

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB – TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب – تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

**Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

THEME :

**PROPHYLAXIE CHEZ LES PATIENTS HEMOPHILES A
SEVERES PORTEURS D'ANTICORPS ANTI-FVIII AU
CHU DE TLEMCEN**

Rédigé par :

KEBBAS Khadidja Imane

KHIAT Kenza

Encadré par:

Dr. BENDAHMANE Ahmed Fouad

Maître de conférences « A » en Hématologie Clinique

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

En préambule à ce mémoire, nous remercions ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la patience, le courage et la force de réaliser ce modeste travail.

Nous exprimons notre gratitude à notre directeur de thèse, Docteur A.F. BENDAHMANE, Maître de conférences A en hématologie clinique, pour le temps qu'il nous a consacré, l'aide qu'il nous a fournie et les connaissances qu'il nous a transmis. Nous le remercions également pour ses conseils avisés et sa supervision éclairée tout au long de la rédaction de ce mémoire.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à nos parents respectifs, pour leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui nous a permis d'avancer dans nos études et d'arriver à cette étape de notre légende personnelle.

Nous remercions nos frères, nos sœurs, et nos familles respectives pour leur aide et leur soutien émotionnel, qui nous ont accompagnés tout au long de la confection de ce mémoire.

Nous voudrions également remercier nos amis et collègues qui ont participé à la création de souvenirs mémorables.

Enfin, nous tenons aussi à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail ainsi qu'à la réussite de notre stage d'internat.

Dédicace

« Nous dédions ce mémoire aux professeurs, aux maîtres assistants, aux assistants et aux résidents que nous avons eu l'honneur de côtoyer pendant notre cursus universitaire et notre stage d'internat, qui nous ont incité à devenir la meilleure version de nous en tant que médecins, et qui nous ont aidé à ancrer les principes intègres sur lesquels se basera notre future carrière Incha'Allah. »

KEBBAS Khadidja Imane

KHIAT Kenza

Table des matières

Liste des figures	vii
Liste des tableaux	ix
Liste des abréviations	x
INTRODUCTION.....	1
PARTIE THEORIQUE.....	4
CHAPITRE 1 : Hémostase.....	5
I. Équilibre Hémostatique	6
II. Hémostase Primaire	7
1) Définition	7
2) Médiateurs	7
3) Déroulement du processus	8
III. Hémostase Secondaire « Coagulation »	11
1) Définition	11
2) Acteurs de la coagulation	11
3) Étapes de la coagulation	14
4) Régulation de la coagulation	16
IV. Hémostase Tertiaire « Fibrinolyse »	17
1) Définition	17
2) Facteurs de la fibrinolyse	17
3) Régulateurs de la fibrinolyse	18
4) Étapes du processus	19
V. Explorations de l'hémostase	19
1) Explorations de l'hémostase primaire	20
2) Explorations de l'hémostase secondaire	21
3) Explorations de la fibrinolyse	21
CHAPITRE 2 : Hémophilie	23
I. Introduction	24
II. Historique	24
III. Épidémiologie	25
IV. Génétique	26
V. Physiopathologie	26
VI. Mode de transmission	27
VII. Étude clinique	28

1) Circonstances de découverte	28
2) Diagnostic clinique	28
3) Diagnostic biologique	30
4) Diagnostic positif	30
VIII. Diagnostic différentiel	30
1) Maladie de Willebrand	30
2) Hémophilie acquise	31
3) Autres déficits en facteurs de la voie intrinsèque	31
IX. Évolution et complications	31
1) Complications liées aux hémarthroses récidivantes	31
2) Complications liées au risque transfusionnel en facteur	31
X. Prise en charge et traitement de l'hémophilie	32
1) Éducation thérapeutique	32
2) Carte et livret de l'hémophile	32
3) Traitement	32
3.1) Buts	32
3.2) Mesures générales	33
3.3) Moyens thérapeutiques	33
3.3.1) Traitements symptomatiques	33
3.3.2) Traitements substitutifs	34
3.3.3) Desmopressine	36
3.3.4) Autres moyens thérapeutiques	36
3.3.5) Auto traitement et traitement à domicile	38
CHAPITRE 3 : Prophylaxie des patients hémophiles A sévères porteurs d'inhibiteurs anti-FVIII	39
I. Introduction	40
II. Prophylaxie conventionnelle de l'hémophilie	40
1) Types de prophylaxie	40
1.1) Prophylaxie primaire	40
1.2) Prophylaxie secondaire	41
1.3) Prophylaxie tertiaire	41
2) Modalités de prophylaxie	41
2.1) Traitement avec facteur de remplacement à demi-vie standard	41
2.2) Traitement par facteur de remplacement à demi-vie prolongée	42
2.3) Traitement sans facteur de remplacement	42

3) Avantages de la prophylaxie	42
4) Obstacles à la prophylaxie	43
III. Prophylaxie de l'hémophilie en présence d'inhibiteurs	43
1) Inhibiteurs des facteurs de coagulation	43
1.1) Généralités	43
1.2) Physiopathologie	44
1.3) Dépistage et recherche des inhibiteurs	44
2) Prophylaxie de l'hémophilie en présence d'inhibiteurs	46
2.1) Traitements utilisés	46
2.2) Indications des traitements	47
2.1.1) Cas d'une réponse faible	47
2.1.2) Cas d'une réponse forte avec titre d'inhibiteurs faible	47
2.1.3) Cas d'une réponse forte avec titre d'inhibiteurs élevé	47
3) ITI ou Induction de Tolérance Immune	48
PARTIE PRATIQUE	49
I. Introduction	50
II. Matériels et méthodes	51
1) Type, lieu et durée d'étude	51
2) Recrutement	51
3) Critères d'inclusion	51
4) Critères de non inclusion	51
5) Recueil des données	51
6) Variables étudiées	52
7) Analyse des données	52
III. Résultats	53
1) Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps	53
2) Répartition géographique	53
2.1) Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen	53
2.2) Répartition géographique des hémophiles en dehors de la wilaya de Tlemcen ...	53
3) Répartition selon l'âge	54
4) Répartition selon le taux d'anticorps inhibiteurs à la première positivité	55
5) Répartition selon le type de réponse aux anticorps anti-FVIII	56
6) Type de traitement suivi	57
7) Type de médicaments prescrits	58
8) Posologie du traitement prophylactique	59

9) Fréquence du traitement	61
10) Survenue d'épisodes hémorragiques sous prophylaxie	62
11) Évolution du titre des anticorps, de la prophylaxie et des épisodes hémorragiques ..	65
IV. Discussion	69
Conclusion.....	74
Annexes.....	76
Bibliographie.....	81

Liste des figures

Figure 1: Étapes de l'hémostase.....	6
Figure 2: Représentation de l'hémostase primaire.....	9
Figure 3: Schéma de la cascade de la coagulation.....	16
Figure 4: Mode de transmission de l'hémophilie d'un homme hémophile avec une femme normale.....	27
Figure 5: Mode de transmission de l'hémophilie d'un homme normal avec une femme porteuse « conductrice ».....	28
Figure 6: Localisations fréquentes des hématomes et des hémarthroses.....	29
Figure 7 : Répartition des hémophiles A sévères selon la présence d'anticorps anti-FVIII. ...	53
Figure 8: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps anti-FVIII selon l'âge.....	54
Figure 9: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon le taux des inhibiteurs anti-FVIII à la première positivité.....	55
Figure 10: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon le type de réponse aux inhibiteurs anti-FVIII à la première positivité.....	56
Figure 11: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon le type de prophylaxie.	57
Figure 12: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon le type de médicaments prescrits.....	58
Figure 13: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps sous NOVOSEVEN® selon leurs posologies.....	59
Figure 14: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps sous FEIBA® selon leurs posologies.....	60
Figure 15: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon la fréquence du traitement prophylactique.....	61
Figure 16: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon la survenue des épisodes hémorragiques.....	62
Figure 17: Répartition des épisodes hémorragiques les plus fréquents chez les hémophiles porteurs d'anticorps sous prophylaxie.....	63
Figure 18: Répartition des patients présentant des épisodes hémorragiques selon la fréquence de la prophylaxie.....	64
Figure 19: Évolution du titre des anticorps anti-FVIII du patient B.S.....	65
Figure 20: Évolution des anticorps, de la prophylaxie et des épisodes hémorragiques du patient B.S.....	66

Figure 21: Évolution du titre des anticorps anti-FVIII du patient B.T.K.....	67
Figure 22: Évolution des anticorps, de la prophylaxie et des épisodes hémorragiques du patient B.T.K.....	68

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau regroupant les caractéristiques des facteurs de la coagulation.	13
Tableau 2: Tableau donnant une description de NOVOSEVEN [®] et FEIBA [®] et énumérant leurs avantages et inconvénients.	46
Tableau 3: Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen.....	53
Tableau 4: Répartition géographique des hémophiles en dehors de la wilaya de Tlemcen.	53

Liste des abréviations

°C	Degré Celsius	KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire
µg	Microgramme	mg	Milligramme
α1TP	α-1-antitrypsine	ml	Millilitre
α2AP	α-2-antiplasmine	MW	Maladie de Willebrand
α2M	α-2-macroglobuline	OMS	Organisation mondiale de la santé
Acc	Anticorps circulant	PAI	Inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène
ADP	Adénosine Diphosphate	PC	Protéine C
Ag	Antigène	PDF	Produit de dégradation de fibrinogène
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	PFA 100	Platlet Function Analyzer
AT	Antithrombine	PFC	Plasma frais congelé
C1INH	Inhibiteur de C1	PK	Pré-kallicréine
CCPa	Concentré de complexe prothrombotique activé	PS	Protéine S
CGR	Concentré de globules rouges	PTA	Plasma thromboplastin antecédant
CHU	Centre hospitalo-universitaire	TCA	Temps de céphaline activée
CRTH	Centre régional de traitement de l'hémophilie	TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
CTH	Centre de traitement de l'hémophilie	TM	Thrombomoduline
DDAVP	1-Désamino-8-D-Arginine vasopressine	TP	Taux de prothrombine
EDTA	Acide éthylène diamine tétra-acétique	tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	TQ	Temps de Quick
ETP	Education thérapeutique	TS	Temps de saignement
F	Facteur	UB	Unité BETHESDA
F3P	Facteur 3 plaquettaire	UI	Unité internationale
FAH	Facteur anti hémophilique	uPA	Activateur urinaire du plasminogène
FMH	Fédération mondiale de l'hémophilie	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
FT	Facteur tissulaire	vWF	Facteur de von Willebrand
HBV	Virus de l'hépatite B		
HCV	Virus de l'hépatite C		
HRG	Glycoprotéine riche en histidine		
INR	International normalized ratio		
ISI	Indice de sensibilité internationale de la thromboplastine		
ITI	Induction de tolérance immune		
IV	Voie intraveineuse		
J	Jour		
Kg	Kilogramme		

INTRODUCTION

Les coagulopathies sont des maladies dues à un ou plusieurs troubles de la coagulation sanguine, elles peuvent être congénitales ou acquises. Ces troubles peuvent se traduire soit par une hypercoagulabilité avec une tendance aux thromboses, soit par une hypocoagulabilité avec une tendance aux hémorragies. ^[1]

Parmi les coagulopathies congénitales avec une tendance hémorragique, on décrit l'hémophilie, une maladie hémorragique constitutionnelle transmise selon un mode gonosomique récessif ; caractérisée par un déficit complet ou partiel en facteur VIII pour l'hémophilie A ou en facteur IX pour l'hémophilie B. Cette maladie rare liée au sexe, touche un nouveau-né de sexe masculin sur 5000, avec un ratio entre les hémophilies A et B de 4 pour 1. La maladie est transmise des femmes porteuses (conductrices) aux hommes qui sont eux atteints. ^[1, 2]

La symptomatologie est la même pour les deux types d'hémophilies. Cliniquement, elles s'expriment par des hémorragies multiples spontanées ou provoquées, extériorisées et/ou non extériorisées (hémarthroses, hématomes, hémorragies). L'hémophilie peut être sévère, modérée ou mineure ; cela est en rapport avec l'intensité du déficit en facteur anti hémophilique A (FVIII) ou B (FIX). Le diagnostic se fait par dépistage dans les familles à risque ou à l'occasion de signes hémorragiques pour les cas sporadiques. Il est habituellement posé dans la petite enfance pour les formes sévères mais peut être fait à l'âge adulte dans les formes modérées et mineures. Il repose sur la mesure de l'activité coagulante (méthode chromogénique et chromométriques) et de l'activité antigénique, le diagnostic génotypique est réservé aux formes sévères. La suspicion d'une forme sévère d'hémophilie justifie un diagnostic anténatal. L'hémophilie peut donner lieu à de graves complications : des épanchements de sang dans les articulations avec des répercussions sur la mobilité, voire des saignements spontanés au niveau des organes pouvant affecter le pronostic vital. ^[1, 3, 4]

La prise en charge globale implique la dispensation de services médicaux pluridisciplinaires pour poser le diagnostic, traiter et prendre en charge la pathologie et ses complications. Les répercussions des hémorragies répétées, essentiellement ostéo-articulaires et musculaires font de l'hémophilie une maladie handicapante et rendent très difficile l'intégration socio-professionnelle des patients. L'espérance de vie des hémophiles ainsi que le pronostic de la maladie s'accroît progressivement avec le développement des thérapeutiques transfusionnelles et de la prophylaxie, ces derniers donnent aux hémophiles la possibilité d'atteindre des conditions de vie satisfaisantes. ^[1]

Il existe plusieurs obstacles à la mise en place d'une prophylaxie adéquate de l'hémophilie surtout dans les pays en voie de développement : principalement le manque de centres de traitement de l'hémophilie (CTH), le manque de concentrés de facteur de coagulation, le coût relativement élevé des facteurs de substitution et l'absence de couverture médicale.^[3]

Ce travail mené au niveau du service d'hématologie du CHU de Tlemcen, a pour objectif d'une part, de faire une étude épidémiologique de la prophylaxie chez des patients hémophiles A sévères porteurs d'anticorps anti-facteur VIII suivis dans le service et d'autre part, d'apprécier l'effet de cette prophylaxie sur la sévérité, l'évolution et les complications de leurs pathologies.

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE 1

Hémostase

I. Équilibre Hémostatique :

A l'état normal, le sang circule dans l'arbre vasculaire à l'état liquide grâce à des conditions hémodynamiques variées. Le maintien du volume et de la fluidité du sang est d'une importance vitale dans l'équilibre physiologique, et fait interagir des composants plasmatiques, des cellules circulantes et la paroi vasculaire. [5]

Cette « balance hémostatique » est physiologiquement équilibrée et régulée pour, d'une part, maintenir la fluidité sanguine et d'autre part, arrêter localement une hémorragie. [6]

En cas de lésion vasculaire, des phénomènes permettant de limiter la perte du sang sont mis en jeu, marqués par un changement de l'état physique du sang le rendant sous forme de gel puis sous forme solide permettant ainsi de combler la brèche vasculaire. [5]

Ce système rapide et puissant doit être finement régulé pour empêcher une activation inappropriée, excessive ou systémique, conduisant alors au maintien d'un bon écoulement du sang liquide dans les vaisseaux. [6]

L'hémostase concerne ainsi l'ensemble des phénomènes qui contribuent à l'arrêt du saignement (lutte contre l'hémorragie) et ceux qui maintiennent le sang à l'état fluide dans les vaisseaux (lutte contre la thrombose). Une anomalie acquise ou congénitale portant sur un ou plusieurs facteurs de l'hémostase prédispose selon le lieu de l'anomalie à des accidents hémorragiques ou thrombotiques. [5]

Classiquement, l'hémostase regroupe trois grandes étapes : d'abord l'**hémostase primaire** qui aboutit à la formation d'un agrégat plaquettaire au niveau de la brèche vasculaire, puis l'**hémostase secondaire** ou **coagulation plasmatique** qui consolide cet agrégat par un caillot de fibrine suite à des réactions enzymatiques, et enfin **la fibrinolyse** assurant la dégradation de la fibrine permettant de maintenir la perméabilité vasculaire. [5] (figure 1)

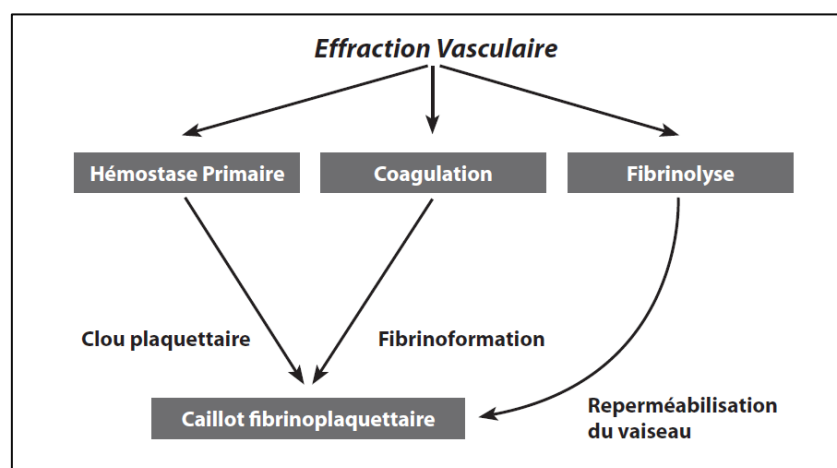


Figure 1: Étapes de l'hémostase.

II. Hémostase Primaire :

1) Définition :

L'hémostase primaire est un processus qui correspond à l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire lésée, les plaquettes et certaines protéines plasmatiques. Elle entraîne l'arrêt du saignement en obstruant la brèche vasculaire par la formation d'un agrégat nommé « Clou plaquettaire » ou « Thrombus blanc ». ^[7]

Ce phénomène rapide et localisé représente le premier temps de la réparation tissulaire.

2) Médiateurs :

L'hémostase primaire fait intervenir le vaisseau, les plaquettes, le facteur de Von Willebrand (vWF) et le fibrinogène. ^[7]

a. Paroi vasculaire :

Elle comporte trois tuniques concentriques représentées de l'intérieur vers l'extérieur par l'intima (endothélium et sous-endothélium), la média et l'adventice. ^[7]

▪ Endothélium :

C'est une monocouche de cellules endothéliales, siège d'échange permanent, sélectif, séparant le secteur intravasculaire du sous-endothélium. ^[8, 5]

A l'état physiologique, l'endothélium est une surface thromborésistante empêchant la formation de caillot par des propriétés antiplaquettaires et anticoagulantes multiples.

▪ Sous-endothélium :

Il se compose de collagène, de thrombospondine, de fibronectine et de facteur tissulaire. De par sa composition macromoléculaire, le sous-endothélium est hautement thrombogène. Il va permettre l'adhésion et l'activation des plaquettes sanguines. ^[5]

b. Plaquettes « Thrombocytes » :

Les plaquettes sont des éléments figurés du sang, anucléées riches en granules, issues de la fragmentation du cytoplasme de mégacaryocyte ; circulant dans le sang à l'état non activé. Elles sont composées d'une membrane plaquettaire et organelles intracytoplasmiques, et c'est à la fois par les propriétés de leurs membranes et le contenu de leurs organelles qu'elles interviennent dans l'hémostase primaire. ^[9, 10]

c. Facteur de von Willebrand « vWF » :

Le facteur de von Willebrand est une glycoprotéine présente dans le plasma, les granules alpha plaquettaires, les cellules endothéliales et le sous-endothélium vasculaire. Son rôle du vWF dans l'hémostase primaire se voit d'une part lors de l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium via la GPIb plaquettaire, et d'autre part lors de l'activation de la coagulation plasmatique puisque c'est la protéine qui transporte le Facteur VIII (FVIII, facteur anti hémophilique A) et qui le protège contre la dégradation. ^[5, 7]

d. Fibrinogène :

Le fibrinogène est une glycoprotéine de synthèse hépatique, rencontrée dans le plasma et dans les plaquettes. C'est grâce aux molécules de fibrinogène qu'il y aura la création de ponts entre les GPIIb/IIIa de différentes plaquettes, mettant ainsi en place l'agrégation plaquettaire dans l'hémostase primaire. ^[8]

3) Déroulement du processus :

L'hémostase primaire se déroule essentiellement en deux temps « temps vasculaire » et « temps plaquettaire » fractionnés en plusieurs étapes : suite à une brèche vasculaire, le vaisseau lésé va se contracter (vasoconstriction), ensuite les plaquettes vont adhérer au sous-endothélium (adhésion plaquettaire), elles vont s'activer (activation plaquettaire) et libérer le contenu de leurs granules (sécrétion granulaire), puis elles vont se déployer sur le sous-endothélium, et s'agréger entre-elles (agrégation plaquettaire) pour former un caillot plaquettaire. Ce dernier va être renforcé par la formation de fibrine à la surface des plaquettes, il va se rétracter et devenir imperméable. ^[11]

Les temps de l'hémostase primaire sont illustrés dans la figure suivante (figure 2) :

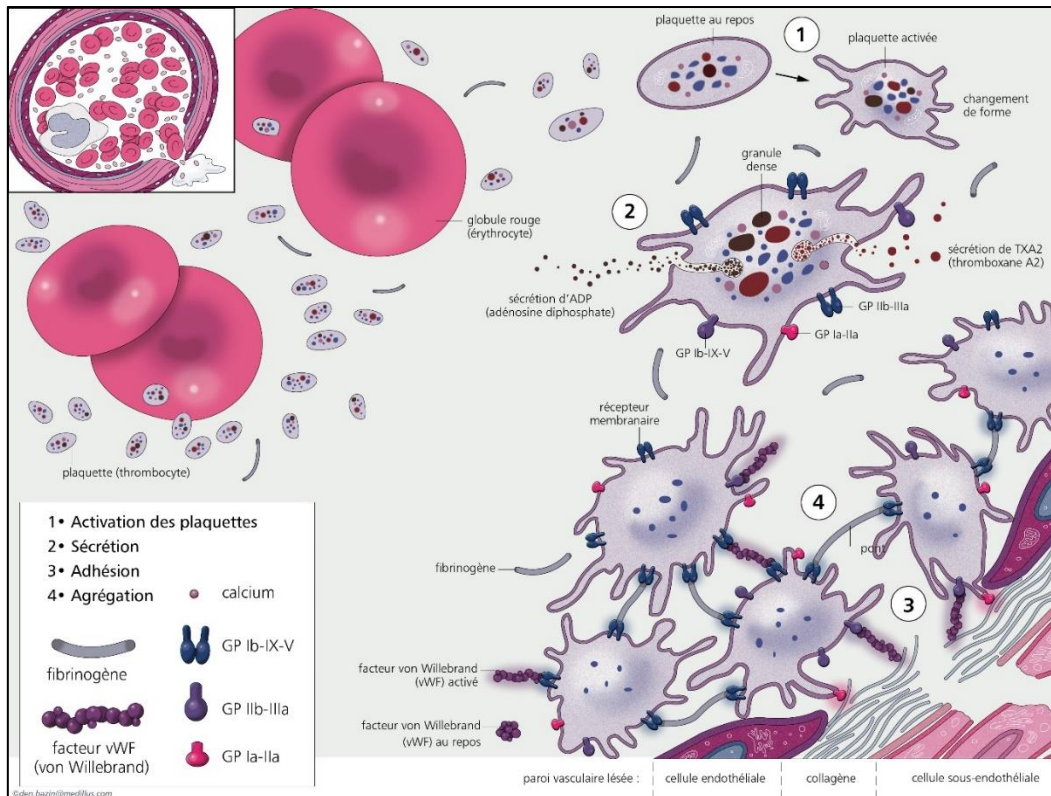


Figure 2: Représentation de l'hémostase primaire.

a. Temps vasculaire (Vasoconstriction) :

La survenue d'une brèche au niveau d'un vaisseau va entraîner une vasoconstriction locale, d'abord réflexe rapide et passagère puis induite par les amines vasopressives libérées par les plaquettes. Cette constriction vasculaire a pour conséquences : une diminution du calibre vasculaire et une réduction du débit circulaire favorisant ainsi l'accumulation et l'adhésion des plaquettes au niveau du sous-endothélium lésé. [7, 9]

b. Temps plaquettaire :

1. Adhésion plaquettaire :

L'adhésion plaquettaire est une interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium exposé. Elle est assurée essentiellement par : les conditions rhéologiques particulières du sang qui favorise le contact des plaquettes avec le sous-endothélium, l'action du facteur de Von Willebrand qui joue le rôle de pont entre les structures sous-endothéliales et les glycoprotéines Ib plaquettaires via le collagène et la fibronectine. [8, 5]

2. Activation et sécrétion plaquettaire :

À la suite des phénomènes d'adhésion, un mécanisme d'activation plaquettaire va s'enclencher. Les plaquettes vont subir une modification morphologique, elles vont émettre des pseudopodes qui vont leur permettre de mieux interagir les unes avec les autres et de concentrer leur contenu granulaire qui sera par la suite sécrété pour libérer de nombreuses substances d'actions variées. [12, 7, 9]

L'amplification du phénomène d'activation plaquettaire et la favorisation du processus d'agrégation plaquettaire se fait par l'action de substrats agrégants (adrénaline et adénosine diphosphate 'ADP') et la synthèse de prostaglandines par la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane A₂, un agent agrégant très puissant.

