



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE RABAT



Année : 2021

N° : MM0422021

MONITORING DE L'HÉMOPHILIE A AU MAROC

MEMOIRE DE MASTER

Master de Biotechnologie

OPTION : Biotechnologie Médicale

Promotion : 2019-2021

Présentée et soutenue par

Mme. Hind NJIMI

JURY

Président : Pr. OUADGHIRI MOUNA

Professeur de l'enseignement supérieur, FMPR.

Encadrant : Pr. MASRAR AZLARAB

Professeur d'Hématologie Biologique, FMPR.

Examineur : Pr. BENKIRANE SOUAD

Professeur d'Hématologie Biologique, FMPR.



*** *Remerciements* ***

A Mon Encadrant

Monsieur le Professeur MASRAR Azlarab

Professeur d'Hématologie Biologique

*Chef de Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn Sina
de Rabat*

*Je vous exprime toute ma gratitude cher Professeur pour votre soutien,
votre aide, vos conseils en dépit de vos préoccupations, j'ai eu le
privilege d'avoir été encadré par un Professeur aux qualités
unaniment reconnues, veuillez accepter cher maitre mes plus sincères
reconnaisances.*

À Notre Professeur IBRAHIMI Azzedine

Directeur du Laboratoire de Biotechnologie Médicale

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

*Ma gratitude également à vous **Professeur IBRAHIMI Azzedine.***

*Merci de m'avoir accueilli au sein de votre équipe. Je vous suis
également impressionnée par vos qualités pédagogiques et scientifiques,
votre franchise et sympathie. J'ai beaucoup appris à vos côtés.*

À Notre Professeur OUADGHIRI Mouna
Professeur de l'enseignement supérieur
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.

*Je vous remercie **Professeur OUADGHIRI Mouna** pour l'honneur que vous m'avez accordé en acceptant de présider le jury de mémoire.*
Il est particulièrement agréable que j'ai eu le privilège de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendu de votre savoir.

A Notre Professeur BENKIRANE Souad
Professeur d'Hématologie Biologique

*Je tiens à vous remercier **Professeur BENKIRANE Souad** d'avoir accepté de faire partie de cet honorable jury, et à vous dire que vous m'avez toujours impressionné par votre gentillesse et votre spontanéité.*
Je profite de cette occasion pour vous exprimer tout mon respect, ma profonde gratitude et ma reconnaissance sincère.



L'ensemble de ma famille et mes amis qui m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final, merci pour votre soutien, votre encouragement et pour tous les bons moments partagés.

Enfin une énorme pensée à tous les patients hémophiles, puisse ALLAH vous procurer guérison et réconfort.



*** *Liste des illustrations* ***



LISTE DES ABREVIATIONS

FIIa : Facteur II activé

FVIII : Facteur VIII

FIXa : Facteur IX activé

FX : Facteur X

PLP : Phospholipides

vWF : Facteur de Von Willebrand

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Courbe de Bethesda [8].	8
Figure 2: Nombre de différentes tranches d'âge des patients hémophiles A 192/26710	
Figure 3 : Pourcentages de différentes tranches d'âge des patients hémophiles A 192/267	10
Figure 4: Représentation des patients selon leur degré de sévérité	11
Figure 5 : Pourcentage des patients selon leur degré de sévérité.	11
Figure 6: Nombre des inhibiteurs positifs et négatifs.	12
Figure 7: Pourcentage des inhibiteurs positifs et négatifs.	12
Figure 8: Nombre des patients positifs en fonction d'âge 52/67	13
Figure 9: Pourcentage des patients positifs en fonction d'âge 52/67	13
Figure 10: Nombre des cas positifs en fonction de la sévérité.	14
Figure 11: Pourcentage des cas positifs en fonction de la sévérité.	14
Figure 12: Pourcentage des patients selon le type de réponse.	15
Figure 13: Les 125 ONM qui ont participé au sondage de 2018 [13].	18
Figure 14: Nombre total d'UI de FVIII par région [13].	19
Figure 15: Consommation médiane de FVIII par habitant en 2018, comparaison par région et par RNB des UI par rapport à la population totale : Méditerranée orientale [13].	20
Figure 16: Répartition de la sévérité de l'hémophilie A chez les hommes [13].	21
Figure 17: Répartition de la sévérité de l'hémophilie A chez les femmes [13].	21
Figure 18: Arthropathie hémophilique de la cheville. Tuméfaction synoviale dense des récessus talocrural et subtalaire (flèches) [14].	22
Figure 19: Arthropathie hémophilique du genou. Importante tuméfaction synoviale avec hypertrophie épiphysaire contrastant avec le caractère grêle des diaphyses. Notez l'aspect « carré » de la patella et les stries de croissance diaphysaires [14].	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Méthodes de dépistage et titrage des anti-FVIII [4-6] 7

Tableau 2 : Répartition des cas au Maroc selon les tranches d'âges [13]..... 19



*** *Sommaire* ***

A.	INTRODUCTION	2
B.	MATERIELS ET METHODES	4
1.	Type et période d'étude	4
2.	Critères d'inclusion.....	4
3.	Fiche d'exploitation	4
4.	Tests effectués au laboratoire :	4
4.1	Les différents tests utilisés.....	5
C.	LES RESULTATS	10
1.	En fonction de l'âge :.....	10
2.	En fonction du degré de sévérité.....	11
3.	En fonction de la présence ou non des inhibiteurs.....	12
4.	Inhibiteurs positifs en fonction de l'âge.....	13
5.	Inhibiteurs positifs en fonction de la sévérité	13
6.	Inhibiteurs positifs en fonction de type de réponse	14
7.	Evolution du titre des Inhibiteurs.....	15
D.	DISCUSSION	17
1.	L'hémophilie A.....	17
1.1	Epidémiologie.....	18
2.1	Manifestations cliniques	21
3.1	Le facteur VIII.....	23
4.1	Dépistage de l'hémophilie par mesure du temps de céphaline plus activateur 24	
5.1	Confirmation par dosage de l'activité du FVIII.	24
6.1	Dosage immunologique	24
7.1	Diagnostic différentiel de l'hémophilie A	25
2.	Principes du traitement d'un hémophile et surveillance.....	25
3.	Alloanticorps anti-FVIII	26

4. Anticorps non neutralisants.....	26
5. DISCUSSION DES RESULTATS	27
E. CONCLUSION	29
F. RESUME	31
G. REFERENCES	35



*** *Introduction* ***



A. INTRODUCTION

Le processus de l'hémostase permet de garder le sang à l'état fluide dans les vaisseaux. Elle se décompose en trois temps : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse [1].

Le déficit de certains facteurs de coagulation crée un déséquilibre à tendance hémorragique rencontré dans différentes maladies tels que la maladie de Willebrand l'hémophilie A et l'hémophilie B.

L'hémophilie A est une maladie génétique à transmission récessive, liée au chromosome X, qui se caractérise par un déficit en facteur anti-hémophilique A (FVIII) de la coagulation, dont le degré de sévérité dépend du taux de ce facteur. Son incidence chez les garçons est de 1/5000 à la naissance. Et d'après les sondages mondiaux annuels réalisés par la Fédération mondiale de l'hémophilie, on estime que 400 000 personnes dans le monde seraient atteintes de l'hémophilie [2].

Sur le plan clinique, elle se caractérise par des saignements à différents localisations (muscles, articulations...), qui durent plus longtemps que le normal. Biologiquement, cette maladie est révélée par un temps de céphaline plus activateur allongé et un déficit en FVIII circulant.

La prise en charge repose sur un traitement substitutif efficace par FVIII d'origine plasmatisque ou recombinant [3]. Cependant le risque de développer des inhibiteurs dirigés contre ce facteur peut rendre ce traitement inefficace.

L'objectif de notre travail est de connaître et discuter les caractères épidémiologiques, biologiques et cliniques des patients atteints de l'hémophilie A et de rapporter le rôle du laboratoire central d'Hématologie l'hôpital Ibn Sina de Rabat dans le diagnostic de cette maladie en exposant le degré de sévérité ainsi que la prévalence du développement des inhibiteurs anti-FVIII chez ces patients.



*** *Matériels et Méthodes* ***



B. MATERIELS ET METHODES

1. Type et période d'étude

Nous rapportons dans ce travail les résultats d'une étude rétrospective descriptive menée au Laboratoire Central d'Hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat sur 267 patients hémophiles A dont 67 ont développé des inhibiteurs anti-FVIII. Cela sur une période s'étalant de Janvier 2016 à Décembre 2020.

2. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients avec :

- ❖ FVIII inférieur ou égal 30%
- ❖ Dépistage positif avec taux d'inhibition > 25%
- ❖ Titrage des inhibiteurs supérieur ou égal 0,6 UB/mL.

3. Fiche d'exploitation

La fiche contient les informations suivantes : nom, prénom, âge, type de l'hémophilie, degré de sévérité, âge de découverte, présence ou non d'inhibiteurs, date de recherche des inhibiteurs.

4. Tests effectués au laboratoire :

- Temps de Quick (TQ).
- Temps de céphaline plus activateur
- Dosage de fibrinogène (Fg).
- Dosage de l'activité FVIII.
- Dépistage et titrage des inhibiteurs du FVIII.
 - ❖ Le prélèvement : Ponction veineuse franche, avec garrot peu serré pendant moins d'1 min en respectant le remplissage des tubes (1V citrate/9V sang).
 - ❖ Transport : Sans délai à température $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
 - ❖ Tubes : Deux tubes citratés de 5ml,

❖ Centrifugation : Double centrifugation à 2500g, dans des conditions de température entre 15 et 20°C pendant 15 min.

❖ Conservation : congélation à -80°C si l'analyse est différée.

