

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 66

**L'HEMOPHILIE B AU MAROC ETAT ACTUEL
ET PERSPECTIVES**
CENTRE DE TRAITEMENT D'HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE DE RABAT
(CTHR) ENTRE (2001 - 2011)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Khaoula BOUGAIZI

Née le 22 Juin 1986 à Xénitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: L'hémophilie B - Lien familial - Prise en charge.

JURY

Mr. M. EL KHORASSANI
Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

Mr. A. GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Mme. A. KILI
Professeur Agrégé de Pédiatrie

Mr. A. MASRAR
Professeur Agrégé d'Hématologie et Biologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 21. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 27. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 33. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrique
56. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57. Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70. Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
71. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
83. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86. Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

- 100.Pr. AGNAOU Lahcen
- 101.Pr. AL BAROUDI Saad
- 102.Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 103.Pr. BENJAAFAR Noureddine
- 104.Pr. BENJELLOUN Samir
- 105.Pr. BEN RAIS Nozha
- 106.Pr. CAOUI Malika
- 107.Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 108.Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 109.Pr. EL AOUDAD Rajae
- 110.Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 111.Pr. EL HASSANI My Rachid
- 112.Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 113.Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 114.Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 115.Pr. ESSAKALI Malika
- 116.Pr. ETTAYEBI Fouad
- 117.Pr. HADRI Larbi*
- 118.Pr. HASSAM Badredine
- 119.Pr. IFRINE Lahssan
- 120.Pr. JELTHI Ahmed
- 121.Pr. MAHFOUD Mustapha
- 122.Pr. MOUDENE Ahmed*
- 123.Pr. OULBACHA Said
- 124.Pr. RHRAB Brahim
- 125.Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 126.Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie

138. Pr. JALIL Abdelouahed
 139. Pr. LAKHDAR Amina
 140. Pr. MOUANE Nezha

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
 142. Pr. AMRAOUI Mohamed
 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 144. Pr. BARGACH Samir
 145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha
 147. Pr. CHAARI Jilali*
 148. Pr. DIMOU M'barek*
 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 150. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 152. Pr. FERHATI Driss
 153. Pr. HASSOUNI Fadil
 154. Pr. HDA Abdelhamid*
 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 157. Pr. MANSOURI Aziz
 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 159. Pr. RZIN Abdelkader*
 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
 163. Pr. BELKACEM Rachid
 164. Pr. BELMAHI Amin
 165. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 168. Pr. GAOUZI Ahmed
 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 172. Pr. MOULINE Soumaya
 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 174. Pr. OUZEDDOUN Naima
 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-ptisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

176.	<u>Novembre 1997</u>	
177.	Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
178.	Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
179.	Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
180.	Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
181.	Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
182.	Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
183.	Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
184.	Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
185.	Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
186.	Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
187.	Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
188.	Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
189.	Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
190.	Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
191.	Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
192.	Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
193.	Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
194.	Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
195.	Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
196.	Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

197.	Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
198.	Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
199.	Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
200.	Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
201.	Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
202.	Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
203.	Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
204.	Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
205.	Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

206.	Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
207.	Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
208.	Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

209.	Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
210.	Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
211.	Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
212.	Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
213.	Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-ptisiologie

214. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
215. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
216. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
217. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
218. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
219. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
220. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
221. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
222. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
224. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
225. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
227. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

228. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
229. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
230. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
231. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
232. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
233. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
234. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
235. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
236. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
237. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
238. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
239. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
240. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
241. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
242. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
243. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
244. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
245. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
246. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
247. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

248. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
249. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
250. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
251. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
252. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
253. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie

254. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
255. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
256. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
257. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
258. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
259. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
260. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
261. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
262. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
263. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
264. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
265. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
266. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
267. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
268. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
269. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
270. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
271. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
272. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
273. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
274. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
275. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
276. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
277. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
278. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
279. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
280. Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
281. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
282. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
283. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
284. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
285. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
286. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
287. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
288. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
289. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
290. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
291. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
292. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
293. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

294. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
295. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie

296. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
297. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
298. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
299. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
300. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
301. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
302. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
303. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
304. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
305. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
306. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
307. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
308. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
309. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
311. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
312. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
313. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
314. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
315. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
316. Pr. IKEN Ali	Urologie
317. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
320. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
321. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
324. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
326. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
327. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
328. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
329. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
330. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
331. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
332. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
333. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
334. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

335. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
336. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
337. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
338. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
339. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
340. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
341. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
342. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
343. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
344. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
345. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
346. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
347. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
348. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
349. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
350. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
351. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
352. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
353. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
354. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
355. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
356. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
357. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
358. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
359. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
360. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
361. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

362. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
363. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
364. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
365. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
366. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
367. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
368. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
369. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
370. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
371. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
372. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie

374. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
375. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
376. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
377. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
378. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
379. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
380. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
381. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
382. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
383. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
384. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
385. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
386. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
387. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
388. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
389. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
390. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Saïd*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique

447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie

487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie

Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechne |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*** *Enseignants Militaires***



Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé
Je dédie cette thèse



A mon très cher père

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.



A ma très chère mère

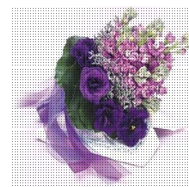
Votre patience, votre bienveillance, votre dévouement et votre courage sont admirables.

Vous étiez toujours présente pour nous écouter, nous reconforter et nous montrer le droit chemin.

Vous avez déployé énormément d'efforts pour que nous ne manquions de rien.

Vous êtes une mère formidable.

Je t'aime et je te souhaite longue vie dans la bonne santé et le bonheur.



A mon très cher frère Khalil

*Je te remercie pour ton soutien,
tes encouragements et tes conseils qui me guident.*



*À mes amis qui ont été toujours à côté de moi
et qui me sont très chers et que je remercie tant.*





Remerciements

*A notre Maître Président de jury et Rapporteur
Monsieur le Professeur Mohamed EL KHORASSANI
Professeur en pédiatrie*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

*A notre Maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI
Professeur en pédiatrie*

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer au jury de notre thèse et très touchés par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours accueillis.

Puisse ce travail être pour nous, l'occasion de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère.

*A notre Maître et juge de thèse
Madame le Professeur Amina KILI
Professeur agrégé en pédiatrie*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi
les membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos
qualités d'enseignant et votre compétence.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Azlarab MASRAR

Professeur agrégé d'Hématologie et de Biologie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.

Sommaire

INTRODUCTION	1
A. DEFINITION ET CLASSIFICATION :	2
B. BUT DU TRAVAIL:	2
PREMIERE PARTIE	4
I. EPIDEMIOLOGIE :	5
A. Dans le monde :	5
B. Au Maroc :	7
II. GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOPHILIE B :	8
A. Génétique :	8
A-1/Gène du facteur IX :	8
A-2/Les variantes alléliques normales :	8
A-3/Les variantes alléliques pathologiques :	9
A-4/Mode de transmission :	11
B .Physiopathologie de l'hémophilie B :	14
B-1/ La molécule du facteur IX :	14
B-2/Rôle du facteur IX dans la coagulation :	16
III. DIAGNOSTIQUE DE L'HEMOPHILIE B	18
A. Description clinique :	18
B. Biologie :	21
C. Diagnostic moléculaire :	22
D. Corrélation génotype-phénotype :	24
E. Diagnostic différentiel :	25

IV.TRAITEMENT :	29
1. Produits utilisés :	29
A. Perfusion en facteur IX :	29
B. Facteur VII activé recombinant et concentrés de complexe prothrombinique activé :	30
C. Les antifibrinolytiques :	30
2. Principes de traitement :	31
A. Traitement à la demande :	32
B. Traitement prophylactique :	32
C. Questions d'obstétrique :	33
D. Questions pédiatriques :	33
3. Prévention :	34
A. Prévention primaire des manifestations cliniques :	34
B. Prévention des complications secondaires :	34
4. Principales complications de l'hémophilie B :	35
A. Complications dues au traitement :	35
A-1°les Inhibiteurs :	35
A-2°Problèmes infectieux :	35
B. Complications dues à la maladie :	36
B-1°L'Arthropathie hémophilique :	36
B-2°Hémorragies sévères :	36
5. Surveillance :	36
Circonstances à éviter :	37
6. Thérapies en essais:	38
Autres:	38

Deuxième partie :.....	39
I. MATERIEL ET METHODES :.....	40
A. Patients :	40
B. Données recueillies :.....	40
II. RESULTATS :	42
*ETUDE DESCRIPTVE :.....	42
1. Caractéristiques socioéconomiques des patients :	42
2. Caractéristiques de la maladie :.....	45
a. Classification de l'hémophilie B :	45
b. Caractéristiques des circonstances du début de la maladie :.....	46
c. Caractéristiques des circonstances du diagnostic de l'hémophilie : ...	50
d. Prise en charge réalisée des patients hémophiles B :	53
d-1/Traitement des accidents hémorragiques :	53
d-2/ Mesures préventives entreprises :	53
E. Arbre généalogique des patients portant l'hémophilie B provenant de Skhirat	54
F. Complications survenues chez les patients hémophiles :	56
F-1/ Complications liées aux traitements	56
F-2/ Complications liées à la maladie : arthropathie hémophilique : ..	56
DISCUSSION	58
I.CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET SOCIOECONOMIQUES DES PATIENTS:	59
II.CARACTERISTIQUES DE L'HEMOPHILIE B ET SIGNES CLINIQUES INAUGURAUx ET LORS DU DIAGNOSTIC :	60

III. PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE B:.....	61
A. Traitement des accidents hémorragiques	61
B. Mesures préventives entreprises :.....	61
IV. COMPLICATIONS ET DEVENIR DES PATIENTS HEMOPHILES :	62
V. LIMITES DE L'ETUDE :.....	63
CONCLUSION	64
ANNEXES	67
RESUMES	64
BIBLIOGRAPHIE	64



Introduction

A. DEFINITION ET CLASSIFICATION :

L'hémophilie B est une maladie hémorragique constitutionnelle à transmission gonosomique récessive caractérisée par un déficit en facteur IX.

La sévérité des manifestations cliniques dépend de la sévérité du déficit en facteur IX [7-16], ainsi on définit :

- ✧ Si l'activité biologique du facteur IX est inférieur à 1% : l'hémophilie B sévère.
- ✧ Si elle est comprise entre 1 et 5 %, l'hémophilie B modérée.
- ✧ Si elle est comprise entre 5 et 40 %, l'hémophilie B est mineure.

B.BUT DU TRAVAIL:

Des grands progrès réalisés dans la prise en charge des patients hémophiles B [3,9] ont permis un diagnostic plus précoce et plus précis, ainsi des moyens thérapeutiques de plus en plus sûrs et en quantité suffisante, permettant même la prophylaxie dès le jeune âge, et même une thérapie génique est sur le point de voir le jour [18,19,24].

A l'échelon mondial, seul 20% des hémophiles B, c'est-à-dire ceux qui vivent dans les pays développés, peuvent bénéficier de ces avancées [13-22-28]. Pour le reste, l'hémophilie continue d'être cette maladie très souvent ignorée et aux conséquences médicales et sociales désastreuses. Les facteurs fondamentaux permettant de prolonger l'espérance de vie et d'optimiser la qualité de vie sont un diagnostic précoce, un accès aux soins de qualité et des professionnels de santé bien formés [14-19]. Dans les pays en développement, l'hémophilie B est souvent sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée [20-26].

Au Maroc, la situation de l'hémophilie B est mal connue. Nous rapportons notre expérience dans la prise en charge de l'hémophilie B au centre de traitement d'hémophilie, service d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU de Rabat-Salé (CHOP).

Nos objectifs sont de décrire les aspects épidémiologiques des cas d'hémophilie B suivis dans le service, leurs particularités cliniques, les moyens entrepris dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que les complications survenues au cours de l'évolution.

La première partie de ce travail abordera les données générales sur l'hémophile B et les particularités relatives à la prise en charge de cette maladie chronique. Nous présenterons et discuterons dans la deuxième partie les résultats retrouvés dans cette étude épidémiologique ainsi nous mettrons en évidence le lien familial existant entre les patients atteints d'hémophilie B drainés au service.



Première partie

I. EPIDEMIOLOGIE :

A. Dans le monde :

Un garçon sur 5000 naissances de sexe masculin naît atteint d'hémophilie A dans le Monde tandis que 1 garçon sur 25 000 naît avec une hémophilie B (il y a environ un cas d'hémophilie B pour 5 cas d'hémophilie A).

