'énergie qu'elle m'a donné et son soutien inconditionnel, à mon très cher père qui a toujours été là pour moi. Merci pour le soutien financier, moral, psychologique et matériel ainsi que pour ses encouragements. Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à vous. Je n'oublie surtout pas mes frères Houari ; Abdelkader et Naçer et mes sœurs Naçera et Ritaje. Ainsi que tout ma famille. Mes mots sont trop petits pour exprimer toute la gratitude que mon cœur contient pour vous qui êtes si attentifs, patients, compréhensifs et aimables envers moi.

Je dédie aussi ce travail à tous ceux qui m'ont aidé afin d'achever ce travail.

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique Messenger.

CDC : Le Centre de contrôle et de prévention des maladies

IM : insuffisance mitrale.

FMH : Fédération Mondiale de l'Hémophilie

ITI : Immuno Tolérance Immune

Ca⁺⁺ : Calcium

PCR : Polymérase Chaine Réaction .

FAH : Facteur anti hémophilique

TCA : Temps de céphaline activée

TQ : Temps de Quick

TP:taux de prothrombine

CTH : Centre de Traitement de l'Hémophilie

Aa : Acide amine

TS : temps de saignement

CRM : Gross Reacting Material

HVB : Hépatite virale B

HVC : Hépatite virale C

IM : Injection Intramusculaire

IV : Injection intraveineuse.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

EHU : L'établissement hospitalo-universitaire

ACC : Anti Coagulants Circulants

PSL : Produits Sanguins Labiles

EDTA : Ethylène Diamine Tetracétique Acide

FvW : Facteur de willebrand

FVIIIc : Activité coagulante du facteur VIII

FIXc : Activité coagulante du facteur IX

FVIIIa : facteur VIII activé.

PT : plasma témoin

FT : Facteur tissulaire

SA : semaine

UI/Kg : unité internationale/kilo gramme

μ/dl : micro/décilitre

μL : Microlitre

Pb : paire de bases

Kb : kilo bases

Sommaire :

Résumé	
Remerciement	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste de tableau	
Introduction générale	4
Partie 01 : Etude bibliographique	
I. Historique.....	6
II. Définition	7
III. Génétique	7
IV. Types d'hémophilie.....	8
Hémophilie A.....	8
Hémophilie B.....	9
V. Sévérité de la maladie	10
VI. Singes cliniques	13
VI.1. La forme majeure	13
VI.2. Les formes modérées ou mineures	14
VII. Symptomatologie	14
VIII. Diagnostic biologique	16
VIII.1. Diagnostic moléculaire et génétique.....	16
VIII.2. Le diagnostic anténatal	17
VIII.3. Diagnostic positif	18
VIII.4. Diagnostic phénotypique	19
VIII.5 Diagnostic génotypique	19
IX. Les aspects génétiques.....	20
X. Prévention	22
XI. Traitement	22
XI.1. Thérapie de remplacement	23

XI.2. Thérapie génique	28
*Les modalités thérapeutiques	28
Traitement prophylactique	29
Thérapeutique	29
Partie 02 : Méthodologie	
I. Objectifs	30
II. Structure d'accueil	30
III. Recueil des données.....	30
IV. Matériel	31
VI.1. Recueil et traitement des échantillons.....	34
** Le prélèvement	34
**Centrifugation	35
**Conservation des échantillons.....	35
VI.2. Les tests d'hémophilie	36
VI.2.1. Détermination du temps de quick (TQ) ou taux de prothrombine (TP)	36
a) Principe du test	36
b) Mode opératoire	36
c) Résultats	36
VI.2.2. Détermination du temps de céphaline activée ou kaolin (TCA) ou (TCK).....	37
a) Principe de test	37
b) Mode opératoire	37
c) Résultats	37
VI.2.3. Dosage spécifique du facteur anti- hémophilie A.....	37
a) Principe de test	37
b) Mode opératoire	38
c) Protocole ACC	39
d) Résultats	41
VI.3. Recherche et titrage d'inhibiteurs anti- facteurs VIIIc chez les hémophilies par la méthode Béthesda.....	42
VI.3.1. Test de dépistage	42
VI.3.2. Titrage de l'inhibiteur anti-facteur VIII : Méthode Béthesda	43

Partie 03 : Résultats et discussion

I. Résultats	45
I.1. Répartition patients selon le type d'hémophilie	45
I.2. Répartition des patients selon la sévérité de la maladie	46
I.3. Répartition des patients selon l'âge et le sexe	46
I.4. Résultats des analyses hématologiques	47
II. Discussion	49
II.1. Epidémiologie.....	49
II.1.1. Prévalence.....	49
II.1.2. Age.....	49
II.1.3. Sexe.....	50
II.1.4. Types d'hémophilie.....	50
II.1.5. La sévérité de maladie	50
II.2. Aspects hématologique	51
II.3. Recommandations.....	53
Conclusion	54

Liste références

Liste des figures

Figure 01 : Les types de hémophilie.....	8
Figure 02 : Les patients hémophilies saignent dans leurs tissus.....	15
Figure 03 : Transmission de l'hémophilie selon le mode lie à l'X.....	21
Figure 04 : Concentré de facteurs VIII obtenus par génie génétique	27
Figure 05 : Les inhibiteurs.....	27
Figure 06 : Matériel utilisé en analyse hémostase	32
Figure 07 : Appareils utilisés.....	33
Figure 08 : Tampons utilisés.....	40
Figure 09: Droite d'étalonnage gammes FIN/LARGE.....	41
Figure 10: Courbe semi-logarithmique pour le titrage des inhibiteurs anti- FVIIIc.....	44
Figure 11: Principe de recherche d'un inhibiteur.....	44
Figure 12: Répartition des patients selon le type d'hémophilie.....	45
Figure 13: Répartition des patients selon le degré de sévérité de la maladie	46
Figure 14 Répartition des patients par classes d'âge.....	47

Liste des tableaux

Tableau 01: Classification des différentes formes d'hémophilie	12
Tableau 02: Répartition des patients par classe d'âge	47
Tableau 03: Résultats des analyses hématologiques	48
Tableau 04: Comparaison selon le type et la sévérité de l'hémophilie.....	51

Introduction

Introduction

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes complexes qui concourent à maintenir le sang fluide à l'intérieur des vaisseaux. Le processus d'hémostase, qui vise donc à arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses se déroule classiquement en trois temps :

- L'hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un « thrombus blanc » (clou plaquettaire).
- La coagulation consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules (thrombus rouge).
- La fibrinolyse, processus limitant, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

En cas d'un déficit total en facteur VIII ou en facteur IX, qui jouent un rôle important dans l'hémostase, le processus normal de la coagulation du sang peut être perturbé, ce qui engendre des saignements ou hémorragies digestives, intracrâniennes...etc.

C'est l'hémophilie, maladie héréditaire récessive liée au chromosome X et ne touchant donc que les garçons.

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

Il y'a peu d'études algériennes, surtout épidémiologiques, qui se sont intéressées à cette pathologie. L'objectif de notre stage de fin d'étude au laboratoire d'hémobiologie de l'établissement hospitalo-universitaire (EHU) d'Oran était d'approfondir nos connaissances sur hémophilie, et apprendre les techniques de diagnostic utilisées en routine au niveau du service d'hémobiologie.

Le présent mémoire comporte trois parties, dont :

- une étude bibliographique portant sur l'hémophilie, elle comprend : historique, définition, type d'hémophilie, sévérité de la maladie, signes clinique, symptomatologie, diagnostique, transmission héréditaire et traitement de cette maladie.

Introduction

-une partie méthodologie relatant le lieu et la période du stage, le matériel et les méthodes et techniques que nous avons utilisés au laboratoire.

-Une partie comportant les résultats obtenus et leur discussion en comparaison avec la littérature.

-Et enfin une dernière partie ; la conclusion.

-Les références bibliographiques consultées sont citées à la fin du manuscrit.

Partie01 : Etude bibliographique

I. Historique

La découverte de l'hémophilie, qui n'avait pas encore de nom à l'époque, remonte à l'Antiquité : le Talmud de Babylone, recueil d'écrits hébraïques du II^{ème} siècle avant Jésus Christ, faisait état d'interdiction de circoncision chez les bébés mâles ayant eu deux de leurs frères morts d'hémorragie après circoncision.[1].

Un médecin arabe du XII^{ème} siècle, Albucasis, a quant à lui décrit une famille dont les sujets mâles étaient décédés des suites d'hémorragie consécutives à des blessures mineures.[2].

La transmission génétique de l'hémophilie, avancée en 1803 par le Docteur John Conrad Otto comme une « certaine disposition hémorragique familiale » affectant les sujets mâles, a trouvé le cas historique le plus célèbre chez la Reine Victoria du Royaume Uni (1819-1901) et sa descendance .

Jusqu'au début du XX^e siècle, la cause de l'hémophilie n'était pas encore connue, et les médecins croyaient que les vaisseaux sanguins des hémophiles étaient simplement trop fragiles. Ce n'est qu'au cours des années 1930, qu'ils ont plutôt fait porter leurs recherches du côté d'anomalies plaquettaires comme cause étiologique.

Ainsi, en 1937, Patek et Taylor, (deux médecins de Harvard) ont découvert une substance dérivée du plasma sanguin, en la nommant « globuline anti hémophilique » [2].

En 1960, on a pu identifier et nommer les facteurs de la coagulation, et dans un article publié en 1964 dans la revue Nature, on décrivait en détails le processus de la coagulation. Jusqu'à lors, la plupart des hémophiles gravement atteints et certaines personnes souffrant d'une atteinte légère ou modérée décédaient durant l'enfance ou au début de l'âge adulte [1].

Au début des années 1970, les concentrés de facteur VIII et de facteur IX ont fait leur apparition, et peuvent être désormais utilisés au besoin, comme traitement de l'hémophilie [2].

En 1990, grâce aux procédés modernes, le recours au concentré de facteurs recombinants, a permis aux enfants nés hémophiles d'espérer vivre longtemps, être en bonne santé et mener une vie normale [1].

II. Définition

L'hémophilie est une maladie constitutionnelle rare de la coagulation liée à un déficit en facteur VIII ou facteur IX, responsable d'un déficit du complexe tenace intrinsèque, indispensable à l'amplification de la coagulation plasmatique.

L'hémophilie A, caractérisée par un déficit en facteur VIII, représente les trois quarts des formes, et **l'hémophilie B**, caractérisée par un déficit en facteur IX représente le quart restant.[3].

Le mot hémophilie vient de deux mots grecs : "Haima" qui signifie le sang et "Phelia" qui signifie l'affection.

En 2010, on recensait 5300 hémophiles en France, et on estime qu'un nouveau-né masculin sur 10.000 est atteint d'**hémophilie A** et 1/30.000 d'**hémophilie B**.

III. Génétique

L'hémophilie est une maladie héréditaire liée à l'X, consécutive à une mutation sur le gène du facteur VIII (ou du facteur IX) porté par le bras long du chromosome X.

C'est la raison pour laquelle cette maladie touche quasi exclusivement les hommes. Les femmes dites conductrices portent un gène défectueux sur l'un de leurs deux chromosomes X qu'elles peuvent transmettre à leurs fils. Deux tiers des hémophilies sont transmises de façon héréditaire dans la descendance masculine par leur mère. Un tiers des formes sont des cas sporadiques dus à des mutations de novo où la mutation survient alors qu'aucun des parents ne la possède dans son patrimoine génétique : ces mutations surviennent habituellement dans un gamète d'un des deux parents, et plus rarement au niveau de l'œuf fécondé (mutation post-zygotique) [4].