Les tests sont réalisés sur l'automate Sysmex CS-2500 qui utilise la méthode de détection optique avec les réactifs Siemens.

4.1 Les différents tests utilisés

a. Le temps de Quick (TQ)

Le temps de quick repose sur la mesure du temps nécessaire pour la formation de fibrine d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) décalcifié à 37°C après addition d'un excès de thromboplastine calcique, des phospholipides et du calcium. Normalement, la formation d'un caillot est initiée en 12 à 13 secondes, qui correspondent donc au TQ d'un sujet sain par rapport au témoin, par la suite il est convertit en Taux de prothrombine (TP) (%).

Chez l'adulte, le TP est entre 70 et 100%.

b. Temps de céphaline plus activateur (TCA)

Cet examen consiste à activer la phase contact par différentes substances : le kaolin (temps de céphaline kaolin [TCK]), ou plus souvent la silice micronisée ou l'acide ellagique et après l'ajout de chlorure de calcium à une concentration de 0,025M à un plasma pauvre en plaquettes à 37°C. Dans ce test, la céphaline est un phospholipide qui remplace celui des plaquettes. Les résultats sont exprimés par le ratio temps de céphaline plus activateur malade/temps de céphaline plus activateur témoin.

Valeurs normales : Ratio < 1.2.

c. Recherche d'effet inhibiteur : Test de correction

Indice de Rosner (IR) :
$$IR = \frac{TCA \text{ (Patient + Témoin)} - TCA \text{ (Témoin)}}{TCA \text{ (Patient)}} \times 100$$

Si $IR < 12\%$: absence d'effet inhibiteur

Si $12 < IR < 15\%$: état douteux

Si $IR > 15\%$: présence d'effet inhibiteur

d. Dosage fonctionnel du fibrinogène : Méthode de Von Clauss

C'est le temps de coagulation d'un plasma dilué, citraté, déplaqueté à 37°C, en présence d'un excès de thrombine. Ce temps est inversement proportionnel à la quantité de fibrinogène.

Les valeurs de références chez l'adulte est de 2 à 4 g/L.

e. Dosage du FVIII

Selon 2 techniques :

❖ Chromogénique FVIIIc :

Repose sur l'activation du FX par le FVIII du patient, la concentration en Xa est proportionnelle à celle du VIII, le coffret du réactif contient le IX avec des PL de la thrombine et du calcium, le flacon du X contient un inhibiteur de la thrombine, la première étape c'est la génération du FXa.

❖ **Chronométrique FVIIIc** : c'est le temps de coagulation d'un mélange à volume égal du plasma patient dilué au 1/10 (afin d'éliminer l'effet inhibiteur) et du réactif déficient en facteur VIII (le réactif contient tous les facteurs de coagulation à l'exception du VIII qui va être apporté par le patient, ceci afin d'éviter tout autre éventuel déficit. Le temps mesuré est exprimé en pourcentage d'activité en se référant à une courbe de calibration.

Les valeurs de références FVIII : 50 - 150%.

f. Dépistage et Titrage des inhibiteurs :

La décroissance du FVIII est appréciée par le dosage du FVIII coagulant résiduel (FVIII:C) d'un mélange test (MT) d'une source de FVIII (SF) et du plasma du malade (PM).

Tableau I : Méthodes de dépistage et titrage des anti-FVIII [4-6]

	(SF)	Rapport SF/PM	Durée	T°	Mélange contrôle (même conditions d'incubation)
Méthode Oxford	Concentré de FVIII	1 V/4V	4H	37°C	1V(SF)/4V tampon imidazole
Méthode Bethesda	Plasma normal	1V/1V	2H	37°C	1V(SF)/1V tampon imidazole
Variante Nijmegen	Plasma normal tamponné par l'imidazole	1V/1V	2H	37°C	1V(SF)/1V Plasma déficient FVIII

g. Protocole de dépistage et de titrage des inhibiteurs pratiqué au Laboratoire Central d'Hématologie Ibn Sina Rabat : Méthode Nijmegen

❖ **1^{ère} étape : dépistage des inhibiteurs anti FVIII**

- Le mélange test R2 : Réaliser un mélange de plasma patient (P) et de plasma témoin (T) à 100% de FVIII à volume égale.
- En parallèle, réaliser un mélange à volume égale de plasma témoin et de plasma déficient FVIII : T1/2. (C'est le mélange contrôle : R1)
- Incubation des mélanges (R1 et R2) 2 heures à 37°C.
- Réaliser les dosages des activités FVIII sur les plasmas R1 et R2.
- Interprétation des résultats : Quand il y a une perte du minimum ¼ de l'activité FVIII par rapport à l'étalon de référence, le dépistage est considéré comme positif. Si taux d'inhibition est > 25% : dépistage positif et réalisation du titrage.

Taux FVIII résiduel : $\frac{R2}{R1} \times 100$

❖ **2^{ème} étape : titrage des anti FVIII**

Définition : Une unité Bethesda (UB) est définie comme la quantité d'inhibiteur capable de neutraliser 50 % du FVIII : C contenue dans 1 ml de plasma normal. [7].

Le FVIII résiduel « corrigé » permet de titrer le taux d'inhibiteur en Unité Bethesda.

(Fig 1)

- Mélanges tests : 1 Volume plasma étalon + 1 Volume plasma patient avec différentes dilutions (pur, au $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$, $\frac{1}{32}$). Dilution sur tampon pH 7,35.

- Mélange témoin : 1 Volume plasma étalon à 1 Volume plasma déficient VIII.
- Laisser incuber les mélanges 2H à 37°C.
- Dosage du FVIII des mélanges :
 - ➔ FVIII des mélanges tests [patient + étalon] sont notés R2.
 - ➔ FVIII du mélange [étalon + déficient FVIII] est noté R1.

$$\text{Taux FVIII résiduel} : \frac{R2}{R1} \times 100$$

Il faut choisir la dilution pour laquelle le taux FVIII résiduel est voisin de 50% et lire le nombre d'unité Bethesda/ml sur la courbe théorique d'étalonnage sachant que 50% de FVIII résiduel correspond à 1 UB/ml.

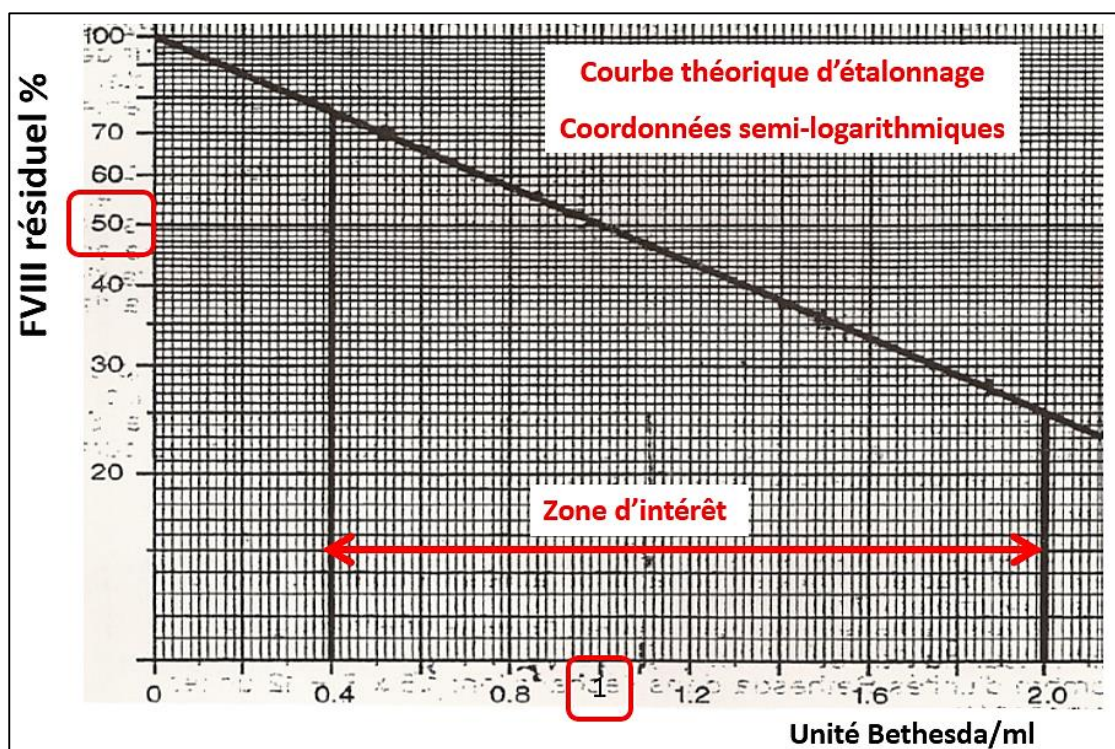


Figure 1 : Courbe de Bethesda [8].

A decorative horizontal border with intricate black floral and scrollwork patterns. It features a central floral motif with leaves and scrolls, flanked by symmetrical scrollwork and leaf designs. Two small floral icons are positioned on the far left and right ends of the border.