La prévalence (nombre des cas dans une population donnée) varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes du sexe masculin selon les pays pour l'hémophilie A. Ces chiffres varient entre 1 sur 100 000 et 1 sur 30 000 personnes du sexe masculin pour l'hémophilie B [12-29]

***En France :** l'hémophilie a une fréquence de 1 pour 10 000 habitants environ soit plus de 5000 hémophiles en France.

Une étude de cohorte prospective ouverte multicentrique constitué de Patients présentant une hémophilie A ou B, à la date d'analyse en 2005, 4018 patients

Sur 6000 ont été inclus dans l'étude provenant de 38 centres de traitement d'hémophilie les diagnostics ont été les suivants : l'hémophilie A (n=2901 dont 1306 formes sévères), l'hémophilie B (n=605 dont 229 formes sévère) [3].

***En Italie :** les données du registre national informatisé des patients atteints d'hémophilie recueillies à partir de 95% des centres de soins de l'hémophilie en Italie

Ont été analysées ; au total de 4643 patients ont été inclus dans le registre. La prévalence de l'hémophilie A était de 8,2 pour 100 000 hommes, sans différence significative régionales, pour l'hémophilie B, le chiffre correspondant était de 1,5 pour 100 000, les tendances temporelles de l'incidence de l'hémophilie B suggèrent que Le diagnostic de l'hémophilie légère ou modérée s'est amélioré [10].

***Aux Etats-Unis** : une analyse effectuée sur 408 hémophiles, l'hémophilie A et B légère et modérée d'origine familiale représente 70% des cas, l'hémophilie B sévère

Représente 57% des cas, le reste des patients étaient sporadiques, dans les familles sporadiques 88% des mères ; mais seulement 19% des grand-mères naturelles avaient la mutations, parmi les patients atteints d'hémophilie familiale, on estime actuellement le nombre d'hémophiles en Amérique du Nord (Hors Mexique) est de 28 500 .la proportion des cas d'hémophilie a tendance à augmenter (elle est passée de 30%à 40%) probablement depuis la mise au point du dépistage anténatale des famille à risque [26-29]

***En Egypte** : l'étude a inclus 72 enfants atteints de troubles hématologiques enregistrées de 2000 à 2008 à l'hôpital universitaire des enfants de Mansoura ;

L'hémophilie A affecte 44 des patients et l'hémophilie B affecte 15 patients, le reste est représenté par de rare déficit en facteur XI, facteur V, déficit en facteur VII [34] .

***En Afrique :** l'hémophilie est une affection peu connue en Afrique du fait de sa rareté

Et le manque des moyens diagnostiques adéquats, l'organisation du suivi de cette Pathologie à Dakar a réalisée une étude sur 54 patients tous étaient des hémophiles

De type A, la forme modérée était la plus fréquente (55,6 %) suivi de la forme sévère (29,6 %), puis la forme mineure (2-10)

B. Au Maroc :

Pendant la période 1981- 2006, 307 patients hémophiles ont été hospitalisés ou vus dans des consultations dans le service d'hémo-oncologie de l'hôpital d'enfants du CHU de Rabat-Salé. Quarante cinq dossiers médicaux manquent. Par conséquent, L'étude n'a exploité que 262 dossiers.

Le type d'hémophilie a été retrouvé noté dans 233 dossiers (88.9 % de l'ensemble des patients). Ainsi, on a retrouvé 198 cas d'hémophilie A (75.6%) et 35 cas d'hémophilie B (13.3 %), les formes d'hémophilies majeures, modérées et mineures (A et B les deux ensemble) représentaient respectivement 26.2 %, 27.9 % et 27.9 % des cas. Le type d'hémophilie était indéterminé dans 18% des cas. [20]

Parmi les 262 cas étudiés, le caractère familial ou sporadique a été renseigné dans 241 cas. Le caractère familial de l'hémophilie a été retrouvé dans 46.2 % des cas (n=121).

II. GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOPHILIE B :

A. Génétique :

A-1/Gène du facteur IX : [7]

Symbole du gène	Locus chromosomique	Nom de la protéine produite	HGMD
F9	Xq27.1-q27.2	Facteur IX de la coagulation	F9

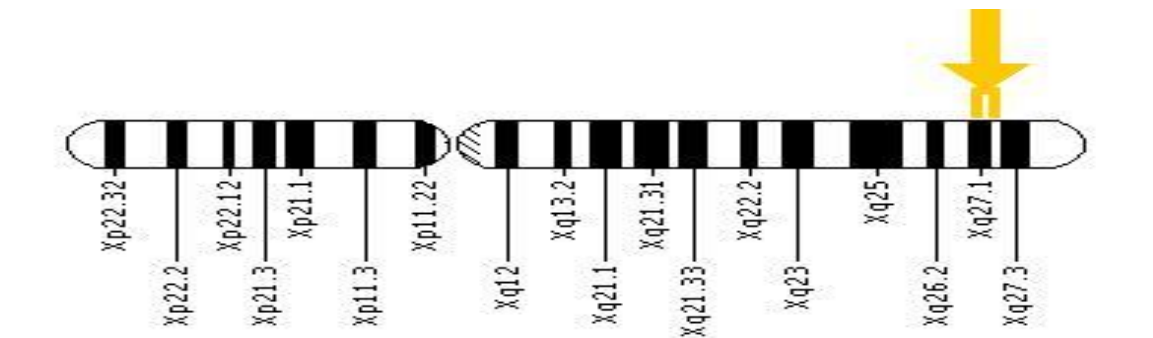


Figure1 : Localisation du gène F9

A-2/Les variantes alléliques normales :

Le gène du F 9 normal est de 34 Kb de longueur et possède huit exons, les variances alléliques normales du gène F9 sont rares ; mais plusieurs ont été Identifiées [7]

Les variances normales (et leur identifiant db SNP) qui sont utiles pour l'analyse

De liaison comprennent une Mse I du site 5(rs 378815) et un site Hna I (rs 3117459) 3' qui se trouve dans les génomes de toutes les populations.

Comme le montre la figure 2 :

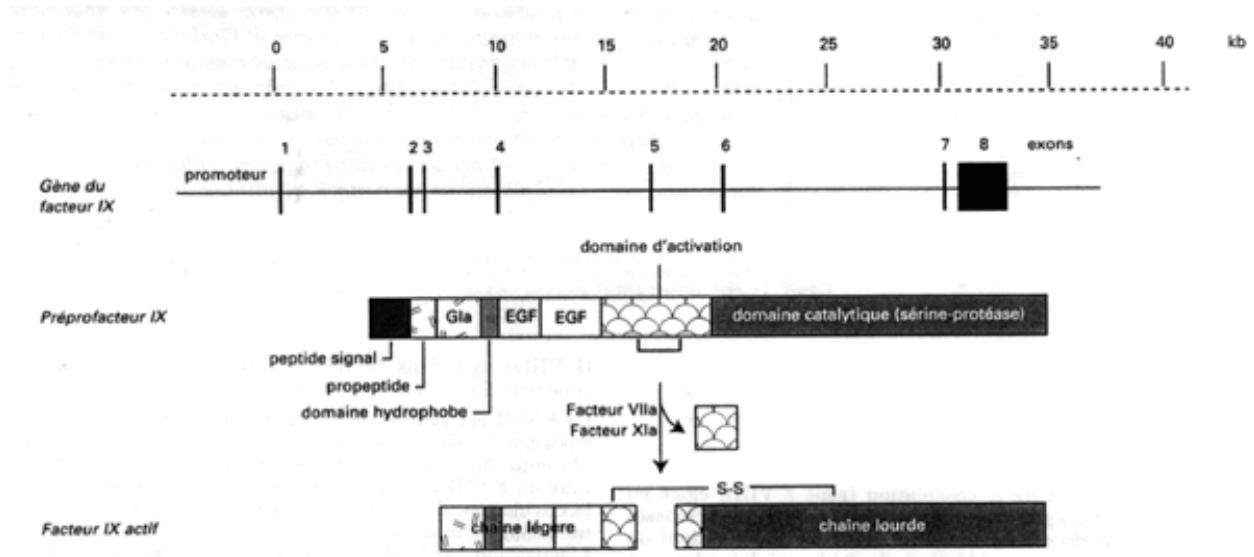


Figure2 : Description du gène codant le facteur IX

A-3/Les variantes alléliques pathologiques :

L'hémophilie B sévère est causée par une grande altération du gène F9 .On peut

Avoir des modifications de la jonction frameshift ou une épissure, ou non –sens

Ou mutation de type faux –sens.

L'hémophilie B modérée est principalement associée à des modifications faux- Sens, occasionnellement les individus atteints d'hémophilie B sévère ont des délétions du gène F9 exoniques, multiexoniques ou complètes.

L'hémophilie B légère est souvent liée à des mutations type faux-sens ; environ la moitié des mutations faux-sens sont récurrentes, et certaines représentent des effets fondateurs [2-7-18], la figure 3 montre les allèles pathologiques du gène F9.

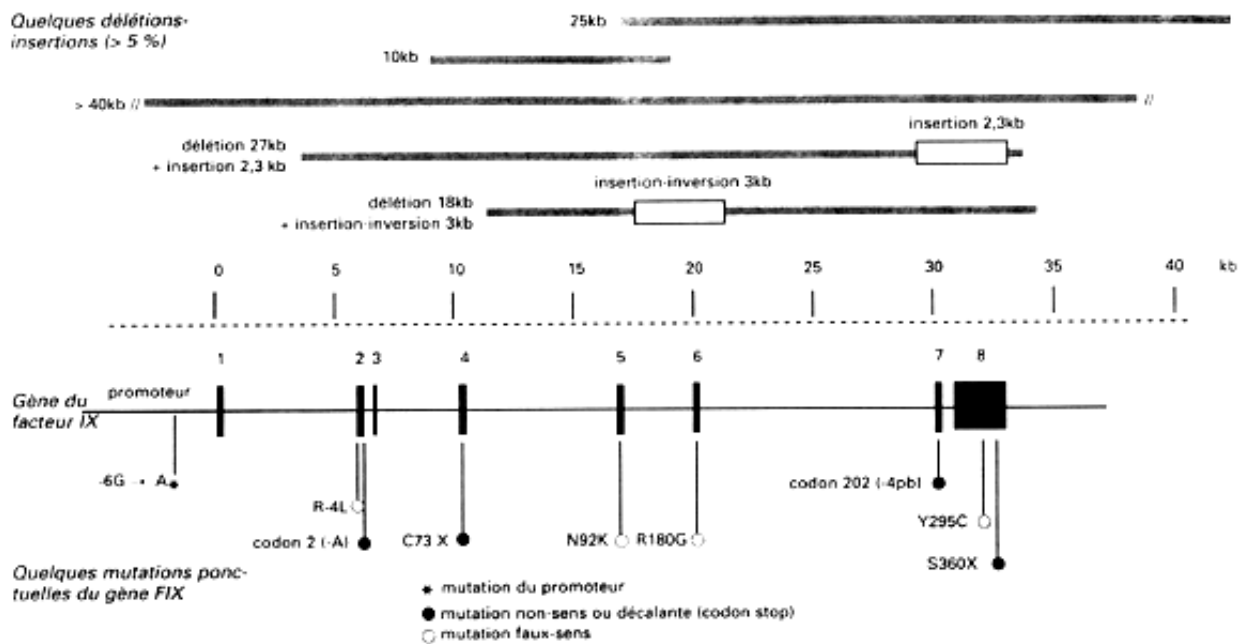


Figure 3 : Les pathologies moléculaires des gènes de l'hémophilie B

A-4/Mode de transmission :

L'hémophilie B est liée à l'X

*** Les parents d'un homme propositus :**

- Le père sain d'un fils affecté ; ne peut pas être un porteur de la mutation
- La mère d'un fils affecté est une porteuse obligatoire. Voir figure 4

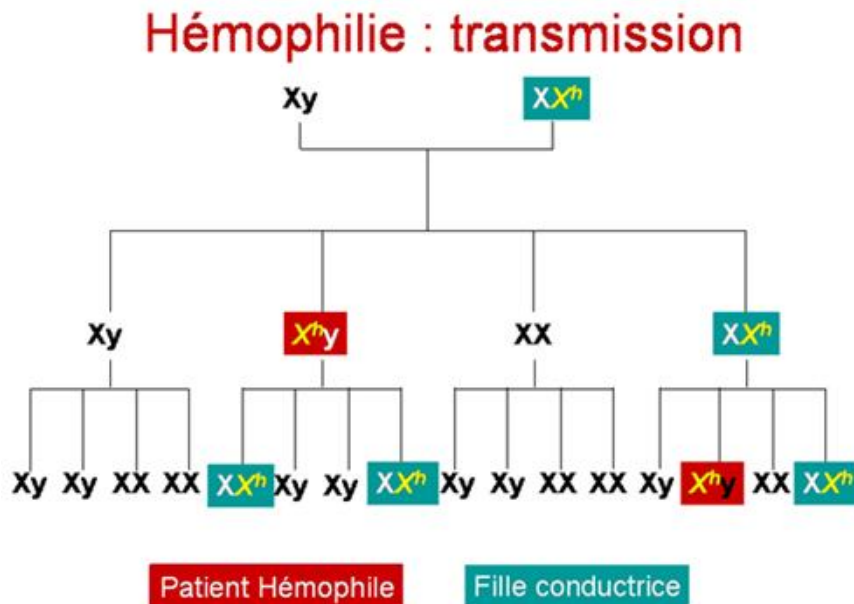


Figure 4 : Transmission d'hémophilie B

- Si une femme a plus d'un fils affecté et la mutation pathologique ne peut pas être détectée dans son ADN, elle a donc un mosaïcisme germinale.
- Environ 50% des hommes qui n'ont pas d'antécédants familiaux de l'hémophilie B, représentant ainsi des cas sporadiques.