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

De ce fait, les conductrices ont en moyenne des taux de facteur VIII ou facteur IX aux alentours de 50%.

Partie01 : Etude bibliographique

Toutefois, ce phénomène de Lyonisation peut être défavorable et conduire à l'inactivation du chromosome X normal dans la majorité des cellules, ce qui induit un défaut de synthèse du facteur VIII ou du facteur IX. Le phénomène de Lyonisation défavorable explique que certaines conductrices d'hémophilie aient des taux abaissés de facteur VIII ou de facteur IX.[5]

Plusieurs types d'anomalies génétiques du facteur VIII sont impliqués dans l'hémophilie A sévères : 50% d'entre elles sont dues à l'inversion de l'intron 22 ; les autres anomalies sont des mutations non sens, faux sens, des petites ou des larges délétions ou l'inversion de l'intron 1.

Pour l'hémophilie B, les anomalies impliquées dans l'hémophilie sévère sont les mutations faux sens au niveau d'un acide aminé stratégique, les insertions ou délétions avec décalage du cadre de lecture, les mutations du promoteur du gène du facteur IX et les larges délétions du gène [6].

IV. Types d'hémophilie

Hémophilie A : Le gène codant le facteur VIII est un gène de 186 kb situé sur le bras long du chromosome X. Il est constitué de 26 exons. La transcription donne un ARNm de 9kb qui code une protéine de 2 351 aa. La sécrétion se fait sous une forme inactive qui ne deviendra active qu'après action de la thrombine dans le plasma sanguin.

Cette activation résulte d'un clivage. Le Facteur VIII est essentiellement produit par les hépatocyte mais les reins, la rate, le placenta et les ganglions lymphatiques peuvent également constituer des lieux de sécrétion[7].

-Hémophilie A : Elle représente 80% des cas d'hémophilie, on distingue deux variétés : Hémophilie (A+) et Hémophilie (A-). [7]

Hémophilie B: Le gène codant le facteur IX de la coagulation est un gène de 33 kb situé sur le bras long du chromosome X. Il est constitué de 8 exons à l'origine d'un ARNm de 2.8 kb et d'une protéine de 415 aa. [7].

-Hémophilie B : Elle représente 20% des cas d'hémophilie on distingue aussi deux variétés : Hémophilie (B+) et Hémophilie (B -).

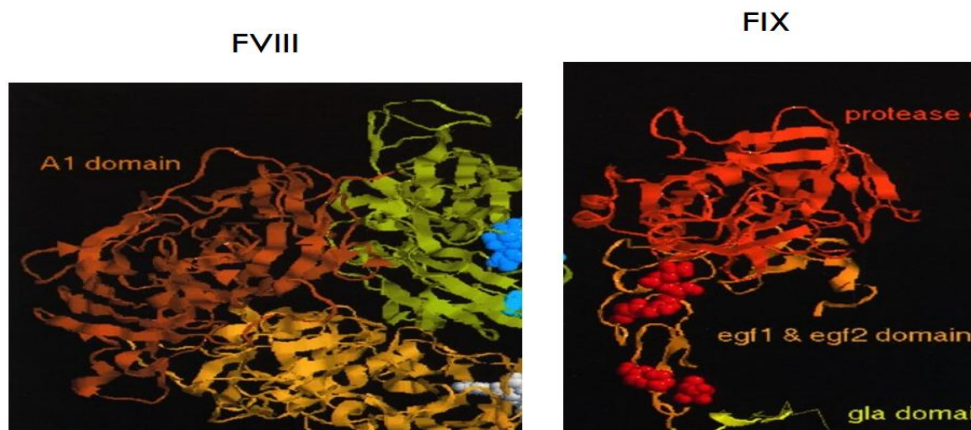


Figure01 : Les types d'hémophilie.

**** Pathologies moléculaires des gènes de l'hémophilie :**

La recherche a beaucoup avancé en matière d'anomalies génétiques responsables de l'hémophilie. Ainsi, ont été décrites comme suit :

Dans l'hémophilie A : Délétions, mutations ponctuelles et inversions :

****Délétion** : Elles sont peu fréquentes et ne représentent que moins de 5% des cas.

On y distingue : plus de 80 grandes délétions (2 à 210 kb), 40 petites délétions (1 à 23 pb) et 10 micro insertions.

****Mutations ponctuelles** : On en connaît actuellement 174 types. Les mutations non sens sont à l'origine de formes sévères de la maladie alors que les mutations faux sens sont responsables de formes plus modérées de la maladie.

****Inversion** : (à l'origine de près de 50 % des cas d'hémophilie A) : L'existence d'une séquence homologue entre l'intron 22 et une région télémétrique favorise un appariement pathologique intra chromosomique au cours de la méiose entre ces zones.

La protéine codée est une protéine tronquée correspondant aux exons 1 à 22. Cette anomalie génétique avec prédilection chez les hémophiles A sévères. Elle est devenue un facteur prédictif d'apparition d'inhibiteurs.[7]

Dans l'hémophilie B : délétions et mutations:

Mutations ponctuelles : Plus de 1000 mutations ponctuelles (substitutions, insertions et délétions) et la mutation du promoteur du gène sont actuellement connues..

Délétions : 50 délétions ont été décrites.

V. Sévérité de la maladie

Il existe une bonne corrélation entre la sévérité de la maladie et le taux de facteur VIII circulant dans le sang du malade mais dans un pourcentage non négligeable de cas, cela diffère d'un point de vue clinique. [8].

En effet, certains hémophiles avec un taux de FVIII bas ne souffrent jamais d'hémorragies graves, tandis que d'autres, dont le déficit peut être considéré comme modéré ont des problèmes fréquents. Ces discordances entre la clinique et la biologie apparaissent surtout quand il s'agit de distinguer les formes sévères des moins graves des formes modérées[9].

Quel que soit le type d'hémophilie concerné, les manifestations sont identiques, et seule leur importance varie en fonction du taux sanguin du facteur de coagulation déficitaire.

Il s'agit toujours d'accidents hémorragiques, on a trois types d'hémophilie :

a) Hémophilie sévère

Elle représente 50 % des cas. Le taux plasmatique VIII est inférieur à 1 U/dl. Les patients vont présenter des hémorragies très tôt : vers 6-8 mois, quand l'enfant devient plus actif.

L'hémophilie sévère est caractérisée par des saignements spontanés des articulations et parfois même des tissus mous : un traumatisme léger peut entraîner une hémorragie mettant en péril la vie du patient.

b) Hémophilie modérée

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

c) Hémophilie mineure

Elle représente 30 à 40 % des hémophiles. Le taux de facteurs est compris entre 5 et 30 U/dl. Plus le taux est élevé, plus la symptomatologie est frustrée. Les accidents sont beaucoup plus rares, voire inexistantes et la découverte peut être tardive. En effet, la symptomatologie peut rester latente jusqu'à ce que le patient subisse une intervention chirurgicale ou une avulsion dentaire. Souvent, l'intervention se passe sans encombre mais l'hémorragie apparaît plusieurs heures après, infiltrant les tissus avoisinants et pouvant constituer un hématome diffus au pharynx et au rétro-pharynx, constituant une véritable urgence chirurgicale[10]. Tableau 01

Partie01 : Etude bibliographique

Tableau 01 : Classification des différentes formes d'hémophilie (Borel-DerlonA., 2002.[11])

Taux de F VIII ou F IX	Allongement du TCA	Type d'hémophilie	Syndrome hémorragique
>2%	X3 ou plus	Sévère	Accidents hémorragiques « spontanés) dès la petite enfance Hémarthroses- hématomes musculaire.
$\geq 2\%$ $\leq 5\%$	X1, 5-2	Modérée	Accidents hémorragiques spontanés rares Accidents hémorragiques post-traumatique et post-chirurgicaux aussi grave que pour l'hémophilie sévère.
>5% <40%	X1, 2-1, 5	Mineure	Absence d'hémorragies spontanées, risque hémorragique post- traumatique et post-chirurgical si le diagnostic est méconnu.

VI. Singes cliniques

Le tableau clinique est identique dans les deux types d'Hémophilie A ou B.

La fréquence des manifestations hémorragiques et leur intensité dépendent de la Sévérité du déficit biologique [12].

Les hémorragies sont habituellement provoquées et surviennent par poussées avec des périodes d'accalmie.

VI.1. La forme majeure

Les premières manifestations hémorragiques apparaissent le plus souvent à la suite de traumatismes minimes, dans la première année de vie, le nouveau-né ne saignant habituellement pas.

VI.1.1. Hémorragies caractéristiques

- Les hémarthroses atteignent les articulations soumises à des pressions importantes (chevilles, genoux, hanches) ou peu protégées (poignets, coudes).

Elles réalisent un tableau d'arthrite aiguë avec articulation chaude, gonflée, douloureuse et impotence fonctionnelle.

- Les hématomes peuvent être superficiels et s'accompagnent d'ecchymoses; ils se résorbent spontanément plus ou moins vite. Plus dangereux sont les hématomes profonds, en particulier :
 - ❖ les hématomes comprimant un tronc nerveux (médiann et cubital à la loge antérieure de l'avant-bras, sciatique à la fesse ou au creux poplité).
 - ❖ les hématomes entraînant une réaction tendineuse, syndrome de VOLKMANN (consécutif à un hématome de la loge de l'avant-bras) ou équin (après un hématome du mollet).
 - ❖ les hématomes du plancher de la bouche (risque d'asphyxie).
 - ❖ les hématomes rétro-orbitaires (risque de cécité)
 - ❖ les hématomes difficiles à diagnostiquer du fait de leur topographie (psoas, espace rétro-péritonéal).

Partie01 : Etude bibliographique

- Les hématuries, spontanées et récidivantes sont moins fréquentes mais peuvent poser des problèmes de traitement et se compliquer de coliques néphrétiques.

VI.1.2. Hémorragies moins spécifiques

- Les hémorragies provoquées, cutanées par coupure, buccales par morsure de langue, postopératoires même pour des gestes minimes (avulsion dentaire).
 - Les hémorragies viscérales sont moins fréquentes.
- ❖ les formes digestives doivent faire rechercher une lésion préexistante.
- ❖ les localisations intracrâniennes post-traumatiques doivent être diagnostiquées et traitées en urgence, une de leurs complications est la survenue d'une épilepsie.

VI.2. Les formes modérées ou mineures

Le tableau clinique peut se résumer aux hémorragies postopératoires ou suivant un traumatisme important.

Le diagnostic de la maladie peut donc être fait à l'âge adulte, voire dans le cadre d'un bilan systématique préopératoire [13].

VII. Symptomatologie

Les patients hémophiles saignent dans leurs tissus (p. ex., hémarthroses, hématomes musculaires, hémorragies rétro péritonéales). Les saignements peuvent être immédiats ou se produire lentement, suivant l'ampleur du traumatisme et la concentration plasmatique en facteur VIII ou IX. La douleur apparaît souvent au début du saignement, parfois même avant que tout symptôme hémorragique ne soit objectivable. Les hémarthroses chroniques ou récidivantes peuvent conduire à l'apparition d'une inflammation de la synoviale et d'une arthropathie. Tout traumatisme au niveau de la tête, même banal, peut déclencher une hémorragie intracrânienne. Les hémorragies de la base de la langue peuvent entraîner une obstruction des voies respiratoires engageant le pronostic vital.