*** *Résultats* ***

C. LES RESULTATS

1. En fonction de l'âge :

Le nombre total des patients était de 267 hémophiles A. (Fig 2 et 3)

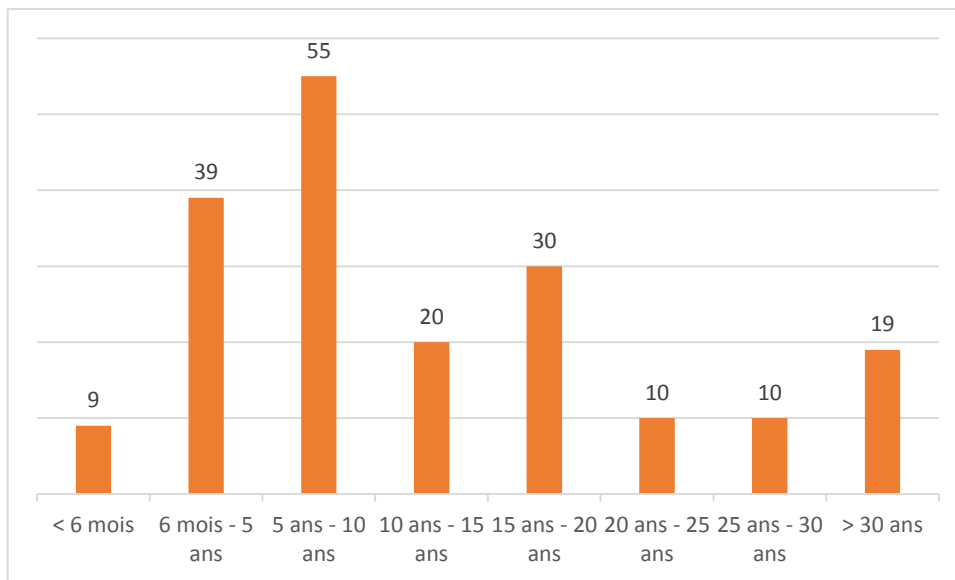


Figure 2: Nombre de différentes tranches d'âge des patients hémophiles A 192/267

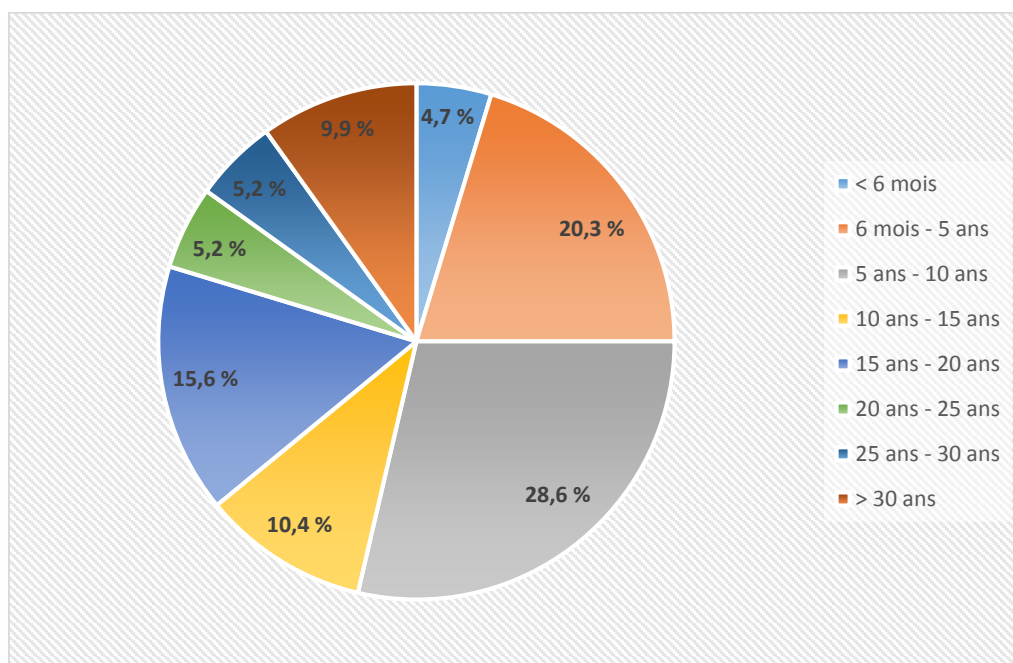


Figure 3 : Pourcentages de différentes tranches d'âge des patients hémophiles A 192/267

2. En fonction du degré de sévérité

Le Nombre des patients hémophiles A sévères : 181 (FVIII \leq 1%).

Le Nombre des patients hémophiles A modérés : 35 (1 < FVIII \leq 5%).

Le Nombre des patients hémophiles A mineurs : 51 (5 < FVIII < 30%). (Fig 4 et 5)

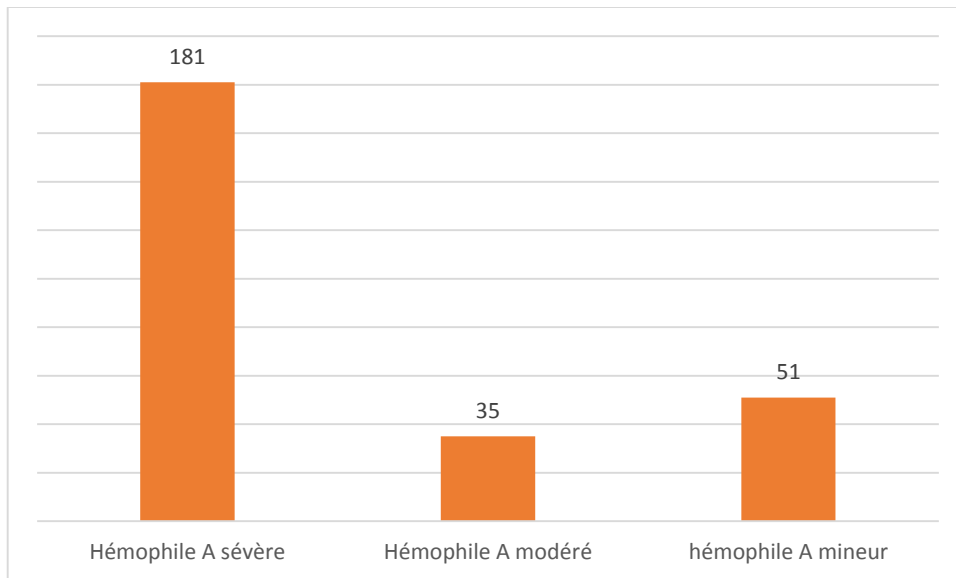


Figure 4: Représentation des patients selon leur degré de sévérité

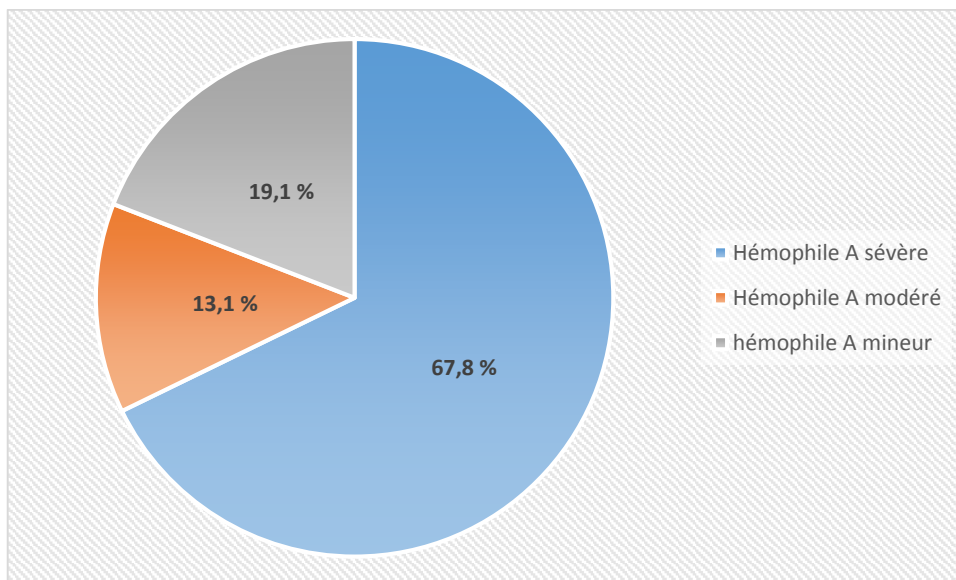


Figure 5 : Pourcentage des patients selon leur degré de sévérité

3. En fonction de la présence ou non des inhibiteurs

Le Nombre des patients hémophiles A qui ont développé des inhibiteurs anti-FVIII (inhibiteurs positifs) était de 67.

Le Nombre des patients hémophiles A qui n'ont pas développé des inhibiteurs anti-FVIII (inhibiteurs négatifs) était de 200. (Fig 6 et 7)

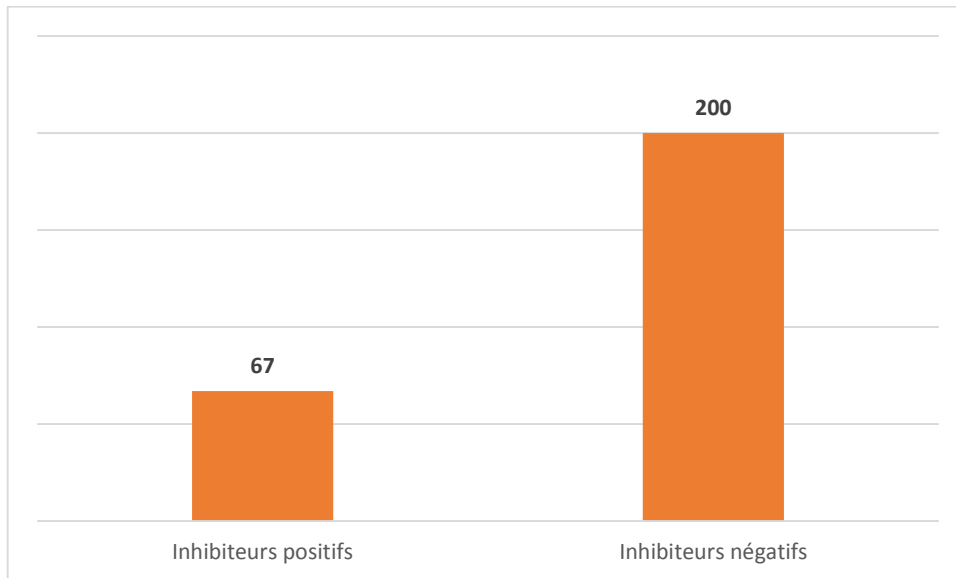


Figure 6: Nombre des inhibiteurs positifs et négatifs.