3. Agrégation plaquettaire :

Ce phénomène est induit par la capacité des plaquettes à s'accoler entre elles, après leurs activations pour réaliser un agrégat plaquettaire qui va croître par apposition successive de nouvelles plaquettes.

L'agrégation des plaquettes se fait grâce aux molécules de fibrinogène qui établissent, en présence du calcium, un pont intercellulaire amarré aux récepteurs des glycoprotéines GPIIb/IIIa exprimés à la surface des plaquettes activées. [7]

Son évolution se fait en deux phases :

- Phase Initiale : l'agrégation plaquettaire est encore réversible, fragile et perméable. [7]
- Phase Secondaire : l'agrégation devient irréversible, solide et imperméable, suite à la fusion des plaquettes entre-elles, à la perte de leurs individualités et à la consolidation des liens inter plaquettaires avec pour conséquence la formation du clou plaquettaire. [7, 5]

Le thrombus blanc qui résulte de tous ces événements doit être consolidé par un réseau de fibrine formé au cours de l'hémostase secondaire ou « coagulation ». [7]

III. Hémostase Secondaire « Coagulation » :

1) Définition :

La coagulation sanguine est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la modification de l'état physique du sang d'un état fluide à un état de gel suite à la précipitation du fibrinogène plasmatique soluble en un réseau de fibrine insoluble grâce à une enzyme plasmatique, la thrombine. C'est un processus complexe qui fait intervenir de nombreux acteurs cellulaires, plaquettaires et plasmatiques, et qui conduit à la formation d'un « Thrombus rouge » constitué par un caillot de fibrine stable qui va consolider le thrombus blanc résultant de l'hémostase primaire. ^[10, 12, 7]

2) Acteurs de la coagulation :

La coagulation ne peut se dérouler qu'en présence de cellules ou de composants qui en sont issues. ^[8]

a. Eléments cellulaires :

Les éléments cellulaires de la coagulation sont représentés d'une part par les cellules endothéliales, les fibroblastes et les monocytes, qui après stimulation, expriment à leur surface un facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déclenchant du processus de coagulation. D'autre part, les plaquettes qui après activation, externalisent un phospholipide anionique, le facteur 3 plaquettaire (F3P), qui sert de support à la fixation et à l'activation des facteurs plasmatiques de la coagulation. ^[7]

b. Protéines de coagulation :

Les protéines de la coagulation sont des acteurs plasmatiques, synthétisés pour la plupart par le foie en l'absence ou en présence obligatoire de vitamine K, pour qu'ils soient fonctionnels.

Ils sont classés en :

× Substrat :

Le facteur I ou fibrinogène est une glycoprotéine qui sert de substrat pour l'enzyme qui résulte de la cascade d'activation des protéines enzymatiques. ^[7]

× **Facteurs enzymatiques** :

Les facteurs enzymatiques renferment une sérine au niveau de leur site actif, d'où leur appellation de sérine protéase. Ils sont représentés par les facteurs II, VII, IX, X, XI, XII, XIII et la PK (pré-kallicréine), et sont subdivisés en :

- Zymogènes de sérines protéases vitamine K-dépendants : facteurs II, VII, IX, X. ^[10, 7]
- Zymogènes de sérines protéases non vitamine K-dépendants : facteurs XI, XII, XIII et la PK.

× **Cofacteurs** :

Ils sont composés des facteurs V, VIII, KHPM qui n'ont pas d'activité enzymatique. Leur présence est indispensable aux réactions d'activation en cascade de la coagulation car ils accélèrent l'interaction entre une enzyme et son substrat. ^[7, 10]

× **Inhibiteurs physiologiques** :

Ils sont destinés à inhiber les facteurs activés de la coagulation, et sont classés en :

- Inhibiteurs des sérines protéases « Serpines » :

Parmi lesquels on trouve principalement l'antithrombine (AT), qui joue le rôle de régulateur primaire en assurant la plus grande partie des effets inhibiteurs de la coagulation dans le plasma par l'inhibition des facteurs IIa, IXa, Xa et XIa ; puis secondairement l'alpha 2 macroglobuline (α 2M), l'inhibiteur du C1 (C1 INH). ^[10, 7]

- Inhibiteurs des cofacteurs :

Ils sont représentés par le système protéine C (PC) / protéine S (PS) / thrombomoduline (TM). Au contact de la thrombine fixée sur la TM et en présence de son cofacteur, la PS, la protéine C va s'activer pour devenir un puissant inhibiteur des facteurs Va et VIIIa. ^[7, 10]

- Inhibiteur de la voie tissulaire (TFPI) :

Le TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) est un inhibiteur qui intervient dans la régulation de la coagulation en inhibant le complexe activateur de la voie exogène de la coagulation [VIIa-FI]. ^[7]

Tous les acteurs de la coagulation sont regroupés dans le tableau suivant (tableau 1) qui met en évidence la plupart de leurs caractéristiques :

Tableau 1: Tableau regroupant les caractéristiques des facteurs de la coagulation.

Nomenclature	Nom des facteurs	Synthèse		Particularités				
		Lieu	Présence de vit K	Fonctions	Poids Moléculaire (kDa)	Demi-vie	Concentration plasmatique	Pathologies
I	Fibrinogène	Foie	Non	Précurseur de la fibrine	340	4 – 6 J	2 – 4 g/l	Afibrinémie, Hypofibrinémie, Dysfibrinémie
II	Prothrombine	Foie	Oui	Zymogène	72	3 – 4	40 %	Hypothrombinémie, Dysprothrombinémie
III	Facteur tissulaire	Tissus endothélium	Non	Cofacteur	40	--	--	--
IV	Ions calciques	--	--	--	--	--	--	--
V	Proaccélélerine	Foie, Mégacaryocyte	Non	Zymogène	330	12 – 36 H	10 – 15 %	Déficit en V
VII	Proconvertine	Foie	Oui	Zymogène	50	4–6 H	5 – 10 %	Déficit en VII
VIII	Facteur antihérophilique A	Endothélium	Non	Cofacteur	330	10 – 16 H	30 – 40 %	Hémophilie A
IX	Facteur antihérophilique B	Foie	Oui	Zymogène	57	24 H	30 – 40 %	Hémophilie B
X	Facteur Stuart	Foie	Oui	Zymogène	59	1 – 2 J	10 – 20 %	Déficit en X
XI	Facteur Rosenthal ou Plasma thromboplastin antecédent (PTA)	Foie	Non	Zymogène	160	1 – 2 J	30 %	Déficit en XI
XII	Facteur Hageman	Foie	Non	Zymogène	80	2 - 3 J	Très faible	Déficit en XII
XIII	Facteur stabilisant la fibrine (FSF)	Foie	Non	Zymogène	320	3 – 7 J	2 %	--
PK	Facteur de Fletcher ou Prékalikréine	Foie	Non	Zymogène	85	35 H	25 – 50 mg/l	--
KHPM	Facteur Fitzgerald ou Kininogène de haut poids moléculaire	Foie	Non	Cofacteur	100	6 J	60 – 90 mg/l	--
AT	Antithrombine	Foie	Non	Inhibiteur	58	60 H	80 – 120 %	--
PC	Protéine C	Foie	Oui	Zymogène	62	6 H	2.7 – 6 mg/l	Déficit en Protéine C
PS	Protéine S	Foie, Mégacaryocyte, endothélium	Oui	Cofacteur	70	--	25 mg/l	Déficit en Protéine S
TFPI	Inhibiteur de la voie tissulaire	Tissus (Endothélium)	Non	Inhibiteur	42	--	--	--

3) Étapes de la coagulation :

En se référant à la conception actuelle de la coagulation *in vivo*, il est admis que son élément déclencheur est l'expression à la surface des cellules d'une glycoprotéine transmembranaire, appelée « facteur tissulaire » (FT).

Certaines cellules comme les monocytes et les cellules endothéliales, n'expriment le FT que lorsqu'elles sont activées. D'autres cellules comme les cellules périovasculaires (fibroblastes, myocytes, cellules mésenchymateuses) l'expriment de façon constitutive et donc permanente. [8]

Le FT fixe le FVII circulant, qu'il soit inactif (FVII) ou actif (FVIIa). Cette action rapide déclenche la coagulation d'autant plus efficacement qu'une grande quantité de complexes FT/FVIIa est formée initialement. [8]

Suite à cette action, la cascade de réactions enzymatiques de la coagulation déclenchée par le FT aboutit à la formation d'une enzyme, la thrombine, qui transforme le fibrinogène soluble et fragile en réseau de fibrine insoluble et solide. Il est ainsi juste de dire que la génération de la thrombine provient d'abord d'une voie directe initiée par le complexe FT/FVIIa, puis d'une voie d'amplification et de propagation (figure 4). [8]

a. Voie directe d'initiation FT/FVIIa-dépendante :

La voie directe d'initiation de la coagulation est dépendante du complexe FT/FVIIa. Elle s'enchaîne en plusieurs temps :

D'abord, le complexe FT/FVIIa va assurer directement l'activation du facteur Stuart (FX) en FXa, après formation d'un complexe ternaire qui associe FT/FVIIa/FX.

Ensuite, le FXa sera inclus dans un complexe activateur nommé « prothrombinase » qui comprend, hors le FXa, le FVa, du calcium et des phospholipides cellulaires (qui peuvent être issus des plaquettes et sont alors appelés « facteur 3 plaquettaire, F3P »). [8]

Enfin, le complexe [FXa – FVa – Ca²⁺ – F3P] active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa), une enzyme extrêmement puissante dont le principal substrat est le fibrinogène.

Cette voie d'initiation « directe » engendre souvent une génération insuffisante de thrombine avec la mise en place d'un caillot hémostatique fragile, d'où la nécessité d'une voie d'amplification et de propagation. [8]

b. Voie d'amplification et de propagation :

Le complexe FT/FVIIa active aussi le FIX en FIXa. En présence d'un cofacteur catalyseur, le facteur anti hémophilique A préalablement activé (FVIIIa), Le facteur anti hémophilique B activé (FIXa), forme avec les phospholipides et le calcium un complexe activateur appelé « tenase » qui active le FX et amplifie de façon très importante la génération de thrombine.^[8, 11]

Cette voie d'amplification est mise en jeu grâce aux traces de thrombine générée par la voie directe, qui active le FVIII (et donc la formation de ténase), le FV (et donc la formation de la prothrombinase) et les plaquettes, source de phospholipides pro coagulants.^[11]

La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse donc sa propre génération : elle favorise non seulement l'activation du FVIII en FVIIIa, du FV en FVa, mais aussi celle du FXI en FXIa, qui peut alors activer le FIX en FIXa. Ces trois boucles de rétro-activation sont essentielles à une hémostase efficace qui aboutit à la formation d'un caillot solide.^[8]

c. Fibrinoformation :

La formation de la fibrine est considérée comme l'étape ultime de la coagulation. Elle est assurée par la thrombine qui protéolyse le fibrinogène en libérant deux petits peptides : les fibrinopeptides A et B.^[8]

Les monomères de fibrine ainsi formés polymérisent spontanément et forment un premier réseau de fibrine, instable, fragile et soluble. L'activation par la thrombine du FXIII, générant du FXIIIa, permet la consolidation du caillot par la mise en place de liaisons covalentes entre les monomères de fibrine. Le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et stable, emprisonnant des globules rouges, d'où l'aspect du thrombus rouge qui caractérise le processus de la coagulation.^[8]

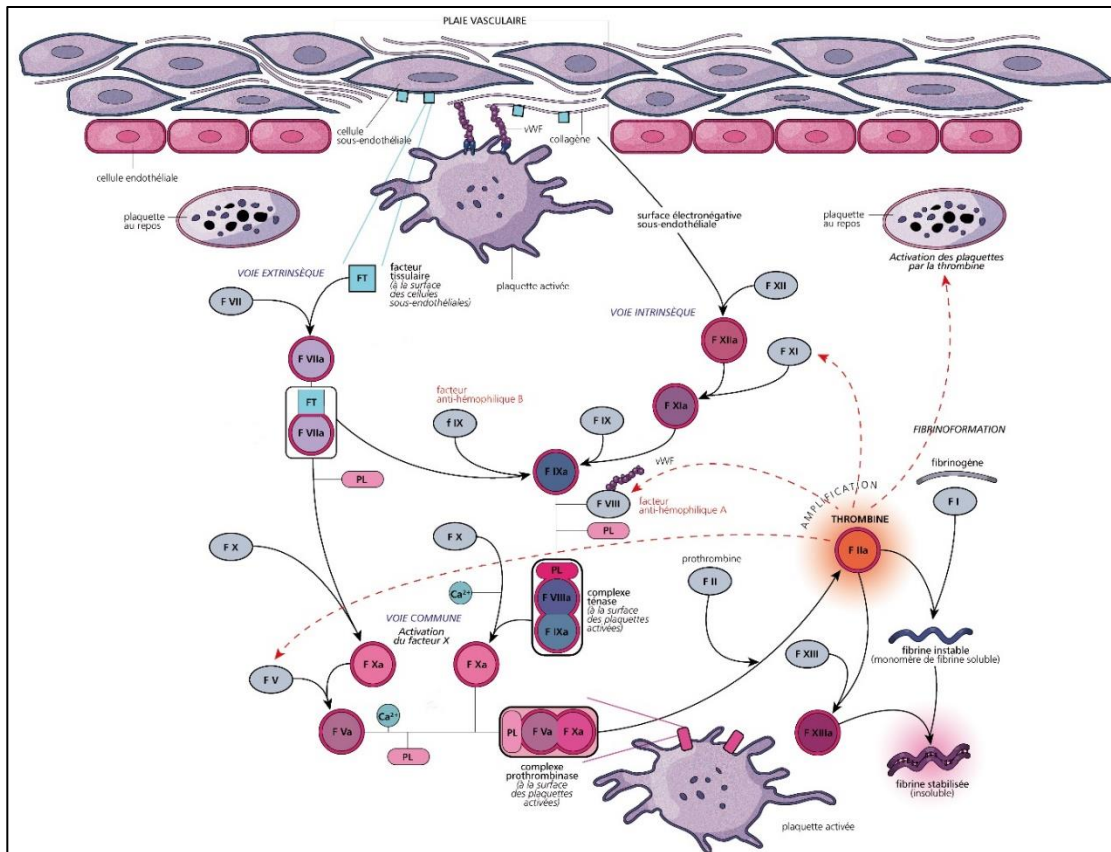


Figure 3: Schéma de la cascade de la coagulation.

4) Régulation de la coagulation :

Les réactions de la coagulation possèdent un caractère autocatalytique qui se traduirait par une activation des facteurs de la coagulation de proche en proche s'il n'existait pas un puissant système de régulation. [11]

L'équilibre physiologique de la coagulation est maintenu grâce à l'intervention de mécanismes de régulation et d'inhibition qui ont pour but d'empêcher une extension inutile et potentiellement dangereuse du processus de coagulation. [8]

Cette régulation fait intervenir différents mécanismes :

- **Non spécifiques** : faisant intervenir le flux sanguin qui va disperser l'excès de facteurs de la coagulation localement activés dans le torrent circulatoire. [7]
- **Spécifiques** : faisant intervenir :
 - × Fibrine néoformée : la fibrine va absorber la thrombine et l'inactiver.
 - × Inhibiteurs physiologiques : représentés par :

α) Les inhibiteurs des sérines protéases ou « Serpines » :

L'inhibition se fait par la formation de complexes irréversibles avec leurs enzymes cibles. Ils incluent l'antithrombine (AT), principal inhibiteur de la thrombine (FIIa), le cofacteur II de l'héparine et plus accessoirement l'Alpha-1-antitrypsine (α 1AT) et le C1 inhibiteur (C₁ INH).^[7, 8]

β) Le système de la protéine C (PC) / protéine S (PS) / thrombomoduline (TM) :

Ce système régule la coagulation par protéolyse. Il agit comme un puissant inhibiteur des facteurs Va et VIIIa.^[10]

γ) Le tissue factor pathway inhibitor (TFPI) :

Il appartient aux inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis-à-vis de leurs enzymes cibles. Le TFPI inhibe le complexe [FT – VIIa], activateur du facteur X dans la voie exogène.^[8]

IV. Hémostase Tertiaire « Fibrinolyse » :

1) Définition :

La fibrinolyse désigne le mécanisme physiologique enzymatique qui permet la dégradation des dépôts de fibrine en produits solubles après la coagulation. C'est un système de contrôle ultime de l'hémostase qui permet de détruire le caillot une fois qu'il a cessé d'être utile, et donc de restaurer la perméabilité vasculaire.^[9, 5, 7]

2) Facteurs de la fibrinolyse :

Ils se présentent sous deux formes dont l'une inactive, le plasminogène et l'autre active, la plasmine, dérivant de la précédente suite à une protéolyse.^[7]

a. Plasminogène :

C'est une glycoprotéine polypeptidique synthétisée au niveau du foie avec une concentration plasmatique d'environ 200 mg/l. Sa demi-vie est de 2 jours.^[5, 9]

La forme native « Glu-plasminogène » de faible affinité pour la fibrine subit une protéolyse limitée aboutissant à une forme pré-activée « Lys-plasminogène » de forte affinité pour la fibrine mais de demi-vie plus courte, inférieure à 1 jour.^[5]

b. Plasmine :

C'est une puissante enzyme protéolytique résultant de l'activation du plasminogène, cette molécule est formée de deux chaînes, une chaîne porteuse du site de fixation à la fibrine et une chaîne porteuse du site actif de l'enzyme. [5, 7]

La plasmine agit sur le fibrinogène et la fibrine, ainsi que les facteurs de coagulation V, VIII, et XIII. Son activité est optimale à un pH de 7,0. [13]

3) Régulateurs de la fibrinolyse :

Les régulateurs du processus de la fibrinolyse agissent sur deux plans, en intervenant soit dans les activités du plasminogène, soit dans les activités de la plasmine. [13]

a. Régulateurs des activités du plasminogène :

1. Activateurs :

• L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) :

C'est l'activateur physiologique majeur du plasminogène. Le tPA est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales, les plaquettes et libérée au niveau du site où le caillot se forme lors de l'activation des processus de coagulation. [13, 5, 7]

Sa structure est faite de deux domaines impliqués dans la liaison du t-PA à la fibrine et jouent un rôle important dans la focalisation de la fibrinolyse à la surface du caillot ; et un autre domaine porteur du site catalytique responsable de l'activation du plasminogène. [11]

• L'activateur urinaire du plasminogène (uPA) :

L'uPA ou l'« urokinase » est produite par les cellules rénales. Elle est présente dans le plasma sous forme inactive ou « pro-urokinase ». À la différence du t-PA, la pro-urokinase a une faible affinité pour la fibrine, et est secondairement activée par la plasmine ou par la kallikréine. [5, 7, 11]

2. Inhibiteurs :

• L'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (PAI) :

Il existe 4 types : PAI-1, PAI-2, PAI-3 et la protéase nexine. Seul le PAI-1, qui est synthétisé par les cellules endothéliales, les hépatocytes et les fibroblastes, présente un effet physiologique important sur la fibrinolyse. Tandis que le PAI-2 est d'origine placentaire et monocyttaire et donc élevé en fin de grossesse. [5, 13]

Les PAI-1 et 2 inhibent le tPA et l'uPA libre. Une fois fixés sur la fibrine, ils n'ont plus d'action. [5]

• L'inhibiteur de fixation du plasminogène sur la fibrine :

Il s'agit de la glycoprotéine riche en histidine (HRG) qui se complexe au plasminogène réduisant ainsi sa capacité de liaison à la fibrine. [7]

b. Régulateurs des activités de plasmine :

Ce sont essentiellement des inhibiteurs de son activité enzymatique :

- L'alpha-2 anti-plasmine (α_2 AP) : C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie, d'action rapide, elle forme avec la plasmine un complexe irréversible inactif dépourvu d'activité protéolytique.

- L'alpha-2 macroglobuline : c'est un inhibiteur lent et non spécifique de la plasmine.

- L'inhibiteur de la C1 : Exerce son effet inhibiteur sur la fibrinolyse facteur XII-dépendante.