Dans l'hémophilie modérée (taux de facteur de 5 à 25% de la normale), on peut observer un saignement excessif après une chirurgie ou une extraction dentaire.

Partie01 : Etude bibliographique

L'hémophilie modérée (taux de facteur de 1 à 5% de la normale) se traduit habituellement par l'apparition de manifestations hémorragiques après des traumatismes minimes.

L'hémophilie sévère (taux de facteur VIII ou IX < 1% de la normale) se manifeste par des hémorragies graves tout au long de la vie. Elles débutent habituellement peu après la naissance (p. ex., hématome du cuir chevelu après accouchement ou hémorragies post-circoncision).



Figure 02 : Les patients hémophiles saignent dans leurs tissus.

VIII. Diagnostic biologique

VIII.1. Diagnostic moléculaire et génétique

Suite au diagnostic d'hémophilie, il convient de :

- Dresser l'arbre généalogique.
- Réaliser l'enquête familiale (interrogatoire ; bilan d'hémostase avec dosage du F VIII et F IX).
- Faire le diagnostic des conductrices et le diagnostic anténatal pour la descendance des conductrices.

Détection des hétérozygotes :

- Il s'agit de repérer les femmes conductrices du gène pathogène dans les familles atteintes ou bien dans le cas contraire de confirmer le caractère sporadique et donc la néo mutation dans les hémophilies isolées.
- Le corollaire étant de montrer que certaines femmes sont non conductrices et donc de pouvoir indiquer qu'elles n'ont pas de risque et ne doivent pas entreprendre de diagnostic anténatal.

Formes familiales

Dans l'hémophilie A :

L'analyse phénotypique (dosage de F VIIIc coagulant, dosage de facteur

von Villebrandt, étude du rapport F VIII c / vW Ag) permet la détection de 75% des conductrices

-Si le rapport est inférieur à 0,8 – 0,9 la femme est conductrice.

Dans 15% des cas, les dosages normaux ne permettant pas d'exclure le statut de conductrice.[14]

-L'analyse génotypique doit être effectuée à partir de prélèvements de sang de toute la famille dont les sujets atteints, les femmes à tester conductrices potentielles.

Partie01 : Etude bibliographique

Elle comprend :

- la recherche de l'inversion par acentrique
- l'étude directe de la mutation exceptionnelle.

Dans l'hémophilie B:

L'analyse phénotypique (dosage du facteur IXc et du facteur IXag et étude du rapport FIXc/FIX ag.) indique une conductrice si le rapport est inférieur à 0,7.

Soixante pour cent des conductrices peuvent être diagnostiquées par ce test.

L'analyse génotypique fait appel à des techniques de biologie moléculaire.

Les cas sporadiques.

Lorsqu'il n'existe aucune atteinte familiale et qu'un seul sujet masculin est atteint on peut envisager l'existence d'une néo mutation survenue dans la gamétogenèse de la mère .[13]

Il convient alors de pouvoir étudier la mutation chez le proposant et de définir la lésion génétique en cause. L'utilisation de polymérase chaine réaction (PCR) dans les zones fonctionnellement importantes du gène, associée à un séquençage des produits d'amplification peuvent parfois permettre de définir la mutation en cause.

Celle-ci peut ensuite être recherchée chez la mère du sujet. Si elle est retrouvée, la mère est en fait conductrice, la mutation s'est produite lors de la gamétogenèse de l'un des parents.

VIII.2. Le diagnostic anténatal

L'hémophilie sévère (F VIII ou F IX < 1%) est souvent invalidante, ceci amène les couples à demander un diagnostic anténatal.

--Ce diagnostic n'est envisagé qu'en cas de forme sévère et après confirmation du statut de conductrice.

Il comportera deux temps : un diagnostic de sexe puis un diagnostic d'atteinte d'un

Partie01 : Etude bibliographique

éventuel fœtus masculin.

On peut y proposer :

- Biopsie de trophoblaste à 11 SA
- Diagnostic de sexe par caryotype fœtal sur le trophoblaste ou (si consultation tardive) par échographie à 17 SA
- Diagnostic d'atteinte si embryon masculin par étude de l'Adénosine

Désoxyribonucléique (ADN) recherche de la mutation sur trophoblaste,

- Contrôle sur sang fœtal à 18-20 SA (caryotype masculin et dosage des facteurs

FVIII ou IX) prélevé du cordon sous échographie dès la 22^{ème} semaine.

VIII.3. Diagnostic positif :

Le bilan de coagulation standard est caractérisé par un allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA ou TCK), sans allongement du temps de Quick, du temps de thrombine, du temps de saignement (TS). Le diagnostic de l'hémophilie A et du degré de sévérité ne peut être apporté que par le dosage spécifique du FVIII.

Dosage de l'activité coagulante du FVIII : Deux techniques sont employées pour déterminer la concentration plasmatique en FVIII. Ce sont des techniques basées sur la mesure de l'activité pro-coagulante du FVIII (FVIII:C) c'est-à-dire sa fonctionnalité.

Ces deux techniques sont :

-Une méthode coagulométrique (la plus utilisée) Le FVIII coagulant (FVIII : C) est dosé habituellement en un temps, sur le principe de la correction du temps de coagulation d'un plasma dépourvu de FVIII sous l'effet de l'apport de FVIII par le plasma du patient.[14]

-méthode chromo génique : peut également être utilisée.

Enfin l'antigène FVIII (FVIII : Ag) peut être dosé en radio-immunologie ou en Elisa avec des taux habituellement proches des taux de FVIII c : Les patients chez

Partie01 : Etude bibliographique

lesquels le dosage antigénique retrouve, même à l'état de traces, la présence du facteur anti hémophiliques sont dits aussi « CRM+ ».

Le risque de développer un inhibiteur est probablement plus faible chez ces patients que chez les sujets CRM-.

VIII.4. Diagnostic phénotypique

Le taux de FVIII, qui varie chez les sujets normaux de 50 à 200 %, est en théorie, de 50 % chez les conductrices d'hémophilie A. En réalité de grandes variations sont observées selon le degré de lyonisation c'est-à-dire d'inactivation au hasard de l'un des deux chromosomes X dans les cellules somatiques synthétisant le FVIIIc.

La synthèse du vWF étant normale chez l'hémophile, c'est en fait le rapport FVIII/vWF qui est pris en compte.

*** Le dosage du FVIII :**

Ag apparaît même plus discriminant que celui du FVIII : C. L'interprétation de ce rapport doit tenir compte de l'âge (le FVIII et le vWF sont plus élevés aux âges extrêmes de la vie), du groupe sanguin ABO (les sujets O ont des taux de FVIII et de vWF plus faibles que les sujets des autres groupes) et de la reproductibilité de la méthode.[14]

Chaque laboratoire doit ainsi établir ses propres normes. Un rapport FVIII : C/vWF : Ag inférieur à 0,7 retrouvé à plusieurs reprises, en dehors de toute grossesse, est cependant assez évocateur du statut de conductrice. Néanmoins une petite proportion de conductrices (15 à 20 %) reste dans les strictes limites de la normale.

Il est donc impossible d'éliminer le statut de conductrice au vu de l'analyse phénotypique.

VIII.5. Diagnostic génotypique

Le diagnostic génotypique utilise deux approches :

- une approche directe, par mise en évidence directe du défaut génétique responsable de l'anomalie.

Partie01 : Etude bibliographique

- une approche indirecte par étude de l'association entre le défaut causal et des marqueurs polymorphes situés à proximité ou au sein du gène ; cette approche est plus lourde car elle impose l'étude de plusieurs membres de la famille.

**Cependant, un variant de maladie de Willebrand (variant « Normandie », ou II-N) peut prêter à confusion avec une hémophilie A modérée ou mineure. Il s'agit d'une anomalie moléculaire du facteur Willebrand, dont l'affinité pour le facteur VIII est très diminuée. Dans ces conditions, le facteur VIII n'est pas transporté par le facteur von Willebrand dans le sang et sa demi-vie plasmatique est raccourcie. Son taux s'abaisse. Le diagnostic différentiel est établi en laboratoire spécialisé par l'étude de la liaison du facteur Willebrand du patient et du facteur VIII normal.

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

IX. . Les aspects génétiques

1. Quels sont les risques de transmission aux enfants?

L'hémophilie se transmet selon un mode d'hérédité appelée « liée à l'X » (Figure 3). Un homme hémophile ne peut pas transmettre la maladie à un garçon, mais il va transmettre le gène altéré à toutes ses filles qui pourront le transmettre à leur tour. Une femme porteuse du gène altéré – appelée « conductrice » - pourra le transmettre, avec un risque de 50%, aussi bien à ses garçons, qui seront atteints, et à ses filles, qui seront conductrices. Dans de très rares cas, le gène altéré de la mère conductrice s'exprime (prend le pas sur le chromosome du père) s'il se produit ce qu'on appelle un défaut d'«inactivation du chromosome X». Dans ces cas, la fille sera hémophile [15].

Partie01 : Etude bibliographique

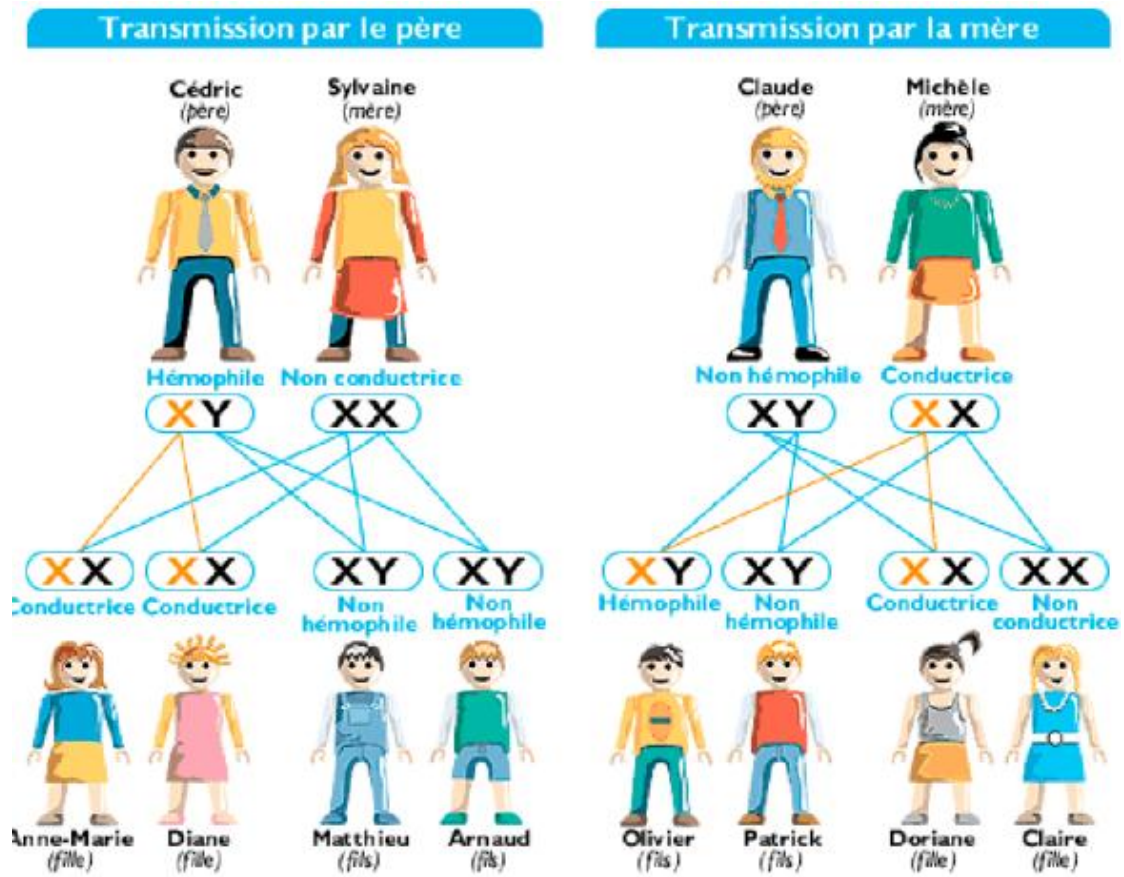


Figure 03 : Transmission de l'hémophilie selon le mode lié à l'X.