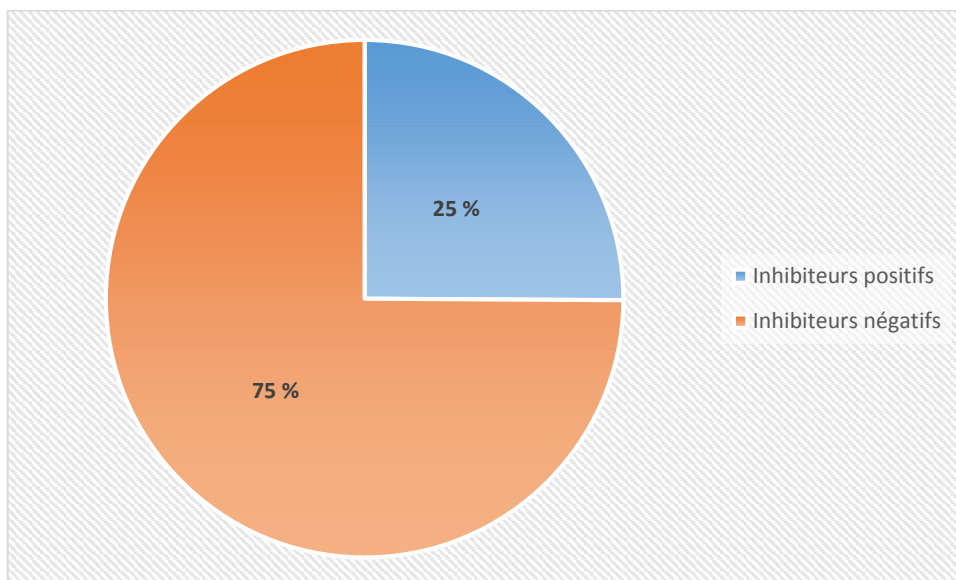


Figure 7: Pourcentage des inhibiteurs positifs et négatifs.

4. Inhibiteurs positifs en fonction de l'âge

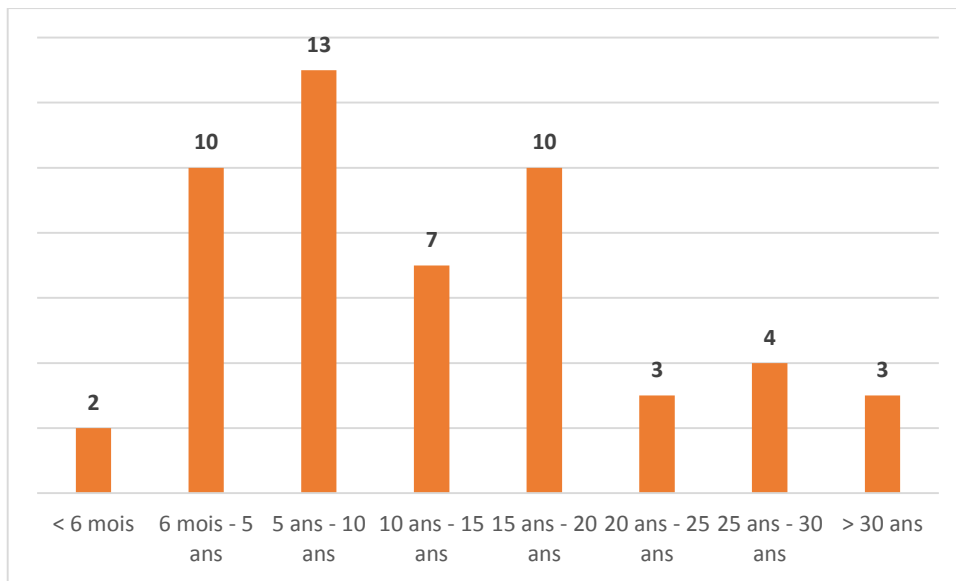


Figure 8: Nombre des patients positifs en fonction d'âge 52/67

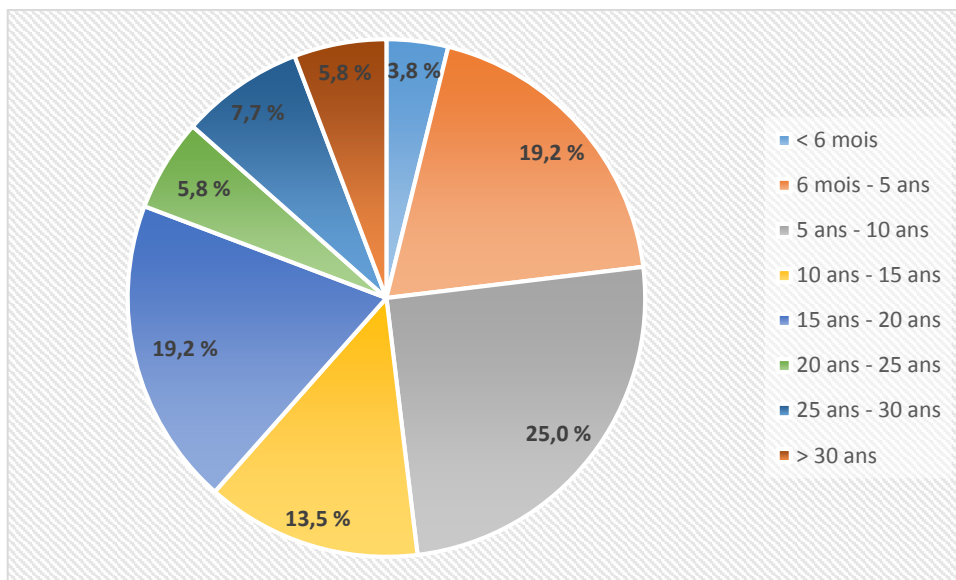


Figure 9: Pourcentage des patients positifs en fonction d'âge 52/67

5. Inhibiteurs positifs en fonction de la sévérité

Parmi les 181 patients hémophiles A sévères, 63 cas sont inhibiteurs positifs.

Parmi les 35 patients hémophiles A modérés, 1 patient est inhibiteur positif.

Parmi les 51 patients hémophiles A mineurs, 3 cas sont inhibiteurs positifs. (Fig 10 et 11)

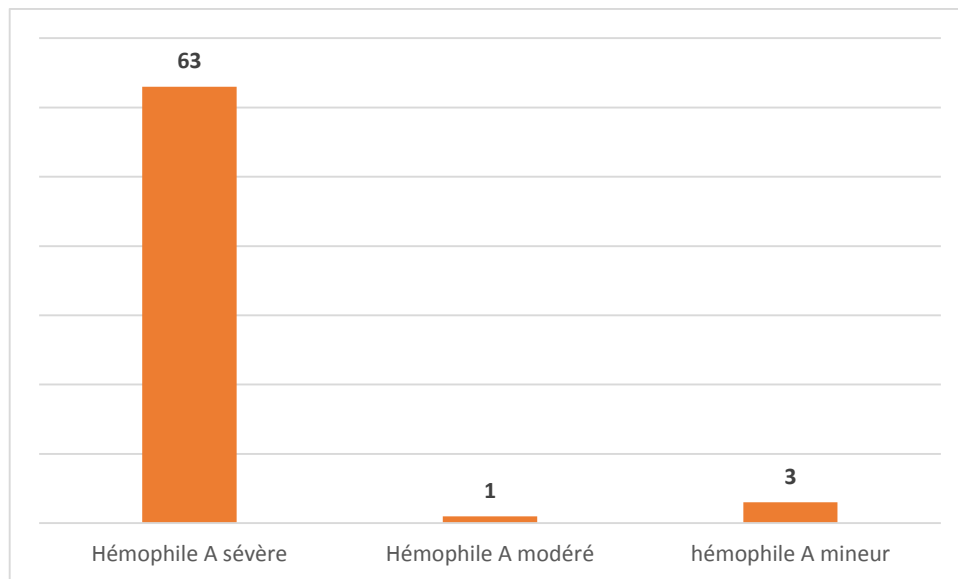


Figure 10: Nombre des cas positifs en fonction de la sévérité.

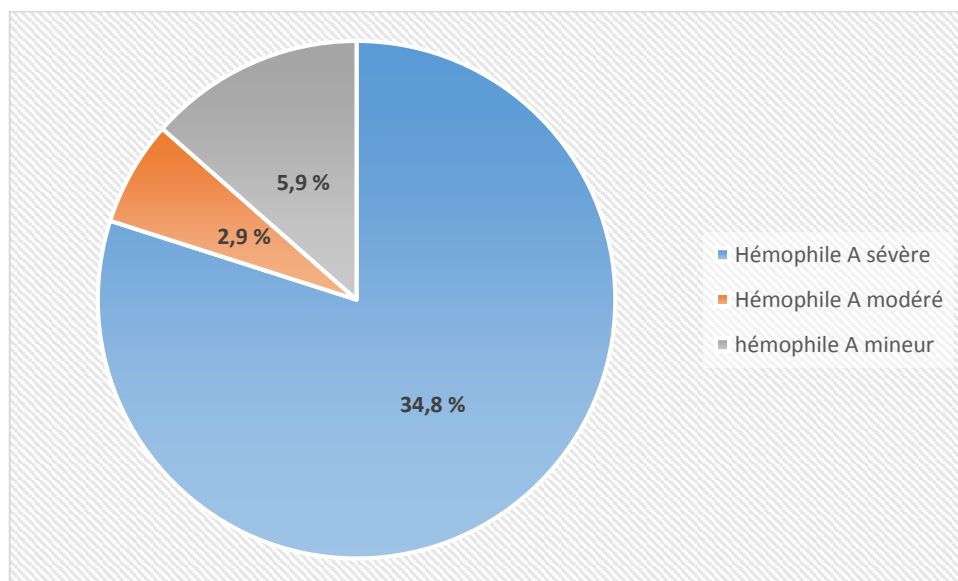


Figure 11: Pourcentage des cas positifs en fonction de la sévérité.