✱ **Les situations possibles des femmes porteuses :**

- La mère n'est pas une porteuse et l'homme affecté a une mutation de novo pathologique.
- La mère est une porteuse d'une mutation de novo pathogène qui s'est produite

De l'une des façons suivantes :

- ✧ Le cas d'une mutation germinale, la mutation s'est effectuée au niveau de l'œuf au moment de sa conception, et donc présente dans chaque cellule de son corps et détectable de son ADN [7-15].
- ✧ Le cas d'une mutation somatique, la mutation est présente seulement dans certaines cellules et peut être détectée dans l'ADN leucocytaire en $\leq 11\%$ des familles.
- ✧ Le cas d'un mosaïcisme germinale, la mutation est présente dans des cellules germinales et d'autres pas et n'est pas détectable dans l'ADN de ses leucocytes.
- ✧ La mère est une porteuse et a hérité la mutation pathologique, soit à partir de sa mère qui a une mutation de novo pathogène ou de son père asymptomatique qui a un mosaïcisme.
- ✧ LA mère est une porteuse d'une mutation résultant de la génération précédant

Sans manifestations des symptômes chez les femmes porteuses.

✱ **La fratrie d'un mâle propositus :**

- ✧ Le risque pour la fratrie dépend du statut de la mère porteuse, si la mère du cas propositus est une porteuse, chaque frère mâle a une chance de 50% d'avoir

L'hémophilie B et chaque sœur a une chance de 50% d'être porteuse.

- ✧ Le mosaïcisme germinale est possible, quoique rare, ainsi si un mâle affecté représente un cas sporadique et si sa mère a une activité normale du facteur

IX de coagulation et elle n'a aucun signe de la mutation pathogène du gène F9 dans l'ADN de ses leucocytes, elle a théoriquement un risque d'avoir un enfant atteint quoiqu'il soit faible [7-25].

✱ **La descendance d'un mâle propositus :**

- ✧ Toutes les filles seront porteuses de l'hémophilie B de la même gravité que l'hémophilie de leur père
 - ✧ Les fils n'hériteront pas l'allèle muté et ne peuvent pas avoir l'hémophilie B ou le transmettre à leur progéniture.

B .Physiopathologie de l'hémophilie B :

B-1/ La molécule du facteur IX :

La molécule du facteur IX produit du gène secrété au niveau des hépatocytes et circule comme un zymogène de 90 nmol /l (5µg /l) ; comprend plusieurs domaines bien distincts, le premier et le deuxième domaine sont un peptide signal et un propeptide (respectivement) qui sont clivés pour produire la protéine mature qui est secrétée comme un peptide monocaténaire de 415 AA [7-13], comme le montre la figure 5.

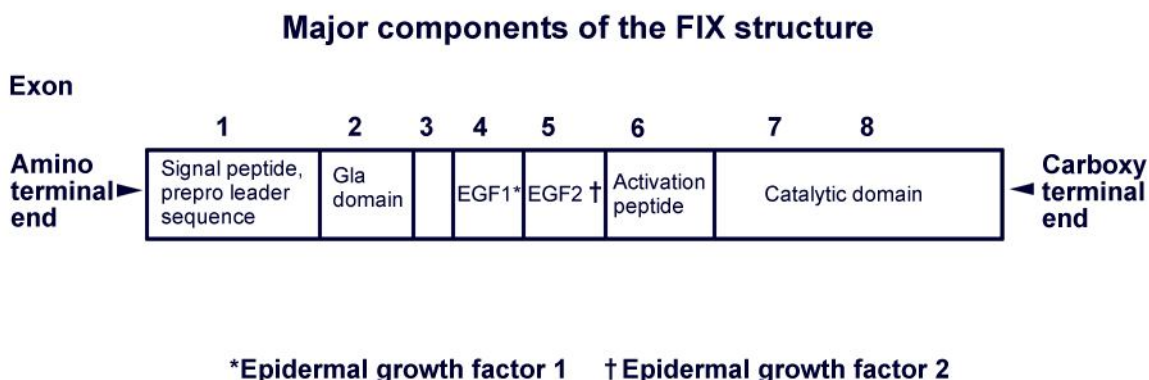
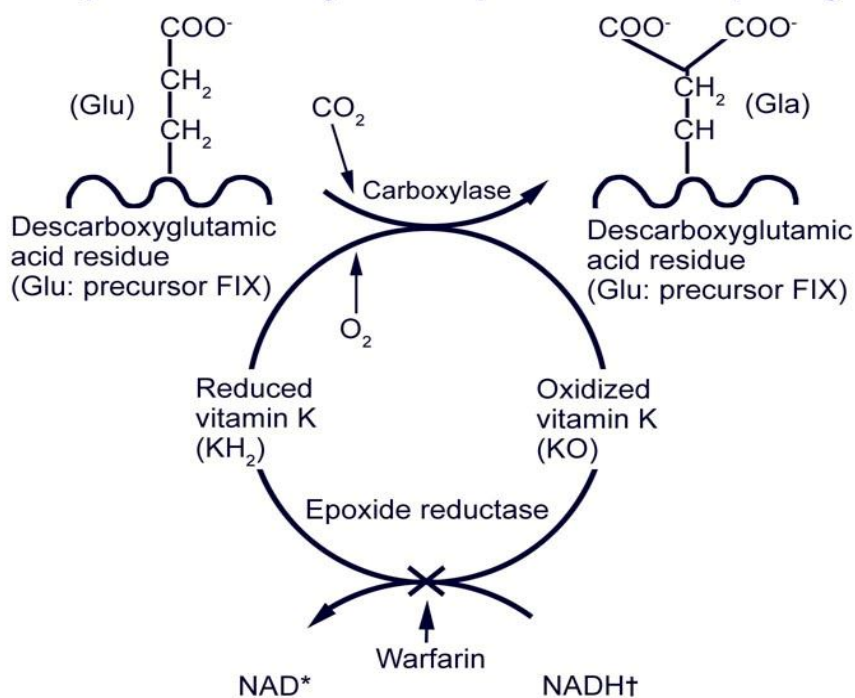


Figure 5: Structure du facteur IX

Les modifications post traductionnelles comprennent : une glycosylation, Sulfatation, la phosphorylation, β -hydroxylation et γ -carboxylation se lie au Propeptide avant le clivage et dans l'étape de vit-K dépendant, convertit les 12 Premiers résidus d'acide glutamique (près de l'extrémité amino-terminal) aux Résidus γ -carboxyglutamiques ou Gla, (voir figure 6).

Vitamin K-dependent carboxylation of precursor FIX to procogulant FIX



*Nicotinamide adenine dinucleotide

†Reduced nicotinamide adenine dinucleotide

Figure 6 : Les modifications post traductionnelles

Ce domaine Gla se lie aux ions du calcium et adopte une conformation capable de se lier à la surface phospholipidique ; lorsque la cascade de coagulation se produit, les deux domaines adjacents au domaine Gla sont deux domaines homologues avec facteur de croissance épidermique .Les domaines suivants sont des séquences de liaison qui comprennent le peptide d'activation et enfin le domaine catalyseur ; ce dernier est typique des sérine-protéases. Le facteur IX est homologue avec les facteurs VII et X de coagulation et la protéine C. [7-16]

B-2/Rôle du facteur IX dans la coagulation :

Le facteur IX joue un rôle au niveau de la voie endogène de la coagulation qui fait intervenir de nombreux facteurs : les facteurs de contact (facteur XI, XII, kallikreine, kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) ainsi que les facteurs anti hémophiliques IX et VIII, phospholipides de la membrane plaquettaire, facteur 3 plaquettaire (F3), calcium (Ca^{2+}).

Le facteur XI activé par le facteur XII active le facteur IX (qui devient IX a), ce dernier se fixe sur les phospholipides de la membrane plaquettaire par l'intermédiaire du calcium. C'est à ce niveau que le facteur IX vient ensuite activer le facteur X qui aboutit à la formation de la fibrine ; étape finale de la coagulation. [7-20], (voir figure 7).

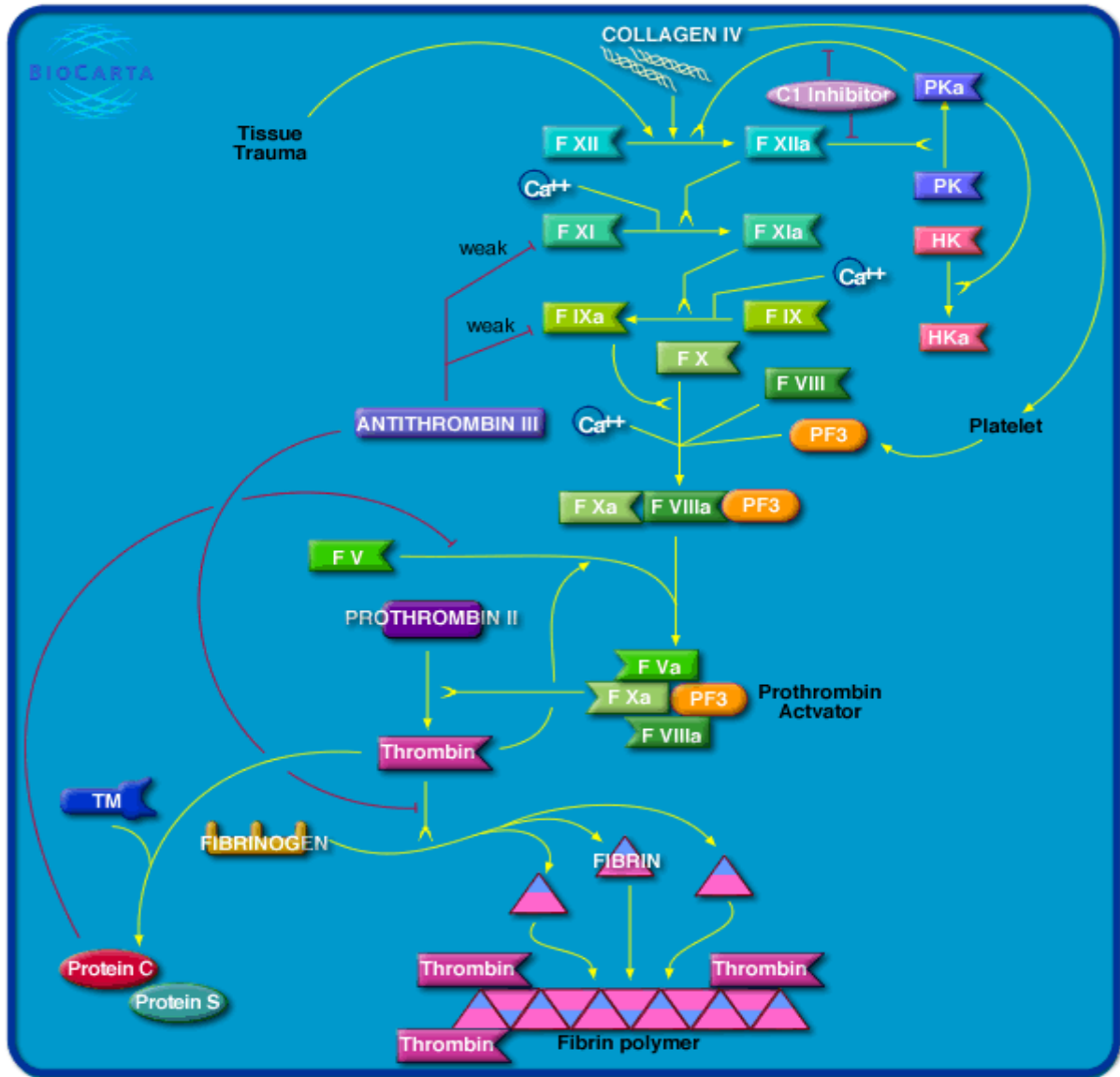


Figure 7 : La cascade de la coagulation

III. DIAGNOSTIQUE DE L'HEMOPHILIE B

A. Description clinique :[5-14]

✚ Les individus atteints d'hémophilie B sévère :

- Age du diagnostic : habituellement première année de vie.
- Clinique :
 - Symptômes cliniques présentés à l'âge du diagnostic : hématomes sous cutanés, en de rares cas : saignement extra/intra crâniens, des bosses mineurs à la tête.
 - Symptômes cliniques à l'âge actif : des saignements articulaires spontanés, hématomes musculaires profonds causant des douleurs et un boitement.
 - Symptômes cliniques à la jeunesse : les articulations sont les sites les plus touchés, d'autres sites peuvent être touchés : muscle, rein, tube digestif.
- Fréquence des épisodes :

La fréquence moyenne est de 2 à 5 épisodes hémorragiques spontanés chaque mois.