- L'alpha-1 antitrypsine : C'est un inhibiteur des sérines protéases, et de ce fait participe à l'inhibition du système fibrinolytique. [7, 10, 13]

4) Étapes du processus :

La fibrinolyse se déroule en deux grandes étapes :

1. Activation du plasminogène en plasmine :

Dès que se forment des traces de fibrine, le plasminogène et le tPA viennent se fixer grâce à leur forte affinité pour celle-ci. D'autre part, l'activation du système de contact va également activer la pro-urokinase en urokinase. Ces deux activateurs vont permettre d'activer le plasminogène en plasmine. [5, 7, 11]

2. La dégradation de la fibrine :

La plasmine est une enzyme protéolytique qui dégrade la fibrine en fragments solubles ou produits de dégradation de fibrine (D-dimères). Elle est également capable d'agir sur le fibrinogène donnant les produits de dégradation du fibrinogène (PDF), et agit sur les facteurs V et VIII de la coagulation. [5, 6]

V. Explorations de l'hémostase :

L'exploration de l'hémostase est indispensable pour :

- ✓ Apprécier les risques hémorragiques et thrombotiques ;
- ✓ Explorer les syndromes hémorragiques ;
- ✓ Évaluer le retentissement des pathologies hépatiques ou immunitaires sur la physiologie de l'hémostase. [7]

Les explorations dépendent des étapes de l'hémostase :

1) Explorations de l'hémostase primaire :

On peut distinguer un test global, le temps de saignement, et des examens plus spécifiques de chacun des éléments impliqués dans le processus.

a. Le temps de saignement (TS) :

Le TS explore l'hémostase primaire dans son ensemble en mesurant la durée de l'hémorragie provoquée par une incision dermo-épidermique réalisée par deux techniques, technique de Duke et d'Ivy. [7]

b. Le temps d'occlusion du PFA 100 (Platlet Function Analyzer) :

Ce test mesure le temps d'adhésion et d'agrégation des plaquettes sur un orifice percé dans une membrane recouverte de collagène en présence d'adrénaline ou d'ADP dans des conditions standardisées (l'orifice est censé mimer une brèche vasculaire). Sa valeur normale varie entre 60 et 160 secondes. [7, 10]

c. La numération plaquettaire :

Elle est actuellement réalisée sur sang total prélevé sur tube EDTA, grâce à des compteurs électroniques donnant des résultats fiables. La normale est de $150 \text{ à } 500 \times 10^9/\text{l}$. [10]

d. Étude des fonctions plaquettaires :

Elle n'est réalisée qu'en laboratoires spécialisés, et fait appel à :

- L'étude de l'adhésion plaquettaire.
- L'étude de l'agrégation plaquettaire en milieu plasmatique.
- L'étude de l'agrégation des plaquettes lavées.
- L'étude des produits de sécrétion des plaquettes.
- L'exploration des glycoprotéines plaquettaires : par techniques d'électrophorèse ou par cytométrie en flux. [10]

e. Étude du facteur de Von Willebrand :

Elle se fait par deux méthodes, immunologique (technique ELISA ou turbidimétrique), fonctionnelle (agrégométrie ou technique d'agglutination sur lame). [7, 10]

2) Explorations de l'hémostase secondaire :

a. Le temps de céphaline activateur :

Explore la voie intrinsèque, la valeur normale est comprise entre 30 et 40 secondes selon les réactifs utilisés, il est anormal lorsque le rapport entre le temps du malade et le temps du témoin est supérieur à 1,2. ^[7]

b. Le temps de Quick :

Explore la voie extrinsèque, il s'exprime soit en secondes pour une valeur normale comprise entre 11 et 13 secondes, soit en pourcentage, sous l'appellation de taux de prothrombine (TP) dont la valeur normale est de 70 à 100%, soit en rapport normalisé international (INR) qui est le rapport entre le TQ du malade et le TQ du témoin à la puissance ISI (indice de sensibilité internationale de la thromboplastine). ^[7]

c. Le temps de thrombine :

Explore la fibrinoformation, sa valeur normale est de 18 à 20 secondes. ^[7]

d. Dosage spécifique des facteurs de coagulation :

Ce dosage est entrepris lorsqu'un ou plusieurs des tests précédents sont anormaux. Il est réalisé à l'aide de techniques immunologiques ou de techniques fonctionnelles (chronométriques ou chromogéniques).

La confrontation des résultats des deux techniques permet d'identifier les anomalies qualitatives ou quantitatives des facteurs de coagulation. ^[7]

3) Explorations de la fibrinolyse :

a. Le temps de lyse des euglobulines :

Ou test de von Kaulla, c'est le test le plus couramment utilisé, et est normalement supérieur à 2h. ^[7]

b. Tests analytiques :

• Dosage du plasminogène :

Il peut être réalisé par méthode colorimétrique faisant appel à la combinaison plasminogène-streptokinase, ou par technique immunologique. ^[7, 10]

- **Dosage des activateurs du plasminogène :**

Il est réalisé, par des techniques fonctionnelles évaluant l'activité enzymatique (tPA libre actif), ou des techniques immuno-enzymatiques (tPA libre et tPA inactif complexé aux PAI).^[7, 10]

- **Dosage des inhibiteurs :**

Cela comprend la mesure de l'activité biologique du PAI-1 et PAI-2 et de l'alpha-2 anti-plasmine selon la méthode colorimétrique, et leur concentration plasmatique par méthode immunologique (ELISA).^[10]

- **Dosage des produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine :**

Il consiste à doser les produits de dégradation du fibrinogène (PDF) ou de la fibrine (D-dimères) par des méthodes immunologiques par latex ou ELISA.^[7]

CHAPITRE 2

Hémophilie

I. Introduction :

L'hémophilie est un trouble congénital rare de la coagulation, de transmission héréditaire récessive liée au sexe (chromosome X). Elle est transmise par les femmes et n'atteint que les hommes. Cette pathologie altère la cascade enzymatique de la coagulation sanguine et se manifeste par des hémorragies atteignant essentiellement le système locomoteur (muscles et articulations).^[14]

Ce trouble se caractérise par un déficit constitutionnel en l'un des facteurs anti hémophiliques. En effet, deux types d'hémophilies sont décrits :

- Hémophilie A : elle se définit comme un déficit génétique en facteur anti hémophilique A (facteur VIII, FVIII) et représente le type le plus commun.
- Hémophilie B ou maladie de Christmas : elle se définit comme un déficit génétique en facteur anti hémophilique B (facteur IX, FIX) et représente le type le moins commun.

Le degré de gravité de l'hémophilie est lié à l'importance de la déficience en facteurs de la coagulation du sang d'une personne. La gravité renvoie au degré de préjudice associé à une maladie :

- Hémophilie sévère : facteurs VIII ou IX : < 1 % (35% des cas),
- Hémophilie modérée : facteurs VIII ou IX : 1 à 5 % (15% des cas),
- Hémophilie mineure : facteurs VIII ou IX : 6 à 30 % (50% des cas).^[15]

II. Historique :

La première description moderne de l'hémophilie est apparue en 1803, lorsque le médecin d'origine américaine « Dr John Conrad Otto », a reconnu le caractère héréditaire de la maladie, et a constaté qu'elle n'atteignait que les hommes mais qu'elle était transmise par des femmes non affectées.^[16]

Au XIX^{ème} siècle, parce qu'elle touchait la descendance de la Reine Victoria, l'hémophilie était surnommée "la maladie des rois". C'est ainsi que deux des filles de la Reine, Alice et Béatrice, ont transmis la maladie, via leur descendance, aux familles régnant en Espagne et en Russie, participant ainsi indirectement à deux des événements majeurs du XX^{ème} siècle : la révolution russe et la guerre d'Espagne.^[17]

En 1944, « Pavlosky », un médecin argentin, a procédé à un test de laboratoire dans le cadre duquel le sang d'un hémophile avait corrigé le problème de coagulation d'un deuxième hémophile et vice versa. Cela a permis à d'autres chercheurs, en 1952, de confirmer que l'hémophilie A et l'hémophilie B sont bel et bien deux maladies distinctes.^[16]

Au cours du XX^{ème} siècle, le traitement de l'hémophilie a été révolutionné par la découverte dans les années 1960, du cryoprécipité, un produit sanguin labile qui apparaît après congélation et décongélation lente du plasma. Cette découverte a été suivie dans les années 1970, par l'apparition des concentrés lyophilisés de facteur VIII et de facteur IX dont l'utilisation a été ternie par le scandale des produits sanguins infectés par des virus hématogènes, comme celui de l'hépatite C et le VIH. Les concentrés pasteurisés ont été introduits sur le marché en 1981 et les facteurs recombinants VIII et IX ont été approuvés respectivement en 1992 et 1997.

III. Épidémiologie :

L'hémophilie est considérée comme une maladie orpheline, c'est une maladie rare du sang qui peut affecter n'importe quelle population masculine avec une fréquence globale d'environ 1 sur 10 000, soit environ 450 000 personnes vivant avec l'hémophilie dans le monde. ^[18]

L'hémophilie est la maladie héréditaire hémorragique la plus fréquente après la maladie de Willebrand atteignant 1 garçon sur 5 000 pour l'hémophilie A et 1 sur 25 000 pour l'hémophilie B. ^[17]

L'incidence annuelle est de 1 sur 5000 naissances de garçons et la prévalence dans la population est estimée à 1/12 000. ^[19]

En France :

On compte près de 7 000 patients hémophiles dont la moitié atteinte d'hémophilie sévère. ^[17]

Au Canada :

L'hémophilie A affecte moins d'une personne sur 10 000, soit environ 3 000 Canadiens. L'hémophilie B est encore moins fréquente, n'affectant qu'environ une personne sur 50 000, soit près de 700 Canadiens. ^[20]

En Algérie :

Le nombre des hémophiles recensés en 2017 était de 2362 ^[21], en 2021, ils seraient près de 3000 patients ^[22], dont 81% sont des hémophiles A et 19% des hémophiles B, soit un ratio de 4 pour 1.

En 2017, 370 patients sont soumis à un traitement prophylactique consistant en l'injection régulière de concentrés de facteurs de coagulation en vue de prévenir le risque de saignement, alors que le nombre ne dépassait pas 51 en 2013. ^[21]

IV. Génétique :

L'hémophilie est une maladie génétique et héréditaire qui se transmet selon le mode récessif lié au sexe. Les gènes du facteur VIII et du facteur IX sont portés par l'un des chromosomes sexuels : le chromosome X.

1. Hémophile A :

L'hémophile A est un trouble hémorragique secondaire à un déficit en facteur anti hémophilique A ou facteur VIII (FVIII). Le gène du FVIII est situé sur le bras long du chromosome X à la position Xq28, il représente environ 1 % de ce chromosome, ce qui en fait l'un des plus longs gènes connus. Ce gène peut subir des altérations, il peut soit être absent après avoir subi une délétion, ou être endommagé après avoir subi des mutations ou des inversions. ^[1]

2. Hémophilie B :

Le déficit en facteur anti hémophilique B ou facteur IX (FIX) engendre une pathologie nommée l'hémophilie B. Le gène du FIX est situé sur le bras long du chromosome X à la position Xq27. Ce gène peut subir des anomalies majeures responsables des formes sévères de la maladie ou des anomalies ponctuelles qui engendrent des formes modérées ou mineures. ^[1]

V. Physiopathologie :

Les facteurs anti hémophiliques A (FVIII) et B (FIX) sont indispensables à la cascade de réactions enzymatiques de la coagulation, leur absence freine considérablement l'activation du FX en FXa et par conséquent l'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) à la surface plaquettaire ce qui est à l'origine du saignement. Le freinage va toucher essentiellement les articulations provoquant des hémarthroses et les muscles engendrant des hématomes. ^[1]

Chez les hémophiles, la coagulation survient beaucoup plus lentement qu'en temps normal. C'est pour cela, que peu importe qu'une personne soit atteinte de l'hémophilie A ou B : quand elle commence à saigner, elle ne saigne pas plus abondamment ou plus rapidement que la normale mais elle saigne plus longtemps et le saignement n'a pas tendance à s'arrêter. En effet, lors du processus de la coagulation, les plaquettes ne tissent pas la trame nécessaire à la consolidation du caillot. Par conséquent, le caillot néoformé est mou, fragile et instable. Faute de traitement, le saignement continuera jusqu'à ce que la pression accumulée à l'extérieur du vaisseau soit égale à la pression interne, ce qui peut prendre des jours, voire des semaines. ^[23]

VI. Mode de transmission :

Les gènes des facteurs VIII et IX peuvent être absents ou endommagés, ce qui provoque l'absence ou le déficit du facteur de la coagulation. Chez les filles, qui ont deux chromosomes X, l'anomalie du gène situé sur un chromosome X est en général compensée complètement ou partiellement par l'autre chromosome X, sain. Elles ne seront pas malades mais conductrices de l'anomalie, qu'elles pourront transmettre à leur descendance. Les garçons ne peuvent pas compenser l'anomalie du gène situé sur le chromosome X, puisqu'il est unique. Ils manifestent donc la maladie.^[14]

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 en prenant 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.^[14]

Les figures suivantes illustrent le mode de transmission héréditaire de l'hémophilie lorsqu'un homme hémophile a un enfant avec une femme normale (figure 4) et lorsqu'un homme normal a un enfant avec une femme conductrice (figure 5).

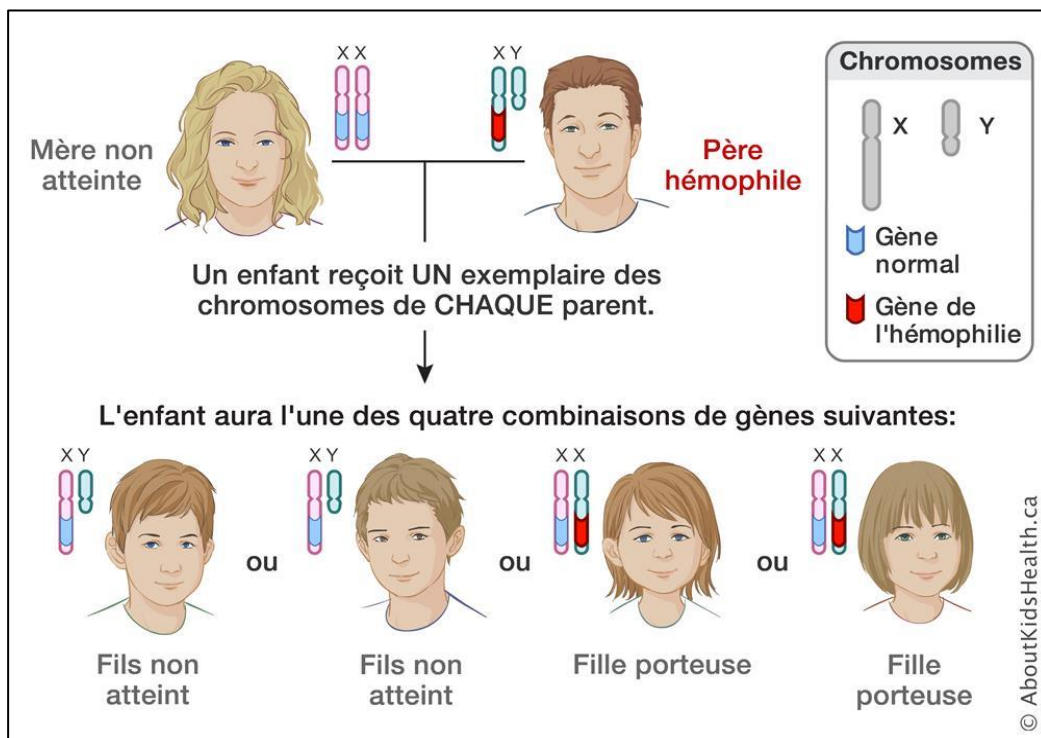


Figure 4: Mode de transmission de l'hémophilie d'un homme hémophile avec une femme normale.

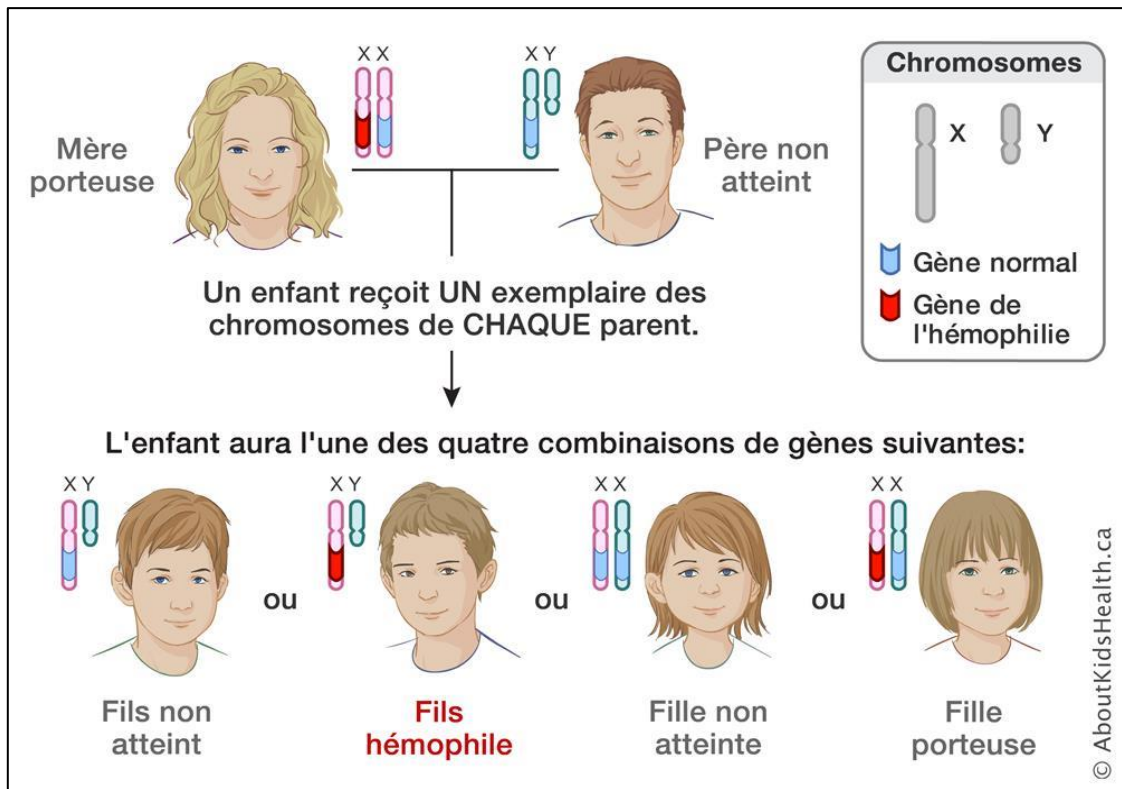


Figure 5: Mode de transmission de l'hémophilie d'un homme normal avec une femme porteuse « conductrice ».

VII. Étude clinique :

1) Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte sont variées, il peut s'agir :

- De l'exploration d'un syndrome hémorragique clinique (qui peut apparaître dans différentes situations par exemple : manœuvres à l'accouchement, mouvements dans le berceau, au moment de la marche à quatre pattes, apprentissage de la marche chez l'enfant ...).
- D'une enquête menée dans une famille où l'hémophilie est déjà connue.
- Découverte fortuite d'un allongement isolé du TCA (au cours de la chirurgie, des avulsions dentaires ...), justifiant la pratique d'un TCA systématique avant toute opération. ^[1]

2) Diagnostic clinique :

Les manifestations cliniques sont en rapport avec le degré de gravité et l'âge de l'enfant. La symptomatologie est la même dans l'hémophilie A et B, mais suivant l'intensité du déficit, on distingue les hémophilies légères, modérées et graves. ^[9, 24]

- Dans les formes graves, les manifestations hémorragiques surviennent fréquemment (une ou deux fois par semaine) dès la jeune enfance, et sont spontanées, après des traumatismes minimes ou secondaires à un effort prolongé. [1, 25, 23]
- Les saignements des formes modérées sont moins fréquents (une fois par mois), apparaissent plus tardivement et sont presque toujours secondaires à un traumatisme. [1, 23]
- Dans les formes légères, les épisodes hémorragiques sont beaucoup plus rares, et surviennent uniquement après une blessure grave ou une intervention chirurgicale. De ce fait, ces formes sont longtemps silencieuses et peuvent ne jamais présenter un trouble de saignement. [1, 23]

Les hémorragies non spécifiques sont cutanées ou muqueuses, souvent de diagnostic aisé, et représentent 10 à 20% des accidents hémorragiques. [9, 1]

Les hémorragies spécifiques sont dominées par les hématomes et les hémarthroses :

- L'hématome est une collection sanguine apparaissant à l'intérieur d'un tissu après un saignement suite à un traumatisme minime ou important, il se manifeste le plus souvent par une douleur et un gonflement de la zone concernée, accompagné d'ecchymoses, il représente 10 à 20% des accidents hémorragiques. Il peut être superficiel (dans le tissu sous-cutané) ou profond (intra-musculaire), et met en jeu le pronostic vital ou fonctionnel selon sa localisation (Figure 7). [1]
- L'hémarthrose est une hémorragie intra-articulaire pathognomonique à l'hémophilie, se manifeste par un gonflement douloureux de l'articulation qui présente des caractères inflammatoires sans signes infectieux.

Cependant, plus de 80% des hémarthroses surviennent dans les articulations soumises à des pressions importantes (chevilles, genoux,) ou peu protégées (coudes) (Figure 7). [9, 1, 23]

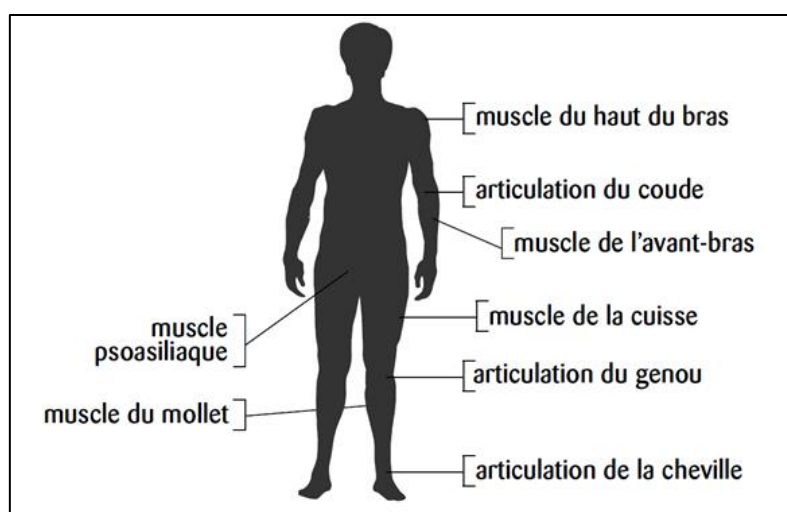


Figure 6: Localisations fréquentes des hématomes et des hémarthroses.

3) Diagnostic biologique :

a. Bilan d'hémostase :

- Allongement isolé du TCA (TP et TQ normaux ; TS normal)
- Taux de plaquettes normal.
- Taux de facteur de von Willebrand normal. [25]

b. Mélange des plasmas :

Correction du TCA par adjonction de plasma témoin (donc absence d'anticoagulant circulant). [25]

c. Dosage des facteurs de la voie intrinsèque :

Dosage quantitatif (Antigène Ag) et qualitatif ou fonctionnel (Coagulant c) : VIII_{Ag} et VIII_c pour l'hémophilie A ; IX_{Ag} et IX_c pour l'hémophilie B :

- <1% => Hémophilie sévère.
- 1-5% => Hémophilie modérée.
- 5-30% => Hémophilie légère. [23, 25]

4) Diagnostic positif :

Le diagnostic positif repose sur l'association de :

- ✓ Manifestations cliniques de l'hémophilie : Notion d'hémorragies spontanées ou provoquées, répétées chez un enfant de sexe masculin.
- ✓ Un TCA allongé de manière isolée corrigé par test du mélange de plasma.
- ✓ Des taux de facteurs VIII ou IX bas. [9, 1]

VIII. Diagnostic différentiel :

1) Maladie de Willebrand :

La maladie de Von Willebrand désigne toute pathologie hémorragique génétique due à un défaut de la quantité, de la structure ou de la fonction du facteur de Willebrand. Il existe trois grands types de maladie de Willebrand : la MW de type 1, la MW de type 2 et la MW de type 3. Les manifestations cliniques et biologiques dépendent du type de la maladie. [26]

La MW de type 1 est la traduction d'un déficit quantitatif partiel. Dans la MW de type 2, le facteur de Willebrand se trouve en quantité normale ou peu diminué mais il est altéré dans sa structure (déficit qualitatif). Il existe quatre catégories de MW de type 2, elles sont appelées types 2A, 2B, 2M et 2N. Il est important de distinguer la MW de type 2N de l'hémophilie A car la forme 2N s'accompagne d'une diminution du facteur VIII.