6. Inhibiteurs positifs en fonction de type de réponse

En fonction du titrage des inhibiteurs, les patients sont classés en faibles répondeurs, dont le titre d'inhibiteurs est inférieur ou égal 5 UB/mL, et en forts répondeurs (Titre supérieur à 5UB/mL). (Fig 12)

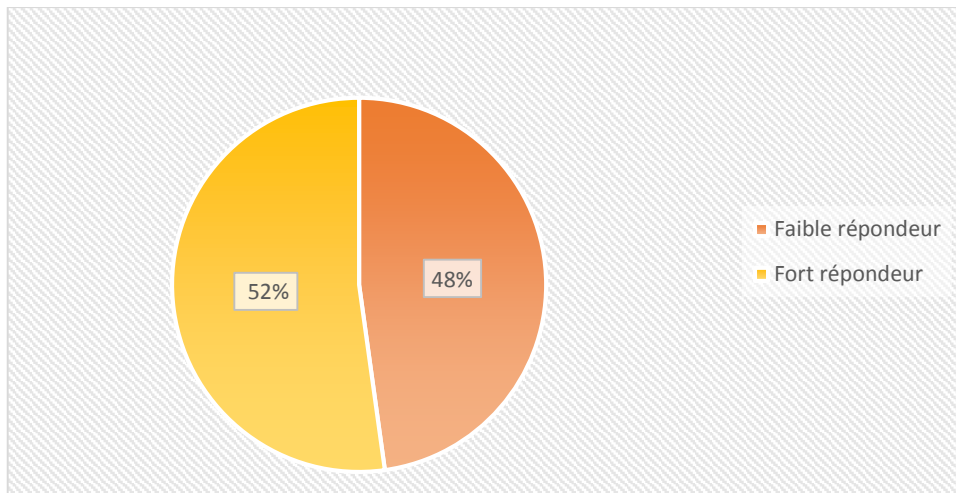


Figure 12: Pourcentage des patients selon le type de réponse.

7. Evolution du titre des Inhibiteurs

Trente-sept patients parmi les 67 patients inhibiteurs positifs, ont bénéficié de plusieurs dosages du facteur et titrage.

Cela nous a permis de distinguer 4 cinétiques d'évolution chez ces 37 patients:

- ➔ Nombre de patients forts répondeurs et un titrage toujours > 5 UB/mL : 13
- ➔ Nombre de patients faibles répondeurs et un titrage toujours < 5 UB/mL : 6
- ➔ Nombre de patient ont changé le titrage d'inhibiteurs de forts répondeurs en faibles répondeurs : 8
- ➔ Nombre de patient ont changé le titrage d'inhibiteurs de faibles répondeurs en forts répondeurs : 10



*** *Discussion* ***



D. DISCUSSION

1. L'hémophilie A

L'hémophilie congénitale est une maladie hémorragique liée à un déficit en FVIII [7]. La transmission est récessive liée au chromosome X. Par conséquent elle ne touche, en principe, que les garçons, et transmise par la mère « conductrice ». Les femmes peuvent donner naissance à des garçons hémophiles ou à des garçons normaux, à des filles conductrices ou à des filles normales. Les hommes hémophiles auront toujours des filles conductrices et des garçons sains (si la mère n'est pas elle-même conductrice) [9].

Cette maladie est peu fréquente (1/5000), qui représente toutefois la première cause de syndrome hémorragique constitutionnel. Si la maladie se déclare le plus souvent chez un sujet avec des antécédents familiaux d'hémophilie déjà connus, un tiers environ des enfants hémophiles sont des cas de novo pour la famille [9]. Elle est classée en 3 classes:

- Si le taux de FVIII est inférieur à 1% : L'hémophilie est sévère
- Si le taux de FVIII entre 1% et 5% : l'hémophilie est modérée
- Si le taux de FVIII entre 5% et 30% : l'hémophilie est mineure [10].

Il existe une forme acquise de l'hémophilie A est restée rare avec une incidence comprise entre 1 et 1,5 cas/millions/an, avec une prévalence augmentant avec l'âge [11]. A l'origine de l'apparition d'auto-anticorps anti-FVIII. Souvent ce type est lié à la grossesse ou autres maladies (néoplasie, maladie auto-immune...) [12].

La forme féminine de l'hémophilie A est très exceptionnelle. On peut l'observer chez des filles doubles hétérozygotes ou en cas de la présence d'un gène muté, dont les causes sont :

- Le syndrome de Turner (X0),
- La translocation chromosome X et autosome,
- Une lyonisation qui inactive la majorité des chromosomes porteurs du gène
- Un couple parental dont l'homme est hémophile et la femme est conductrice,
- La disomie X maternelle.

1.1 Epidémiologie

La Fédération Mondiale De L'hémophilie (FMH), qui est composée de 140 organisations nationales membre (ONM) dont le Maroc (**Fig. 13**), a publié le sondage mondial annuel de 2018 en Octobre 2019.

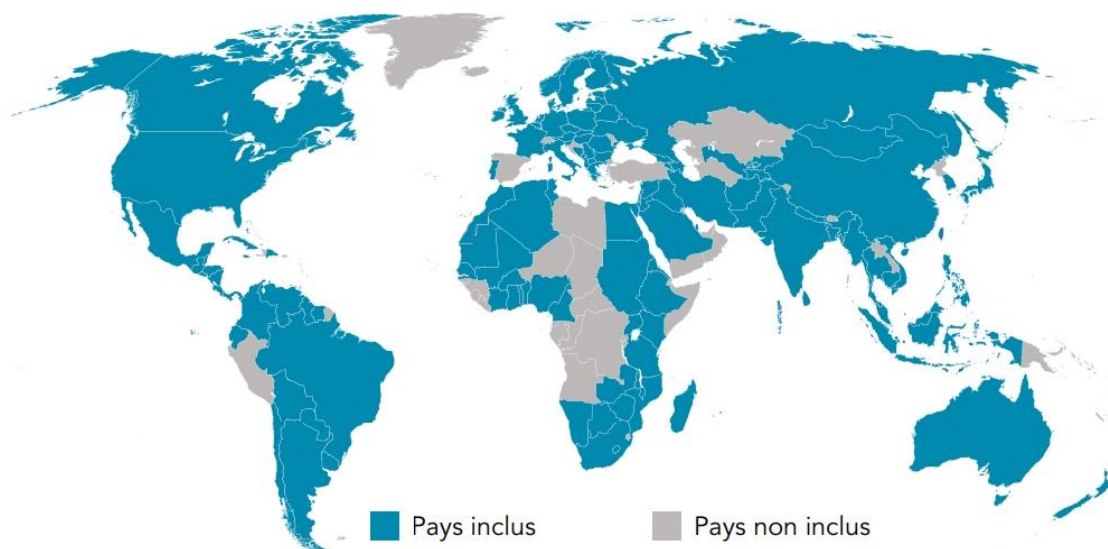


Figure 13: Les 125 ONM qui ont participé au sondage de 2018 [13].

Cent-vingt-cinq pays ont participé à ce sondage. Le nombre de cas d'hémophilie est de 210 454 dont 173 711 sont hémophile A (82.5%). Le nombre de personnes atteintes d'hémophilie A avec des inhibiteurs cliniquement identifiés est de 6 929. La consommation moyenne mondiale de FVIII par habitant est de 0.87 UI dans (111 pays, 88 % de la population mondiale) dont l'Afrique consomme seulement 1% de la consommation mondiale. A noter que le Maroc est inclus dans la région méditerranéenne orientale dans ce rapport (**Fig. 14**).