X. Prévention

Les membres de la famille porteurs doivent être identifiés de manière à pouvoir bénéficier d'un conseil génétique.

Pour prévenir les saignements, le patient hémophile doit éviter l'aspirine et les AINS qui altèrent tous deux les fonctions plaquettaires. Un suivi régulier de l'état dentaire est nécessaire afin d'éviter les extractions ou autres interventions invasives. Les médicaments doivent être administrés po ou IV; les injections IM sont contre-indiquées car génératrices d'hématomes [15]. Le patient hémophile doit être vacciné contre l'hépatite B.

XI. Traitement

Le traitement de l'hémophilie est une prise en charge globale du patient et de sa famille dès le plus jeune âge dans un centre de référence spécialisé (Centres régionaux de l'Hémophilie). Le traitement à domicile et, dès qu'il est possible, l'auto traitement sont les meilleures options.

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

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

Une information complète sur les caractères de la maladie, les soins à prodiguer lors de blessures ou de traumatismes légers, est régulièrement enseignée ; de même que les activités à éviter ou à développer.

Tous les épisodes de la vie courante doivent être accompagnés par le centre :

Avulsions dentaires, amygdalectomies, vaccinations.

XI.1. Thérapie de remplacement

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

Ces concentrés proviennent de deux sources :

* Du plasma humain,

*D'une lignée cellulaire obtenue par génie génétique par le biais de la technologie de recombinaison de l'ADN.

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

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

Malheureusement, les facteurs de coagulation remplacés ne persistent pas dans la circulation sanguine des hémophiles. En effet, la moitié de l'activité du facteur de coagulation qui a été perfusé est éliminé par l'organisme dans les 24 heures. Le sang de l'hémophile redevient incapable de coaguler normalement.

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

a) Facteur VIII obtenu par génie génétique (artificiel)

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

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

Partie01 : Etude bibliographique

facteur VIII final, le facteur de la coagulation est transformé en poudre lyophilisée et placé dans des flacons.

Nous avons des recombinants sans albumine depuis plusieurs années et la recherche aujourd'hui est axée sur les médicaments à $\frac{1}{2}$ vie prolongée.

Exemples de concentrés de facteurs VIII obtenus par génie génétique :

* Kogenate Bayer ®: Octocog alpha (Bayer)

* Refacto ®: Moroctocog alpha (Wyeth)

* Advate ®: Moroctocog alpha (Baxter)

b) Facteur VIII dérivé du plasma

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

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

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

Sélection des donneurs: si la personne présente un facteur de risque, on ne l'autorise pas à donner son sang.

Chaque don de sang est soumis à des tests pour y déceler la présence d'anticorps dirigés contre les virus connus VIH, hépatite B (VHB), hépatite C (VHC)

(Test Elisa au centre de transfusion puis de nouveau au Laboratoire Français de fractionnement et de biotechnologie).

Si les résultats des tests effectués sur un don de sang sont positifs, le sang n'est pas utilisé et le donneur ne peut plus donner son sang.

Partie01 : Etude bibliographique

Après sa fabrication, le produit final subit un procédé d'inactivation virale afin de détruire les virus qui pourraient se trouver encore dans le produit sanguin.

Les méthodes d'inactivation virale sont les suivantes :

* Chauffage du concentré de facteur (par une chaleur sèche ou humide) qui est destiné aux virus thermosensibles (exemple : VIH, VHB)

* Traitement du concentré de facteur au moyen de solvants-détergents, destiné aux virus à enveloppe lipidique (exemple : VIH, VHB, VHC).

* Filtration sur des filtres de très fin calibre (15 nm) qui retiennent les particules virales en fonction de leur taille.

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

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

Exemples de facteurs VIII de la coagulation dérivés du plasma :

Factane® (LFB)

Octanate® (Octapharma)

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

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

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

Certains de ces inhibiteurs sont transitoires et disparaissent lorsque le traitement est poursuivi. Ils correspondent à l'apparition d'une tolérance immune spontanée. D'autres persistent et une tentative de mise en tolérance immune thérapeutique est nécessaire, en

Partie01 : Etude bibliographique

administrant de fortes doses du facteur très régulièrement pendant une période de plusieurs mois ou années.[16]. Lorsque l'inhibiteur est à faible concentration, il peut être saturé en augmentant la dose de FVIII. Au-delà d'un certain seuil, l'inhibiteur devient non saturable car les quantités de FVIII à injecter seraient trop importante. Le patient sera alors traité par des concentrés dits « activés », car ils contiennent des formes activées des facteurs de coagulation (complexe prothrombiniques activés FEIBA®, Baxter) ou FVII activé recombinant (NovoSeven®, NovoNordisk)) capables de « court circuiter » le rôle des FVIII dans l'activation de la coagulation.

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



Figure04: Concentré de facteurs VIII obtenus par génie génétique.

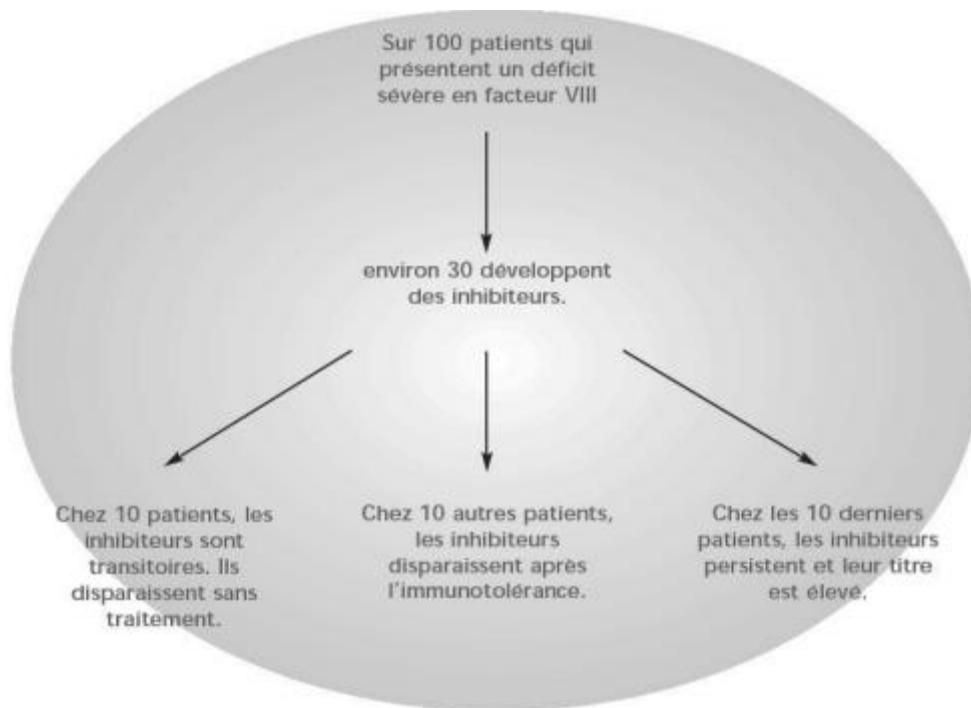


Figure 05 : Les inhibiteurs

Partie01 : Etude bibliographique

Agents anti-fibrinolytiques

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

L'administration peut se faire par voies orale, intraveineuse ou topique.

Ils sont très utiles pour contrôler les saignements peu importants, en particulier après une avulsion dentaire.

XI.2. Thérapie génique

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

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

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

*Les modalités thérapeutiques

*Traitement à la demande :

Consiste à injecter le FAH dès la survenue d'un accident hémorragique, doit se faire au plus tôt possible, au premier gène, douleur ou picotement.

Ce traitement ne prévient pas l'arthropathie hémophilique.

Partie01 : Etude bibliographique

***Traitement prophylactique**

La prophylaxie est largement utilisée depuis plus de trente ans, elle a pour but de maintenir constant dans l'organisme un taux minimale du FVIII déficient afin d'éviter l'arthropathie hémophilique, source d'handicap majeur, elle est classée en deux types principaux :

A- la prophylaxie primaire : est instaurée dès le plus jeune âge à la suite de la première hémarthrose, de préférence avant l'âge de deux ans et avant le deuxième épisode de saignement, plus la mise en place du traitement prophylactique est retardée après le premier épisode de saignement et plus grand est le risque de développer une arthropathie.

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

La prophylaxie (Iaire ou IIaire) est conduite selon le même schéma.

Thérapeutique :

Schéma suédois : la prophylaxie est initiée à la dose de 25 à 40 UI/Kg trois fois par semaine pour le FVIII et deux fois par semaine pour le FIX, ce protocole qui est le gold standard est très onéreux [11]

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

I. Objectifs

Le but de notre travail est d'acquérir des connaissances concernant le protocole d'un examen hémobiochimie dans un laboratoire d'analyses médicales, et ceci depuis le prélèvement sanguin jusqu'aux résultats définitifs ayant pour but de diagnostiquer la maladie de l'hémophilie.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de 24 patients hémophiles, dont l'âge varie de 1an à 43 ans.

II. Structure d'accueil

Notre stage s'est déroulé au niveau du service d'hémochimie de l'établissement hospitalo-universitaire (EHU) 1er Novembre 1954 d'ORAN, pendant la période allant du 16 février au 16 mars 2020.

Le laboratoire est constitué de deux services :

- ❖ Service d'hémostase
- ❖ Service d'hématologie

III. Recueil des données

La collecte des données s'est faite d'une manière passive à partir des dossiers des malades et d'une manière active avec les malades eux même ou leurs médecins.

Pour cela, un questionnaire a été établi pour chaque patient, il contient :

- Nom et prénom,
- Age,
- Type d'hémophilie,
- Sévérité de la maladie,
- Enquête familiale, permettant de savoir s'il existe des antécédents familiaux d'hémophilie (frères, oncles, cousins maternel et nom de la maman),
- Type de traitement reçu éventuellement,

- Prophylaxie poursuivie,
- Type de prophylaxie (primaire ou secondaire),
- Date des derniers Acc (positif ou négatif),
- Titre des Acc,
- Transfusé ou jamais
- Type de PSL reçu.

IV. Matériel

La recherche et le titrage des anticoagulants circulants anti-facteurs VIII ont été effectués au niveau de l'unité d'hémostase du service d'Hémobiochimie de l'EHU d'ORAN.

Le matériel utilisé (commun pour les autres tests d'hémostase) est le suivant :

- * Une centrifugeuse ;
- * Des tubes à hémolyse ; tube citrate ;
- * Des portoirs ;
- * Un bain marie (37°,56°) ;
- * Des pipettes de 50 µL, 100µL, 200µL, 1000 µL ;
- * Barrettes ;
- * Micropipette ;
- * Coagulomètre semi automatique (type Start) ;
- * Coagulomètre automatique (type STA Compact) ;
- * Embouts (fig.06 et 07) .