La MW de type 3 est le type le plus grave car le taux du facteur Willebrand est très diminué (déficit quantitatif sévère, < 1% de la normale), et elle s'accompagne également d'un taux très diminué de facteur VIII (< 10% de la normale). Ainsi, à la symptomatologie de la MW s'ajoute celle de l'hémophilie A sévère. [26]

2) Hémophilie acquise :

C'est une maladie hémorragique rare liée à la présence d'anticorps dirigés contre les facteurs VIII ou IX (auto-anticorps anti FVIII ou anti FIX). Elle affecte majoritairement des adultes, et peut être associée à une maladie auto-immune (Lupus, Gougerot-Sjögren...), un cancer, une hémopathie maligne ou liée à certains médicaments. Sur le plan biologique, le TCA est constamment allongé sans correction par adjonction du plasma témoin. [1, 25]

3) Autres déficits en facteurs de la voie intrinsèque :

Les déficits en facteurs de la phase contact ne sont pas à l'origine d'hémorragies. Seul le déficit en facteur XI (maladie de Rosenthal) peut entraîner un syndrome hémorragique. La maladie de Rosenthal est à évoquer devant un allongement isolé du temps de céphaline activée (TCA). [25]

IX. Évolution et complications :

Le pronostic est lié à l'intensité du déficit en facteur VIII et IX et aux complications de la transfusion. [24]

1) Complications liées aux hémarthroses récidivantes :

La répétition des hémarthroses peut constituer à la longue une arthropathie hémophilique avec arthrose et limitation fonctionnelle des amplitudes articulaires. Elle est prévenue par le traitement transfusionnel substitutif qui doit être entamé précocement. [24, 25]

2) Complications liées au risque transfusionnel en facteur :

Actuellement le risque de contamination par le VIH, HBV ou HCV lors de la transfusion de CGR est minime, et le risque est nul lors de transfusion de concentré en facteur humain. [25]

Il existe toujours le risque d'apparition d'allo-anticorps acquis anti-VIII ou anti-IX, à suspecter devant l'inefficacité inhabituelle du traitement substitutif, et en absence de correction du TCA lors de l'adjonction du plasma témoin. [24, 25]

X. Prise en charge et traitement de l'hémophilie :

Depuis 2006, la prise en charge de l'hémophilie a été intégrée au plan national des maladies rares. [27]

L'hémophilie nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et une coordination entre les différentes structures de soins.

1) Éducation thérapeutique :

L'éducation thérapeutique (ETP) est initiée dès la première visite et renforcée à chaque consultation, elle a été orientée sur deux grands axes : « l'éducation individuelle » associée à des stages de « formation continue et initiation ». [28]

Selon l'OMS (1998) : « L'ETP a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle comprend des activités organisées, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie ». [28]

2) Carte et livret de l'hémophile :

La carte de l'hémophile remplie et signée par le médecin traitant, est délivrée aux malades pour permettre de mieux coordonner les soins en situation d'urgence, ou lors d'une prise en charge du patient par une équipe médicale outre que la sienne. Elle comprend une photo (régulièrement actualisée), l'état civil, l'adresse, le téléphone, le groupage, le type et la sévérité du déficit, les coordonnées du médecin traitant, l'existence d'un anticoagulant circulant (ACC) et les gestes interdits. [29, 30, 1, 2]

Le livret de l'Hémophile comporte outre les renseignements d'état civil, le type d'hémophilie et le degré de déficit, l'état sérologique (HVB, HIV), le groupage, le statut vaccinal et tous les événements hémorragiques survenus. Il permet de mémoriser régulièrement l'historique du traitement, de réunir les informations fondamentales sur la pathologie, de donner aux patients et aux médecins non spécialistes des conseils sur la conduite à tenir en cas d'urgence, les attitudes à proscrire, le repérage des symptômes, etc. [29, 30, 1, 2]

3) Traitement :

3.1) Buts :

- ✓ Arrêter et traiter les manifestations hémorragiques par un traitement substitutif.
- ✓ Éviter les complications de la maladie par un traitement prophylactique.
- ✓ Assurer la prévention de la maladie par un conseil génétique. [31]

3.2) Mesures générales :

- Interdiction des injections musculaires. ^[2]
- Contre-indication de la prise d'aspirine et des AINS. ^[32]
- Contre-indication à la mise en place de plâtres circulaires.
- Interdiction en l'absence de substitution de la suture d'une plaie, de la ponction d'hémarthrose ou d'hématome, ainsi que de tout acte chirurgical. ^[2]
- Utilisation du paracétamol en cas de douleurs de quelques origines que ce soit.
- Instauration d'un traitement martial en cas d'anémie ferriprive. ^[33]
- Entreprendre des gestes d'urgence en cas d'hémorragie extériorisée ou non : compression digitale, refroidissement par vessie de glace, utilisation d'hémostatiques locaux ou d'anti-fibrinolytiques lors d'hémorragies muqueuses.
- Encourager les activités sportives sans risque de choc (natation, marche...) afin d'entretenir la force musculaire et la souplesse articulaire et interdire les sports violents pouvant entraîner un risque hémorragique (judo, boxe...).
- La vaccination doit être faite selon le calendrier habituel ainsi que le vaccin d'hépatite B par voie sous-cutanée stricte au niveau de la face externe du bras. ^[30]
- Portez un bracelet ou un collier médical avec de l'information sur votre état de santé. ^[23]
- Prenez un cours de secourisme pour savoir comment administrez rapidement les premiers soins afin de maîtriser les saignements.

3.3) Moyens thérapeutiques :

3.3.1) Traitements symptomatiques :

- Repos et mise en décharge du membre, avec la pose d'une attelle postérieure pour une durée de 24 à 72 heures ; et le positionnement de la zone touchée plus haut que le cœur pour permettre de réduire la pression et de diminuer la tuméfaction. ^[34]
- Mise en place d'une poche de glace : 3 à 4 fois par jour pendant 5 à 10 minutes ; pour une durée de 1 à 2 jours ; en évitant le contact direct avec la peau.
- Traitement antalgique : Paracétamol, en fonction de l'intensité de la douleur et en ne dépassant pas les 80 mg/kg/j.
- Traitement anti-inflammatoire : Corticoïdes, utilisés pour la résorption des hématomes et des hémarthroses, à une posologie de 1 mg/kg, et sur une durée qui n'excède pas 10 jours.

[35]

- Traitement hémostatique : anti-fibrinolytiques (Exacyl ; Dicynone) et moyens hémostatiques locaux, efficaces au cours des hémorragies muqueuses mais contre-indiqués en cas d'hématuries. [30]

3.3.2) Traitements substitutifs :

a. Plasma frais congelé (PFC) :

Le plasma frais congelé renferme les deux facteurs, à raison de 0.7 UI/ml de PFC pour le FVIII, et une quantité très infime de FIX.

La dose est de 15 à 20 ml/kg, à répéter en fonction de la demi-vie du FAH. L'indication du PFC est limitée car il n'est pas viro-inactivé. [36, 2]

b. Concentré de facteurs anti hémophiliques (FAH) :

α) Concentré de facteurs anti hémophiliques plasmatiques naturels :

Ils font leurs apparitions au début des années 70. Leurs préparations se fait à partir de prélèvements qui peuvent être fait sous deux formes : soit par dons de sang, puis centrifugation rapide et congélation du plasma ; soit par dons de plasma par plasmaphérèse. [37]

Parmi les concentrés de FAH plasmatiques présents sur le marché, on retrouve le Factane® avec une concentration de 100 UI/ml, et l'Octanate®, avec une concentration de 50 UI/ml. Ces deux produits se présentent sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable. [38, 39]

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'intensité de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient. En prophylaxie à long terme dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, les doses usuelles sont 20 à 40 UI de facteur VIII par kg de poids corporel tous les 2 à 3 jours. [38, 39]

β) Concentré de facteurs anti hémophiliques recombinants synthétiques :

Ils ont été mis sur le marché dans les années 90 et sont obtenus par génie génétique. Parmi leurs avantages : la forte activité pour un faible volume, la conservation à + 4°C,

l'injection en quelques minutes, et la possibilité de traitement des patients habitants loin des hôpitaux. Seule ombre au tableau, leurs coûts élevés. [35]

Concernant le concentré de FVIII, les présentations disponibles actuellement sont des flacons de 250, 500 et 1000 UI. Leur demi-vie est de 8 à 16 heures. Il est démontré qu'une unité de FVIII/kg de poids remonte le FVIII de 2 %. [35]

Concernant le FIX, les présentations actuellement disponibles sont des flacons de 600 UI. Leur demi-vie est de 16 à 24 heures. Il est admis qu'une unité de FIX/kg de poids remonte le FIX de 0.8 à 1 %. [35]

c. Agents « by-passants » :

Les « agents by-passant » induisent la formation d'une activité coagulante court-circuitant l'action des FVIII et FIX. Les deux médicaments concernés sont :

- Le Complexe Prothrombique Activé ou CCPa (FEIBA®) d'origine plasmatique,
- L'Eptacog alfa (rFVIIa) (NovoSeven®) ou facteur VII activé d'origine recombinante. [40]

Le facteur VIIa recombinant ou NovoSeven®, induit la formation de complexes FVIIa-FT qui activent directement le FX au niveau de la surface plaquettaire, conduisant à la synthèse d'une grande quantité de thrombine. La posologie préconisée est de 90 µg/kg toutes les 2 à 3 heures ; ou une dose unique de 270 µg/kg qui est aussi efficace que des doses plus faibles répétées. [41, 1]

L'activité du Concentré de Complexe Prothrombique Activé ou FEIBA®, est fondée sur la présence des facteurs IX, X et VII activé qui se lient aux plaquettes pour former une « Prothrombinase » à l'abri de l'antithrombine. Une dose unique de 100 U/kg de poids corporel et une dose quotidienne de 200 U/kg de poids corporel ne devrait pas être dépassées à moins que la sévérité des saignements nécessite et justifie l'utilisation de doses plus élevées.

[42, 43]

NB : Les facteurs anti-hémophiliques appartiennent à la liste I des médicaments. Ils sont soumis à une prescription médicale et ne peuvent ainsi être obtenus que sur présentation d'une ordonnance. Ils ne peuvent être délivrés que pour la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance. [35, 44]

3.3.3) Desmopressine :

La desmopressine (appelée également DDAVP, qui signifie 1-désamino-8-D-arginine vasopressine) est un médicament de synthèse qui permet d'augmenter rapidement mais de façon transitoire le taux du facteur VIII en favorisant la libération du FVIII endogène par la cellule endothéliale. [45, 1]

La DDAVP trouve son indication dans l'hémophilie A modérée et dans la maladie de Von Willebrand. Ce produit est commercialisé sous le nom de MINIRIN® IV (administration intraveineuse : 0.3 µg dilué dans 30 ml de sérum salé) ou d'OCTIM® Spray (administration intranasale : 0.01 mg/pulvérisation). [46, 1, 29]

La réponse à la desmopressine est variable d'un individu à l'autre. Ainsi, Il est nécessaire d'effectuer un test de réponse thérapeutique avant la mise en route du traitement avec dosage du facteur VIII, du facteur de Willebrand, de la natrémie, une numérotation plaquettaire et la mesure du temps de saignement. Les taux plasmatiques de facteur VIII doivent augmenter significativement dans les heures qui suivent l'administration de desmopressine. [47, 37]

La DDAVP coûte bien moins cher que les produits plasmatiques et ne présente aucun risque de transmission d'infections virales. Mais, elle impose une restriction hydrique et une surveillance clinico-biologique du patient. [45, 37]

3.3.4) Autres moyens thérapeutiques :

Parmi les autres moyens thérapeutiques qui peuvent être utilisés chez le patient hémophile :

❖ Psychothérapie :

L'annonce du diagnostic de l'hémophilie exerce un impact émotionnel sur les parents, sur l'enfant, ses frères et sœurs et même les autres membres de la famille. C'est dans ce contexte que la psychothérapie intervient pour apporter aide, soutien et accompagnement aux membres de la famille. [48]

Il est nécessaire de préparer, de guider et d'accompagner la famille dès le début dans toutes les démarches à suivre pour la prise en charge totale, le traitement complet et le suivi régulier de l'enfant. La famille doit se dédouaner de tous sentiments de culpabilité et dépasser les sentiments négatifs de colère et de frustration pour pouvoir s'impliquer totalement dans la vie de l'enfant hémophile. [48]

L'investissement de la famille et plus particulièrement des parents permettra à leur enfant de vivre une vie normale, heureuse avec un immense potentiel à s'épanouir, à accroître ses connaissances et à développer ses propres expériences.

❖ **Rééducation :**

Les techniques utilisées sont diverses et englobent à la fois l'exercice physique et sportif, les techniques de kinésithérapie, de thermothérapie, d'électrothérapie, de thérapie au laser, d'hydrothérapie et d'ultrasons. Chacune de ses techniques poursuit un objectif propre, depuis l'élimination de l'hématome jusqu'à l'amélioration de la mobilité. [1]

La rééducation doit se faire régulièrement après un accident hémorragique ou une intervention chirurgicale, avec pour but de prévenir l'arthropathie, d'entretenir et de récupérer la fonction musculo-articulaire. [30, 34]

❖ **Synoviorthèse :**

La synoviorthèse est un traitement local à visé essentiellement antalgique. Il a pour but de détruite la membrane synoviale à l'aide d'une injection de produits chimiques ou isotopiques faite dans l'articulation. Il a pour effet d'empêcher l'inflammation et de faciliter la formation d'un tissu fibreux qui va inhiber la formation de vaisseaux et réduire le risque de saignement dans l'articulation. Malheureusement, ce traitement ne prévient pas la dégradation de l'articulation déjà détériorée.

❖ **Chirurgie Orthopédique :**

Elle repose sur plusieurs techniques, parmi lesquelles on trouve :

- **Synovectomie :** c'est une intervention qui consiste en une exérèse chirurgicale complète de la synoviale pathologique. L'enraidissement articulaire est son inconvénient majeur.

- **Ostéotomie :** Elle a pour but de rétablir un axe osseux pour réduire les douleurs et la fréquence des hémarthroses. Chez l'enfant en croissance, on préconise une épiphysiodèse

sélective. Chez l'enfant en fin de croissance, on procède à une ostéotomie de soustraction ou d'addition. [34, 1]

- Arthroplastie : Elle trouve son indication en cas de détérioration articulaire avancée. C'est une réfection chirurgicale de l'articulation. [34, 1]

- Arthrodèse : c'est un blocage chirurgical de l'articulation atteinte aboutissant à une fusion osseuse. [34, 1]

3.3.5) Auto traitement et traitement à domicile :

L'auto traitement se définit comme la prise en charge thérapeutique par le patient lui-même, par sa famille ou par une infirmière à domicile. Elle doit être initiée et contrôlée par le médecin du Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie (CRTH). La mise en route d'un traitement à domicile implique une information et une formation préalable du patient et de sa famille, suivies d'une évaluation et d'une actualisation continue. [46]

Elle a pour objectif de permettre la précocité du traitement des accidents hémorragiques de l'hémophilie et d'intervenir rapidement avant le transfert en milieu hospitalier dans les cas de traumatismes ou d'hémorragies graves. [46]

Après l'évaluation des connaissances, le médecin du CRTH, pourra prescrire les facteurs anti hémophiliques (type du produit et posologies). Une prescription initiale hospitalière (PIH) est indispensable et doit être renouvelée au moins une fois par an par le CRTH. Toutes les prescriptions doivent être conservées dans le dossier du patient. [46]

Les injections des produits anti hémophiliques peuvent être faites soit par le patient lui-même dans le cadre d'un auto traitement ou par un membre de sa famille ou un/e infirmier/ère sur prescription médicale dans le cadre d'un traitement à domicile. Il est nécessaire de tenir à jour le carnet d'hémophile en précisant la date, l'heure, le motif de l'injection et en collant une étiquette provenant de chaque flacon injecté. [46]

CHAPITRE 3

Prophylaxie des patients hémophiles A sévères porteurs d'inhibiteurs ou anticorps anti-FVIII

I. Introduction :

Le traitement ponctuel ou « traitement à la demande » n'enraye pas l'histoire naturelle de l'hémophilie, qui, en raison des saignements, provoque des lésions musculosquelettiques et d'autres types de complications comme les complications articulaires. Par conséquent, mieux vaut privilégier un recours à la prophylaxie plutôt qu'un traitement ponctuel. ^[49]

La prophylaxie dans le domaine de l'hémophilie consiste à administrer régulièrement des produits thérapeutiques visant à maintenir l'hémostase et à prévenir les saignements. Elle doit permettre aux personnes atteintes d'hémophilie de mener une existence active et équilibrée, en participant à la plupart des activités sociales et physiques. ^[49]

Un traitement prophylactique (préventif) est indiqué en cas d'hémophilie sévère ou modérée. Il consiste en deux ou trois injections de facteur de coagulation par semaine. Il a pour objectif de maintenir une concentration suffisante en facteur de coagulation dans le sang, pour permettre une coagulation quasi-normale en cas de saignement. Ce traitement est contraignant mais efficace. Il permet de passer du stade sévère de la maladie à un stade modéré, dès le plus jeune âge. ^[50]

La principale complication avec les traitements de substitution de l'hémophilie est l'apparition d'inhibiteurs. Chez certains patients hémophiles, le facteur VIII ou IX injecté est reconnu comme une substance étrangère par l'organisme, qui se met alors à produire des anticorps appelés « inhibiteurs » parce qu'ils inhibent l'activité coagulante du facteur concerné. Ces anticorps vont conduire à l'« inactivation » du facteur de substitution, et donc à l'inefficacité du traitement. Entre 4 et 20 % des hémophiles A peuvent développer des inhibiteurs anti-facteur VIII. Le risque d'inhibiteurs du facteur IX est plus faible chez l'hémophile B. ^[51, 52, 50]

II. Prophylaxie conventionnelle de l'hémophilie :

1) Types de prophylaxie :

La prophylaxie conventionnelle de l'hémophilie A ou B est définie en fonction du moment où elle est initiée :

1.1) Prophylaxie primaire :

La prophylaxie primaire repose sur l'initiation d'un traitement continu régulier de perfusions de facteur de coagulation en l'absence de toute maladie articulaire reconnue, déterminée par un examen physique et/ou des techniques d'imagerie. ^[49, 40]

La prophylaxie est dite primaire si elle débute avant l'âge de 3 ans et avant la deuxième constatation clinique d'un saignement artériel ou hémarthrose. [49, 40]

1.2) Prophylaxie secondaire :

La prophylaxie secondaire est débutée en règle générale à partir de l'âge de 3 ans. Elle repose sur un traitement continu régulier de perfusions de facteur de coagulation démarré à partir de deux saignements ou plus, mais avant toute apparition de la maladie articulaire. [49]

Il existe 2 sous-groupes de prophylaxie secondaire : la prophylaxie secondaire à long terme et la prophylaxie secondaire périodique. [46]

1.3) Prophylaxie tertiaire :

En règle générale, la prophylaxie tertiaire se met en place à l'âge adulte. Elle se base sur un traitement continu régulier initié après l'apparition d'une maladie articulaire reconnue « arthropathie ». Elle concerne tous les enfants hémophiles sévères n'ayant pas bénéficié d'une prophylaxie primaire. [49, 40]

2) Modalités de prophylaxie :

La définition conventionnelle de la prophylaxie a été axée sur la prévention des saignements et la préservation de la santé musculo-squelettique. Elle est traditionnellement définie comme l'injection régulière par voie intraveineuse du facteur VIII de coagulation chez les personnes atteintes d'hémophilie A et du facteur IX chez les personnes atteintes d'hémophilie B. [49]

La prophylaxie de l'hémophilie se fait selon différentes modalités :

2.1) Traitement avec facteur de remplacement à demi-vie standard :

La prophylaxie avec facteur de coagulation à demi-vie standard est définie en fonction de son intensité comme prophylaxie à forte dose, à dose intermédiaire, et à faible dose.

Ce traitement nécessite une administration fréquente par voie intraveineuse avec une fréquence de 3 à 4 fois par semaine pour le facteur VIII standard et de 2 à 3 fois par semaine pour le facteur IX standard. [49]

L'heure de la journée à laquelle ils sont administrés est importante, ainsi il est préférable que l'administration de ces facteurs se fasse dans la matinée plutôt que le soir.