Remarque : on note que dans tous les stades de la vie d'un enfant atteint d'hémophilie B, quelque soit son stade, un traitement prophylactique minimise les épisodes des saignements prolongés, ainsi que les douleurs et les gonflements excessifs [11-31].

✚ L'hémophilie B modérée :

- Age du diagnostic : 5 à 6 ans.
- Clinique : les signes cliniques sont les même que l'hémophilie B sévère avec une rareté des saignements spontanés
- Fréquence des épisodes : varie entre une fois par mois à une fois par an.

✚ L'hémophilie B légère :

- Age du diagnostic : tardif dans la vie.
- Clinique : pas d'hémorragie spontanée, des hémorragies excessives lors d'une chirurgie, extraction dentaire ou lors d'un traumatisme grave.
- Fréquence des épisodes : varie entre une fois par an à deux fois tous les dix ans.

Tableau : montrant les symptômes cliniques en fonction de la gravité clinique.

Gravité clinique	Facteur IX	Symptômes	Age
sévère	<1%	Hémorragies spontanées fréquentes Saignements excessifs et/ou prolongés après un traumatisme mineur, une chirurgie ou une extraction dentaire.	1 ^{ère} année
modérée	1%-5%	Hémorragies spontanées rares, excessives et/ou prolongées après un traumatisme mineur, une chirurgie ou une extraction dentaire.	Avant 5-6 ans
légère	>5-30%	Aucun saignement spontané Saignement excessif et /ou prolongé après un traumatisme grave, une chirurgie ou une extraction dentaire	Tard dans la vie

B. Biologie :

L'évaluation biologique d'un individu avec un trouble de saignement suspect cela comprend :

*Numération plaquettaire, temps de saignement ou l'analyse de la fonction plaquettaire, temps de céphaline activateur (TCA) et le temps de prothrombine (TP) .Temps de thrombine et /ou concentration plasmatique du fibrinogène peut être utile pour les maladies rares.

Chez les individus atteints d'hémophilie B les tests de dépistage ci-dessus sont normaux, avec les exceptions suivantes :

- Dans les formes sévères et modérées d'hémophilie B, le TCA est allongé
- Dans l'hémophilie B légère, le TCA peut être normal

Remarque : dans des nombreux laboratoires cliniques, le TCA n'est pas assez sensible pour diagnostiquer un trouble de saignement léger.

*Dosage de facteur de coagulation : les personnes ayant des antécédents de saignement dans la vie doivent avoir des dosages de facteur de coagulation plus spécifiques, même si tous les testes de dépistage de coagulation sont normaux.

L'activité normale du facteur IX est d'environ 50% à 150 % [2-15-30].

Les personnes ayant un facteur IX de coagulation avec une activité >30% ont généralement une coagulation normale in vivo.

Dans l'hémophilie B, l'activité du facteur IX de coagulation est généralement

<30%.

*Classification de l'hémophilie B basée sur l'activité in vitro de la coagulation :

- L'hémophilie B sévère, facteur IX < 1%.
- L'hémophilie B modérée, facteur IX entre 1%- 5%.
- L'hémophilie B légère, facteur IX > 5% jusqu'à 30%.

C. Diagnostic moléculaire :

*Le gène F9 est le seul connu étant associé à l'hémophilie B.

- L'analyse des séquences de F9 permet d'identifier une mutation dans plus de 99% des personnes atteintes d'hémophilie B, le séquençage direct est la méthode habituelle, bien que plusieurs stratégies de dépistage ont été utilisées [22], dans certains cas, il est approprié d'inclure les mutations F9 promoteur qui causent l'hémophilie B de leyden, qui est une variante rare, résultant de l'une des nombreuses mutations des paires de bases -23 à +13 chez les hommes, un diagnostic présomptif d'une délétion totale ou partielle du gène se produit lors de l'échec d'amplifier un ou plusieurs exons.

-L'analyse de délétion / duplication permet de détecter et /ou confirmer une délétion exonique, multiexonique ou complète du gène F9 chez les hommes atteints d'hémophilie B sévère ou chez les femmes conductrices.

Résumé des analyses génétiques utilisées dans l'hémophilie B

Méthodes d'essai	Mutations détectées	Fréquence de détection des mutations par méthode d'essai	Disponibilité d'essai
L'analyse des séquences	Différentes séquences de F9	97%	Clinique
L'analyse de délétion	F9 exonique et délétion du gène complète	3%	Clinique

-l'analyse de liaison est utilisé pour suivre un allèle pathogène non identifiable dans une famille et d'identifier l'origine d'une mutation de novo.

*Le suivi d'un allèle pathogène du gène F9 :

Quand une mutation pathologique du gène F9 n'est pas identifiée chez un membre d'une famille affectée par l'analyse directe de l'ADN, l'analyse de liaison est utilisée pour obtenir des informations pour le conseil génétique dans des familles qui ont plus d'un membre de la famille ayant le diagnostic positif de l'hémophilie B.

Les études de liaison sont toujours basées sur un diagnostic clinique précis de l'hémophilie B chez les membres affectés de la famille, ce qui permet une compréhension précise des relations génétiques dans les familles affectées [2-7].

* Identification d'une mutation de novo : près de 50% des familles avec un cas sporadique atteint d'hémophilie B, l'origine d'une mutation de novo peut être identifiée en effectuant des analyses de biologie moléculaires plus performantes en association avec les analyses de liaison .la présence de la mutation chez un individu affecté par le facteur IX haplo type est détecté par ses parents et si nécessaire par ses grand parents maternels pour identifier la personne qui porte la mutation d'origine.

D. Corrélation génotype-phénotype :

Les délétions complètes du gène, les mutations non-sens provoquent des cas sévères de la maladie, alors que les mutations faux-sens peuvent provoquer une maladie grave, modérée ou légère selon leur localisation et les substitutions spécifiques impliquées.


Des variantes rares au sein du domaine de la carboxylase du pro peptide causent une augmentation de la sensibilité à l'anti coagulant warfarine chez les individus sans aucune tendance de base à l'hémorragie [2-30].


Dans l'hémophilie B Leyden, la gravité de la maladie diminue après la puberté.

E. Diagnostique différentiel :


Quand une personne présente des saignements, la première occupation est de déterminer si elle a vraiment des saignements anormaux, indiquant presque toujours un problème de coagulation, une recherche délicate de l'histoire des épisodes hémorragiques, peut aider pour savoir si la personne porte une maladie héréditaire ou un trouble de saignement acquis :

- ✱ Des troubles hémorragiques associés à une activité faible du facteur IX de coagulation sont les suivants :

-  **Carence combinée en facteurs vitamine K dépendants** (prothrombine et les facteurs VII, IX et X et les protéines C et S) généralement causée par une carence de γ -carboxylase [7-30-35].

-  **Les déficits acquis communs de ces facteurs**, chez les individus atteints de trouble du vit K, d'une hépatopathie y compris ceux qui sont sous un traitement par la Warfarine.

- ✱ Troubles de saignement avec des niveaux normaux de facteur IX sont les suivants :

-  **l'hémophilie A** : est similaire cliniquement à l'hémophilie B.

Le diagnostique est basé sur un niveau de facteur VIII de coagulation inférieur à 35 % en présence d'un niveau de facteur von willebrand (VWF) normal.

- ✚ **la maladie de von willebrand de type 1 ou 2** : est un déficit qualitatif de facteur von willebrand (VWF antigène faible, activité du facteur VIII, et l'activité de cofacteur ristocétine), caractérisée essentiellement par des saignements des muqueuses, la transmission de la maladie se fait selon un mode autosomique dominant.
- ✚ **Maladie de von willebrand type 3** : Le niveau de VWF est inférieur à 1 % et le niveau d'activité du facteur VIII est de 2%à 8%, caractérisée par des épisodes de saignement plus fréquents des muqueuses, des hématomes articulaires et musculaires similaires à ceux observés chez les individus atteints d'hémophilie B, la transmission se fait selon le mode autosomique récessif.
- ✚ **Déficit en facteur XI** [7-30] : les individus atteints, peuvent présenter des saignements similaires à ceux observées dans l'hémophilie B légère ou modérée. Le dosage du facteur spécifique permet d'établir le diagnostic. Ce déficit est transmis selon le mode autosomique.
- ✚ **Le facteur XII, la prékallecreine ou des carences en kininogène** ; ne causent pas de saignement clinique, mais peuvent provoquer un allongement de la TCA.

- ✚ **Le déficit en prothrombine (facteur II), le facteur V, le facteur X et le déficit en facteur VII** : sont des troubles de saignement héréditaires rares se transmettent selon un mode autosomique récessif, les individus touchés peuvent avoir facilement des saignements, des tests des facteurs spécifiques permettent d'établir le diagnostic de ces tendances hémorragiques rares.

- ✚ **Troubles du fibrinogène** [7-30] comprennent des variantes sévères et modérés et asymptomatiques :
 - **afibrinogénémie congénitale** : est un trouble héréditaire rare se transmet selon un mode autosomique récessif avec des manifestations similaires à celles observées dans l'hémophilie B.
 - **hypofibrinogénémie**; peut être héréditaire et transmise selon un mode autosomique dominant ou récessif, elle est généralement asymptomatique, mais peut être associée avec des dysfibrinogénémies.
 - **la dysfibrinogénémie** : est transmise selon un mode autosomique dominant, les personnes atteintes de dysfibrinogénémie ont des hémorragies modérées à légères et peuvent même être asymptomatiques. Le diagnostic est basé sur la cinétique et les taux des protéines antigéniques, bien que le temps de thrombine est habituellement allongé.

- ✚ **Déficit en facteur XIII** [30] : est une maladie autosomique récessive rare, le saignement du moignon ombilical est fréquent (>80% des individus), le test le plus spécifique est celui de la solubilité du caillot sanguin qui doit être effectué.

- ✚ **Troubles de la fonction plaquettaire**: causent des troubles de saignement similaires à ceux observés chez les personnes présentant une thrombocytopénie :
 - **le Syndrome de Bernard-Soulier** : se transmet selon un mode autosomique récessif impliquant le récepteur VWF, GPIB.
 - **Thrombasthénie de Glanzman** : est également autosomique récessive implique le récepteur GPIIb, GPIIIa.

IV.TRAITEMENT :

1. Produits utilisés :

A. Perfusion en facteur IX :

Le principe de base du traitement des personnes avec hémophilie sévère ou modérée repose sur la perfusion du facteur de coagulation manquant (facteur IX).

Il existe deux types de produits :

★ **Les Dérivés Plasmatiques** Qui Proviennent De Plasmas Humains, donc de donateurs de sang (volontaires ou rétribués). Les plasmas sont fractionnés pour donner différents produits (Concentrés de facteurs de coagulation, immunoglobulines, albumine, etc..). Ces produits subissent différentes formes d'inactivation virale et aucun cas de transmission des virus VIH et VHC n'a été rapporté en Europe depuis le milieu des années 90 par ces produits. Toutefois, il est connu que certains virus peuvent résister à l'inactivation virale (comme le parvovirus B19). En outre, il persiste une crainte concernant d'autres virus ou d'autres particules (prions par exemple) qui pourraient dans l'avenir contaminer le sang.