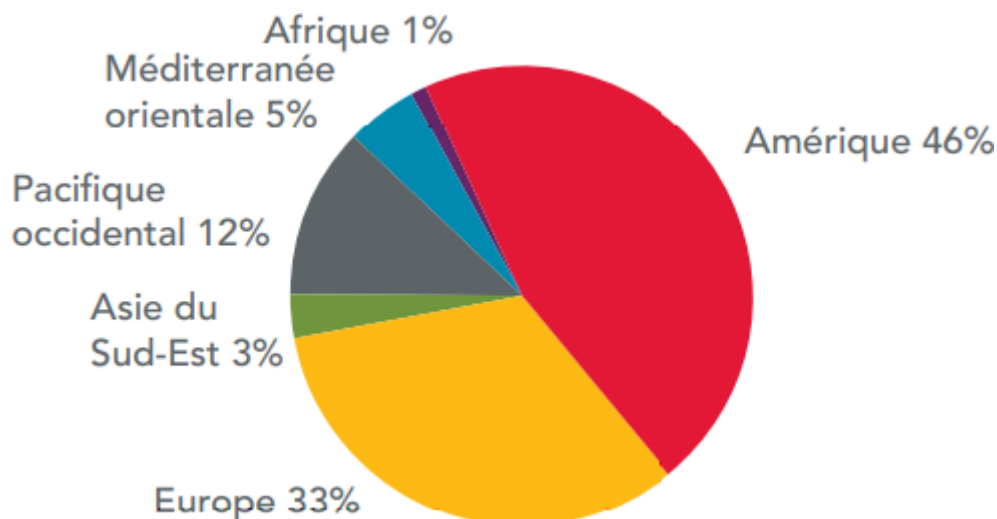


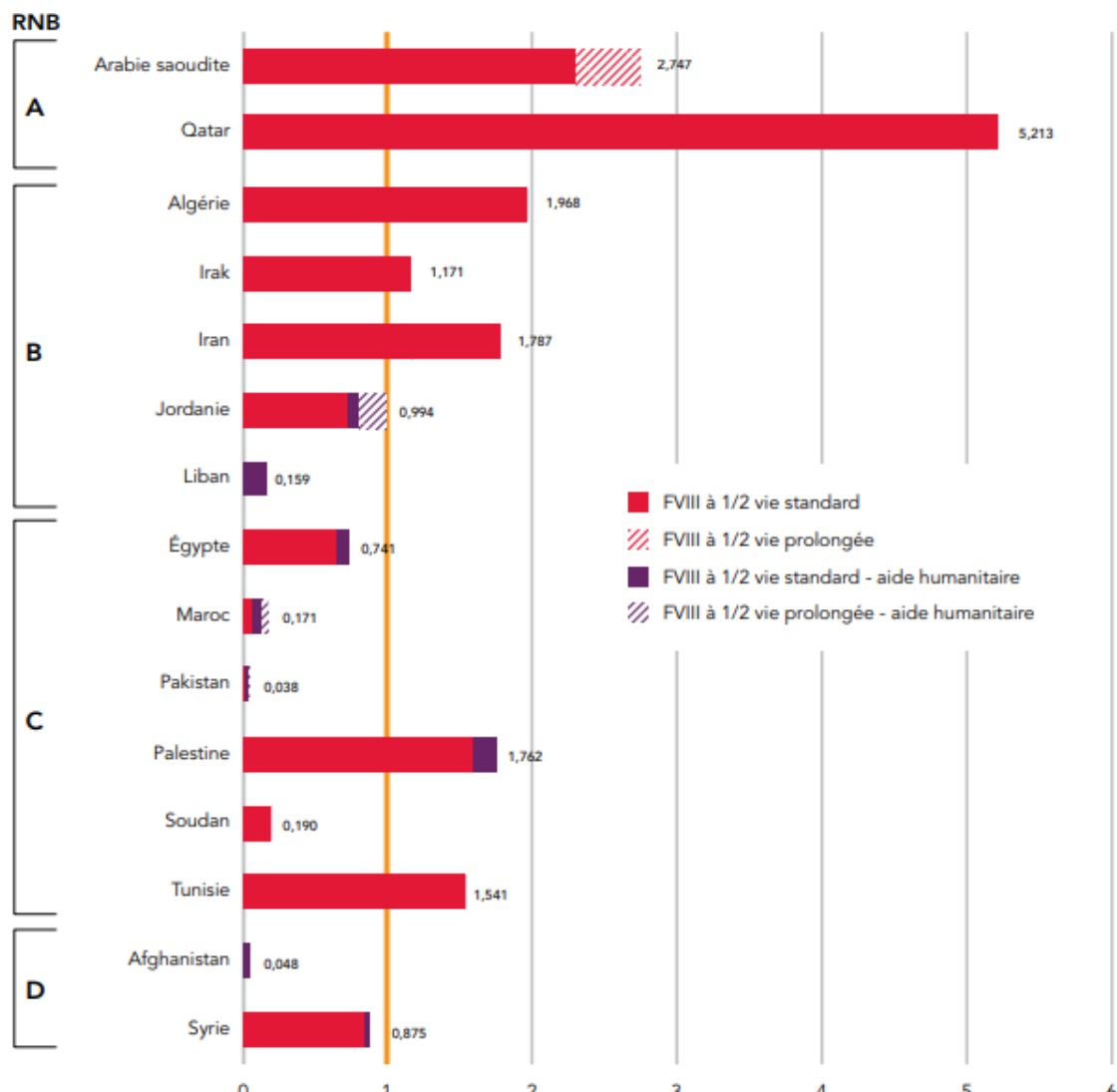
Figure 14: Nombre total d'UI de FVIII par région [13].

Au Maroc, le nombre total d'UI consommé de FVIII dérivé plasmatique était de 72 500 UI et 1 256 500 étaient recombinant, avec une consommation médiane en FVIII était de 0,171 UI par habitant (Fig. 15). Chez les hommes la forme sévère de l'hémophilie A est toujours dominante quel que soit la tranche de revenu national brut (RNB), suivie de la forme mineure et modérée. Alors que chez les femmes la forme la plus abondante est la mineure suivie de la forme modérée et sévère (Fig. 16 et 17). Selon ce sondage le nombre de cas de l'hémophilie A qui était au Maroc en 2018 était de 183 cas. Le nombre de cas actifs d'inhibiteurs Hémophilie A était de 32 (0.46 % des cas par rapport au cas à l'échelle mondiale) dont 7 sont nouveaux. La tranche d'âge de 19 à 44 ans contient le plus nombre de cas avec un pourcentage de 41% (Tableau 2).

Le rapport estime qu'au Maroc, 33% des patients de <18 ans sont sous prophylaxie alors que 7% des patients de >18 ans sont sous prophylaxie [13].

Tableau 2 : Répartition des cas au Maroc selon les tranches d'âges [13].

Tranche d'âge	0 – 4 ans	5 – 13 ans	14 – 18 ans	19 – 44 ans	+45 ans
Pourcentage	11%	36%	8%	41%	4%



Catégories économiques basées sur la classification 2018 des pays en fonction de leur revenu par habitant établie par la Banque mondiale, méthode Atlas. RNB en dollars américains (USD) : catégorie D : pays à faible revenu (0–1 025 USD) ; catégorie C : pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure (1 026–3 995 USD) ; catégorie B : pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure (3 996–12 375 USD) et catégorie A : pays à revenu élevé (>12 376 USD).

Figure 15: Consommation médiane de FVIII par habitant en 2018, comparaison par région et par RNB des UI par rapport à la population totale : Méditerranée orientale [13].

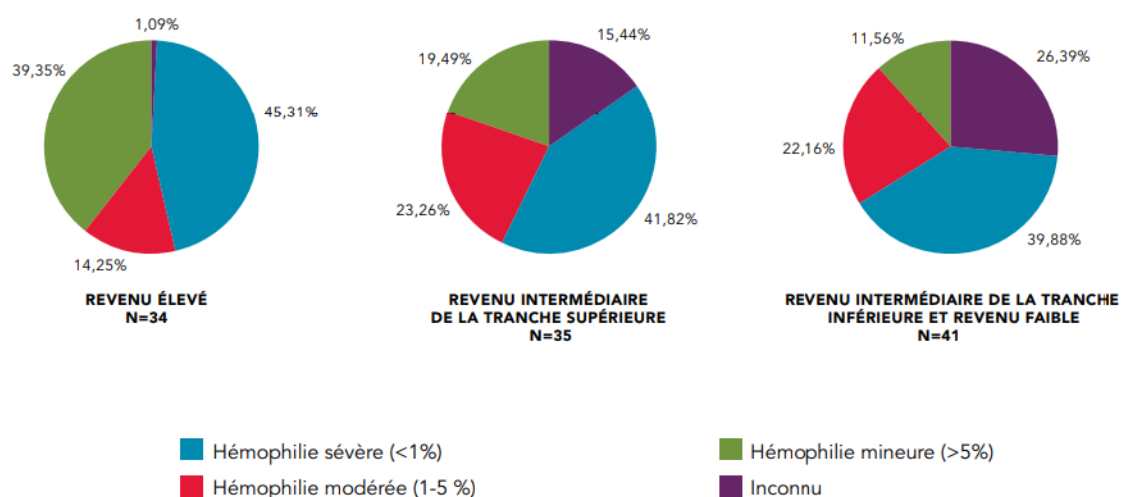


Figure 16: Répartition de la sévérité de l'hémophilie A chez les hommes [13].

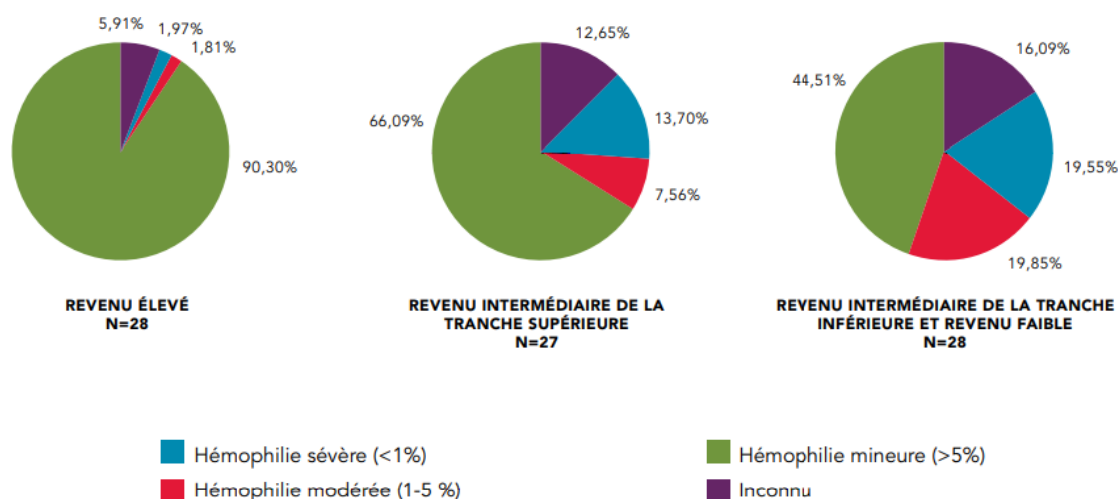


Figure 17: Répartition de la sévérité de l'hémophilie A chez les femmes [13].