Partie 02 : Méthodologie



1/ Centrifugeuse.



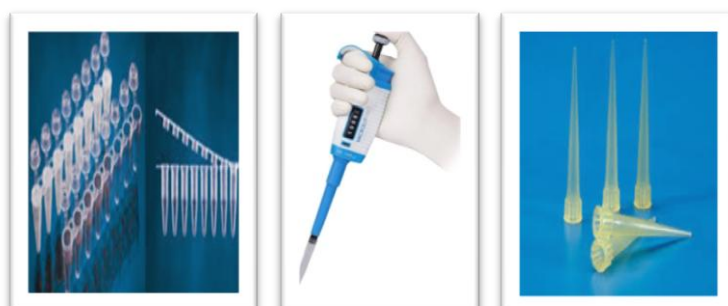
2/ Tube citrate ; Tubes à hémolyse

3/ Portoirs



4/Un bain marie (37°,56°)

5/ Pipettes de 50 μ L, 100 μ L, 200 μ L, 1000 μ L

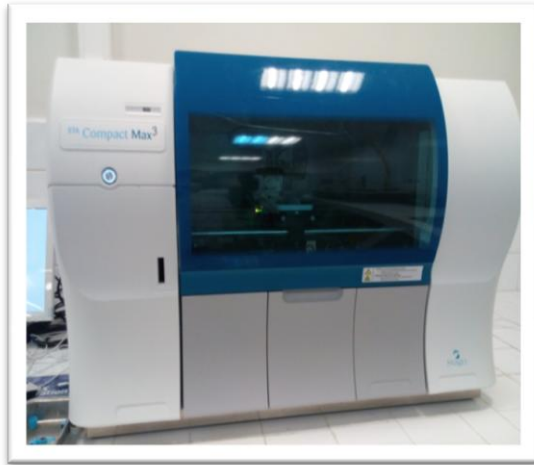


6/Barrettes

7/ Micropipette

8/ Embouts

Figure 06:Matériel utilisé en analyse hémostase



9/ Coagulomètre automatique (type STA Compact)



10/ Coagulomètre semi automatique (type Start)

Figure 07 : Appareils de laboratoire utilisés

V. Réactifs

Les réactifs que nous avons utilisés lors des différentes analyses sont les suivants :

- Thromboplastine calcique (réactif déclenchant)
- CK Prest Céphaline+ Kaolin,
- CaCl₂ 0,025M,
- Réactif substrat déficient en facteur VIII,
- Unical,
- Tampon Owren Koller.

Remarque : L'eau distillée a été utilisée pour la reconstitution des réactifs.

VI. Méthodes

VI.1. Recueil et traitement des échantillons

****Le prélèvement**

- Le prélèvement est effectué par ponction veineuse franche, garrot peu serré, il est préférable d'être à jeun lors du prélèvement.
- Le tube doit être rempli correctement, il faut respecter le rapport anti-coagulant/sang qui est de 1/9 ; l'anti-coagulant utilisé est le citrate trisodique 0,109M.
- Le tube doit être agité par retournement immédiat pour éviter la formation de microcaillots.
- Le délai entre le prélèvement et le traitement des échantillons au laboratoire doit être le plus court possible de 2 à 3 heures maximum.
- La recherche des ACC anti-facteurs VIII peut se faire sur du sang frais ou après décongélation d'un plasma pauvre en plaquettes conservé à -80°C.

Partie 02 : Méthodologie

****Centrifugation :**

- Cette étape est cruciale ; plus le plasma sera pauvre en plaquette meilleure sera la sensibilité des tests de dépistage des ACC.

- Pour préparer un plasma pauvre en plaquettes on soumet les échantillons à une double centrifugation, la première de 10 mn à 3000g suivie d'une deuxième de 10 mn à 3000g également.

****Conservation des échantillons :**

- La conservation des échantillons repose sur la congélation de leur plasma pauvre en plaquettes.

- Les échantillons sont conservés dans des tubes secs étiquetés à -80°C.

- L'échantillon doit être maintenu congelé jusqu'au moment de l'essai puis rapidement décongeler et utilisé pour les tests de coagulation.

- Décongélation rapide au bain-marie à 37°C, puis homogénéisation et test immédiat. Si tests différés : conservation à + 4°C < 2 heures.

****Décongélation:**

La décongélation est à proscrire pour tous les tests fonctionnels.

- Pour l'étude génétique, 5 ml de sang périphérique sont récoltés dans des tubes avec

EDTA (Ethylène Diamine Tetracétique Acide) comme anticoagulant.

- Les prélèvements sont par la suite congelés à -20°C, pour une extraction ultérieure de l'ADN.

VI.2. Les tests d'hémostase

VI.2.1. Détermination du temps de Quick (TQ)

a) Principe du test :

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citrate pauvre en plaquettes, recalcifié en présence d'un excès de facteur tissulaire et de phospholipides.

Le temps de Quick consiste à comparer en présence de thromboplastine calcique, les temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes par rapport à un plasma témoin normal traité dans les mêmes conditions.

b) Mode opératoire :

- Déposer les barrettes dans la zone d'incubation;
- Distribuer une bille dans chaque cupule;
- Mettre 50µL de plasma citraté dans chaque cupule;
- Incuber pendant 1mn;
- Transférer dans la zone de lecture;
- Déclencher la coagulation en distribuant 100µL de thromboplastine calcique (préincubée à 37°C) dans chaque cupule;

Le temps de coagulation se mesure par l'arrêt du mouvement de billes.

c) Résultats :

Les résultats sont exprimés en seconde. Le TQ est voisin de 12 sec, il est allongé s'il dépasse le témoin de 2 sec.

En pratique courante, le temps de Quick (TQ) est converti en taux de prothrombine (TP) exprimé en pourcentage. La conversion du TQ en TP se fait à l'aide d'une droite d'étalonnage ou droite de «Thivolle », établie à partir de plasma témoin pur et dilué au 1/2, 1/3 ; 1/4 en tampon Owren Koller.

Les valeurs moyennes normales sont comprises entre 70 et 100%.

VI.2.2. Détermination du temps de Céphaline Kaolin (TCK) ou temps de Activée (TCA)

a) Principe du test :

C'est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citrate pauvre en plaquettes en présence de céphaline et d'un activateur de la phase contact (Kaolin et de calcium).

b) Mode opératoire :

- Placer les barrettes dans la zone d'incubation;
- Mettre une bille dans chaque cupule;
- Ajouter 50µL de plasma citraté et 50µL de céphaline activateur ;
- Incuber pendant 3mn;
- Transférer la barrette en zone de lecture;
- Déclencher la coagulation en ajoutant 50µL de solution de CaCl₂;

Le temps de coagulation se mesure par l'arrêt du mouvement de billes.

c) Résultat:

Le temps de coagulation est exprimé par rapport au temps d'un plasma témoin dont la valeur moyenne varie entre 20 et 40 sec.

Le TCA est allongé lorsqu'il dépasse de 10 sec le temps du témoin ou lorsque le rapport tps du malade/tps du témoin est supérieur à 24/35.

VI.2.3. Dosage spécifique du facteur anti-hémophiliques A

a) Principe :

Il consiste à mesurer un temps de céphaline activée sur un mélange du plasma à tester et d'un plasma artificiellement déplété en FVIII, qui apporte l'ensemble des autres facteurs en excès.

Dans ces conditions, le temps de coagulation est directement fonction de l'activité du facteur VIII que l'on veut doser. L'activité est mesurée par comparaison au temps de coagulation d'un plasma commercial de référence dont l'activité est de 100%.

b) Mode opératoire :

- Ecrire le nom du malade sur le tube sec rouge ;
- Ecrire le numéro du malade (1/2;1/5;1/10;1/20;1/80),
- Le plasma témoin dilué par du tampon d'Owren koller au (1/2 ;1/5 ;1/10 ;1/20 ;1/80),
- La dilution 1/10 est considérée arbitrairement comme correspondant à une activité de 100% ;
- Ces dilutions serviront à établir la droite d'étalonnage ;
- Le plasma à tester est dilué au 1/10 ;
- Les réactifs sont placés dans la zone d'incubation à 37°C ;
- Placer les barrettes dans la zone d'incubation ;
- Mettre une bille dans chaque cupule ;
- Ajouter 50µL de plasma dilué, 50µL de déficient en FVIII et 50µL de céphaline-kaolin ;
- Incuber pendant 3mn ;
- Transférer la barrette en zone de lecture ;
- Déclencher la coagulation en ajoutant 50µL de solution de CaCl₂.

Partie 02 : Méthodologie

c) Protocole ACC :

1-Mettre les plasmas à testés à 56°C pendant 60mn à 120mn ;

2- faire les dilutions suivantes :

Plasma M 1/2 \Rightarrow 300 μ l sérum + 300 μ l OWREN

1/5 \Rightarrow 200 μ l sérum + 800 μ l OWREN

$\left\{ \begin{array}{l} 1/10 \Rightarrow 100\mu\text{l sérum} + 900\mu\text{l OWREN} \\ 1/20 \Rightarrow 100\mu\text{l sérum} + 1900\mu\text{l OWREN} \\ 1/40 \Rightarrow 100\mu\text{l sérum} + 3900\mu\text{l OWREN} \\ 1/80 \Rightarrow 100\mu\text{l sérum} + 7900\mu\text{l OWREN} \end{array} \right.$

Réaction 2: mélanger chaque dilution volume à volume avec Témoin

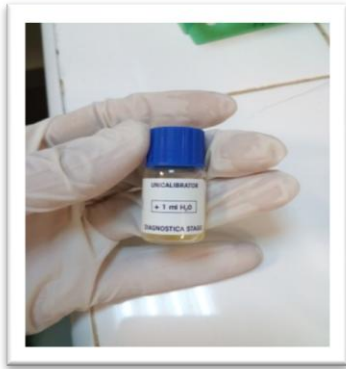
- M + T = sérum malade pure 300 μ l + 300 μ l Témoin
- M1/2 + T = dilution M (1/2) 300 μ l + 300 μ l Témoin
- M1/5 + T = 300(1/5) + 300 μ l Témoin
- M1/10 + T = 300 μ l (1/10) + 300 μ l Témoin
- M1/20 + T = 300 μ l (1/20) + 300 μ l Témoin
- M1/40 + T = 300 μ l (1/40) + 300 μ l Témoin

Réaction 1 + Témoin + OWREN = 300 μ l Témoin + 300 OWREN

Incubation 37° POT 2 Heure. (fig. 08).

- Placer les barrettes dans la zone d'incubation ;
- Mettre une bille dans chaque cupule ;
- Ajouter 50 μ L de plasma dilué, 50 μ L de déficient en FVIII et 50 μ L de céphaline-kaolin ;
- Incuber pendant 3mn ; Transférer la barrette en zone de lecture.

Partie 02 : Méthodologie



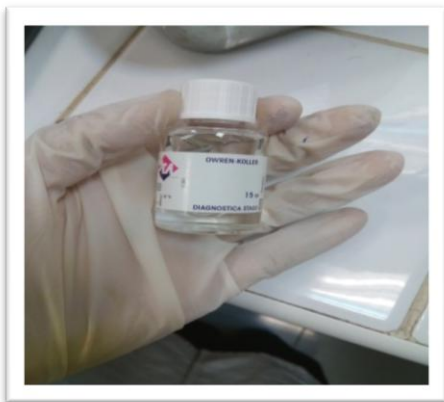
11/Uni-calibrator



12/Calibration plasma (témoin)



13/ Facteur VIII



OWREN KOLLER



Dilutions sérum + OWREN KOLLER

Figure 08 : Tampons utilisés [photo personnel de laboratoire]

Partie 02 : Méthodologie

d) Expression des résultats

On porte les temps en ordonnées d'un papier bi logarithmique et les concentrations ou dilutions du plasma témoin en abscisse. Le taux de facteur VIII du plasma à tester est obtenu par interpolation, après avoir joint tous les points pour obtenir la droite d'étalonnage.