★ **Les produits recombinants** qui sont fabriqués par des lignées cellulaires (cellules de rein ou d'ovaire de hamster) obtenues par génie génétique par le biais de la technologie de recombinaison de l'ADN. Ces cellules sont génétiquement modifiées pour produire de grandes quantités de facteur IX.

Certains de ces produits ne contiennent plus aucune trace de protéine humaine [4-31].

B. Facteur VII activé recombinant et concentrés de complexe prothrombinique activé :

Chez les patients qui ont développé des inhibiteurs, la substitution en facteur IX est en général inefficace.

Ils posent donc de vraies difficultés de prise en charge.

Deux produits efficaces sont actuellement utilisés :

- * **Le facteur VIIa** recombinant qui permet d'activer la coagulation, notamment à la surface des plaquettes, en court-circuitant le facteur IX ;
- * **Les concentrés de complexe prothrombinique activé** (produit qui contient différents facteurs activés de coagulation).

C. Les antifibrinolytiques :

Permettent de stabiliser le caillot une fois que celui-ci a été formé comme exemple l'acide tranexamique (Cyklokapron), Ils sont très utiles dans le traitement ou dans la prévention des saignements des muqueuses (lors d'extraction dentaire, de chirurgie de la sphère ORL, d'épistaxis notamment).

Tableau montrant les produits commercialisés en Europe :

	Dérivé plasmatique	Produit recombinant
Facteur IX	Betafact Immunine Octanine	BeneFIX
Facteur VIIa		NovoSeven
Complexe prothrombinique	FEIBA	

2. Principes de traitement :

*Le traitement de base qui permet d'enrayer ou de prévenir les saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie B est le remplacement du facteur IX. La plupart des personnes porteuses d'hémophilie sévère apprennent à se perfuser elles-mêmes, les concentrés de facteurs de coagulation devant se faire en injection intraveineuse lente. L'apprentissage des auto perfusions se fait déjà chez les enfants (dès l'âge de 8-10 ans). Le traitement à domicile comporte de grands avantages par rapport au traitement en milieu hospitalier, notamment :

- ✧ un traitement plus rapide, dès le début des symptômes.
- ✧ une meilleure acceptabilité du traitement pour les jeunes enfants.
- ✧ une responsabilisation des patients.

En théorie, l'injection de facteur IX de 1 UI/kg augmente le taux circulant d'environ 0,8%(annexe 1).

Il existe deux grands principes de traitement chez les personnes avec hémophilie sévère [21-29].

A. Traitement à la demande :

Le principe de cette prise en charge repose sur l'administration rapide de produits de substitution en cas d'hémorragie, dès les premiers symptômes.

L'inconvénient principal de ce type de prise en charge est qu'il ne permet pas de prévenir les complications hémorragiques et les conséquences de celles-ci (arthrose secondaire aux saignements intra-articulaires répétés par exemple).

B. Traitement prophylactique :

Le principe de ce traitement repose sur l'administration préventive de facteur IX chez les personnes avec hémophilie sévère. La demi-vie des facteurs perfusés est toutefois courte, nécessitant des perfusions répétées (toutes les 72 heures ou 2 fois par semaine en cas d'hémophilie B sévère). L'objectif est de maintenir des taux de facteur IX suffisamment élevés dans le sang pour empêcher la survenue d'hémorragies, notamment intra-articulaires, de façon à retarder et si possible éviter l'évolution vers une arthropathie invalidante, ce qui a été démontré par différentes études [19-31]. Dans les pays qui disposent de quantités suffisantes de concentrés de facteurs de coagulation, la prophylaxie devient le régime de traitement usuel des enfants et peut débuter dès que les veines sont correctement développées (habituellement entre deux et quatre ans). Dans certaines situations, la mise en place d'une chambre veineuse Implantable est nécessaire [4-19].

C. Questions d'obstétrique :

Il est recommandé que les femmes à risque doivent faire un bilan complet avant toute grossesse ou au début de la grossesse. Chez certaines conductrices, l'hémorragie du post-partum a été une caractéristique importante, malgré l'absence de la ménorragie [33].

À la naissance ou dans la période néonatale précoce, l'hémorragie intracrânienne est rare (<1%-2%), même chez les hommes atteints d'hémophilie sévère qui sont livrés par voie basse. La césarienne est réservée pour des accouchements compliqués. Si la mère est conductrice et symptomatique (par exemple, a un facteur de base IX activité coagulante inférieure à 30%), elle peut avoir un risque d'hémorragie excessive, en particulier après l'accouchement, et peuvent nécessiter un traitement par des concentrés de facteur IX [33].

D. Questions pédiatriques :

Considérations particulières pour les soins des nourrissons et des enfants atteints d'hémophilie B sont les suivantes:

- ✧ Le nourrisson de sexe masculin avec des antécédents familiaux d'hémophilie B ne doit pas être circoncis tant que l'hémophilie B n'est pas exclue ou, s'il est atteint, il doit être traité avec le concentré de facteur IX directement avant et après la procédure pour éviter un suintement retardée et une mauvaise cicatrisation.
- ✧ Les injections intramusculaires doivent être évitées ; les vaccinations doivent être administrées par voie sous cutanée
- ✧ Le dosage efficace de facteur IX nécessite une compréhension de différentes propriétés pharmacocinétiques chez les jeunes enfants [6-7].

3. Prévention :

A. Prévention primaire des manifestations cliniques :

Les enfants atteints d'hémophilie B sévère on leur donne souvent des perfusions prophylactiques de concentré de facteur IX à raison de deux à trois fois par semaine pour maintenir l'activité du facteur IX de coagulation au dessus de 1%; ces perfusions préviennent les hémorragies spontanées et diminuent le nombre des épisodes hémorragiques [19-31].Egalement ces perfusions prophylactiques évitent presque complètement le risque des hémorragies articulaires spontanées, diminuent le risque des maladies chroniques communes, bien que des complications de ports d'accès veineux chez les jeunes enfants peuvent survenir.

B. Prévention des complications secondaires :

La prophylaxie secondaire est envisagée suite à la répétition d'épisodes hémorragiques, notamment dès la survenue de plusieurs hémarthroses consécutives au niveau de la même articulation cible. L'objectif est alors la stabilisation des lésions articulaires déjà existantes et la protection des articulations encore indemnes. La prévention de la maladie articulaire chronique est la préoccupation majeure. La prophylaxie secondaire est souvent utilisée pendant plusieurs semaines, même chez les adultes.

4. Principales complications de l'hémophilie B :

A. Complications dues au traitement :

A-1°les Inhibiteurs :

En 2008, la complication la plus redoutée est le développement d'anticorps (ou inhibiteurs) dirigés contre le facteur IX donné en substitution. En effet, l'organisme reconnaît ce facteur exogène comme non-self et peut se défendre en produisant des anticorps qui détruisent le facteur perfusé, rendant la prise en charge très difficile, mais, cette complication est observée chez seulement 1%-3% des patients atteints d'hémophilie sévère B [11].leur apparition peut être associée à des réactions anaphylactiques à la perfusion de facteur IX ainsi qu'à l'apparition du syndrome néphrotique [7-8].

A-2°Problèmes infectieux :

Dans les années 80, la contamination des produits sanguins par les virus VIH et VHC a eu de lourdes conséquences .Avant la trithérapie, la majorité des individus atteints d'hémophilie B

Ont décédés du sida et un grand nombre d'entre eux sont actuellement VIH et/ou VHC positives. Il est particulièrement crucial que les patients soient connus et suivis très régulièrement par des hépatologues vu les complications associées aux virus des hépatites.

B. Complications dues à la maladie :

B-1°L'Arthropathie hémophilique :

En l'absence de traitement adéquat, les hémorragies intra-articulaires répétées conduisent à une arthrose rapidement sévère (arthropathie hémophilique), avec des douleurs et limitations fonctionnelles nécessitant parfois la mise en place de prothèses articulaires.

B-2°Hémorragies sévères :

Les complications hémorragiques les plus redoutées sont, outre l'hémorragie cérébrale, les hématomes dans certains muscles comme le psoas mais aussi dans des localisations pouvant conduire à des complications sévères (syndrome des loges lors d'hématomes de l'avant-bras ou du mollet, insuffisance respiratoire lors d'hématomes de la langue ou de la gorge, etc..).

5. Surveillance :

Les Personnes atteintes d'hémophilie B suivies par un centre spécialisé d'hémophile ont une mortalité plus faible que ceux qui ne le sont pas [28]. Il est recommandé que les jeunes enfants avec une hémophilie B modérée ou sévère de faire des évaluations tous les six à 12 mois pour examiner et évaluer les signes et symptômes d'hémorragie possible et d'ajuster le traitement.

L'évaluation devrait aussi inclure l'examen articulaire et musculaire, un écran d'inhibiteur, les tests viraux si indiqué, et une discussion sur d'autres problèmes liés à l'hémophilie de l'individu et le soutien familial et communautaire.

Le dépistage des inhibiteurs allo immuns se fait habituellement chez les personnes atteintes d'hémophilie B sévère après un traitement initial avec des concentrés de facteur IX, ou bien pour des hémorragies ou pour une prophylaxie; un dépistage supplémentaire est généralement effectué à un âge un peu avancé surtout quand le génotype contient une suppression totale ou partielle du gène concerné ou une mutation non-sens au p.Arg29X. Le test des inhibiteurs devrait également être réalisé chez tout patient hémophile chaque fois une réponse clinique au traitement sous-optimale est suspectée, indépendamment de la gravité de l'hémophilie B, le début d'une perfusion d'un concentré du facteur IX peut être annoncée par une réaction allergique.

Circonstances à éviter :

- Les activités qui impliquent un risque élevé de traumatismes, notamment les traumatismes crâniens.
- L'aspirine et tous les produits contenant de l'aspirine.
- l'utilisation prudente des autres médicaments et plantes médicinales qui affectent la fonction plaquettaire.

6. Thérapies en essais:

Une préparation dans laquelle le facteur IX recombinant est fusionné à une portion de la protéine Fc des immunoglobulines montre une survie prolongée et une efficacité dans des modèles animaux [23]. Des essais cliniques sont prévus mais n'ont pas encore été lancés.

Autres:

Les essais cliniques de thérapie génique dans l'hémophilie B ont été abandonnés en raison de complications et d'échec de réaliser d'importantes expressions du facteur IX chez les humains atteints d'hémophilie B. La communauté de l'hémophilie reste optimiste, mais de nombreux obstacles doivent être surmontés avant que de nouveaux essais débiteront [24].

La vitamine K n'empêche et ne contrôle pas le saignement causé par l'hémophilie B. Le complexe de prothrombine concentrés doit être utilisé avec prudence (voire pas du tout) en raison du risque de thrombose.



Deuxième partie :

I. MATERIEL ET METHODES :

A. Patients :

Nous avons réalisé une étude rétrospective qui a porté sur l'ensemble des patients hémophiles suivis ou s'étant présenté au centre de traitement d'hématologie de Rabat (CTHR), ont été inclus pour tous les dossiers médicaux de 01 décembre 2001 jusqu'au 31 décembre 2011. Ces derniers étaient répertoriés dans le registre du service.

B. Données recueillies :

La fiche d'exploitation des dossiers comportait 4 volets dont chacun est constitué de plusieurs questions à réponses le plus souvent de type fermé à choix unique ou multiple (annexe 2).

Le premier volet du questionnaire vise à recueillir les renseignements sur les conditions socioéconomiques du patient: date de naissance, sexe, milieu d'habitation (rural ou urbain) et département marocain de provenance, niveau d'instruction, adhérence ou non à un régime de sécurité sociale en précisant son type (CNOPS, CNSS, MAFAR...).

Le deuxième volet apporte des informations sur les caractéristiques de l'hémophilie B : classification de sa sévérité (majeure, modérée, mineure), caractère familial ou sporadique de la maladie, âges des malade lors du premier signe et lors du diagnostic, symptômes initialement apparus et manifestations cliniques lors du diagnostic (ecchymoses, hémorragies

extériorisées en précisant leur nature, hémorragies à la circoncision, hématomes en rapportant leurs localisations, hémorragies sous cutanées, hémarthroses et arthropathies chroniques, et hémorragies internes du système nerveux central (SNC) et ou du rétropéritoine). L'atteinte articulaire a été étudiée en signalant l'existence d'hémarthrose ou d'arthropathie chronique tout en précisant les articulations atteintes dans chaque situation (épaules, coudes, poignets, hanches, genoux, chevilles).