2.1 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont dominées par des saignements provoqués par un choc parfois minime, voir inaperçu. Le diagnostic d'hémophilie sévère est établi habituellement à l'âge de la marche :

- ❖ les hémarthroses qui sont les manifestations les plus typiques ; surtout au niveau des genoux, les coudes et les chevilles. Récidivantes, elles peuvent entraîner une arthropathie évolutive qui constitue la première cause de morbidité chez les patients hémophiles sévères. Elle est caractérisée par une hypertrophie synoviale, des dépôts

synoviaux d'hémosidérine, une destruction cartilagineuse et une modification de l'os adjacent (**Fig. 18** et **19**).



Figure 18: Arthropathie hémophilique de la cheville. Tuméfaction synoviale dense des récessus talocrural et subtalaire (flèches) [14].



Figure 19: Arthropathie hémophilique du genou. Importante tuméfaction synoviale avec hypertrophie épiphysaire contrastant avec le caractère grêle des diaphyses. Notez l'aspect « carré » de la patella et les stries de croissance diaphysaires [14].

❖ les hématomes qui affectent les tissus sous-cutanés ou les muscles :

✓ ils peuvent être graves par leur volume ou leur localisation, avec un risque fonctionnel ou vital : hématome du plancher de la bouche (risque d'asphyxie), de la loge antérieure de l'avant-bras (risque de syndrome de Volkmann), du creux axillaire ou du creux poplité (risque de compression vasculaire), rétro-orbitaire (risque de cécité) ;

✓ un hématome du psoas est parfois difficile à évoquer lorsqu'il est révélateur d'une hémophilie, pouvant simuler une appendicite aiguë ; le plus souvent, il faut avoir recours à une échographie pour confirmer le diagnostic ;

❖ les hématomes intracrâniens sont très rares [1, 14].

3.1 Le facteur VIII

Le FVIII est un hétérodimère de 2332 acides aminés composé d'une chaîne lourde et d'une chaîne légère, reliées entre elles par un ion divalent et organisées en

domaines. La chaîne lourde est composée des domaines A1, A2 et d'un domaine de longueur variable : le domaine B. Ce domaine B est clivé lors de l'activation du FVIII et n'intervient pas dans les fonctions procoagulantes du FVIII. La chaîne légère est composée des domaines A3, C1 et C2 [15].

- ❖ Taux physiologique du FVIII : 0,10 à 0,20 mg/L
- ❖ L'activité spécifique : 2 à 5 UI/mg

Le diagnostic biologique d'hémophilie A repose sur le dosage de l'activité fonctionnelle du FVIII.

4.1 Dépistage de l'hémophilie par mesure du temps de céphaline plus activateur

Un déficit en FVIII peut être dépisté par un allongement isolé du temps de céphaline avec activateur. Le profil typique compatible avec le diagnostic d'hémophilie A est un allongement du temps de céphaline avec activateur alors que le taux de prothrombine est normal.

L'allongement du temps de céphaline avec activateur peut également être observé dans de nombreuses autres situations cliniques ou thérapeutiques (traitement anticoagulant, présence d'anticoagulant circulant). Par ailleurs, la sensibilité du temps de céphaline avec activateur au dépistage de l'hémophilie est très variable selon la méthode utilisée ainsi un résultat de temps de céphaline avec activateur normal n'exclut pas le diagnostic [16, 17]

5.1 Confirmation par dosage de l'activité du FVIII.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit isolé en FVIII. Le dosage du FVIII peut être réalisé selon deux méthodes biologiques : chronométrique et chromogénique [16].

6.1 Dosage immunologique

L'ELISA et la radio-immunologique sont utilisés pour le dosage du FVIII-antigène. La méthode a été classiquement décrite pour différencier les déficits quantitatifs (Cross Reacting Material negative ou CRM-) des déficits qualitatifs (Cross Reacting Material

positive ou CRM+). Actuellement, peu de laboratoires d'analyse réalisent ce dosage [16, 18].

7.1 Diagnostic différentiel de l'hémophilie A

- La maladie de Von Willebrand.
- L'hémophilie A acquise : Surtout chez l'adulte.
- Déficit combiné en Facteur V et FVIII [16].

2. Principes du traitement d'un hémophile et surveillance.

Tous les hémophiles doivent être suivis par un centre spécialisé et posséder une carte qui précise le type et la sévérité de la maladie, ainsi que le(s) médicament(s) utilisé(s) pour traiter et prévenir les saignements.

Les gestes vulnérants (injections intramusculaires), les médicaments modifiant l'hémostase (aspirine, autres médicaments antiplaquettaires et antiinflammatoires), les situations à risque (sports violents), sont à proscrire. Toute ponction veineuse ou injection sous-cutanée (Ex : vaccination) nécessite une compression prolongée et un pansement compressif.

Le patient et sa famille doivent bénéficier d'une éducation précise et encadrée afin de connaître la maladie et les modalités de traitement. De même, un conseil génétique et une démarche visant à permettre un diagnostic anténatal sont à proposer chez les conductrices d'hémophilie sévère.

Le traitement substitutif repose sur l'injection de concentrés de FVIII recombinant ou plasmatisé ou d'un Ac thérapeutique mimant les actions du FVIII, l'émicizumab, dans l'hémophilie A. Le rythme des injections et la posologie dépendent de l'indication (saignement, chirurgie ou prophylaxie), du poids corporel et de la demi-vie du facteur injecté (proche de 8 h pour le FVIII).

Deux risques principaux sont associés à ces traitements substitutifs :

- le risque majeur est celui d'un inhibiteur anti-FVIII, particulièrement élevé chez l'hémophile A sévère, au décours des premières injections ; l'inhibiteur est suspecté en cas d'inefficacité du traitement et systématiquement recherché lors du suivi du patient ;

- le risque infectieux est devenu aujourd'hui exceptionnel, même avec les facteurs d'origine plasmatique, mais nécessite cependant la surveillance des sérologies virales (hépatite B, C, et VIH) ; il est considéré comme nul avec les FVIII et IX recombinants [1, 6].

3. Alloanticorps anti-FVIII

Les inhibiteurs anti-FVIII vont principalement compromettre l'interaction du FVIII avec ses différents partenaires (facteur von Willebrand, FIX, phospholipides ou FX).

D'une manière générale, les Allo Anticorps ont une cinétique de type 1 c'est-à-dire qu'ils inhibent complètement, de manière dose-dépendante, l'activité procoagulante du FVIII.

Ces Anticorps sont dirigés contre plusieurs sites de la molécule de F VIII, situés sur la chaîne lourde (en particulier le domaine A2) ou la chaîne légère (domaine C2 surtout ou domaines A3 ou C1).

Les Anticorps anti-domaine C2 vont essentiellement compromettre la liaison du FVIII au vWF ainsi qu'aux phospholipides électronegatifs.

Les Anticorps anti-A2 vont compromettre l'interaction avec le FIXa. Certains Anticorps dirigés contre le domaine A2 vont empêcher l'activation du FVIII par la thrombine.

Enfin, les Anticorps dirigés contre le domaine A3 vont essentiellement compromettre l'interaction avec le FIXa.

Les Anticorps anti-C2 semblent être les plus fréquemment identifiés parmi les inhibiteurs développés chez l'hémophile A [19-22].

4. Anticorps non neutralisants

Une autre catégorie d'Anticorps est représentée par les anticorps non-neutralisants. Ces Anticorps sont non-inhibiteurs car ils n'interagissent pas avec les fonctions procoagulantes du FVIII [21].

5. DISCUSSION DES RESULTATS

L'hémophilie A est une maladie hémorragique liée à un déficit en facteur antihémophilique VIII. La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ 5 000 patients, dont près de 80 % présentent une hémophilie A, soit environ 4 000 patients [7].

Le nombre de cas dans notre série était de 267. La tranche d'âge du diagnostic la plus représentée dans notre série est celle comprise entre 5 et 10 ans avec 55 cas ce qui représente 28.6% de la population étudiée, alors qu'à l'échelle nationale et selon le sondage de la FMH, la tranche d'âge la plus représentée était celle entre 19 – 44 ans avec 41% des cas [13].

Le développement des inhibiteurs est surtout présent chez les hémophiles A sévères. Dans notre série l'hémophilie A sévère était la plus représentée avec un pourcentage de 67.8% suivie de l'hémophilie A mineure et modérée, et cela est concordant avec les résultats du sondage de la FMH au niveau national qu'à international.

Parmi les patients qui sont hémophile A sévère, 63 ont développé des inhibiteurs (34.8%) et cela rejoint les résultats de l'étude de Volkens et al. (29%) [23]. Le pourcentage des cas qui ont développé les inhibiteurs parmi les hémophiles A modérés et mineurs était de 2.8% et 5.8% respectivement. Alors que 94% de la totalité des patients qui ont développé des inhibiteurs étaient des hémophiles A sévères. Pourcentage reste proche des études faites par Zizi et El Issaoui, 77.78% et 96% respectivement [8, 24].

Le pourcentage des patients fort répondeurs dans notre série était de 52.2%, alors que le pourcentage des faibles répondeurs était de 47.8% et cela rejoint l'étude faite par Volkens et al. dont le pourcentage était de 59.6% des forts répondeurs [23]. Alors que l'étude faite par El Issaoui avait comme pourcentage des forts répondeurs de plus élevé (65%), mais toujours dans le principe que le nombre de cas des forts répondeurs est toujours plus élevé que celui des faibles répondeurs.



*** *Conclusion* ***



E. CONCLUSION

Depuis les années 1960, la connaissance très précise de l'hémophilie et la correction de ce trouble par l'apport du facteur manquant ont beaucoup amélioré le pronostic des enfants touchés.