Les valeurs normales : 55-110% d'activité. [18]

Le taux hémostatique est à 4-40%. (fig.09)

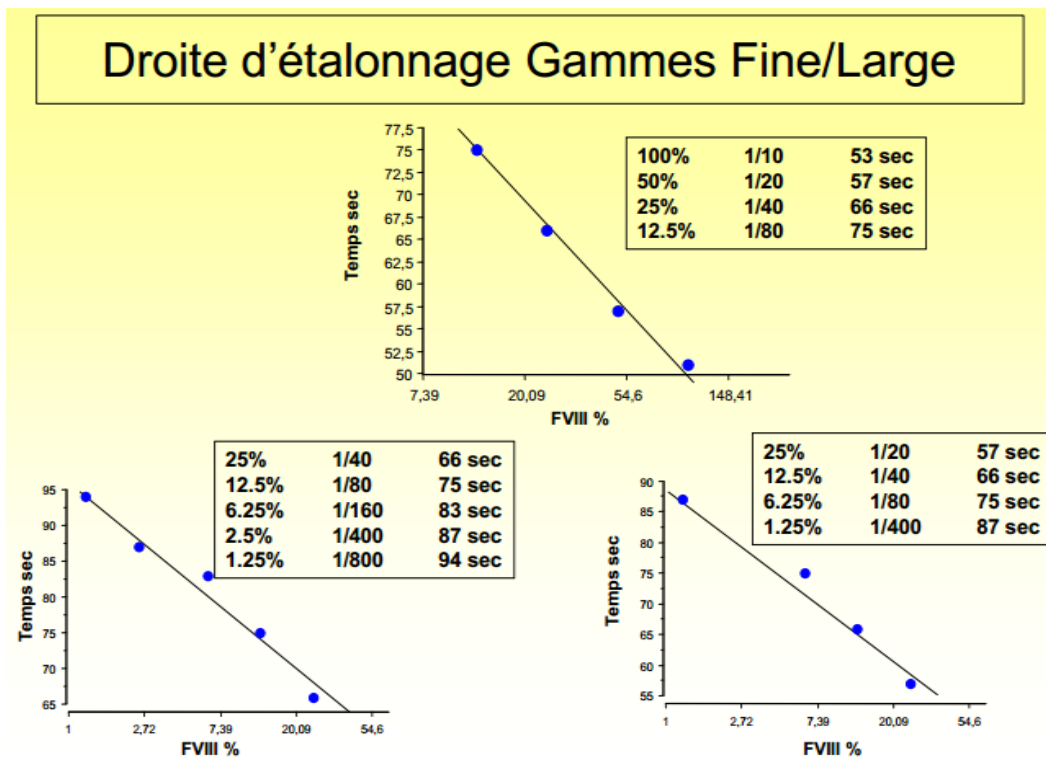


Figure 09 : Droite d'étalonnage gammes FIN/ LARGE [laboratoire].

VI.3. Recherche et titrage d'inhibiteurs anti-facteurs VIIIc chez les hémophiles par la méthode Béthesda

VI.3. 1. Test de dépistage :

a) Principe :

On incube le plasma à tester avec le plasma témoin, puis on dose le facteur anti-hémophilique VIII résiduel dans la mixture.

a) Mode opératoire :

- Préparation des mélanges :

****Mélange 1**

Un volume du plasma référence à 100% de facteur,

Un volume du Tampon Owren Koller,

****Mélange 2**

Un volume du plasma référence à 100% de facteur,

Un volume du plasma du malade,

- Incuber les deux mélanges 2 heures à 37°C.

- Tracer la courbe d'étalonnage à partir du mélange 1 : 1 (PT + Tampon Owren Koller), en faisant des dilutions au 1/10, 1/20, 1/40, 1/80.

- Doser le F VIII dans le mélange 2 dilué au 1/10.

* Si le taux = 50% : Absence d'inhibiteur.

* Si le taux est inférieur à 50% : Titrer l'inhibiteur.

VI.3.2. Titrage de l'inhibiteur anti-facteur VIII : Méthode Béthesda

a) Principe :

Partie 02 : Méthodologie

Mesure du taux résiduel de FVIII après incubation 2 heures à 37°C d'un mélange vol/vol, constitué du plasma malade (ou des dilutions de ce plasma) et d'un plasma témoin titré à 100% de FVIII.

Le titre d'inhibiteur est exprimé en unité Béthesda. [19].

On définit l'unité Béthesda comme étant la quantité d'anticorps qui neutralise 50% d'activité du F VIII.

b) Mode opératoire :

- Préparation des mélanges pour le titrage de l'inhibiteur :

****Mélange 1**

Un volume du plasma référence à 100% de facteur,

Un volume du Tampon Owren Koller,

****Mélanges 2, 3, 4, 5, 6**

Un volume du plasma référence à 100% de facteur,

Un volume de plasma à tester Dilué en tampon Owren Koller,

1/5, 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160....

-Incuber 2heures à 37°C au bain marie en tubes bouchés.

-Dosage du F VIII sur les différents mélanges dilués au 1/10.

c) Mode d'expression des résultats :

L'inverse de la dilution du plasma malade qui donne 50% d'activité de F VIII résiduel représente le titre de l'inhibiteur. (fig.10 et 11).

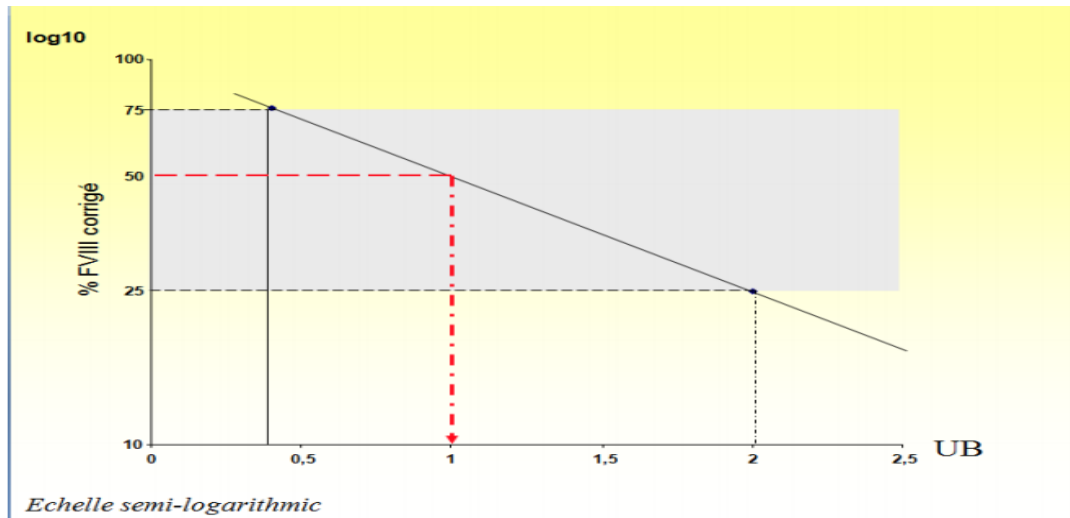


Figure 10 : Courbe semi-logarithmique pour le titrage des inhibiteurs anti FVIIIc

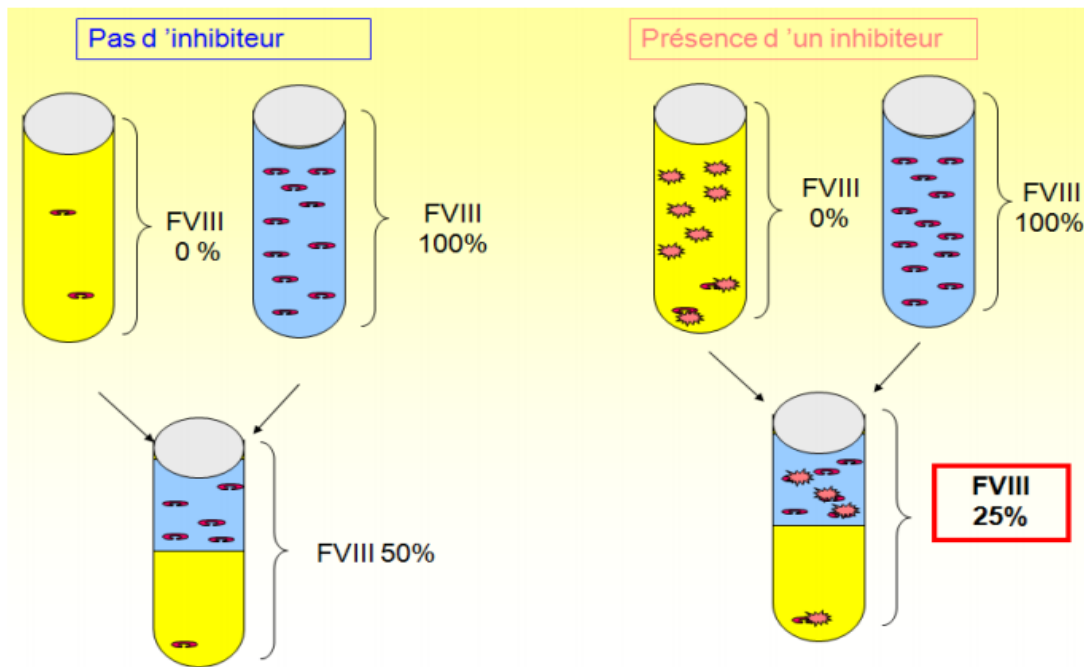


Figure11: Principe de recherche d'un inhibiteur [20].

I. Résultats

Notre étude a été effectuée au niveau de l'EHU 1^{er} Novembre 1954, USTO (ORAN), sur les malades atteints d'hémophilie, sur une période d'un mois.

Nous avons effectué les analyses suivantes :

- Taux de TP;TCK ; INR ; Fibrinogène.
- Dosage des facteurs anti-hémophiliques 8 et 9
- Recherche des anti-circulants coagulants.

I.1.Répartition des patients selon le type d'hémophilie

La figure (12) montre la répartition des patients de notre série selon le type d'hémophilie (A ou B).

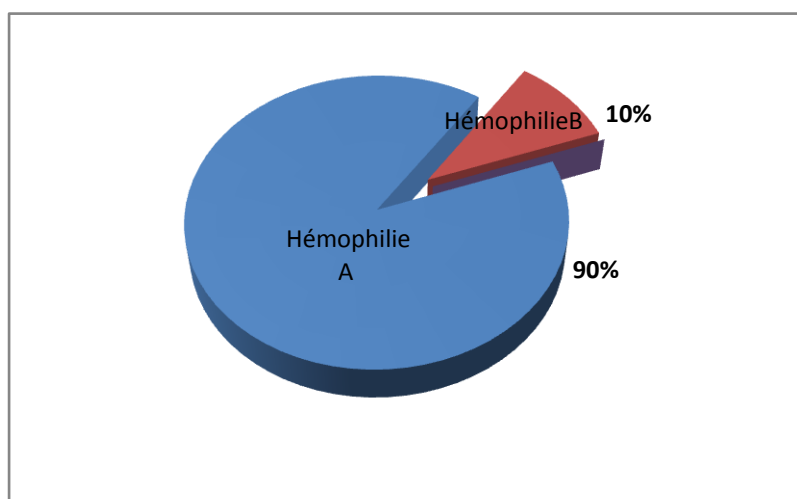


Figure12 : Répartition des patients selon le type d'hémophilie (A ou B)

(TP : temps de prothrombine ; TCK(TCA) : temps de céphaline Kaolin (temps de céphaline activée) ; Taux F : taux de facteur FVIII).