2.2) Traitement par facteur de remplacement à demi-vie prolongée :

Les concentrés de facteur de coagulation à demi-vie prolongée permettent aux personnes atteintes d'hémophilie de réduire le nombre d'injections nécessaires pour atteindre le même niveau de protection qu'avec des concentrés à demi-vie standard ou d'augmenter le taux de facteur résiduel, et d'obtenir ainsi une plus grande protection en maintenant le même nombre d'injections. ^[49]

Pour les patients atteints d'hémophilie A ou B présentant un phénotype sévère et utilisant des concentrés de facteur VIII ou IX à demi-vie prolongée, la FMH recommande une prophylaxie à des doses et à une fréquence suffisante pour prévenir les hémarthroses et les saignements spontanés et intercurrents et préserver ainsi le capital articulaire. ^[49]

2.3) Traitement sans facteur de remplacement :

Les traitements sans facteur de remplacement comprennent l'Emicizumab, ainsi que d'autres agents encore en cours de développement, notamment des molécules qui inhibent les anticoagulants endogènes naturels (antithrombine, inhibiteur de la voie du facteur tissulaire [TFPI] et protéine C activée). ^[49]

L'Emicizumab commercialisé sous le nom Hemlibra®, est d'usage exclusivement prophylactique. C'est un anticorps mimétique du facteur VIII ; imitant l'activité de ses cofacteurs, mais ne le remplaçant pas. ^[53, 49]

3) Avantages de la prophylaxie :

Lorsqu'elle est initiée dès le plus jeune âge, la prophylaxie conventionnelle, à dose élevée ou intermédiaire, est corrélée à une réduction de plus de 90 % des saignements articulaires, à un taux de saignements articulaires annualisés inférieur à trois et à une réduction notable de la détérioration et des maladies dégénératives des articulations. Elle offre également une protection contre d'autres types d'hémorragies liées à l'hémophilie, notamment en prévenant ou en réduisant notablement le risque d'hémorragie intracrânienne. ^[18]

Les avantages à plus long terme comprennent la réduction des douleurs musculo-squelettiques, des limitations fonctionnelles et du degré d'incapacité, de la nécessité de recourir à la chirurgie orthopédique, des hospitalisations, des visites aux urgences et de la durée des hospitalisations ; tout cela entraîne une plus grande participation et une présence régulière à des activités éducatives, récréatives et professionnelles, avec une meilleure qualité de vie. ^[18]

4) Obstacles à la prophylaxie :

Les deux principaux obstacles à la prophylaxie sont les suivants :

- **Le coût** : Les concentrés de facteur sont coûteux et le prix de la prophylaxie administrée tout au long de la vie peut s'élever à des sommes très conséquentes. Heureusement, en Algérie, le coût des concentrés de facteur est pris en charge par notre système de soins de santé. ^[54]

- **L'accès veineux** : il constitue un réel problème lorsqu'on commence la prophylaxie à un très jeune âge, car il est difficile de trouver les veines chez les très jeunes garçons atteints d'hémophilie grave. Dans ce cas, il est parfois nécessaire de poser un dispositif d'accès veineux central pour faciliter les prises de sang et l'administration des perfusions de concentrés de facteur. Les principales complications de ces dispositifs sont l'infection du sang et la formation de caillots dans les veines (thromboses) et au pourtour de l'extrémité du cathéter. ^[54]

III. Prophylaxie de l'hémophilie en présence d'inhibiteurs :

1) Inhibiteurs des facteurs de coagulation :

1.1) Généralités :

Les inhibiteurs sont des allo-anticorps IgG des facteurs de coagulation exogènes VIII (FVIII) ou IX (FIX) qui neutralisent la fonction des concentrés de facteur de coagulation administrés. Ils surviennent plus fréquemment chez les patients atteints d'une forme sévère que modérée ou mineure, et plus souvent chez les hémophiles A que B. ^[49]

De 25 à 50 % des personnes qui souffrent d'hémophilie A sévère risquent de développer des inhibiteurs ; et de 1,5 à 5 % des personnes atteintes d'hémophilie B sévère développeront un taux élevé d'inhibiteurs. ^[52]

La plupart du temps, les inhibiteurs se forment après environ 5 à 50 jours de traitement par exposition au facteur de remplacement. Il est malheureusement impossible de prévenir leur apparition et leur formation se fait sans signes avant-coureurs. ^[52]

La présence des inhibiteurs du facteur VIII ou IX renforcent le fardeau de la maladie, notamment le risque de complications musculosquelettiques, la douleur, les limitations physiques et les difficultés relatives au traitement, qui peuvent toutes avoir des répercussions sur les capacités fonctionnelles, les activités physiques et la qualité de vie du patient. ^[49]

1.2) Physiopathologie :

Le risque de développer des anticorps anti-facteurs VIII ou IX dépend en partie du type d'anomalie génétique à l'origine de la pathologie. [50]

Si le facteur de coagulation faisant défaut est totalement absent de l'organisme du patient, ce risque est important : le système immunitaire aura d'avantage tendance à prendre le facteur de substitution pour un corps étranger et à produire des anticorps chargés de le neutraliser. [50]

En revanche, si le facteur de coagulation est produit dans l'organisme du patient sous une forme non fonctionnelle, le système immunitaire sera déjà habitué à la présence de la protéine. Le risque d'apparition des anticorps sera donc moins important. [50]

Pour l'hémophilie A, la survenue d'inhibiteurs est plus fréquente chez les personnes atteintes de la forme sévère que chez celles atteintes de formes modérée ou mineure. Parmi les autres facteurs de risque de survenue d'inhibiteurs dans l'hémophilie A figurent les antécédents familiaux, les variantes génétiques et le type de traitement.

Pour l'Hémophilie B, les inhibiteurs dirigés contre le facteur IX sont presque exclusivement observés chez les patients atteints de la forme sévère de l'hémophilie B et très rarement dans les formes plus légères. Le développement d'inhibiteurs dirigés contre le facteur IX est considéré comme la complication la plus grave chez les patients atteints d'hémophilie B.

1.3) Dépistage et recherche des inhibiteurs :

Pour tout patient hémophile traité par facteur VIII ou IX, la recherche d'inhibiteur est à réaliser régulièrement, fréquemment et de manière plus rapprochée en début de traitement, la très grande majorité des inhibiteurs survenant au décours des premières administrations du FAH. [55]

Il est indispensable de dépister les inhibiteurs aussi vite que possible pour veiller à ce que le patient bénéficie d'un traitement approprié. Le dépistage doit être réalisé chez tous les patients traités de façon intensive, quel que soit leur âge ou le degré de sévérité de la maladie. [49]

a. Indications de dépistage des inhibiteurs :

Il convient de tester la présence d'inhibiteurs :

- Après l'exposition initiale au facteur.

- Après une exposition intensive à un facteur.
- Pour les saignements récurrents ou dans des articulations cibles, survenant en dépit d'un traitement avec concentrés de facteur de coagulation. ^[49]
- Après absence de réponse à un traitement avec concentrés de facteur de coagulation adéquat.
- En cas de récupération ou de demi-vie du facteur plus faible que prévu après traitement avec concentrés de facteur de coagulation. ^[49]
- En cas de réponse clinique ou en laboratoire sous-optimale après traitement avec concentrés de facteur de coagulation. ^[49]
- Avant toute intervention chirurgicale ou extraction dentaire. ^[49, 52]
- En cas de réponse sous-optimale au cours de la phase postopératoire après traitement avec concentrés de facteur de coagulation. ^[49]

b. Méthodes de dépistage et de titrage des inhibiteurs :

Les inhibiteurs peuvent être détecté lors d'un examen sanguin de routine, comme ils peuvent être détecté par des méthodes plus spécifiques tels que la méthode Bethesda ou la méthode Bethesda modifiée par Nijmegen. La méthode préconisée pour la détection et le titrage des inhibiteurs anti facteurs VIII est la méthode Bethesda-Nijmegen. Concernant les inhibiteurs anti facteurs IX, la méthode Bethesda-Nijmegen ou la méthode Bethesda classique peuvent être utilisées. ^[49, 55, 51]

Le titre ou taux de l'inhibiteur, exprimé en unité Bethesda (UB), correspond à la quantité d'inhibiteurs présents dans le sang. Un inhibiteur est considéré positif lorsque le titrage Bethesda est $> 0,6$ unité Bethesda (UB) pour le facteur VIII et $\geq 0,3$ UB pour le facteur IX. ^[51, 49]

c. Inhibiteurs à « faible répondeur » et à « fort répondeur » :

Selon le titre et la réaction du système immunitaire aux nouvelles expositions au facteur VIII ou IX, une classification de l'inhibiteur sera faite comme « inhibiteur à fort répondeur » ou « inhibiteur à faible répondeur ». Par inhibiteur à faible répondeur, on entend un inhibiteur $< 5,0$ UB, alors que par inhibiteur à fort répondeur, on entend un inhibiteur $\geq 5,0$ UB. ^[51, 49]

❖ Inhibiteurs à faible répondeur :

Les inhibiteurs à faible répondeur sont la plupart du temps transitoires : on entend par inhibiteur transitoire, un inhibiteur positif dont le taux diminue en dessous d'un seuil défini dans les six mois suivant le dépistage, sans modification du protocole de soins et malgré la provocation antigénique des concentrés de facteur de coagulation. ^[49]

❖ Inhibiteurs à fort répondeur :

Les inhibiteurs à fort répondeur ont tendance à être persistants. En l'absence de traitement pendant une longue période, les titrages peuvent chuter, jusqu'à devenir parfois indétectables, mais il se produira une réponse anamnestic persistante au bout de trois à cinq jours, une fois le patient de nouveau exposé aux concentrés de facteur de coagulation. [49]

2) Prophylaxie de l'hémophilie en présence d'inhibiteurs :

2.1) Traitements utilisés :

Les agents de contournement (facteur VII activé recombinant, NOVOSEVEN® ; et le concentré de complexe prothrombique activé, FEIBA®) contribuent à activer les phénomènes de la cascade de la coagulation. Lorsque ces agents sont administrés en perfusion, la voie intrinsèque est contournée et le processus de la coagulation peut enchaîner avec la voie extrinsèque, puis la voie commune.

Le tableau suivant (tableau 2) donne une description de chaque produit et en énumère les avantages et les inconvénients.

Tableau 2: Tableau donnant une description de NOVOSEVEN® et FEIBA® et énumérant leurs avantages et inconvénients.

	Facteur VII activé recombinant (FVIIa) - NOVOSEVEN® -	Concentré de complexe prothrombique activé (VIIa, Xa, IXa & IIa) - FEIBA® (Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent) -
Description	<ul style="list-style-type: none"> • Produit obtenu par génie génétique • Agit au voisinage des facteurs VIII et IX dans le processus de la coagulation • Plus efficace lorsque qu'il est administré dès les premiers signes de saignement <ul style="list-style-type: none"> • Durée d'action 'demi-vie' brève (environ 2 à 3 heures) 	<ul style="list-style-type: none"> • Concentré dérivé du plasma qui renferme les facteurs permettant de contourner l'inhibiteur du facteur VIII • Peut être utilisé pour le traitement des saignements majeurs ou mineurs <ul style="list-style-type: none"> • Durée d'action de 8 à 12 heures • Doit être utilisé avec prudence en association avec les antifibrinolytiques en raison d'une augmentation possible du risque de thrombose
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Meilleure sécurité virale • Facilité et sécurité d'utilisation (même à domicile) • Réponse anamnestic peu probable (absence de relance de l'inhibiteur) <ul style="list-style-type: none"> • Bonne tolérance (faible risque d'effets secondaires) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sécuritaire pour utilisation à domicile <ul style="list-style-type: none"> • Moins coûteux • Action prolongée (demi-vie longue)
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Courte durée d'efficacité (demi-vie courte) <ul style="list-style-type: none"> • Injections répétées • Coûts élevés en cas d'utilisation prolongée <ul style="list-style-type: none"> • Risque thromboembolique (caillots sanguins) actuellement à l'étude 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque potentiel de transmission virale <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité inconstante • Réponse anamnestic (Augmentation possible des inhibiteurs) <ul style="list-style-type: none"> • Risque accru de thrombose • Anti fibrinolytiques parfois contre-indiqués

Dans des cas très particuliers, la plasmaphérèse et l'immunoabsorption sont deux interventions que l'on peut utiliser pour réduire rapidement le taux d'inhibiteur. [52]

Dans la plasmaphérèse, le plasma du patient, qui renferme l'inhibiteur, lui est retiré et est remplacé par de l'albumine ou du plasma provenant de donneurs. L'immunoabsorption est une intervention visant à éliminer seulement l'inhibiteur du plasma d'un patient où le plasma lui sera réinjecté après en avoir extrait l'inhibiteur. [52]

2.2) Indications des traitements :

2.1.1) Cas d'une réponse faible :

Le taux d'inhibiteurs ne s'élève pas au-dessus de 5 UB, même après l'administration d'un traitement normal par facteur de remplacement.

Les concentrés de facteur VIII ou IX peuvent encore être utilisés pour maîtriser le saignement. Les personnes, par contre, pourraient nécessiter des traitements plus fréquents au moyen de doses plus fortes de concentré de facteur pour surmonter les inhibiteurs et contrôler le saignement. [52]

Les autres concentrés, comme le facteur VIIa recombinant (NOVOSEVEN®) et le traitement de dérivation de l'inhibiteur du facteur VIII (FEIBA®) peuvent aussi être utilisés pour traiter les épisodes hémorragiques. [52]

2.1.2) Cas d'une réponse forte avec titre d'inhibiteurs faible :

Le taux d'inhibiteurs est normalement inférieur à 5 UB, mais augmente au-dessus de 5 UB après le traitement par facteur de la coagulation.

Le choix du traitement dépend de la gravité du saignement. Les concentrés de facteur VIII ou IX peuvent être utiles pendant une période brève. Souvent, par contre, les inhibiteurs augmentent dans les quelques jours qui suivent le traitement. C'est ce que l'on appelle la réponse anamnesticque ou réaction immunitaire secondaire. C'est pourquoi les concentrés de facteur VIII ou IX sont en général réservés au traitement des épisodes hémorragiques qui menacent la vie du patient ou la survie d'un de ses membres. [52]

Les agents NOVOSEVEN® et FEIBA® peuvent également être utilisés pour le traitement des épisodes hémorragiques.

2.1.3) Cas d'une réponse forte avec titre d'inhibiteurs élevé :

Le taux d'inhibiteurs est supérieur à 5 UB avant et après le traitement par facteur de la coagulation.

Les agents NOVOSEVEN® et FEIBA® peuvent être utilisés dans le cadre du traitement des épisodes hémorragiques. [52]

3) ITI ou Induction de Tolérance Immune :

La meilleure alternative pour la plupart des hémophiles porteurs d'inhibiteurs reste leur éradication. Il existe un traitement pour éliminer les inhibiteurs ; il s'agit du traitement d'immunotolérance (IT) autrement nommé protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI). [51, 52]

L'induction de tolérance immune est utilisée pour éradiquer les inhibiteurs anti-FVIII ou anti-FIX. Elle consiste à injecter régulièrement (tous les jours ou 1 jour sur 2) de très grandes quantités de facteur VIII ou IX sur des périodes de plusieurs mois voire d'années. [51]

Le schéma thérapeutique choisi pour induire l'immunotolérance ne doit être cessé sous aucune considération. A la longue, l'organisme ne va plus être capable de répondre à l'afflux de facteur, il va devoir s'habituer à la présence du facteur VIII ou IX injecté et va arrêter sa production d'inhibiteurs. [51, 52]

Il est important de noter que moins le patient a été exposé au concentré de facteur (plus le nombre de jours d'exposition est faible) avant le début du protocole d'IT, meilleures seront ses chances de développer une immunotolérance. [52]

Le traitement de tolérance immune, bien qu'il soit lourd et coûteux, est efficace dans 60 à 90% des cas dans l'hémophilie A, avec maintenant un recul de plus de 20 ans. [51]

Les situations suivantes réduisent les chances de réussite du protocole d'immunotolérance : échec d'une tentative antérieure d'IT, certaines mutations génétiques, un titre d'inhibiteurs élevé (plus de 10 UB) au moment de débiter le protocole d'IT, des antécédents de titres supérieurs à 200 UB. [52]

À l'heure actuelle, en cas d'échec du protocole d'IT, un nouveau protocole, reposant sur l'utilisation d'un médicament appelé 'Rituximab' est à l'étude chez les gens qui n'ont pas réussi à développer une immunotolérance. [52]

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction :

L'hémophilie est une maladie hémorragique, héréditaire, due à un déficit en FVIII dans l'hémophilie A, ou en FIX dans l'hémophilie B. Ce déficit se traduit par des manifestations hémorragiques qui peuvent parfois engager le pronostic vital en l'absence d'une prise en charge adéquate. ^[1,37]

Le traitement substitutif précoce, l'amélioration des produits de substitution et la prophylaxie ont permis de réduire la fréquence des hémorragies et leurs conséquences orthopédiques, psychologiques et sociales mais également d'améliorer la qualité de vie des hémophiles en diminuant les risques de complications infectieuses (transmission de maladies virales) et immunologiques (développement d'inhibiteurs). ^[1]

Malheureusement, l'apparition d'un anticorps inhibiteur est une complication toujours d'actualité. La survenue d'un inhibiteur dirigé contre le facteur VIII est considérée comme l'une des plus sérieuses complications du traitement substitutif de l'hémophilie A. Elle marque un tournant dans la vie de l'hémophile car son impact est à la fois médical, psychologique, social et économique.

L'apparition des inhibiteurs est due à l'interaction, voire la synergie, de nombreux facteurs de risque qui peuvent être d'une part intrinsèques et donc propres au patient lui-même, et d'autre part extrinsèques dépendants des modalités thérapeutiques (type de FVIII administré, dosage ou mode d'administration, l'âge à la première exposition), ou même à l'environnement. Le dépistage et la recherche de ces anticorps anti-FVIII fait partie du suivi biologique classique d'un hémophile. ^[37]

Les inhibiteurs empêchent en effet considérablement la prise en charge thérapeutique des malades. Le pronostic fonctionnel est ainsi particulièrement compromis sans parler du pronostic vital puisque l'on considérerait il y a une dizaine d'années que la présence d'un inhibiteur multipliait par cinq le risque de décès. ^[37]

Objectif principal :

Rapporter le profil prophylactique des patients hémophiles A sévères porteurs d'anticorps anti-facteur VIII suivis dans le service d'hématologie clinique au Centre Hospitalo-Universitaire Tlemcen.

Objectif secondaire :

Évaluer l'effet de la prophylaxie sur la sévérité, l'évolution et les complications de l'hémophilie.

II. Matériels et méthodes :

1) Type, lieu et durée d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, faite pendant notre stage d'internat ; sur des dossiers de malades hémophiles recensés dans le registre des hémophiles de la wilaya de Tlemcen et suivis au niveau du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen depuis l'ouverture du service (en 1989) jusqu'à 2022. Sachant que la prophylaxie des hémophiles porteurs d'anticorps anti-FVIII n'a débuter que récemment, à peine il y a quelques années (10 ans).

2) Recrutement :

L'étude concerne les patients diagnostiqués et confirmés hémophiles A sévères, indiqués comme porteurs d'inhibiteurs ou anticorps anti-FVIII et qui sont sous prophylaxie, suivis régulièrement au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen, possédant un dossier complet et documenté au niveau des archives du service, et demeurant dans la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes.

3) Critères d'inclusion :

- Tout âge confondu.
- Un seul type d'hémophilie : hémophilie A.
- Un seul degré de sévérité : sévère.
- Les malades qui ont été positifs aux anticorps anti-FVIII au moins une fois.
- Les malades mis sous prophylaxie.

4) Critères de non inclusion :

- Dossiers médicaux non disponibles au niveau des archives.
- Dossiers médicaux incomplets et/ou pas assez documentés.

5) Recueil des données :

La collecte des données s'est faite d'une manière passive à partir des dossiers des patients.

Pour cela, une fiche de recueil de données a été établie pour chaque patient, elle précise :

- ✓ Nom et prénom.
- ✓ Numéro d'enregistrement au niveau du registre des hémophiles de la wilaya de Tlemcen.

- ✓ Âge.
- ✓ Lieu de résidence.
- ✓ Type d'hémophilie.
- ✓ Sévérité de l'hémophilie.
- ✓ Enquête familiale.
- ✓ Antécédents familiaux et personnels (médicaux et chirurgicaux).
- ✓ Type de traitement reçu.
- ✓ Type de Prophylaxie.
- ✓ Prophylaxie poursuivie (type de traitement, quantité et fréquence).
- ✓ Première positivité des anticorps (date et titre).
- ✓ Évolution du titrage des anticorps.
- ✓ Évolution du schéma thérapeutique prophylactique.
- ✓ Présence ou non de complications sous prophylaxie.

6) Variables étudiées :

- Lieu de résidence.
- Âge.
- Taux des anticorps à la première positivité.
- Type de répondeurs à la première positivité.
- Type de traitement suivi.
- Type de médicaments prescrits.
- Posologie du traitement.
- Fréquence du traitement.
- Survenue d'épisodes hémorragiques sous prophylaxie.
- Délai entre début de la prophylaxie et apparition des anticorps.
- Évolution du taux d'anticorps selon les patients.
- Évolution de la prophylaxie selon les patients.

7) Analyse des données :

L'analyse statistique est réalisée par le logiciel IBM SPSS Statistiques 23 et les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft Office Excel 2016.

Les variables sont représentées en termes d'effectif et/ou pourcentage.

III. Résultats :

1) Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps :

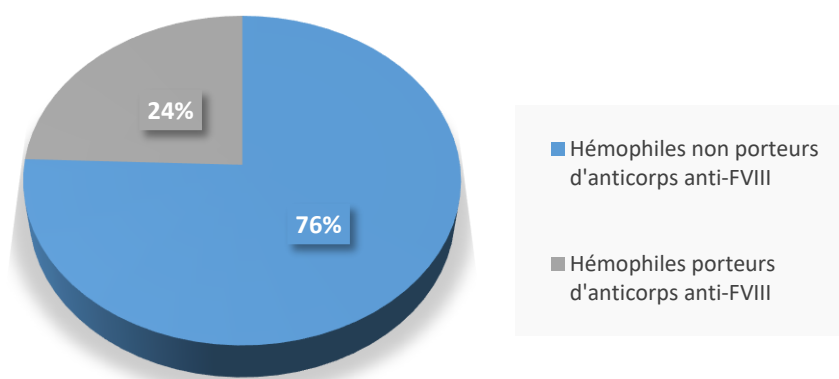


Figure 7 : Répartition des hémophiles A sévères selon la présence d'anticorps anti-FVIII.

Parmi les 45 patients hémophiles A sévères recensés au niveau du registre des hémophiles de la wilaya de Tlemcen, 11 d'entre eux ont développé des anticorps inhibiteurs anti-FVIII soit un pourcentage de 24 %.

2) Répartition géographique :

08 patients (73%) résident dans la wilaya de Tlemcen et 03 (27%) en dehors.

2.1) Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen :

Tableau 3: Répartition géographique des hémophiles dans la wilaya de Tlemcen.

Région	Nombre des hémophiles	Pourcentage
Tlemcen – Nedroma	04	50 %
Tlemcen – Ville	02	25 %
Tlemcen – Hennaya	01	12.5 %
Tlemcen – Bensakrane	01	12.5 %
Total	08	100 %

2.2) Répartition géographique des hémophiles en dehors de la wilaya de Tlemcen :

Tableau 4: Répartition géographique des hémophiles en dehors de la wilaya de Tlemcen.

Région	Nombre des hémophiles	Pourcentage
Naâma : Mecheria	03	100 %
Total	03	100

3) Répartition selon l'âge :

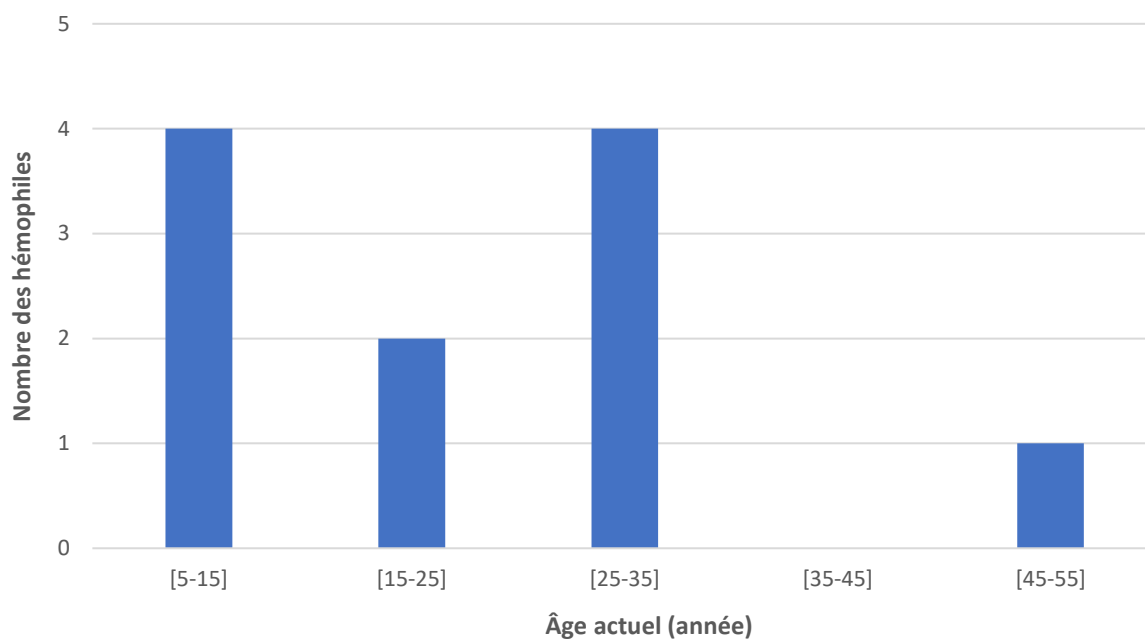


Figure 8: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps anti-FVIII selon l'âge.