Aujourd'hui, la vie des sujets hémophiles peut être considérée comme normale, si l'on excepte le poids non négligeable des contraintes de la surveillance et du traitement ainsi que celui des effets psychologiques de la maladie, qui reste une pathologie potentiellement létale en l'absence de soins spécifiques.

Une hémophilie constitutionnelle sévère affecte le garçon à l'âge de la marche, alors que la forme acquise peut affecter le sujet âgé ou une femme jeune dans le post-partum. Le diagnostic est évoqué chez un patient sans antécédent hémorragique par un syndrome hémorragique associé à un allongement du temps de céphaline avec activateur, non corrigé par l'addition de plasma normal, et il est confirmé par la mise en évidence d'un taux de FVIII diminué et par la mise en évidence d'un anticorps dirigé contre le FVIII. Un diagnostic rapide et relativement sûr de ces Anticorps anti-FVIII doit être disponible dans les laboratoires de biologie médicale.

La méthode Nijmegen est actuellement la méthode de détection de référence. Mais reste sujette à une importante variabilité. D'autres mesures sont encore nécessaires afin de réduire cette variabilité.



F. RESUME

Titre : Monitoring de l'hémophilie A au Maroc

Auteur : Njimi Hind

Mots clés : Facteur VIII – Hémophilie A – Inhibiteurs Anti-FVIII – Nijmegen – temps de céphaline avec activateur

L'hémophilie A est une maladie dont la transmission est liée au chromosome X et elle est récessive. Elle est en rapport avec un déficit en facteur VIII. Le degré de sévérité dépend du taux de ce facteur. Cliniquement, cette maladie se manifeste par des épisodes de saignements. Le diagnostic biologique repose sur un allongement du temps de céphaline avec activateur et un déficit en FVIII. Le traitement repose sur l'administration du facteur VIII dont l'origine est plasmatique ou recombinant. Néanmoins, la complication la plus grave reste le développement des anticorps anti facteur qui rendent ce traitement inefficace.

Nous présentons les résultats d'une étude descriptive et rétrospective faite au Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat sur une période allant de janvier 2016 au décembre 2020.

Le nombre total de cas était 267 cas, dont la tranche d'âge la plus représentée était celle entre 5 et 10 ans. Cent-quatre-vingt-un patients étaient hémophiles A sévères et 67 patients ont présenté des inhibiteurs, soit 25% des cas, dont la plupart sont des hémophiles A sévères. Les patients forts répondeurs représentent 52% des cas contre 48% des cas de patients faibles répondeurs. Le suivi du FVIII et des inhibiteurs a permis de distinguer 4 cinétiques d'évolution.

ABSTRACT

Title : Monitoring of hemophilia A in Morocco

Author : Njimi Hind

Keywords : Factor VIII – Hemophilia A –Anti-FVIII Inhibitors – Nijmegen – APTT

Hemophilia A is a sex-linked recessive bleeding disease (X chromosome), which results in factor VIII deficiency. The degree of severity depends on the proportion of this factor. Clinically, this disease manifests as episodes of bleeding. The laboratory diagnosis is based on increased activated cephalin clotting time and a deficiency in FVIII. The therapeutic strategy is based on replacement therapy with factor VIII of plasma or recombinant origin. However, the most serious complication of treatment remains the development of anti-factor antibodies which make this treatment ineffective.

We present the results of a descriptive and retrospective study carried out at the Central Hematology Laboratory of Ibn Sina Hospital in Rabat over a period from January 2016 to December 2020.

The total number of cases was 267 cases, of which the most represented age group was between 5 and 10 years. One hundred and eighty-one patients had severe hemophilia A and 67 patients developed inhibitors (25% of cases), most of whom were severe hemophiliacs. High responder patients represent 52% of cases versus 48% of low responder patients. Monitoring of FVIII and inhibitors made it possible to distinguish 4 evolution kinetics.

ملخص

العنوان: رصد مرض الهيموفيليا نوع أ في المغرب

الكاتبة: انجيمي هند

الكلمات المفتاحية: العامل VIII – مرض الهيموفيليا نوع أ – المثبطات ضد العامل VIII-
نايميخن – زمن الثرومبلاستين الجزئي والعامل المنشط

الهيموفيليا نوع أ هو مرض نزفي وراثي ينتقل عن طريق الكروموسوم X الجنسي، مما يؤدي إلى نقص العامل VIII لتخثر الدم. تعتمد درجة الخطورة على نسبة هذا العامل في الدم. يتجلى هذا المرض سريريا في شكل نزيف دم. يعتمد التشخيص المختبري على إطالة زمن الثرومبلاستين الجزئي والعامل المنشط ونقص في العامل VIII. وتستند الاستراتيجية العلاجية إلى معالجة النقص عن طريق حقن العامل الثامن ذو الأصل البلازمي أو المعاد تركيبه. ومع ذلك، تظل أخطر مضاعفات العلاج هي تطوير الجسم للمثبطات ضد العامل VIII التي تجعل هذا العلاج غير فعال.

نقدم نتائج دراسة وصفية بأثر رجعي أجريت في المختبر المركزي لعلم الدم بمستشفى ابن سينا في الرباط على مدى الفترة من يناير 2016 إلى دجنبر 2020.

بلغ العدد الإجمالي للحالات 267 حالة، تراوحت الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً فيها بين 5 و10 سنوات. كان 181 مريضاً يعانون من الهيموفيليا نوع أ الشديدة و67 مريضاً طوروا مثبطات، أي 25% من الحالات ومعظمهم من المصابين بالهيموفيليا الشديدة. يمثل المرضى ذوو الاستجابة العالية 52% من الحالات مقابل 48% من حالات المرضى ذوو الاستجابة الضعيفة. أتاح رصد العامل VIII والمثبطات إمكانية التمييز بين 4 تطورات حركية.

A decorative horizontal border with intricate black floral and scrollwork patterns. It features a central horizontal line with ornate flourishes above and below. On the far left and right ends, there are smaller, symmetrical floral motifs.

****Références****

G. REFERENCES

- [1] Société française d'hématologie. Référentiel des collèges Hématologie. 4 ed: Elsevier Masson; 2021. p. 242.
- [2] Fedi M, Falaise C, Lanot A, *et al.* Prise en charge néphrologique des patients hémophiles A : difficultés diagnostiques et thérapeutiques illustrées par le cas de 2 patients. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2019;15(2):77-81.
- [3] Guérois C. L'éducation thérapeutique du patient hémophile: Therapeutic education for hemophiliacs. *Kinésithérapie, la Revue*. 2009;9(88):37-40.
- [4] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante. Saint-Denis: AFSSAPS; 2006.
- [5] Austen D, Lechner K, Rizza C, *et al.* A comparison of the Bethesda and New Oxford methods of factor VIII antibody assay. *Thrombosis and haemostasis*. 1982;47(01):072-5.
- [6] Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, *et al.* International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *haematologica*. 2009;94(4):566.
- [7] Haute autorité de santé. Biologie des anomalies de l'hémostase, recherche et titrage d'un inhibiteur contre les facteurs antihémophiliques. 2011.
- [8] EL ISSAOUI Y. Titration des inhibiteurs anti facteur VIII dans l'hémophilie A: a propos de 28 cas 2018.
- [9] Duverger Philippe C, Anne-Sophie, Malka Jean Ninus Audrey,. Hémophilie. *Psychopathologie en service de pédiatrie*. Paris: Elsevier Masson; 2011. p. 289-92.
- [10] Tlamçani Z, Biougnach H, Elaj M, *et al.* Diagnostic biologique de l'hémophilie. *Maroc Médical*. 2009;31(4).
- [11] Darteviel A, Aubanel S, Pica GM, *et al.* Hémophilie A acquise associée à une leucémie myéломocyttaire chronique traitée efficacement par rituximab et azacitidine. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(8):654-7.
- [12] Nassar K, Janani S, Rachidi W, *et al.* Hémophilie acquise. *Revue Marocaine de Rhumatologie*. 2014;24.
- [13] Fédération Mondiale De L'hémophilie. Sondage mondial annuel2019.

- [14] Cockenpot E, Boutry N, Cotten A. Chapitre 8 - Hémophilie. In: Cotten A, editor. *Imagerie Musculosquelettique : Pathologies Générales (Deuxième Édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2013. p. 259-68.
- [15] Shen BW, Spiegel PC, Chang C-H, *et al.* The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(3):1240-7.
- [16] Haute autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins (pnds), hémophilie. 2019.
- [17] Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. Fiche 131 - Hémophilie. In: Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A, editors. *Mega-Guide Pratique des Urgences (Deuxième Édition)*. Paris: Elsevier; 2019. p. 782-6.
- [18] CNHIM. Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B. 2003.
- [19] Jenny G. Les anticorps anti-facteur VIII chez l'hémophile. *Hématologie*. 2001;7(3):170-83.
- [20] Lavigne-Lissalde G, Schved J-F, Granier C, *et al.* Anti-factor VIII antibodies. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;94(10):760-9.
- [21] Lebreton A, Lavigne G. Anti-FVIII and anti-FIX antibodies. *Revue francophone des laboratoires*. 2012;2012(443):55-62.
- [22] Coppola A, Santoro C, Tagliaferri A, *et al.* Understanding inhibitor development in haemophilia A: towards clinical prediction and prevention strategies. *Haemophilia*. 2010;16:13-9.
- [23] Volkers P, Hanschmann KM, Calvez T, *et al.* Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: combined analysis of three studies. *Haemophilia*. 2019;25(3):398-407.
- [24] Zizi FZ. Dépistage des inhibiteurs dans l'hémophilie: étude rétrospective à propos de 121 cas 2010.