I.2.Répartition des patients selon la sévérité de la maladie

Les patients ont été répartis selon le degré de sévérité de l'hémophilie en 60% sévère, 10% modérée et 30% mineure (fig.13).

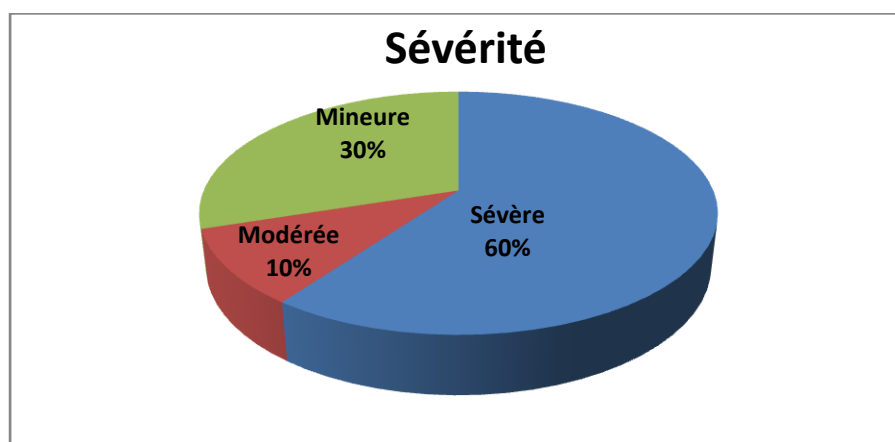


Figure 13 : Répartition des patients selon le degré de sévérité de la maladie

I.3.Répartition des patients selon l'âge et le sexe

L'âge des malades varie entre 1 an et de 43ans, avec une moyenne de 12 ,1ans. Le tableau(02) et la figure(14) montre la répartition des patients selon les classes d'âge. Nous remarquons que la majorité des patients sont des enfants. Tous les hémophilies de notre série sont de sexe masculin.

Partie03 : Résultats et discussion

Tableau 02 : Répartition des patients par classe d'âge

Classes d'âge	Nombre de cas	%
1-16ans	18	69
16-24ans	1	5
>24ans	5	26
Total	24	100

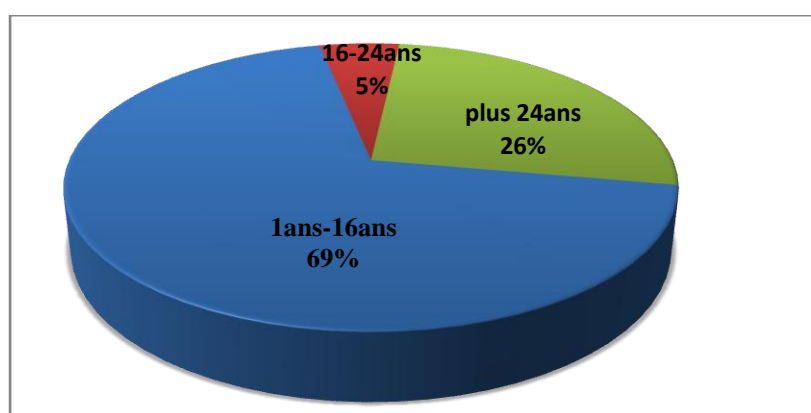


Figure 14: Répartition des patients par classes d'âge

I.4. Résultats des analyses hématologiques

Le tableau (03) présente chaque patient (atteints d'hémophilie A), avec son âge et les résultats des analyses hématologiques que nous avons effectués, à savoir : Taux de prothrombine (TP %), taux de céphaline Kaolin (TCK) ou (taux de céphaline activée) (TCA) et taux de facteur F (FVIII).

(TP : temps de prothrombine ; TCK: temps de céphaline Kaolin (temps de céphaline activée (TCA)) ; Taux F : taux de facteur FVIII)

Partie03 : Résultats et discussion

Tableau 03 : Résultats des analyses hématologiques

Patient	Age	Hémophilie A	TP %	TCK (TCA) Sec	ou	Taux F μ /dl
01	9	Sévère	35	52,5		0,48
02	3	Sévère	42	58		0,33
03	2	Mineur	24	41,2		23,57
04	8	Mineur	48	60,1		21
05	1	sévère	50	53		0,47
06	5	Sévère	22	39,9		0,3
07	6	Sévère	33	44,4		0,35
08	7	Sévère	62	40,5		0,29
09	1	Sévère	39	51,5		0,25
10	2	Sévère	30	45		0,12
11	41	Mineur	65	48,5		13,3
12	3	Sévère	39	42,9		0,34
13	8	Modérée	68	40,4		2,92
14	16	Sévère	26	41,5		0,54
15	33	Mineur	100	58,5		10
16	43	Sévère	33	57,2		0,17
17	8	Sévère	48	50		0,8
18	1	Modérée	96	70		4
19	4	Modérée	66	42,8		4,1
20	40	Sévère	51	41		0,15
21	37	Sévère	55	48		0,42
22	11	Modérée	62	43,7		3,45
23	4	Sévère	35	72		0,2
24	1,5	Mineur	52	66		16
Moyenne	12,1		49,21	50,36		
Valeurs normales			(70% ;100%)	(24 ; 35)		Sévère :<1 Modérée :1à5 Mineure:5à30

TP : temps de prothrombine ; TCK : temps de céphaline Kaolin ou TCA (temps de céphaline activée) ; Taux F : tauxde facteur FVIII.

Mis à part deux patients (15 et 18), nous remarquons que les valeurs du TP sont perturbées (inférieures) aux normes chez 22 patients parmi les 24.

% Patients avec TP perturbé : $22/24 * 100 = 91,7\%$

Pour le TCK, 100 % des patients ont des valeurs perturbées, c'est-à-dire supérieures aux normes.

Quant au taux du facteur F, rappelons que les déterminants du taux de F nous a permis de classer le type d'hémophilie de chaque patient en type sévère, modéré et mineur.

II. Discussion

II.1. Epidémiologie

Notre série est constituée de 24 patients hémophiles.

II.1.1. Prévalence

La prévalence de l'hémophilie dans le monde à la naissance est, pour 100 000 hommes de 29,6 cas dont, 83% d'hémophiles A et 17% d'hémophiles B.

Le Collège Américain des Médecins estime qu'il existe actuellement 1 125 000 cas d'hémophiles dans le monde, dont 418 000 cas atteints d'hémophilie sévère [21].

En Algérie, On ne dispose pas à l'état actuel de données statistiques exactes sur cette pathologie. Un projet de registre national sur l'hémophilie est en cours d'étude au niveau du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière [22].

II.1.2. Age

L'âge des patients rapporté ici est l'âge de diagnostic. L'âge moyen est estimé à 12,1 ans [Extrêmes : 1 an et 43 ans].

L'âge moyen de patients rapporté par les autres études est plus élevé : 18ans dans l'étude marocaine (Marrakech) de Kechnaoui (2019) ,24 ans dans la série de Laissouf et al (2013) à Tlemcen et 25 ans dans la série de Kang et al (2010-2017) en Chine. [23 ;24-25]

L'hémophilie peut se manifester pour la première fois dès l'âge de 3 à 6 mois, ou plus tard, lorsque l'enfant commence à se déplacer à quatre pattes .

Notre étude a permis de constater que les patients âgés entre 24 et 43ans ne représentent que 26% de l'effectif total, alors que 69% des cas sont des enfants de 1à16ans. La majorité des patients sont donc jeunes. Ceci serait du soit à un diagnostic précoce de la maladie, soit comme le suggère la littérature, par le fait que l'espérance de vie de l'hémophile est raccourcie (mortalité chez les sujets adultes), lorsque la maladie n'est pas reconnue à temps et traitée, et lorsque les précautions permettant d'éviter les traumatismes ne sont pas prises [26].

II.1.3.Sexe

Tous nos patients sont de sexe masculin, ce qui est pareil pour les autres études. [23,24 25]. En effet, Les hémophiles sont en majorité de sexe masculin du fait que l'hémophilie est une maladie héréditaire à transmission hétérozygote liée au chromosome X ; les femmes sont dites conductrices (ou vectrices), et elles n'expriment la maladie que dans certaines situations particulières où elles sont dites vraies hémophiles (homozygotes).

Donc les femmes ne peuvent être que des porteuses saines de l'anomalie, sauf si le père est atteint et la mère porteuse saine, ce qui est un cas extrêmement rare. [14]

II.1.4.Type d'hémophilie

Dans notre étude, l'hémophilie de type A était observée chez 90 % des patients et l'hémophilie de type B chez 10 %, ce qui est en concordance avec les données de la littérature [7 ; 23-25]

II.1.5.La sévérité de la maladie

La forme sévère était prédominante dans notre série avec 60% des cas, ce qui est plus proche de ce qui est rapporté en Inde qu'au Maroc (46%) (tableau04).

Partie03 : Résultats et discussion

Tableau 04 : Comparaison selon le type et la sévérité de l'hémophilie.

Etude	Sévère%	Modérée %	Mineure %
Inde KUMAR et al . (2019). [27]	63	26	14
Marrakech KECHNAOUI (2019) [23]	46	39	15
Pakistan BORHANYETAL (2011)[28]	34	56	10
Notre série, 2020	60	10	30

La moindre fréquence des formes modérée et mineure dans notre série pourrait s'expliquer par une plus grande mortalité de ces formes à cause d'une plus grande difficulté de leur diagnostic, fonction de l'expression clinique.

Une meilleure prise en charge des formes sévères et une plus grande sensibilisation des praticiens au diagnostic précoce et adapté permet d'élever l'espérance de vie des hémophiles [26].

II.2.Aspects hématologiques

Les analyses sanguines que nous avons effectuées ont concerné les patients ayant une hémophilie de type A, car aucun hémophile B ne s'est présenté à l'hôpital durant notre stage.

Le bilan biologique d'orientation repose sur un bilan d'hémostase qui révèle un temps de céphaline activée (TCA) ou temps de céphaline kaolin (TCK) prolongé avec un temps de prothrombine (TP) normal et un taux de fibrinogène normal. La confirmation du diagnostic de l'hémophilie repose sur le dosage de l'activité coagulante du facteur VIII (FVIIIc) ou du facteur IX (FIXc) dans le sang.

Partie03 : Résultats et discussion

Les patients dont le taux de facteur de coagulation est inférieur à 1% ont une hémophilie sévère. L'hémophilie modérée est définie par des taux de facteur de 1 à 5% et l'hémophilie mineure par des taux de 5 à 30%.

Rappelons que notre étude, l'hémophilie A était retrouvée chez 90% et l'hémophilie B chez 10% des patients.

En comparant les résultats que nous avons obtenus avec les normes, nous observons une perturbation dans les taux de TP ; TCK et TF.