- L'âge médian est de 22,75 ans avec des extrêmes entre (08 ans et 52 ans).
- 36,5 % des hémophiles porteurs d'anticorps sont âgés de 5 à 15 ans, 36,5 % de 25 à 35 ans, 18 % de 15 à 25 ans et enfin 9 % de 45 à 55 ans.

4) Répartition selon le taux d'anticorps inhibiteurs à la première positivité :

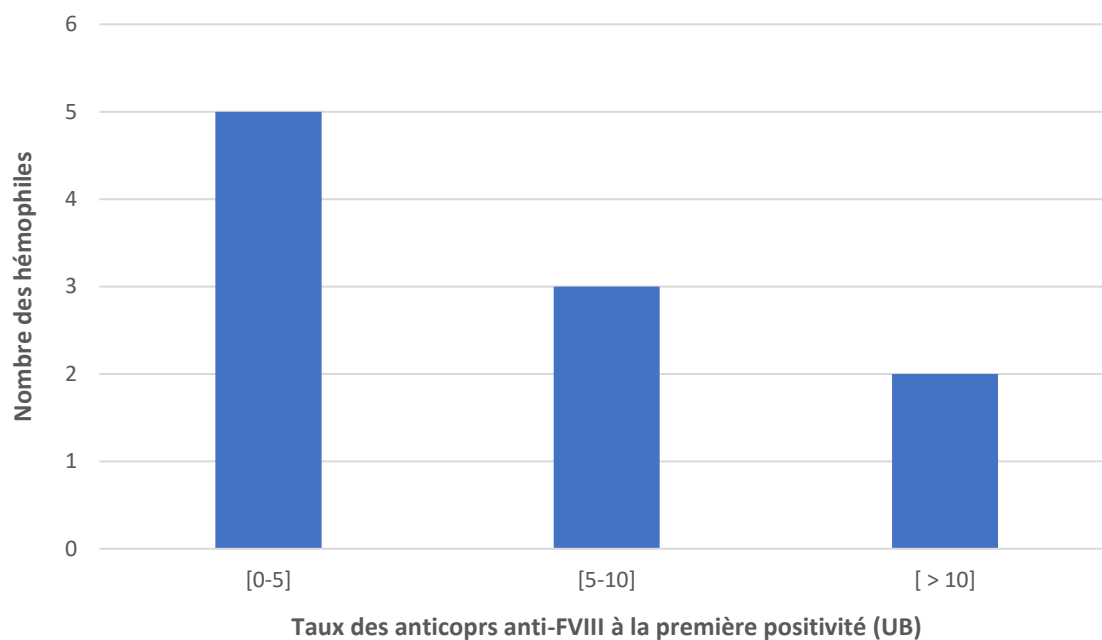


Figure 9: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon le taux des inhibiteurs anti-FVIII à la première positivité.

- À la première positivité des anticorps inhibiteurs anti-FVIII, 50 % des hémophiles ont eu un taux d'anticorps entre 0 et 5 UB, 30 % entre 5 et 10 UB et 20 % un taux supérieur à 10 UB.
- Le titre des anticorps anti-FVIII à la première positivité varie entre un taux minimum à 1 UB et un taux maximum à 50 UB.

5) Répartition selon le type de réponse aux anticorps anti-FVIII :

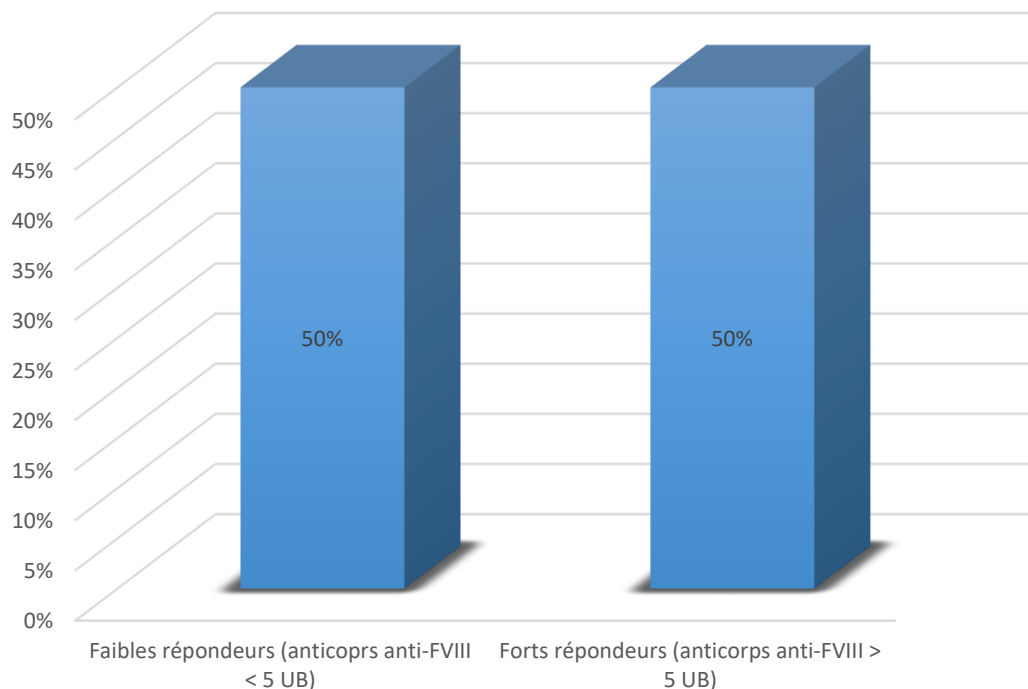


Figure 10: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon le type de réponse aux inhibiteurs anti-FVIII à la première positivité.

La moitié des hémophiles porteurs d'anticorps inhibiteurs anti-FVIII (50 %) sont considérés comme de faibles répondeurs (anticorps anti-FVIII < 5 UB) et l'autre moitié comme de forts répondeurs (anticorps anti-FVIII > 5 UB).

6) Type de traitement suivi :

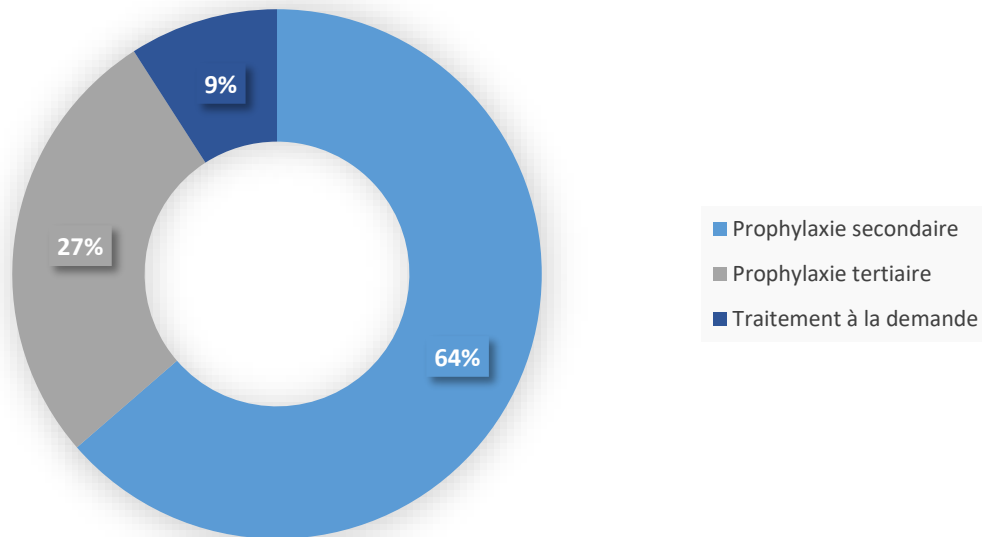


Figure 11: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon le type de prophylaxie.

Parmi les hémophiles porteurs d'anticorps, 7 d'entre eux soit 64 % sont sous prophylaxie secondaire, 3 patients soit 27 % sont sous prophylaxie tertiaire ; et 1 seul patient (9 %) est sous traitement à la demande.

7) Type de médicaments prescrits :

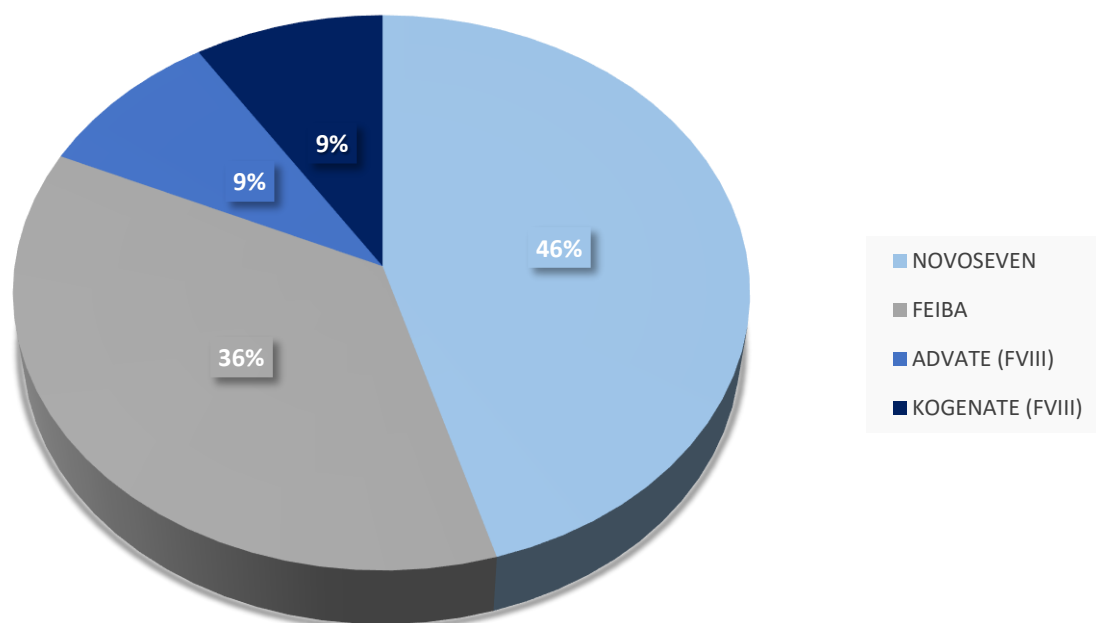


Figure 12: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon le type de médicaments prescrits.

Sur les 11 hémophiles porteurs d'anticorps anti-FVIII, 5 hémophiles (46 %) sont sous NOVOSEVEN[®] ; 4 (36 %) sont sous FEIBA[®] ; 1 (09 %) est sous ADVATE[®] et 1 (09 %) est sous KOGENATE[®].

8) Posologie du traitement prophylactique :

a. Hémophiles sous NOVOSEVEN® :

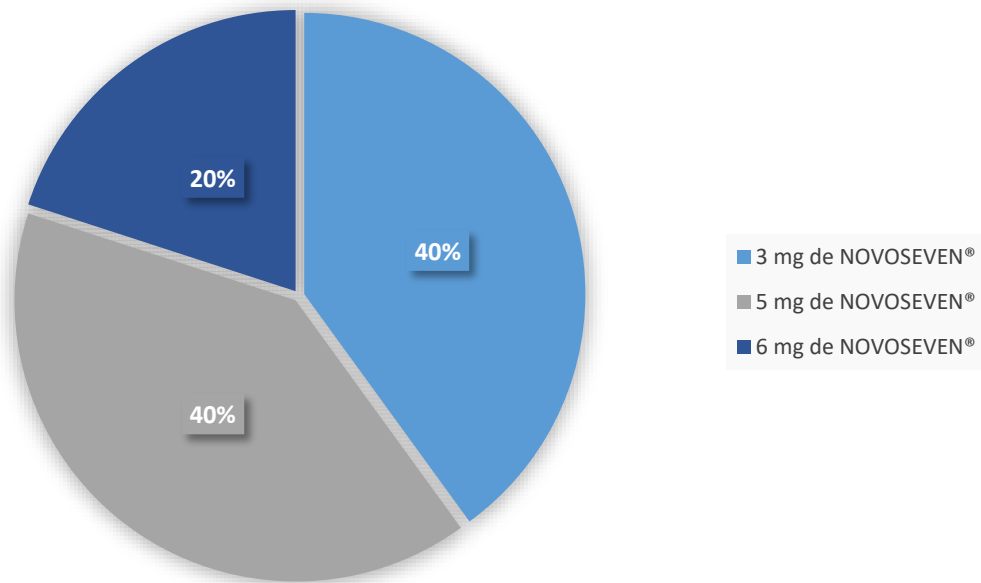


Figure 13: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps sous NOVOSEVEN® selon leurs posologies.

- Sachant que le NOVOSEVEN® est prescrit à une dose de 90 à 120 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, la posologie varie entre 3 et 6 mg.
- Parmi les 5 hémophiles porteurs d'anticorps sous NOVOSEVEN®, 1 (20%) hémophile est sous une posologie de 6 mg, 2 (40%) sont sous 5 mg et 2 (40%) sont sous 3 mg.

b. Hémophiles sous FEIBA® :

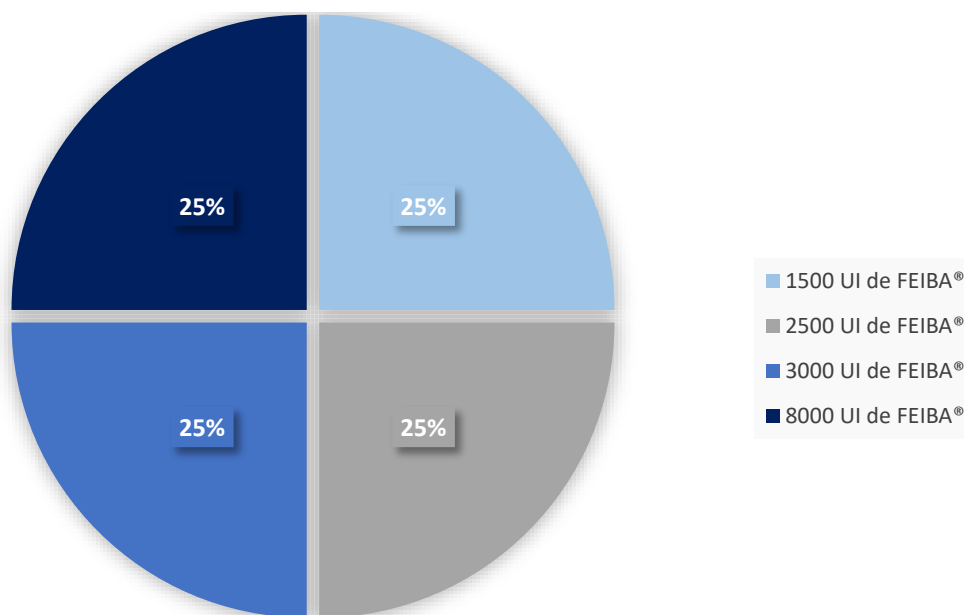


Figure 14: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps sous FEIBA® selon leurs posologies.

- Sachant que le FEIBA® est prescrit à une dose de 50 à 100 UI/Kg, la posologie varie entre 1500 et 8000 UI.
- Sur les 4 hémophiles porteurs d'anticorps sous FEIBA®, 1 (25%) hémophile est sous une posologie de 1500 UI, 1 (25%) sous 2500 UI, 1 (25%) sous 3000 UI et 1 (25%) sous 8000 UI.

c. Hémophiles sous ADVATE® et KOGENATE® :

1 hémophile est actuellement sous ADVATE® avec une posologie à 1000 UI, et l'autre hémophile est sous KOGENATE® avec une posologie à 1500 UI.

9) Fréquence du traitement :

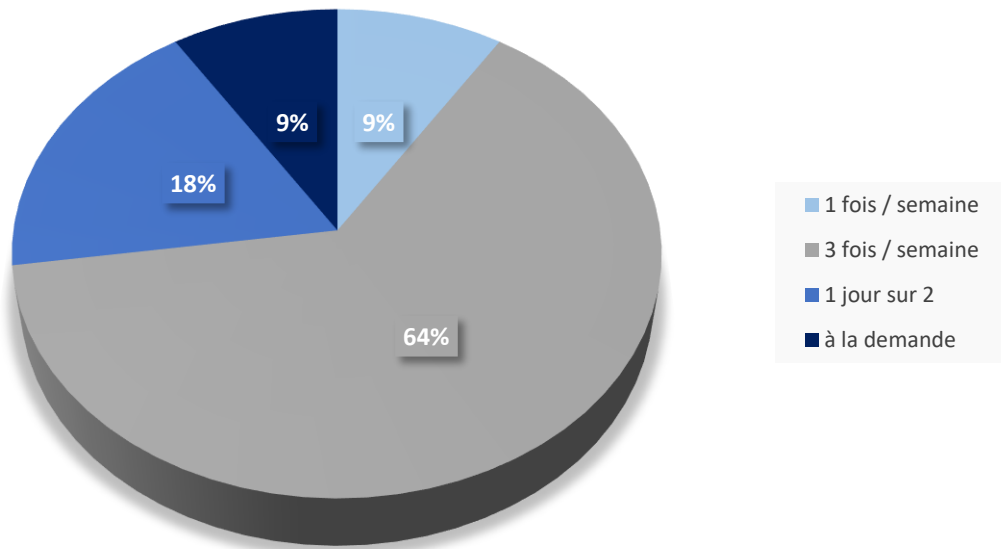


Figure 15: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon la fréquence du traitement prophylactique.

- Sur les 11 hémophiles porteurs d'anticorps, 64 % (7 hémophiles) ont une fréquence de prophylaxie de 3 fois par semaine (4 hémophiles sous FEIBA[®], 1 hémophile sous NOVOSEVEN[®], 1 hémophile sous ADVATE[®] et 1 hémophile sous KOGENATE[®]).
- 18 % d'entre eux (2 hémophiles sous NOVOSEVEN[®]) sont sous prophylaxie avec une fréquence d'1 jour sur 2.
- Pour les deux hémophiles restants sous NOVOSEVEN[®], l'un d'entre eux (9 %) a une fréquence de prophylaxie d'1 fois par semaine et l'autre (9 %) est sous prophylaxie à la demande.

10) Survenue d'épisodes hémorragiques sous prophylaxie :

a. Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon la survenue des épisodes hémorragiques sous prophylaxie :

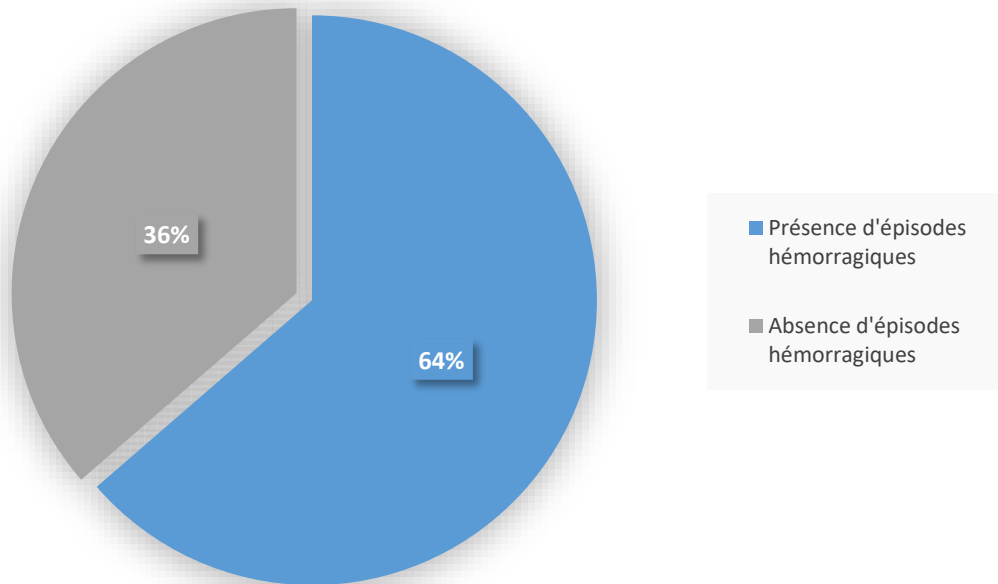


Figure 16: Répartition des hémophiles porteurs d'anticorps selon la survenue des épisodes hémorragiques.

Sur les 11 hémophiles porteurs d'anticorps, 7 d'entre eux (64 %) ont développé des épisodes hémorragiques sous prophylaxie et les 4 hémophiles restants (36 %) n'en ont pas développé.

b. Répartition des épisodes hémorragiques sous prophylaxie les plus fréquentes chez les hémophiles porteurs d'anticorps :

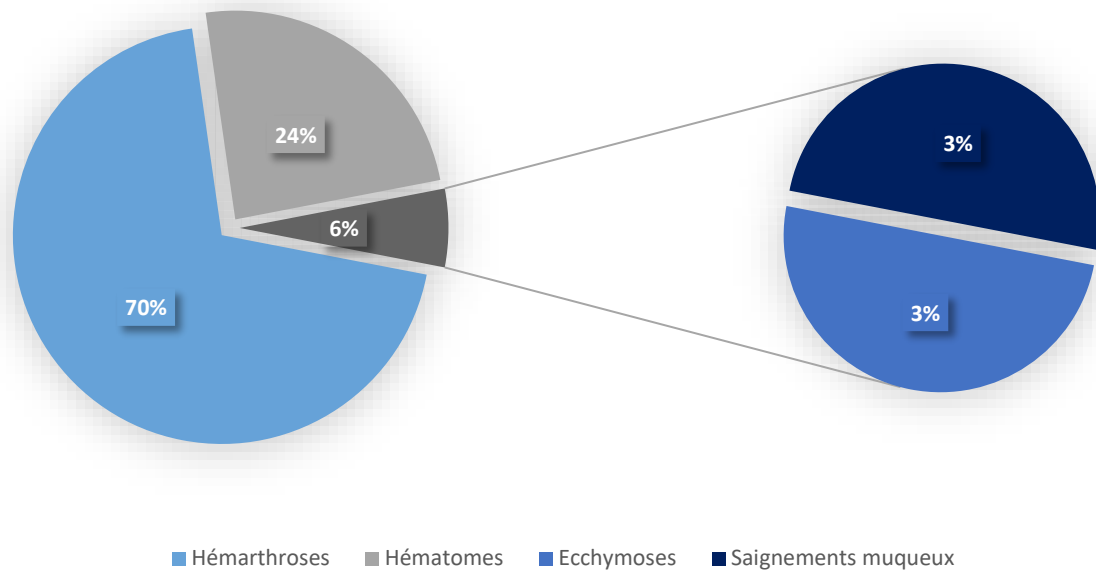


Figure 17: Répartition des épisodes hémorragiques les plus fréquents chez les hémophiles porteurs d'anticorps sous prophylaxie.