Le troisième volet du questionnaire s'intéresse à la prise en charge thérapeutique des patients hémophiles, ainsi, ont été précisés :

- Les traitements utilisés lors des épisodes hémorragiques : traitements substitutifs à base de concentrés de facteur IX, PFC, ou autres traitement (sang total, produits antifibrinolytiques, antalgiques, corticoïdes et soins orthopédiques (plâtres, immobilisation articulaire) réalisés pendant les épisodes d'hémarthroses.

- Les mesures préventives entreprises chez les patients comprenant : enquêtes familiales dans les familles d'hémophiles, soins dentaires, vaccination contre l'hépatite B...

Le dernier volet s'est focalisé sur la recherche des complications survenues au cours de l'évolution : liées aux traitements (infections et accidents immunoallergiques), en rapport avec l'évolution de la maladie : l'arthropathie hémophilique.

La deuxième étape du travail a consisté à réaliser le lien entre les familles portant l'hémophilie B, habitant skhirat zone de haute fréquence en effectuant un arbre généalogique.

II. RESULTATS :

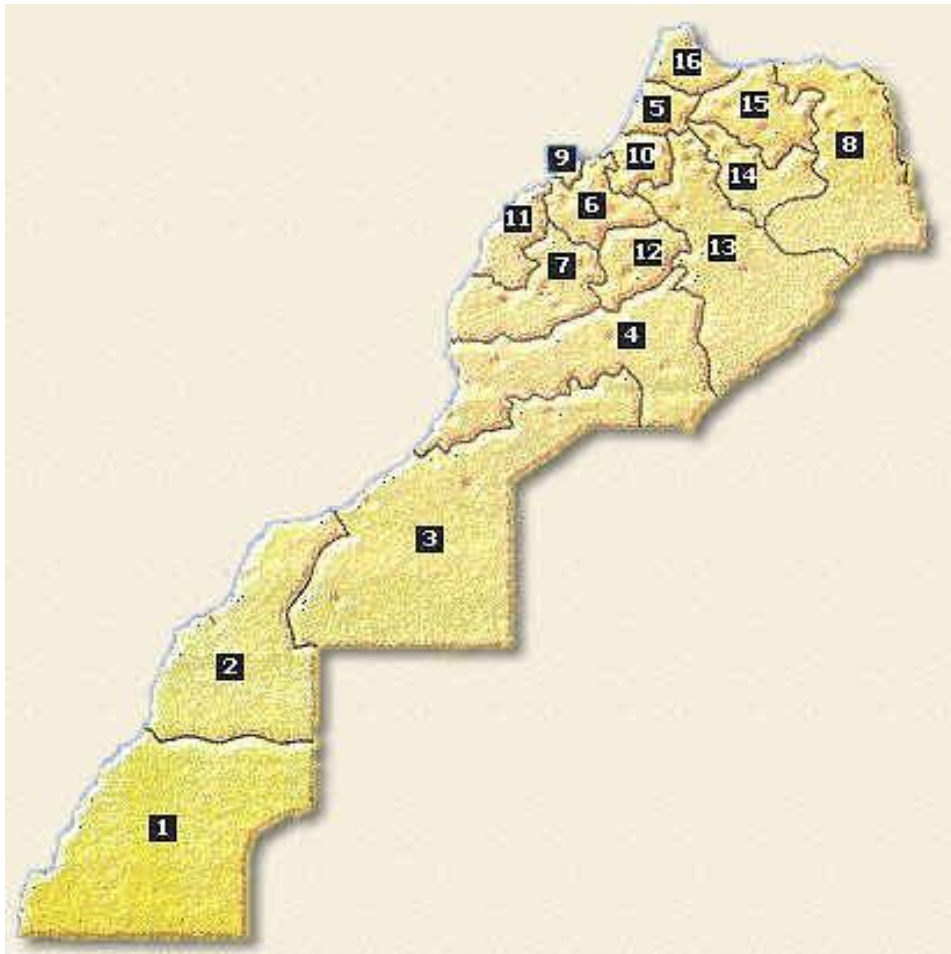
***ETUDE DESCRIPTIVE :**

1. Caractéristiques socioéconomiques des patients :

Pendant la période 2001- 2011, 29 patients ayant l'hémophilie B ont été hospitalisés ou vus dans des consultations du centre de traitement d'hématologie de Rabat (CTHR). Six dossiers médicaux n'ont pas été retrouvés aux archives. Par conséquent, nous avons pu exploiter que 23 dossiers. Tous les patients étaient de sexe masculin. L'âge moyen des patients en mois est de 88,58[36-168] $\pm 15,55$. 56,5%d'entre eux (n=13) étaient issus d'un milieu urbain et le reste d'un milieu rural. Ils sont tous de nationalité marocaine. le service d'hémato-oncologie drainait des cas provenant des différents départements marocains avec une grande majorité provenant de la région Rabat-Salé-Zemmour-Zaër (figure 8). Dans 69,9% des cas (n=16), les parents des patients se sont déclarés indigents à l'administration de l'hôpital. 30,4% des patients (n=7) étaient couverts par l'un des régimes du système de sécurité sociale. Le tableau I résume les caractéristiques socioéconomiques des patients.

Tableau I : Caractéristiques socioéconomiques des patients

Caractéristiques socioéconomiques des patients	Nombres et pourcentages
<ul style="list-style-type: none"> • Nationalité : - Marocaine - Etrangère 	<p>23 (100%) 0 (0%)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Milieu (Urbain/ Rural) 	<p>13/10(56,5%/43,5%)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Répartition des patients selon les régions du Maroc : - Rabat-Salé-Zemmour-Zaër - Doukkala-Abda - Souss-Massa-Draâ - Fès-Boulmane - Tanger-Tétouan - Meknès-Tafilalt - Taza-Al Hoceima-Taounate - Laâyoune-Boujdour-Sakia El Hamra - Guelmim-Es Smara - Gharb-Chrarda-Beni Hssen - Chaouia-Ourdigha - Marrakech-Tensift-El Haouz - Oriental - Casablanca - ouad Eddahab-Lagouira - Tadla-Azilal 	<p>12(52,3%) 3(13%) 3(13%) 2(8,8%) 1(4,3%) 1(4,3%) 1(4,3%) 0(0%) 0(0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%) 0 (0%)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Système de prise en charge de la maladie : - Adhérent /non adhérent : - CNOPS - CNSS - MAFAR - Privé 	<p>12/11(52,2%/47,8%) 9 (75%) 2 (16.66%) 0(0%) 1(4,34%)</p>



1	Oued Eddahab-Lagouira	9	Casablanca
2	Laâyoune-Boujdour-Sakia El Hamra	10	Rabat-Salé-Zemmour-Zaër
3	Guelmim-Es Smara	11	Doukkala-Abda
4	Souss-Massa-Draâ	12	Tadla-Azilal
5	Gharb-Chrarda-Beni Hssen	13	Meknès-Tafilalt
6	Chaouia-Ourdigha	14	Fès-Boulmane
7	Marrakech-Tensift-El Haouz	15	Taza-Al Hoceima-Taounate
8	Oriental	16	Tanger-Tétouan

Figure 8 : Provenance géographique des hémophiles

2. Caractéristiques de la maladie :

a. Classification de l'hémophilie B : (tableau II, figure 9)

Les formes d'hémophilies majeures, modérées et mineures (représentaient respectivement 43,5 %, 43,5 % et 13 % des cas.

Parmi les 23 cas étudiés, Le caractère familial de l'hémophilie a été retrouvé dans 78,3% des cas (n=18).

Tableau II : Type et classification de l'hémophilie

Caractéristiques de la maladie	Nombres et pourcentages	Nombre de cas et pourcentages des données manquantes
<ul style="list-style-type: none"> • Classification de l'hémophilie : <li style="padding-left: 20px;">- Majeure (facteur < 1%) <li style="padding-left: 20px;">- Modérée (facteur entre 1 et 5 %) <li style="padding-left: 20px;">- Mineure (facteur > 5 %) 	<p>23(79,3%)</p> <p>10 (43,5%)</p> <p>10(43,5%)</p> <p>3 (13%)</p>	<p>6(20,7%)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Forme familiale • Forme sporadique 	<p>18(78,3%)</p> <p>5 (21,7%)</p>	<p>6(20,7%)</p>

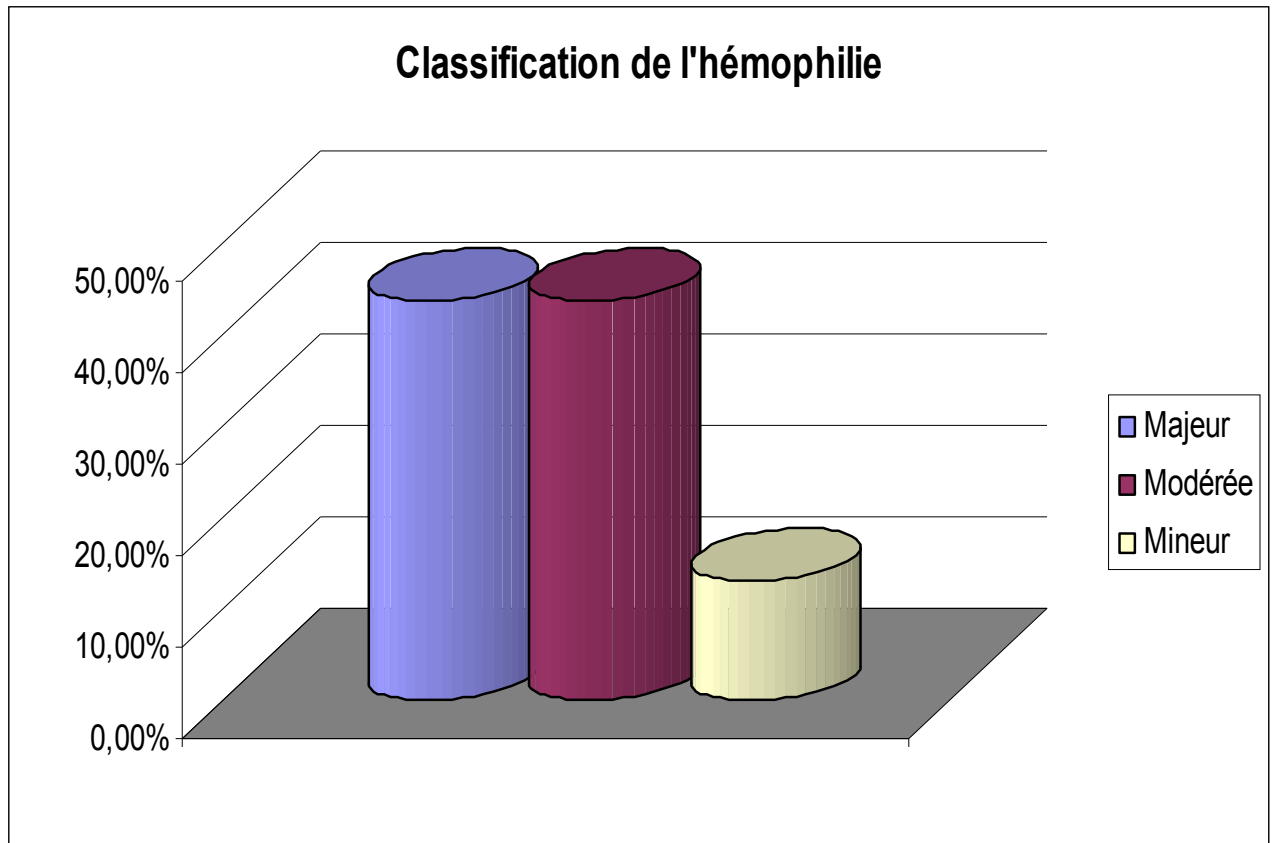


Figure 9: classification de l'hémophilie B

b. Caractéristiques des circonstances du début de la maladie :

Les premiers signes de l'hémophilie sont apparus à un âge moyen de 7,1 mois [0,25-48] $\pm 10,7$. Les manifestations par ordre décroissant étaient: ecchymoses, hématomes, hémorragies extériorisées, hémorragies à la circoncision, hémarthroses, et hémorragies internes (tableau III) et (figure10).