Le taux de prothrombine (TP) est un examen de biologie médicale utilisé pour évaluer la coagulation sanguine. Il explore la voie extrinsèque impliquant les facteurs de coagulation suivants (appelés complexe prothrombinique) : facteur I (fibrinogène), facteur II, facteur V, facteur VII et facteur X. Il s'agit d'une expression en pourcentage du temps de Quick d'un groupe de patients normaux utilisés comme groupe témoin, ce qui permet de minimiser les biais liés aux modes de mesure des laboratoires. [29]

Dans la pratique médicale, l'INR (International Normalized Ratio), dérivé du taux de prothrombine, doit être utilisé, en particulier pour adapter les doses d'antivitamine K. Compte tenu de la variation fréquente de la capacité de coagulation durant un traitement par antivitamine K, une mesure mensuelle de l'INR est recommandée par la Haute Autorité de Santé et leurs équivalents dans les autres pays. [29]

Avec le temps de céphaline activé et la numération de plaquettes, le taux de prothrombine est l'un des trois examens sanguins de dépistage d'une anomalie de la coagulation sanguine. Il est en particulier fait avant toute chirurgie ou acte comportant un risque d'hémorragie.

Le Temps de Céphaline Kaolin (TCK), ou Temps de Céphaline Activée (TCA), évalue le temps de coagulation d'un échantillon de plasma sanguin en présence de céphaline et préalablement débarrassé de ses plaquettes sanguines. [30]

Par ailleurs il a été observé chez certains malades une diminution accentuée des valeurs TP et le taux de facteur et augmentation des valeurs de TCK, ce qui signifie une hémophilie sévère.

II.3. Recommandations

Cette maladie est caractérisée par des saignements spontanés des articulations et parfois même des tissus mous ; un traumatisme léger peut entraîner une hémorragie mettant en péril la vie du patient. Il y a une nécessité d'une prise en charge précoce et adaptée, en coordination avec le patient et sa famille, car la répétition des accidents hémorragiques est responsables de séquelles articulaires et musculaires, qui risquent de mettre en jeu le pronostic fonctionnel et parfois le pronostic vital du patient,

Une meilleure prise en charge de cette pathologie au niveau de nos hôpitaux et une plus grande sensibilisation des parents et des patients eux-même, permettront sans aucun doute à élever l'espérance de vie des hémophiles.

Une étude plus large, au niveau de plusieurs établissements hospitalier est souhaitable, afin de mieux déterminer les aspects épidémiologiques.

Conclusion

Conclusion

J'ai effectué mon stage de fin d'études de master 2 dans un laboratoire d'hémodiagnostic de l'établissement hospitalo-universitaire (EHU) d'Oran (du 16 février au 16 mars 2020). Mon objectif était d'approfondir mes connaissances sur l'hémophilie, qui est une anomalie génétique touchant le chromosome X, et apprendre les techniques de diagnostic utilisées en routine.

Remarqué la moyenne d'âge était de 12,1ans et que les patients étaient en majorité (69%) des enfants âgés de 1 à 16ans.

Concernant le type d'hémophilie, c'est le type B qui primait au niveau de ce centre hospitalier. Le taux du facteur F nous a permis de classer le type d'hémophilie en 60% sévère (nécessitant donc une plus grande surveillance), 30% mineure et 10% modérée. Les valeurs du TP étaient inférieures aux normes chez 22(91,7%) patients alors que celles du TCK supérieures aux normes chez tous les patients.

Ces patients sont suivis en milieu hospitalier, afin de bénéficier d'une surveillance étroite pendant et après les soins. Une hygiène bucco-dentaire stricte, une des soins adéquats et un suivi régulier sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'hémophilie.

***Les limites de notre étude se sont représentées dans :**

- Des dossiers incomplets : certaines informations non pas été précisées dans la majorité des dossiers, telles que le statut vaccinal et les sérologies virales, vu le suivi irrégulier des patients qui consultaient seulement en urgences pour le traitement des épisodes hémorragiques.
- L'absence de screening des inhibiteurs au niveau de l'EHU (USTO, ORAN) et son coût élevé en privé, entravent sa réalisation systématique chez tous nos patients.

Conclusion

***Les perspectives dégagées dans le cadre de ce travail, se situent à plusieurs niveaux :**

- Il serait judicieux d’augmenter le nombre des centres d’hémophilie au niveau
- Améliorer les capacités de prise en charge des hémophiles dans les hôpitaux et promouvoir une prise en charge multidisciplinaire avec un développement :
 - du volet laboratoire : dosage des facteurs anti-hémophiliques et screening des inhibiteurs.
 - du volet pharmaceutique : assurer un budget autonome pour l’achat des facteurs Anti-hémophiliques, des agents by-passants et des prothèses.
 - du volet radiologique : faciliter l’accès des patients aux explorations radiologiques nécessaires.
 - du volet chirurgical : assurer une collaboration avec les centres de chirurgie pédiatrique et adulte.
 - du volet psychologique : assurer une prise en charge spécialisée des patients hémophiles et des parents (enfants hémophiles).
- Impliquer le ministère de la santé dans l’achat des médicaments, chose qui a été décidé lors de la journée mondiale d’hémophilie de l’année (2019) par le lancement d’un programme national d’hémophilie.
- Mettre en place un programme de formation continue du personnel médical et paramédical afin de faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients hémophiles, ainsi qu’une désignation et une formation continue d’un hématologue et infirmier spécialisés en hémophilie au sein de chaque centre de référence.
- Faire impliquer l’association des hémophiles dans l’intégration scolaire des enfants malades.

Annexe :



ETABLISSEMENT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'ORAN

SERVICE D'HEMOBIOLOGIE

Unité d'Hémostase et Thrombose

Fiche de renseignements pour la recherche et le titrage des inhibiteurs Anti F VIII et Anti F IX

Renseignements patients :

M Mme Mlle Enfant Sexe M F

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Adresse patient :

Ville :

Numéro de Téléphone :

Origine Géographique :

Groupe Sanguin :

Sérologie HIV/HCV/HBV :

Renseignements Cliniques :

- Classe de l'Hémophilie : Sévère Modérée Mineure
- Taux de Facteur VIII/IX initial :
- Journées cumulées en présence de l'antigène (FVIII / FIX) :
 - Avant le 50^{ème} jours d'exposition :
 - Du 50^{ème} au 100^{ème} jours d'exposition :
 - Au delà du 100^{ème} jours d'exposition :
- Présence dans la fratrie d'un hémophile présentant un inhibiteur anti facteur : OUI NON
- Type de facteur administré : Recombinant Plasmatique PFC
- Le patient a-t-il reçu le même médicament durant la prise en charge : OUI NON
- Le patient a-t-il eu des Switch successifs (recombinant/ plasmatique) : OUI NON
- Nom commercial du médicament administré :
- Modalité d'administration :
 - a) Age du début du traitement :
Avant 6 mois de 6 à 12 mois après 12 mois
 - b) Intensité du traitement :
 - Le patient a-t-il reçu un traitement intensif lors d'une : Hémorragie : OUI NON
 - Lors d'une préparation à une intervention chirurgicale majeure : OUI NON
- Le patient a-t-il reçu le facteur VIII / IX en concomitance avec une vaccination : OUI NON

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1]. <http://www.jossh.fr/14.html> consultation le (24.03.2013).
- [2].[http://www.hemophilia.ca/fr/troubles-de-la-coagulation/hemophilie-a et b/historique-de-hemophilie/](http://www.hemophilia.ca/fr/troubles-de-la-coagulation/hemophilie-a-et-b/historique-de-hemophilie/) consultation le (07.04.2013)
- [3].Hématologie,MartinR.Howard&Peter J.Hamilton .2010.P72.
- [4]. Leuer, M., et al., Mosaïcisme somatique dans l'hémophilie A: un événement assez courant. Am J Hum Genet, 2001. 69 (1): p. 75-87.
- [5]. Giannelli, F., et al., Haemophilia B (sixième édition): une base de données mutations et courts ajouts et suppressions. Nucleic AcidsRes, 1996. 24(1): p. 103-18.
- [6] .Lakich, D., et al., Les inversions perturbant le gène du facteur VIII sont cause de l'hémophilie sévère A.Nat Genet, 1993. 5 (3): p. 236-41
- [7].<https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/hemophilie.html> consultation le (10.07.2014)
- [8].LAMARCHE V. Etude de la consommation de produits anti-hémophiliques à l'occasion de chirurgies orthopédiques et dentaires chez les hémophiles. 2006. Directeur de thèse de doctorat.
- [9].www.afh.asso.fr.html consultation le: 22 08 2012
- [10].HILMAN Robert S., AULT Kenneth A. et RINDER Henry M. Hématologie en pratique clinique -guide de diagnostic et de traitement. Portland : Médecines Sciences - Flammarion, 2007. pp. pp 321-337.
- [11]. [http://memoireonline.com /06/09/2160/Lhemophilie. .html](http://memoireonline.com/06/09/2160/Lhemophilie.html) consultation le (08.04.2013).
- [12].LEROY J. - POTRON G. - SAMAMA M. - GUILLIN M.C. - TOBELEM G. Hémostase et thrombose - 4e Ed. 1994 - La Simarre Ed.
- [13]. JONES P. - L'hémophilie et la vie - 1992, Ed. Frison Roche – Paris.
- [14].Alexandre Moreau. Thèse : Anti-corp santi-F VIII chez l'homme sain et en pathologie Juin 2003 ;p 136-137
- [15]. www.orpha.net .html consultation le Mai.2006
- [16].BINET C., ZANDECKI M. Hématologie. s.l. : Elsevier Masson, 2011. P58
- [17].www.monespashemophilie.com/hemophilie.France.html consultation (29/12/18)

[18].<http://site.geht.org/site/Pratiques.html> consultation le aout-2014

[19].AFSSAPS. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante. Rapport du 15 mai 2006. www.afssaps.sante.fr.

[20]. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. Le passé et l'avenir de l'hémophilie: diagnostic, traitements et ses complications. *Lancette*. 2016; 388 (10040): 187-97.

[21]. Lorio A, Stonebrajer J, Chambost H, Etal. Établissement de la prévalence et de la prévalence de la naissance de l'hémophilie chez les hommes. Collège américain des physiciens. *Annales d' internal Medicine*. 2019; p1-8.

[22]. www.sante.gov.dz la date consultation le 21/09/20.

[23] .Kechenaoui S , Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech.2019 ; p38

[24] .Laiouf S, Merah F. Etude épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen. Thèse de Médecine Faculté Dr B. Benzerdjeb Tlemcen. 2013.

[25]. Kang P, Fang Y, Cheng Y, Zhang X, Wang J, Li H, et al. Analyse des informations sur les cas d'hémophilie dans la province du Shandong en Chine: données de 2010 à 2017. *Hémophilie*. 2019; 25 (3): e209-11.

[26] .<http://www.wfhorg/fr/abd/carriers/porteuses-le-diagnostic-de-statut-de-porteuse.html> consultation (10/10/2016).

[27]. Kumar S, Sinha S, Bharti A, Meena L p. Une étude visant à déterminer la prévalence, le profil clinique et l'incidence de la formation d'inhibiteurs chez les patients hémophiles dans la partie nord-est de l'Inde. *Journal of FamilyMedicine and Primary Care*. 2019; 8 (6): e2685-90.

[28] .Borhany M, Shamsi T, Naz A, Khan A, Parveen K, Ansari S, et al. Troubles hémorragiques congénitaux à Karachi, Pakistan.*Thrombose / hémostase clinique et appliquée*. 2011; p330-336

[29]. www.passeportsante.net .html consultation (19 janvier 2020)

[30] .www.maxisciences.com .html consultation (19/01/2020).