L'épisode hémorragique le plus fréquent chez les hémophiles porteurs d'inhibiteurs est l'apparition d'hémarthroses avec un pourcentage de 70 %, suivi de la survenue d'hématomes avec un pourcentage de 24 %, et enfin les moins fréquents sont les ecchymoses et les saignements muqueux avec 3 % pour chacun d'entre eux.

c. Répartition des patients présentant des épisodes hémorragiques selon la fréquence de la prophylaxie :

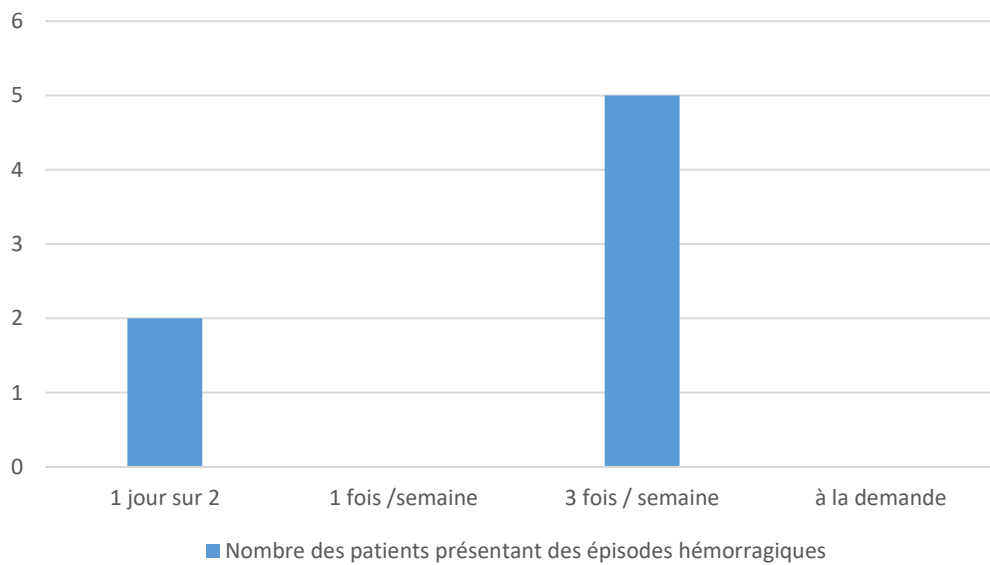


Figure 18: Répartition des patients présentant des épisodes hémorragiques selon la fréquence de la prophylaxie.

5 patients (71,5%) parmi les 7 qui ont présenté des épisodes hémorragiques suivent une prophylaxie avec une fréquence de 3 fois par semaine, alors que les 2 restants (28,5%) ont une prophylaxie 1 jour sur 2.

11) Évolution du titre des anticorps, de la prophylaxie et des épisodes hémorragiques :

Patient (1) : B. S. (20 ans) « faible répondeur »

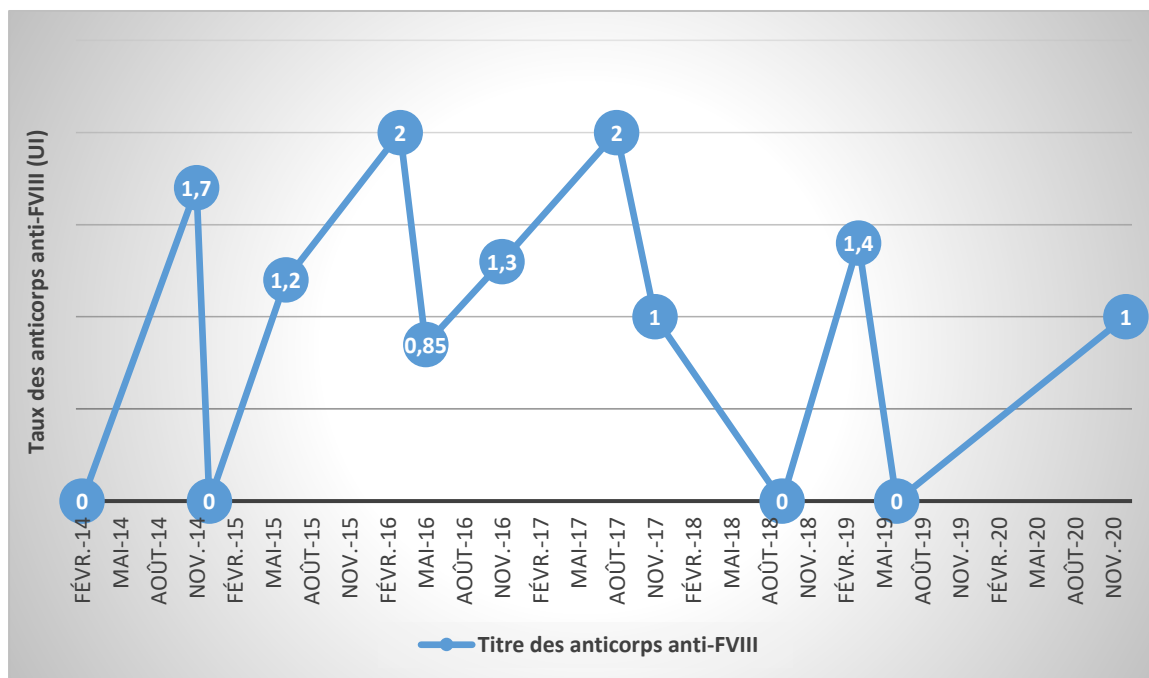


Figure 19: Évolution du titre des anticorps anti-FVIII du patient B.S.

Le taux des anticorps du patient B.S. varie entre des périodes de positivité des inhibiteurs anti-FVIII avec un maximum de 2 UB et un minimum de 0,85 UB ; et des périodes de négativité des inhibiteurs (taux = 0 UB).

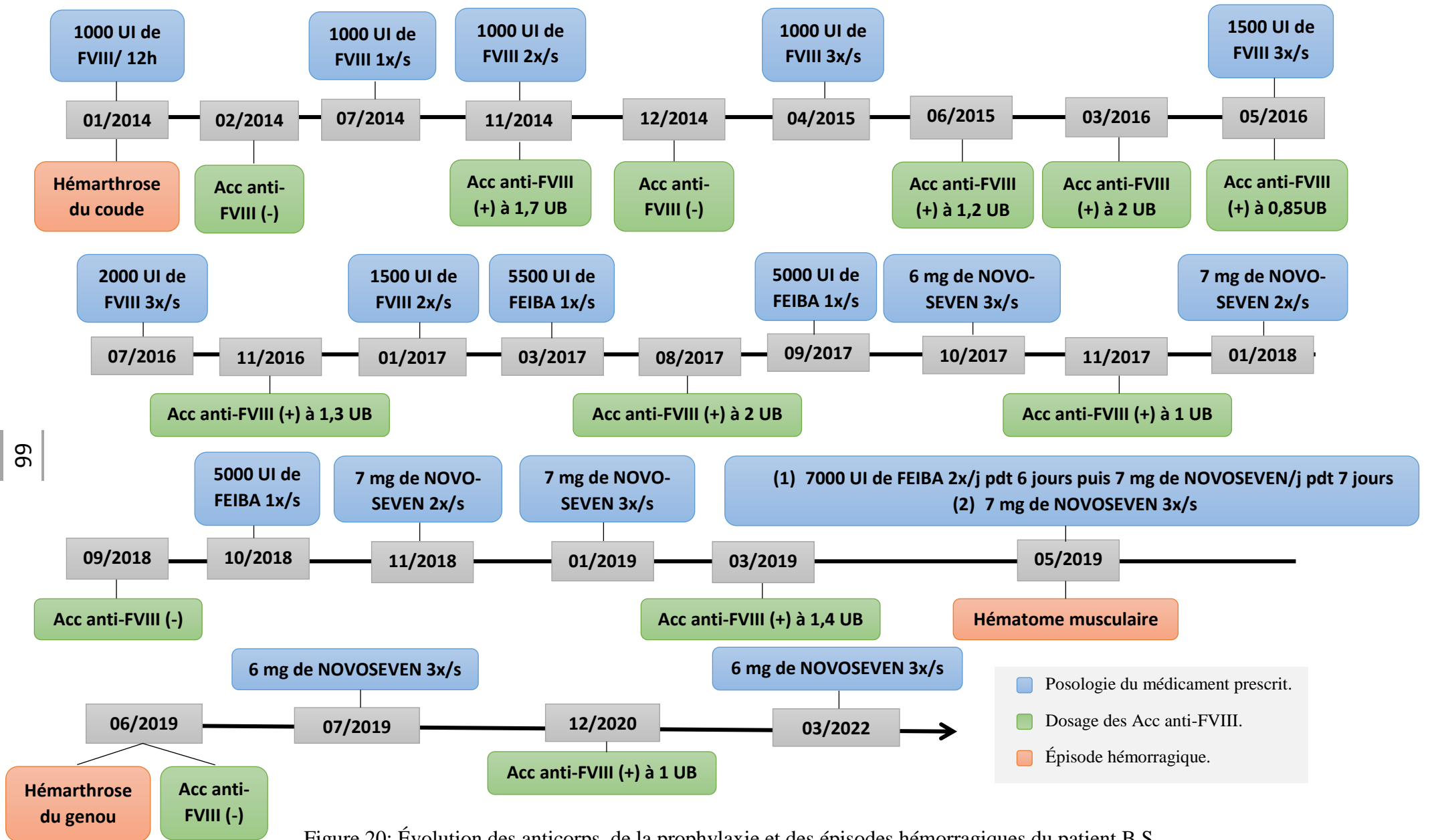


Figure 20: Évolution des anticorps, de la prophylaxie et des épisodes hémorragiques du patient B.S.

Patient (2) : B.T.K (12 ans) « fort répondeur »

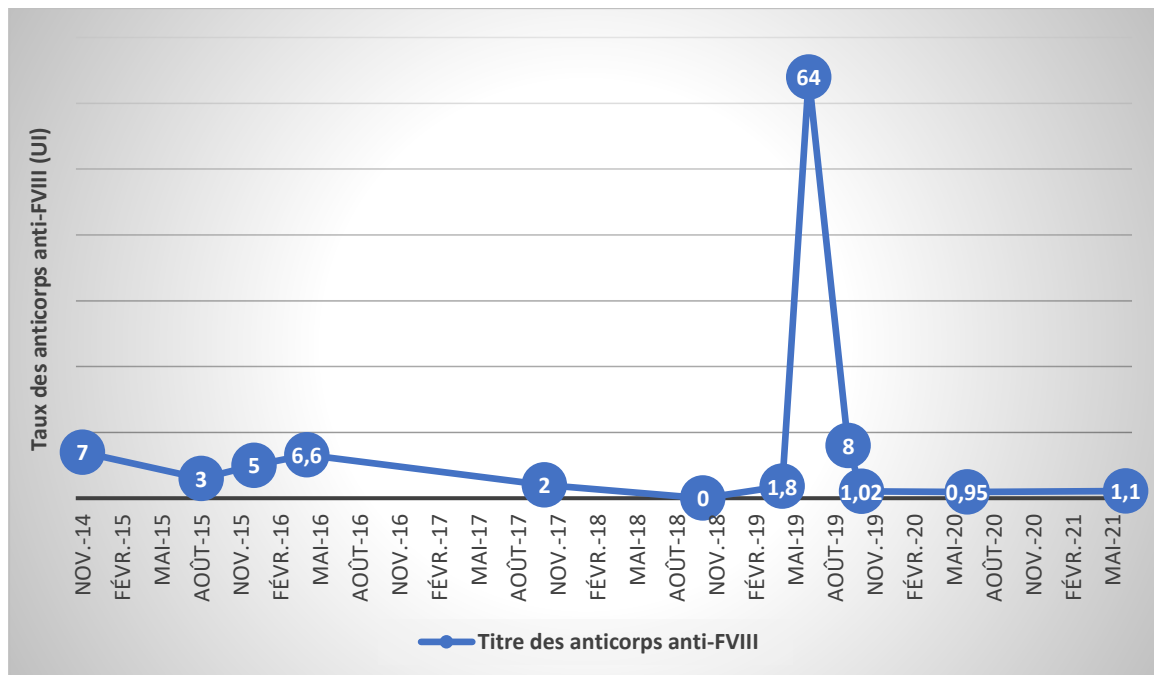


Figure 21: Évolution du titre des anticorps anti-FVIII du patient B.T.K.

Le taux des anticorps du patient B.T.K. varie entre des périodes de positivité des inhibiteurs anti-FVIII avec un maximum de 64 UB et un minimum de 0,95 UB ; et des périodes de négativité des inhibiteurs (taux = 0 UB).

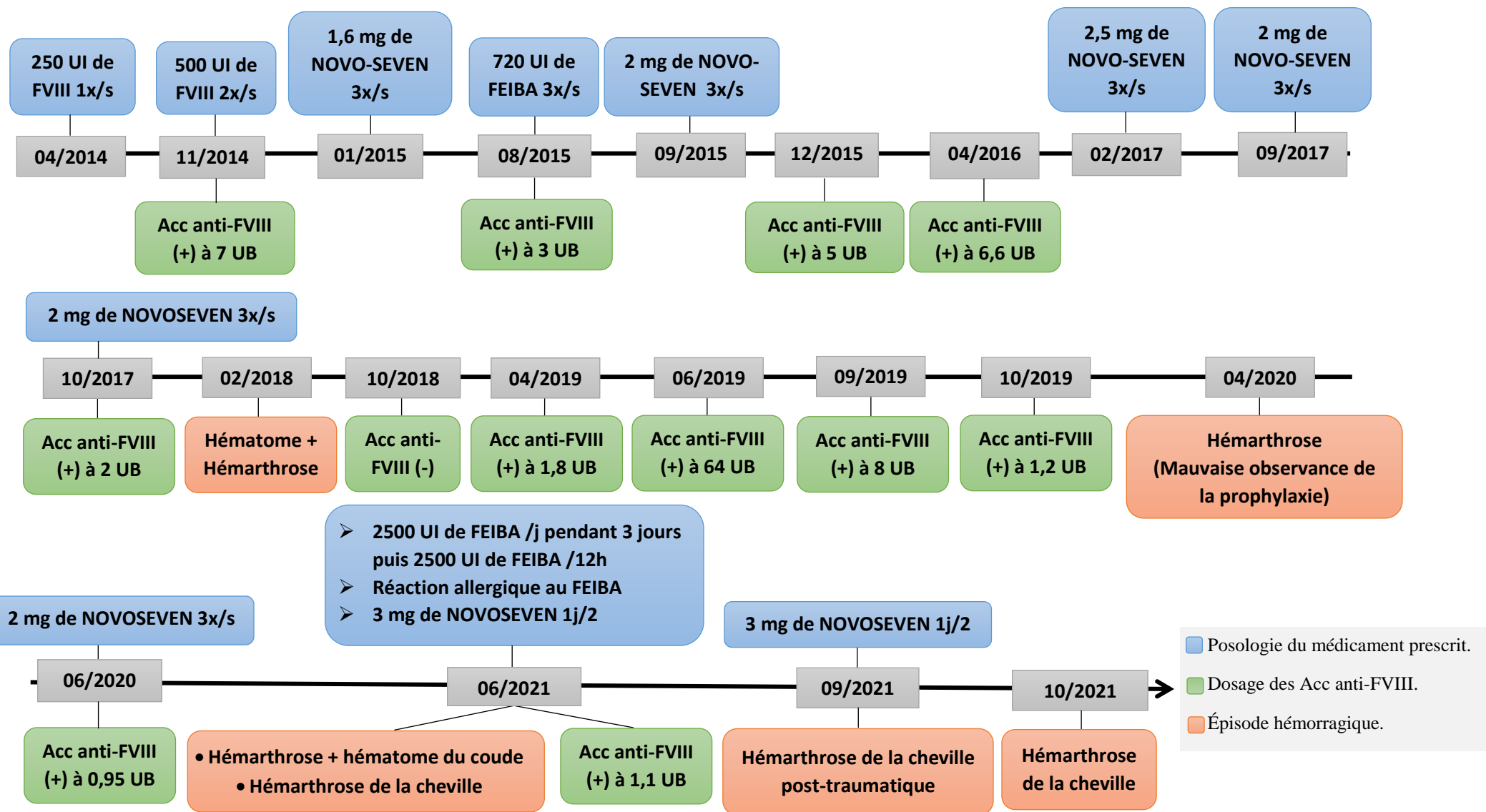


Figure 22: Évolution des anticorps, de la prophylaxie et des épisodes hémorragiques du patient B.T.K.

IV. Discussion :

Pendant le recueil des données, nous avons fait face à des difficultés, tels que :

- L'indisponibilité d'un des dossiers médicaux au niveau des archives du service.
- Le suivi non régulier de quelques patients qui sont soit suivis au niveau du centre de leur lieu de résidence, soit qui ont changé de centre de suivi.
- Le dosage non régulier des anticorps anti-FVIII soit par manque des réactifs au niveau des laboratoires, soit suite à la non ponctualité de certains patients dans la réalisation des dosages.
- L'indiscipline et la mauvaise observance de quelques patients pendant la prise de la prophylaxie suite à un capital veineux défectueux, au nombre conséquent d'injections nécessaires, et aux difficultés d'accessibilité à la prophylaxie.

Notre étude concerne les 11 patients hémophiles A sévères porteurs d'anticorps ou inhibiteurs anti-FVIII. Ce nombre n'a pas évolué depuis 2017 selon une étude menée au niveau du service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen.^[37]

Nos patients représentent un pourcentage de 24% par rapport aux hémophiles A sévères recensés au niveau du registre des hémophiles de la wilaya de Tlemcen. Leur pourcentage rejoint celui de la littérature (20-25%).^[52]

Selon la répartition géographique, 73% de nos patients résident dans la Wilaya de Tlemcen, alors que les 27% restants résident hors Wilaya (Wilaya de Nâama). Parmi les patients résidants à Tlemcen, 50% d'entre eux demeurent dans la commune de Nedroma. Ces derniers bénéficient d'une proximité par rapport au siège de l'association des hémophiles de la wilaya de Tlemcen situé à Ghazaouet.

Nous avons constaté que 91% de nos patients ont développé leurs inhibiteurs anti-FVIII avant l'âge de 35 ans c'est-à-dire pendant les périodes de l'enfance, de l'adolescence et de l'âge adulte ; ce qui coïncide avec les périodes où l'hémophile est à risque de faire de multiples épisodes hémorragiques et de recevoir un traitement reposant sur des facteurs anti hémophiliques, provoquant ainsi l'augmentation du risque de développer des anticorps anti-FVIII.

Nous avons observé une évolution dans la réponse de nos patients aux inhibiteurs anti-FVIII: le pourcentage des patients classés comme « faibles répondeurs » (titre des anticorps anti-FVIII < 5 UB) a connu une baisse relative en passant de 82% en 2017 (37) à 50% en 2022. Celui des patients « forts répondeurs » (titre des anticorps anti-FVIII > 10 UB) a connu une nette augmentation en passant de 18% en 2017 (37) à 50% en 2022.

Plus de 60% de nos patients suivent une prophylaxie secondaire, et 27 % d'entre eux une prophylaxie tertiaire. On peut remarquer que les patients qui sont actuellement sous prophylaxie tertiaire ont développé des arthropathies hémophiliques parce qu'ils n'ont pas bénéficié d'une prophylaxie primaire ou secondaire. Cela est en rapport avec le fait que la prophylaxie des hémophiles porteurs d'anticorps anti-FVIII au niveau du service d'hématologie clinique au CHU de Tlemcen n'a débuté que récemment, à peine une dizaine d'années.

La prophylaxie de nos patients repose sur plusieurs produits :

- Presque la moitié de nos patients (46%) sont sous NOVOSEVEN® ; étant donné qu'il offre une meilleure sécurité virale, une facilité et une sécurité d'utilisation, une bonne tolérance avec un risque faible d'effets secondaires. Toutefois, ce médicament n'est pas dénué d'inconvénients tels que la courte durée d'efficacité et le rythme répété des injections.
- Le FEIBA® arrive en deuxième position avec 36% de nos patients. Son utilisation promet une action plus prolongée et un rythme réduit d'injections. Sa prescription peut être restreinte à cause du risque potentiel de transmission virale, de l'efficacité inconstante et du risque accru de thrombose.
- 18% de nos patients sont sous ADVATE® (09%) et KOGENATE® (09%). Ces deux médicaments ne sont pas des agents by-passants tels que le NOVOSEVEN® et le FEIBA®, ce sont des facteurs anti hémophiliques 'FVIII' d'origine recombinante. Ils ont été prescrits comme prophylaxie pour certains patients dans la mesure où ces derniers sont actuellement anticorps anti-FVIII négatifs.

La posologie de la prophylaxie de nos patients varie selon leurs poids :

- Patients sous NOVOSEVEN® : la posologie varie entre un minimum de 3 mg et un maximum de 6 mg. A noter que le NOVOSEVEN® se présente sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable contenant 1 mg, 2 mg, 5 mg et 8 mg par flacon. Ainsi, pour obtenir certaines posologies, il sera nécessaire d'utiliser plusieurs flacons.

- Patients sous FEIBA[®] : la posologie peut aller de 1500 UI jusqu'à atteindre les 8000 UI. Dans la mesure où le FEIBA[®] se présente également sous la forme d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable contenant 10 ml (500 UI), 20 ml (1000 UI) et 50 ml (2500 UI). De ce fait, il sera indispensable de consommer plusieurs flacons pour atteindre la posologie souhaitée.

Nous avons constaté que 64% de nos patients ont une fréquence de prophylaxie de 3 fois par semaine. Cette fréquence est compatible avec une prophylaxie par FEIBA[®] car ce dernier offre une action prolongée avec une demi-vie longue. À la différence du NOVOSEVEN[®], qui devrait bénéficier d'une fréquence de prophylaxie encore plus élevée étant donné qu'il propose une durée d'action limitée avec une demi-vie courte.

La majorité de nos patients (64%) ont présenté des épisodes hémorragiques malgré leur prophylaxie. Cela peut s'expliquer par : l'indisponibilité du produit qui a engendré une modification du traitement prophylactique ; un sous dosage du patient ou bien son indiscipline ou celle de son entourage ; et la grande tendance aux saignements des articulations cibles chez les patients sous prophylaxie tertiaire qui représentent presque 1/3 de nos patients. Malgré ça, le fait d'avoir atteint le but de la prophylaxie dans 36% des cas nous rassure par rapport à la perspective du succès du traitement prophylactique.

Parmi les épisodes hémorragiques rencontrés, les hémarthroses arrivent au premier plan avec un pourcentage de 70% favorisant ainsi l'aggravation des articulations cibles et le développement d'une arthropathie hémophilique qui peuvent mettre en jeu le pronostic articulaire et fonctionnel du patient. Suivi au deuxième plan par les hématomes (24%) puis les saignements minimes (ecchymoses et saignements muqueux).

Nous avons remarqué que les patients qui ont présenté des épisodes hémorragiques ont une prophylaxie rapprochée de 3 fois par semaine et d'1 jour sur 2. Cela s'accorde avec la notion que la majorité des patients qui reçoivent une prophylaxie associant une fréquence élevée et un protocole d'injections astreignant sont des patients avec un profil hémorragique très important et qui présentent un risque hémorragique majeur.