Tableau III : Caractéristiques des circonstances du début de la maladie

Caractéristiques de la maladie	Nombres et pourcentages	Nombre de cas et pourcentages des Données manquantes
• Moyenne d'âge des patients lors premiers signes révélateurs (en mois)	7,1 [0,25-48] ±10,7	6(20,7%)

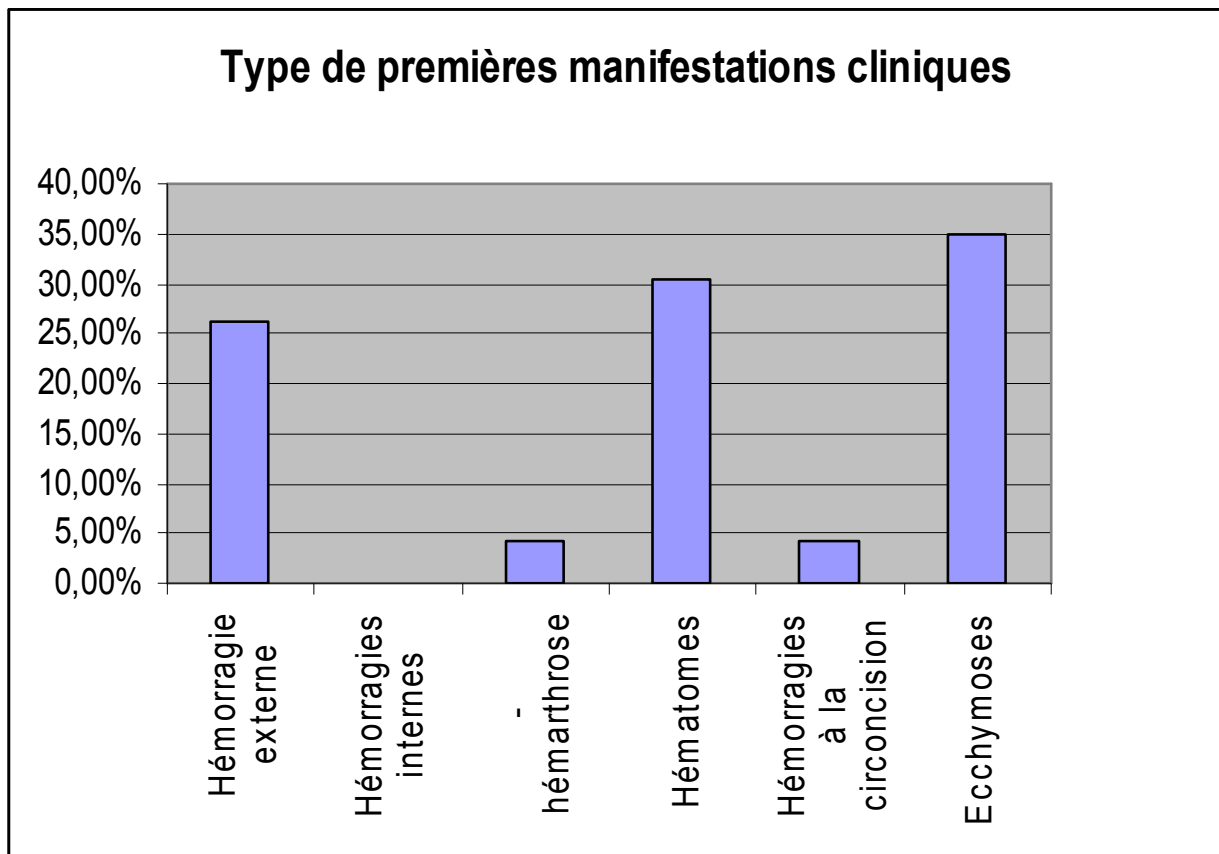


Figure10: Type des premières manifestations

Les hémorragies extérieures incluaient 6 cas (26%) d'hémorragies de la cavité buccale (gingivorragies, plaies de la lèvre, plaies de la langue, section de la luette), 1 cas d'épistaxis, 1 cas de plaies cutanées et aucun cas d'hémorragie digestive (tableau IV).

Les hémarthroses inaugurales existaient dans un seul cas et touchaient le genou, (tableau V). Quant aux hématomes, ils sont survenus dans 8 cas (34,8%) (Tableau VI).

Tableau IV: Types des premières hémorragies extérieures

Type des premières Hémorragies extérieures	Nombres et pourcentages
• Hémorragie digestive	0(0%)
• Hématurie	0
• Hémorragie de la cavité buccale :	6(26%)
- Gingivorragies	4 (17,4%)
- Plaies de la lèvre	0 (0%)
- Plaies de la langue	0(0%)
- Section de la luette	0(0%)
• Epistaxis	1(4,3%)
• Plaie cutanée	1(4,3%)

Tableau V: localisations des hémarthroses inaugurales

Localisations des hémarthroses inaugurales	Nombres et pourcentages 1(4,3%)
- Genou	1(4,3%)
- Coude	0
- Cheville	0
- Hanche	0
- Epaule	0
- poignet	0

Tableau VI: localisations des premiers hématomes

Localisations des premiers Hématomes	Nombres et pourcentages 8(33,8%)
• Sous cutanés	7(30,4%)
• Creux poplité	0
• Creux axillaire	0
• Rétro orbitaire	0
• Cavité buccale	0
• Bras	0
• Avant bras	0
• Cuisse	1 (3,4%)
• Mollet	0
• Psoas	0
• Paroi abdominale	0

C. Caractéristiques des circonstances du diagnostic de l'hémophilie :

Les tableaux VII et la figure 11 montrent les détails sur les caractéristiques des circonstances de diagnostic de l'hémophilie.

Tableau VII: caractéristiques des circonstances de diagnostic de l'hémophilie

Caractéristiques de la maladie	Nombres et pourcentages	Nombre de cas et pourcentages des Données manquantes
Moyenne d'âge des patients lors du diagnostic de l'hémophilie (en mois)	15,77 [1-108] \pm 24,4	6(26,1%)

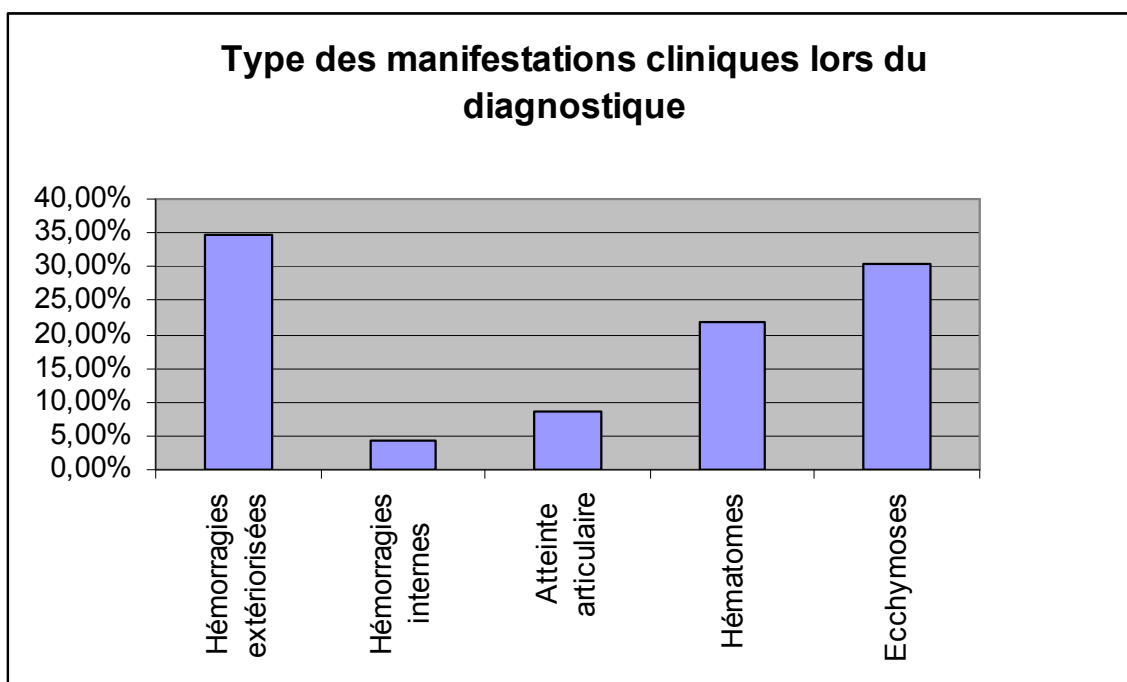


Figure 11 : Type des manifestations cliniques lors du diagnostic

Les tableaux VIII à XI détaillent respectivement les types des hémorragies extériorisées, des hémorragies internes et de l'atteinte articulaire ainsi que les localisations des hématomes lors du diagnostic de l'hémophilie.

Tableau VIII: Types des hémorragies extériorisées lors du diagnostic

Type des Hémorragies extériorisées	Nombres et pourcentages
• Hémorragie digestive	0
• Hématurie	0
• Hémorragie de la cavité buccale :	5 (21,7%)
- Gingivorragies	5 (21,7%)
- Plaies de la lèvre	0
- Plaies de la langue	0
- Section de la lchette	0
• Epistaxis	3(13%)
• Plaie cutanée	0

Tableau IX: Types des hémorragies internes lors du diagnostic

Type des Hémorragies internes	Nombres et pourcentages
• Hémorragies du SNC	1(4,3%)
Cérébro-méningée	0
Médullaire	1 (4,3%)
• Hémorragies rétropéritonéales	0

Tableau X: Types de l'atteinte articulaire lors du diagnostic

Atteinte articulaire lors du diagnostic	Nombres et pourcentages
<ul style="list-style-type: none"> • Hémarthrose : - Genou - Coude - Cheville - Hanche - Epaule - poignet • Arthropathie chronique : - Genou - Coude - Cheville - Hanche - Epaule - poignet 	<p>1(4,3%)</p> <p>1(4,3%)</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>1(4,3%)</p> <p>1</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p>

Tableau XI: Localisations des hématomes lors du diagnostic

Localisations des hématomes	Nombres et pourcentages
• Creux poplité	0
• Creux axillaire	0
• Rétro orbitaire	0
• Cavité buccale	0
• Bras	1(4,3%)
• Avant bras	0
• Cuise	3 (13%)
• Mollet	1(4,3%)
• Psoas	0
• Paroi abdominale	0

d. Prise en charge réalisée des patients hémophiles B :

d-1/Traitement des accidents hémorragiques (tableau XII):

Pour traiter les épisodes hémorragiques, le facteur IX a été utilisé chez 21 cas (91.30%),

Avec 16 cas (76.19%) qui le prennent régulièrement et 5 cas (23.80%) d'une manière irrégulière. Le nombre des patients qui ont pris le PFC est 22 (95.65%).le tableau XII résume les résultats trouvés.

Tableau XII: Traitements reçus pendant les épisodes hémorragiques

Type de traitements reçus lors des épisodes hémorragiques	Nombres et pourcentages
-Facteur IX	21 (91.30%)
- prise régulière	16 (76.19%)
-prise irrégulière	5 (23.80%)
-PFC	22 (95.65%)

d-2/ Mesures préventives entreprises (tableau XIII) :

Les mesures préventives entreprises chez les patients étudiés comprenaient : les enquêtes familiales, les soins dentaires réguliers, la vaccination contre l'hépatite B 34,8% des mesures sont représentées par l'association des soins dentaires et la vaccination ainsi que l'association d'enquête familiale, soins dentaires et vaccination. Suivi par l'association d'enquête familiale et les soins dentaires par un pourcentage de 17,4%, alors que les soins dentaires seuls sont réalisés chez 8,7%, en dernier l'association d'enquête familiale et vaccination par un pourcentage de 4,3%.