Pour représenter notre population d'étude, nous avons sélectionné deux de nos patients « B.S » et « B.T.K ». Ces patients possèdent un suivi clinico-biologique régulier et complet, cela nous a permis de retracer, d'analyser et de suivre l'évolution de leur prophylaxie, du titrage de leurs anticorps et de leurs épisodes hémorragiques :

- Sachant que la très grande majorité des anticorps anti-FVIII surviennent au décours des premières administrations du FAH. Les anticorps anti-FVIII sont apparus en moins d'une année pour nos deux patients, après 10 mois d'administration pour le patient « B.S. » et après 07 mois pour le patient « B.T.K ». ^[55]
- À la première positivité des anticorps anti-FVIII et selon leurs types de réponse aux inhibiteurs : le patient « B.S. » a été classé comme « faible répondeur » et le patient « B.T.K » comme « fort répondeur ».
- L'évolution du taux des anticorps anti-FVIII de nos patients a été marquée par des périodes de positivité et des périodes de négativité des inhibiteurs. Le patient « B.S. » est toujours resté avec des taux entre 0 et 5 UB. Le patient « B.T.K. » n'a lui aussi pas connu une grande variation, sauf pour un taux qui a dépassé largement ses chiffres habituels ; cela étant probablement une erreur de laboratoire car un contrôle rapide a été fait objectivant un taux revenant dans les normes habituelles du patient.
- Les deux patients sont sous prophylaxie secondaire et n'ont pas développé d'arthropathie hémophilique. Néanmoins, on observe la survenue d'épisodes hémorragiques chez les deux patients :
 - ✓ Pour le patient « B.S. » : nous avons constaté que la fréquence des épisodes hémorragiques est relativement basse et espacés dans le temps avec la présence de 3 épisodes sur une période de 08 ans (2014-2022). Ainsi, nous pouvons déduire que la prophylaxie a permis de préserver son capital articulaire et son pronostic fonctionnel.
 - ✓ Pour le patient « B.T.K. » : grâce à une prophylaxie adapté et bien suivi dès le début, Il n'a présenté aucun épisode hémorragique pendant 04 ans. Cependant de 2018 à 2021, la période de la grande enfance explique le fait que la fréquence de survenue des épisodes hémorragiques a connu une élévation et un rapprochement dans le temps par la présence de 6 épisodes sur une période de 04 ans entraînant l'apparition d'une articulation cible.

- L'évolution de la prophylaxie de nos patients a été marquée par des modifications en rapport avec la disponibilité des produits, la nécessité et la réponse des patients :
 - ✓ Pour le patient « B.S. » : Pendant 02 ans (2014-2016), le schéma prophylactique s'est basé sur le FVIII malgré la positivité des anticorps. A partir de 2017, ce schéma a été remplacé par une alternance entre le FEIBA® et le NOVOSEVEN® selon la disponibilité du produit.
 - ✓ Pour le patient « B.T.K. » : Dès la première positivité des anticorps anti-FVIII et après avoir été classé comme « fort répondeur », il y a eu un arrêt du FVIII et un switch vers le NOVOSEVEN®. En 2021, et suite à la survenue d'un épisode hémorragique, il a bénéficié d'une cure de FEIBA® qui a été remplacée par le NOVOSEVEN® suite à une réaction allergique.

Conclusion

Les hémophiles A sévères porteurs d'anticorps ou inhibiteurs anti-FVIII suivis au service d'hématologie clinique du CHU de Tlemcen, bénéficient d'une prophylaxie adéquate qui répond à leurs besoins et qui s'adapte à la disponibilité plus ou moins régulière et continue des différents produits substitutifs anti hémophiliques.

Cette prophylaxie contribue à la préservation du capital articulaire et du pronostic fonctionnel de ces patients. Elle leur donne l'occasion de mener une vie presque normale, de profiter de leurs activités quotidiennes sans se soucier du fardeau de la maladie et d'avoir une vision optimiste de leur avenir malgré les contraintes qu'impose l'hémophilie.

À ce jour, la meilleure prophylaxie reste la prophylaxie primaire car elle permet d'enrayer l'évolution de la maladie vers l'arthropathie hémophilique. De ce fait, il est important de mettre en œuvre des efforts supplémentaires pour sa promotion. Toutefois, elle s'appuie sur un capital veineux insuffisant et souvent encore immature, qui pourrait nécessiter la mise en place d'un dispositif veineux central ou d'une chambre implantable.

À défaut de l'instauration d'une prophylaxie primaire, nous insistons sur la poursuite d'une prophylaxie convenable qui répond aux besoins des hémophiles. Nous pouvons envisager qu'un éventuel arrêt ou diminution de dose pourrait s'exprimer par des accidents hémorragiques qui nécessiteront une prise en charge additionnelle engendrant des coûts d'hospitalisation et des frais de traitement évitables.

En fin de compte, la prophylaxie des hémophiles suivis à Tlemcen a connu des progrès considérables depuis son instauration en 2009. Elle continue à démontrer son efficacité malgré les difficultés qui lui font face tels que la rupture occasionnelle de certains produits et le manque voire l'absence de communication et de contact entre les différents centres fréquentés par les patients. Pour pallier à ce manque de contact, nous préconisons la mise en place d'une cellule de communication au niveau des centres de suivi des hémophiles de la wilaya de Tlemcen et des wilayas limitrophes.

Pour conclure, nous espérons par ce modeste travail avoir attiré l'attention du personnel médical et paramédical sur la nécessité d'un suivi clinico-biologique régulier et continu des patients, et sur le maintien d'un contact constant entre les différents centres de suivi dans le but d'améliorer la qualité de vie et la prise en charge des hémophiles.

Annexes

Annexe 01 : Fiche hémophilie

Fiche hémophilie

Nom : Type d'hémophilie :

Prénom : Sévérité :

Date de naissance : Age :

Nº Téléphone 01:

Nº Téléphone 02:

Adresse :

Groupage rhésus :

Profession :

Niveau d'instruction :

Situation familiale : *Célibataire *Marié

*Veuf *Divorcé

Nombre de frères et sœurs :

Nombre des enfants (garçons et filles) si marié :

ATCD : *Personnels : Méd : Vaccination

Autres

Chir : Circoncision + Date

Autres

*Familiales : Cas similaire dans la fratrie :

Cas similaire chez d'autres membres de la famille :

Annexe 02 : La carte de l'hémophile

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

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

Bibliographie

- [1] S. Laissouf et F. Merah, Étude Épidémiologique de l'Hémophilie au CHU TLEMCCEN, Tlemcen: Université ABOUBEKR BELKAID, Faculté Dr Benaouda BENZERDJEB - Tlemcen -, 2013.
- [2] R. A. Nacer, M. Berkane, K. Bouzid, P. Colonna, R. M. Hamladji, M. Mahsas et N. Vandebogaert, Recommandations pour la prise en charge de l'hémophilie. Société Algérienne d'Hématologie et de la Transfusion Sanguine & Association Algérienne des Hémophiles, Office des Publications Universitaires , 1994.
- [3] S. Kechnaoui , Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech, Marrakech: Université CADI AYYAD, Faculté de Médecine et de Pharmacie - Marrakech - , 2019.
- [4] L'Assurance Maladie de Paris, Santé Pratique Paris, «Hémophilie : mieux comprendre ce trouble de la coagulation,» 13 Avril 2021. [En ligne]. Available: <https://sante-pratique-paris.fr/dossier/prevention-dossier-dossier/hemophilie-mieux-comprendre-trouble-de-coagulation/>. [Accès le 11 Mars 2022].
- [5] M. Harif, Hémostase : De la Physiologie à la Pathologie, 2006.
- [6] F. Z. Rahali, Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier, Marrakech, 2018.
- [7] D. Thiam, Manuel d'Hématologie Physiologie, vol. Tome 1, L'Harmattan, 2017.
- [8] Société Française d'Hématologie, Les référentiels des COLLÈGES - Hématologie -, 4 éd., Elsevier Masson, 2021.
- [9] Comité Pédagogique National d'Hématologie , Abrégé d'Hématologie, Office des Publications Universitaires , 2003.
- [10] M. Gouault-Heilmann, Aide-Mémoire d'Hémostase, 2 éd., Médecine-Sciences Flammarion, 2006.
- [11] M. Boutgourine , Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine, Marrakech, 2019.
- [12] J. Bernard, J.-P. Lévy, B. Varet, J.-P. Clauvel, J.-D. Rain et Y. Sultan, Abrégés - Hématologie -, 7 éd., Masson, 1990, p. 237.
- [13] A. Laliberté, Hémostase, M. Inc, Éd., Le Griffon d'argile, 1999, p. 254.
- [14] Association Française des Conseillers en Génétique ; Association Française des Hémophiles, «Encyclopédie Orphanet Grand Public,L'hémophilie,» Mai 2006. [En ligne]. Available: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>. [Accès le 10 février 2022].

- [15] Association Française des Hémophiles (AFH), «Qu'est-ce que l'hémophilie ?,» 2019. [En ligne]. Available: <https://afh.asso.fr/je-minforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/hemophilie/quest-ce-que-lhemophilie/>. [Accès le 22 Février 2022].
- [16] Société Canadienne de l'hémophilie, «L'historique de l'hémophilie,» 2018. [En ligne]. Available: <https://www.hemophilia.ca/fr/lhistorique-de-lhemophilie/>. [Accès le 09 février 2022].
- [17] V. Chau , «Tout savoir sur l'hémophilie,» 15 Novembre 2019. [En ligne]. Available: <https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/hemophilie/articles/10764-hemophilie-maladie-sang-essentiel.htm>. [Accès le 22 Février 2022].
- [18] Fédération mondiale de l'hémophilie, «Lignes directrices de la FMH pour la prise en charge de l'hémophilie,» 2022. [En ligne]. Available: <https://elearning.wfh.org/resource/treatment-guidelines/> . [Accès le 22 Février 2022].
- [19] C. Negrier, «Hémophilie,» Mai 2009. [En ligne]. Available: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=646&Disease_Disease_Search_diseaseGroup. [Accès le 22 Février 2022].
- [20] Société canadienne de l'hémophilie , «Qu'est-ce que l'hémophilie ?,» 2018. [En ligne]. Available: <https://www.hemophilia.ca/fr/quest-ce-que-lhemophilie/>. [Accès le 21 Février 2022].
- [21] S.N, «L'hémophilie en Algérie,» Avril 2018. [En ligne]. Available: <http://www.santenews-dz.com/hemophilie-en-algerie/>. [Accès le 22 Février 2022].
- [22] N. Salhi et N. Sidi Mansour, «Journée mondiale de l'hémophilie, Algérie,» Avril 2021. [En ligne]. Available: <https://www.elmoudjahid.dz/fr/sante/journee-mondiale-de-l-hemophilie-les-professeurs-nawel-salhi-et-noureddine-sidi-mansour-creer-des-centres-regionaux-de-traitement->. [Accès le 22 Février 2022].
- [23] Fédération mondiale de l'hémophilie, «Qu'est-ce que l'hémophilie ?,» 2004. [En ligne]. Available: <https://elearning.wfh.org/resource/quest-ce-que-lhemophilie/>.
- [24] F. Lefrère , ECN - Hématologie et Transfusion, 7 éd., De boeck estem, 2011.
- [25] E. Bachy, R. Houot et A. Dony, L'ECN en fiches - Hématologie -, 7 éd., Ellipses, 2018.
- [26] Association Française des Conseillers en Génétique (AFCG) ; Association Française des Hémophiles, Encyclopédie Orphanet Grand Public ; La maladie de Willebrand, Novembre 2006.
- [27] C. G. Negrier , L'hémophilie aujourd'hui : hemophilia today. la Revue Kinésithérapie, vol. 9, 2009, pp. 32-36.
- [28] C. Guerois , L'éducation thérapeutique du patient hémophile - Therapeutic education for hemophiliacs . La revue Kinésithérapie, Elsevier Masson SAS, 2009.

- [29] J. Leroy, G. Potron, M. Samama, M. Guillin et G. Tobelem, Hémostase et thrombose, 4 éd., la Simarre, Joué-lès-Tours, 1994.
- [30] Haute Autorité de Santé, Guide-Affection de Longue Durée. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, 2007.
- [31] Fédération Mondiale de l'Hémophilie, L'histoire de l'hémophilie. <https://www.wfh.org>. (Goudemand J. L'hémophilie. Encyclopédie Orphanet Grand Public Mai 2006)., 2006.
- [32] E. M et B. B, Recommandations pour le traitement de l'hémophilie. Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft. L'Association Suisse des Hémophiles (Società Svizzera Emofilia Siège social A.S.H), 2012.
- [33] C. N, Le traitement de l'hémophilie : des dérivés du plasma à la thérapie génique, Hématologie. Volume 2, Numéro 1, Janvier - Février 1996.
- [34] B. M, Recommandations pour la prise en charge de l'arthropathie hémophilique. Comité Médical d'Hémophilie. SAHTS (Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine).
- [35] Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament), Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B, Évaluation clinique, Évaluation pharmaco-économique, Évaluation thérapeutique. Revue d'évaluation sur le médicament, Juin-Juillet 2003, XXIV, 3-4. .
- [36] C. D, Innovation thérapeutique et acceptabilité du risque iatrogène : l'introduction des produits antihémophiliques concentrés dans les années soixante-dix. In : Sciences sociales et santé. Volume 17, N°04, 1999, pp. 75-98.
- [37] A. BELLAHCENE et M. BENDI-HADJI, Etude des facteurs de risque d'apparition des Allo-Anticorps Anti Facteur VIII au cours de l'hémophilie A : à propos d'une série de cas suivis au CHU Tlemcen, Université ABOUBEKR BELKAID, Faculté Dr Benaouda BENZERDJEB - Tlemcen -, 2017.
- [38] Ministère des solidarités et de la santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Haute Autorité de Santé (HAS), L'Assurance Maladie , «BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MEDICAMENTS; OCTANATE 50 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable,» 15 Avril 2022. [En ligne]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64343816&typedoc=R>. [Accès le 29 Avril 2022].
- [39] Ministère des solidarités et de la santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Haute Autorité de Santé (HAS), L'Assurance Maladie, «BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MEDICAMENTS; FACTANE 100 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable,» 15 Avril 2022. [En ligne]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66716833&typedoc=R>. [Accès

le 29 Avril 2022].

- [40] Haute Autorité de Santé, «Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) - Hémophilie. Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation,» 2019. [En ligne]. Available: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/pnds_hemophilie_argumentaire_10.10.19.pdf.
- [41] WIKIPEDIA, the free encyclopedia, «Recombinant factor VIIa,» 2 Décembre 2021. [En ligne]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Recombinant_factor_VIIa. [Accès le 06 Mars 2022].
- [42] Ministère des solidarités et de la santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Haute Autorité de Santé (HAS), L'Assurance Maladie, «BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MEDICAMENTS; FEIBA 500 U/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable,» 15 Avril 2022. [En ligne]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69919792&typedoc=R#:~:text>. [Accès le 29 Avril 2022].
- [43] L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 'ANSM', «RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, FEIBA 50 U/ml,» 09 Mai 2018. [En ligne]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0320148.htm>. [Accès le 29 Avril 2022].
- [44] Ministère des Solidarités et de la Santé , «Liste I et II,» 13 Juin 2016. [En ligne]. Available: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/liste-i-et-ii>. [Accès le 06 Mars 2022].
- [45] FMH, Fédération Mondiale de l'Hémophilie, Desmopressine (DDAVP). Fiche d'Information N°09.
- [46] P. Beurrier, C. Le Niger, B. Pan-Petes, M. Vicariot, C. Guérois, A. Berthier et P. Gautier, Le Traitement de l'Hémophilie. GREHCO, Groupe de Recherche et d'Études de l'Hémophilie du Centre et de l'Ouest, 2e éd., Médecine-Sciences Flammarion, 2002.
- [47] L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 'ANSM4, «RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, OCTIM 150 microgrammes/dose,» 30 Avril 2013. [En ligne]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222375.htm>. [Accès le 02 Mai 2022].
- [48] Société canadienne de l'hémophilie (SCH), Tout sur l'hémophilie - Guide à l'intention des familles - Chapitre 10 : Grandir avec l'hémophilie, 2e éd., 2010.
- [49] A. Srivastava, E. Santagostino et A. Dougall, Lignes Directrices pour la Prise en Charge de l'Hémophilie de la FMH. Fédération Mondiale de l'Hémophilie. Hemophilia, 3 éd., 2020.
- [50] Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), «Hémophilie, une

- maladie hémorragique héréditaire,» 10 Juillet 2017. [En ligne]. Available: <https://www.inserm.fr/dossier/hemophilie/>. [Accès le 25 Mars 2022].
- [51] AFH, Association Française des Hémophiles, «Les inhibiteurs,» [En ligne]. Available: <https://afh.asso.fr/je-minforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/traitements/inhibiteurs/>. [Accès le 07 Mars 2022].
- [52] S. Lacroix, N. Schwetz, A. Pritchard, K. Mulder et N. Zourikian, «Tout sur les Inhibiteurs; Mise à jour du document, Inhibiteurs : Guide et carnet de notes - 1999; Société Canadienne de l'Hémophilie,» [En ligne]. Available: https://www.hemophilia.ca/files/all_abt_inhibitorsFR.pdf. [Accès le 07 Mars 2022].
- [53] Société Française d'Anesthésie et de Réanimation 'SFAR', «Prise en charge d'une personne atteinte d'hémophile A avec inhibiteur traitée par emicizumab (Hemlibra®) dans un contexte de chirurgie ou d'hémorragie,» 2019. [En ligne]. Available: <https://sfar.org/prise-en-charge-personne-hemophile-a-avec-inhibiteur-traitee-par-emicizumab-dans-contexte-chirurgie-ou-hemorragie/>. [Accès le 27 Février 2022].
- [54] V. Blanchette, V. Breakey, M. Carcao, M.-C. Poon et G.-É. Rivard, Tout sur l'hémophilie : Guide à l'intention des familles. Société canadienne de l'hémophilie, pp. 130-141.
- [55] A. PACULL, D. J. DAVID et S. H. LEEROBIN, Biologie des Anomalies de l'Hémostase - Service évaluation des actes professionnels - HAS (Haute Autorité de Santé), Juillet 2011.
- [56] P. Jones, Living with Haemophilia - L'Hémophilie et la Vie -, 3 éd., Frison-Roche, 1992.
- [57] Académie nationale de Pharmacie, «le dictionnaire de l'académie nationale de Pharmacie,» [En ligne]. Available: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/H%C3%A9mophilie>. [Accès le 08 février 2022].
- [58] Société Canadienne de l'hémophilie, «L'hérédité de l'hémophilie,» 2018. [En ligne]. Available: <https://www.hemophilia.ca/fr/lheredite-de-lhemophilie/>. [Accès le 11 Février 2022].
- [59] MHEMO - La Filière des maladies hémorragiques constitutionnelles -, «Physiologie de l'Hémostase,» [En ligne]. Available: <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>. [Accès le 05 Mars 2022].
- [60] Y. Ozier, A. Godier et S. Susen, Le fibrinogène, le PPSB, et le monitoring délocalisé. Association MAPAR : Mises Au Point en Anesthésie-Réanimation. Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes., 2011.
- [61] B. J, I. J, H.-K. A, L. A et W. J, Traitement de l'hémophilie - Défis actuels et futurs, Elsevier Masson SAS, Septembre 2008. Presse Med 2009.

Résumé :

Ce travail reflète notre étude descriptive et rétrospective portant sur les patients hémophiles A sévères porteurs d'inhibiteurs ou anticorps anti-FVIII suivis au service d'Hématologie Clinique du CHU de Tlemcen durant la période 1989-2022. Cette étude a pour objectif de rapporter le profil prophylactique de ces patients et d'évaluer l'effet de la prophylaxie sur la sévérité, l'évolution et les complications de leurs pathologies.

Nos patients sont au nombre de 11, avec une moyenne d'âge de 22 ans. Ils sont répartis entre une moitié de patients « fort répondeur » et l'autre moitié « faible répondeur ». Ces hémophiles suivent une prophylaxie secondaire ou tertiaire, reposant sur différents produits tels que les facteurs anti hémophiliques et les agents « by-passant ».

Le suivi de l'évolution de nos patients repose sur la surveillance de différents paramètres : les anticorps anti-FVIII ; la prophylaxie (fréquence, posologie et durée) et les complications (accidents hémorragiques, arthropathie).

Nos résultats montrent que la prophylaxie des patients hémophiles a évolué d'une façon remarquable, malgré qu'elle n'ait débuté que depuis une dizaine d'années.

Mots clés : Hémophilie A sévère, Inhibiteurs et anticorps anti-FVIII, Prophylaxie.

Abstract:

This work reflects our retrospective and descriptive study of severe haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors or antibodies followed at the Clinical Haematology Department of the University Hospital of Tlemcen during the period 1989-2022. The aim of this study is to report the prophylactic profile of these patients and to evaluate the effect of prophylaxis on the severity, evolution and complications of their pathologies.

Our patients numbered 11, with an average age of 22 years. They are divided into half "high responder" and half "low responder" patients. These haemophiliacs are on secondary or tertiary prophylaxis, based on different products such as anti-haemophilic factors and by-passing agents.

The follow-up of the evolution of our patients is based on the monitoring of different parameters: anti-FVIII antibodies; prophylaxis (frequency, dosage and duration) and complications (bleeding accidents, arthropathy).

Our results show that the prophylaxis of haemophiliac patients has evolved in a remarkable way, despite the fact that it only started about ten years ago.

Key words: Severe haemophilia A, Inhibitors and anti-FVIII antibodies, Prophylaxis.

ملخص :

يعكس هذا العمل دراستنا الوصفية بأثر رجعي لمرضى الهيموفيليا أ الشديدة حاملتي مثبطات أو أجسام مضادة ضد العامل الثامن الذين يتم تتبعهم في قسم أمراض الدم السريرية في المستشفى الجامعي لتلمسان خلال فترة 1989 – 2022. تهدف هذه الدراسة إلى الإبلاغ عن الملف الوقائي لهؤلاء المرضى وتقييم تأثير الوقاية على شدة، تطور، ومضاعفات مرضهم.

عدد مرضانا 11، بمتوسط أعمار 22 سنة. هم مقسمون بين نصف المرضى "مستجيب قوي" والنصف الآخر "مستجيب ضعيف". هؤلاء المصابون بالهيموفيليا يتبعون وقاية ثانوية أو ثالثة، التي تعتمد على منتجات مختلفة مثل العوامل المضادة للهيموفيليا والعوامل "العابرة".

تعتمد متابعة تطور مرضانا على مراقبة مختلف العوامل: الأجسام المضادة ضد العامل الثامن، الوقاية (معدل التكرار، الجرعة والمدة) والمضاعفات (الحوادث النزفية، التهاب المفاصل).

تظهر نتائجنا أن الوقاية من مرض الهيموفيليا قد تطورت بشكل ملحوظ، على الرغم من أنها بدأت قبل 10 سنوات فقط. **الكلمات الدالة:** الهيموفيليا أ الشديدة، المثبطات والأجسام المضادة ضد العامل الثامن، الوقاية.