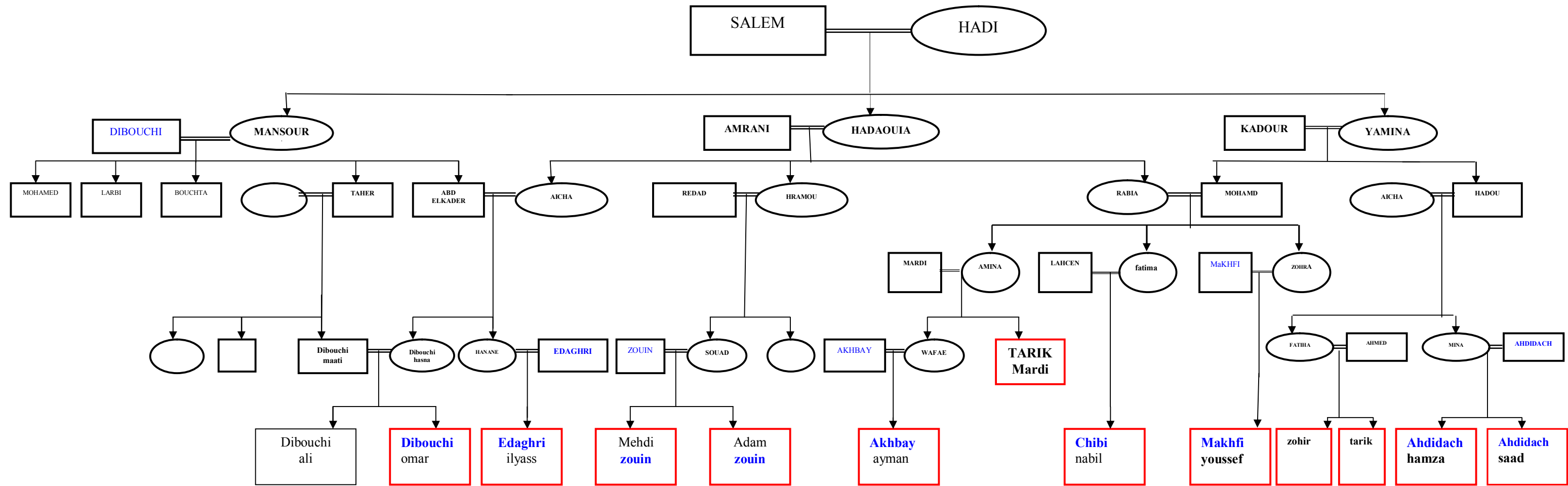
Tableau XIII: Mesures préventives entreprises

Type de mesures préventives entreprises	Nombres et pourcentages
• Soins dentaires	2(8,7%)
• Enquête familiale +Soins+Vaccination	8(34,8%)
• Enquête familiale+Soins dentaires	4(17,4%)
• Enquête familiale+Vaccination	1(4,3%)
• Soins dentaires+Vaccination	8(34,8%)

E. Arbre généalogique des patients portant l'hémophilie B provenant de Skhirat

D'après le recueil des données à partir des patients drainés au centre de traitement d'hématologie de Rabat, on a 5 cas (21.7%) représentant des cas sporadiques et 18 cas (78.3 %) familiaux, on a pu étudier une famille habitant Skhirat en effectuant un arbre généalogique qui a mis en évidence l'existence des mariages consanguins au niveau de la IIème et IIIème générations et que la transmission est faite par les femmes qui sont des conductrices obligatoires (Voir l'arbre généalogique).

Arbre généalogique des familles portant l'hémophilie B habitant skhirat



: Patient portant l'hémophilie B

- Date : 01/02/2011
- Personnes questionnées et son lien avec la famille :
 - DIBOUCHI Maati père de Omar
 - Wafae mère d'AKHBAY Ayman
 - Père d'EDAGHRI Ilyass
 - Mina mère d'AHDIDACH Hamza et Saad

F. Complications survenues chez les patients hémophiles :

F-1/ Complications liées aux traitements (tableau XIV)

Tableau XIV : Complications liés aux traitements substitutifs

Complications liés aux traitements substitutifs	Nombres et pourcentages
Infections :	
- VIH	1(4,3%)
- Hépatite B	0
- Hépatite C	1 (4,3%)
	0(0%)
Accidents immunallergiques	
- Anticorps antifacteurs hémophiliques	3(13%)
- Apparition des agglutinines irrégulières	0
	3 (13%)

F-2/ Complications liées à la maladie : arthropathie hémophilique :

Parmi nos 23 patients 4 cas ont eu comme complication l'arthropathie chronique ayant comme localisation principale le genou ; le tableau XV montrant les détails.

Tableau XV: Caractéristiques de l'arthropathie chronique hémophilique.

Caractéristiques de l'arthropathie chronique hémophilique	Nombres et pourcentages
<ul style="list-style-type: none">● Localisations de l'arthropathie chronique :<ul style="list-style-type: none">- Genou- Coude- Cheville- Hanche- Epaule- poignet	<ul style="list-style-type: none">4(17,4%)00000
<ul style="list-style-type: none">● Nombre d'articulations atteintes<ul style="list-style-type: none">- 1- 2	<ul style="list-style-type: none">3(13%)1(4,3%)
<ul style="list-style-type: none">● Présentation clinique<ul style="list-style-type: none">- Amyotrophie+limitation articulaire réversible- Amyotrophie + déformation- Amyotrophie + limitation articulaire irréversible (ankylose)	<ul style="list-style-type: none">2(8,7%)1(4,3%)1(4,3%)



Discussion

Ce travail rapportant l'expérience du centre de traitement d'hématologie de Rabat (CTHR) pendant 10 ans, service qualifié en tant que premier centre national de prise en charge des enfants hémophiles, apporte un aperçu global sur l'état des enfants atteints d'hémophilie B.

Il renseigne sur les caractéristiques démographiques et socioéconomiques des patients drainés dans le service et surtout de la prise en charge entreprise chez ces patients. Ainsi que les caractéristiques de la maladie en montrant en évidence le lien familial entre les patients portant l'hémophilie B suivis au service.

I. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET SOCIOECONOMIQUES DES PATIENTS:

56,5% des patients étaient issus d'un milieu urbain : cette inégalité d'accès aux soins entre ruraux et urbains est un défaut connu du système de santé marocain [20-24]. Les parents des patients affiliés à l'un des régimes du système de sécurité sociale ne représentaient que 30,4% de la population étudiée : cette faiblesse de couverture de la sécurité sociale représente là aussi l'une des entraves que rencontrent les citoyens marocains pour accéder aux soins de santé [20-24]. La grande majorité des patients provenait de la région Rabat-Salé-Zemmour-Zaër certainement du a la proximité du service mais on note une prédominance des patients habitant la région Skhirat zone de haute fréquence de l'hémophilie B.

II. CARACTERISTIQUES DE L'HEMOPHILIE B ET SIGNES CLINIQUES INAUGURAUX ET LORS DU DIAGNOSTIC :

Dans notre série, la majorité des patients ont une hémophilie B majeure et modérée avec un pourcentage de 43,5% alors que la forme mineure représente 13% ; Cette répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie dans notre série se distingue de celle décrite dans les études [10-20-26]. La moindre fréquence de la forme mineure pourrait s'expliquer par une grande difficulté diagnostique due en partie à leur moindre expression clinique. Le biais de l'étroitesse de notre échantillon pourrait également participer à cette répartition des formes de l'hémophilie en fonction de leur sévérité.

Les ecchymoses étaient les plus fréquentes parmi les manifestations cliniques par un pourcentage de 34,8%, suivies par les hématomes (30,4%) représentés principalement par des hématomes sous-cutanés. Six cas ont présenté comme signe inaugural des hémorragies externes dont 26% se sont présentés comme des hémorragies de la cavité buccale principalement des cas de gingivorragie (17,4%). La faiblesse des hémarthroses inaugurales est également un point à noter. Ceci pourrait être expliqué par l'âge moyen des patients lors des premières manifestations cliniques qui affleure à peine l'âge de la marche et le début des activités chez les enfants.

Par contre, lors du diagnostic les hémorragies externes représentent le motif le plus fréquent de consultation par conséquent il est en tête de signes cliniques lors du diagnostic principalement les gingivorragies et les épistaxis.

****Ages des premiers signes et du diagnostic de la maladie :***

Les premières manifestations cliniques de l'hémophilie sont apparues à un âge moyen de 7,1 mois. La moyenne d'âge des patients lors du diagnostic de l'hémophilie était de 15,77 mois.

III. PRISE EN CHARGE DE L'HEMOPHILIE B:

A. Traitement des accidents hémorragiques

Pour traiter les épisodes hémorragiques, Les patients bénéficient des associations thérapeutiques principalement à base de PFC, facteur IX et soins orthopédique (immobilisation, plâtre) 17,4% des hémophiles B ont bénéficié de l'association PFC, Facteur IX, Soins orthopédiques et antalgiques.

B. Mesures préventives entreprises :

Les mesures préventives entreprises chez nos patients restent également précaires.

Seulement 34,8% bénéficient de l'association vaccination contre l'hépatite B, enquête familiale et soins dentaires. Le diagnostic anténatal est aussi complètement absent. Alors que les arbres généalogiques ont été réalisés que chez un seul cas.

D'après le recueil des données à partir des familles habitant skhirat zone de haute fréquence ,on a pu établi le lien familial entre les patients portant l'hémophilie B par la réalisation d'un arbre généalogique qui ne diffère pas de ceux qui existent dans la littérature concernant les familles royales du tsar russe et de la tsarine ainsi que la reine victoria et de la famille royale de l'Espagne.

IV. COMPLICATIONS ET DEVENIR DES PATIENTS HEMOPHILES :

Les complications du traitement sont représentées principalement par l'accident immun allergique dû à l'existence des agglutinines irrégulières dans 13% des cas, à noter également un cas d'infection au virus de l'hépatite B. A côté des complications liées aux traitements; des complications liées à l'évolution dont la complication redoutable est l'arthropathie chronique qui a touché 17, 4% des hémophiles B étudiés. Celle-ci aboutit à des destructions ostéo articulaires majeures sources de douleurs et d'une impotence fonctionnelle marquée qui gênerait ces enfants ainsi que leurs parents dans leur vie quotidienne. Parallèlement avec les données de la littérature [17-32-33], l'articulation du genou était la plus touchée.

L'étude des complications de l'hémophilie dans notre travail reste critiquable. Ceci est dû en particulier à deux facteurs : premièrement, le caractère rétrospectif de l'étude limitant le recueil exhaustif des données. Deuxièmement, la spécialisation de notre service dans le domaine pédiatrique qui fait que les données de cette étude ne concernent que l'hémophilie chez les enfants (âgés de moins de 15 ans).

V. LIMITES DE L'ETUDE :

Certes, notre étude apporte de nombreuses informations sur l'hémophilie B, mais il faut bien lui admettre certaines limites :

Tout d'abord, notre étude a porté de Décembre 2001 à Décembre 2011 et ne trace pas les éléments de l'année 2012.

Par ailleurs, le caractère rétrospectif du travail qui a rendu le recueil des données non exhaustif du fait des informations manquantes dans les dossiers médicaux. De ce fait, il nous semble que le dossier médical d'un patient hémophilie doit être le plus complet possible. Ensuite, la population étudiée est limitée aux patients qui ont pu avoir accès aux soins à notre service hospitalier spécialisé de l'hémophilie. Faut-il encore rappeler ici que la faiblesse d'accès aux soins de nos patients reste une faille importante dans notre système de santé marocain. La situation épidémiologique de cette maladie au Maroc reste donc à dévoiler par des enquêtes réalisées sur le terrain pour découvrir le vrai visage de cette maladie chronique et avoir des statistiques de l'hémophilie propres à notre pays.

De surcroît, compte tenu de la spécialisation de notre service dans le domaine pédiatrique, les données de cette étude ne concernent que l'hémophilie chez les enfants (âgés de moins de 15 ans). La situation de nos patients passés à l'âge adulte est par conséquent complètement obscure.



Conclusion

Cette étude épidémiologique apporte un important faisceau d'informations sur l'état de l'hémophilie B au Maroc. Elle met le point essentiellement sur les conditions socio-économiques des patients hémophiles, ainsi que les signes cliniques inauguraux présentés lors du diagnostic, la gravité de l'handicap généré par l'arthropathie hémophilique et les failles de la prise en charge thérapeutique. La pauvreté, la précarité du système de sécurité sociale marocain : tous ces facteurs sont des éléments qui ne font qu'aggraver les conséquences de la maladie et entraver sa gestion en pratique courante.

Heureusement, depuis la mise en place des systèmes d'assurance dans notre pays et des associations ; des espoirs apparaissent dans l'amélioration de la prise en charge de cette maladie chronique. En outre, l'hémophilie B est inscrite dans la liste des maladies de longue durée, et le facteur IX est exonéré du ticket modérateur.

Soutenir les patients souffrant de ce trouble de la coagulation requerrait également un travail important d'éducation dans notre pays ; pour faire connaître cette pathologie auprès du grand public, lutter contre les idées reçues et favoriser l'intégration des patients hémophiles dans la société marocaine. Ceci nécessiterait l'organisation de campagnes d'information et de sensibilisation à large échelle à travers les différentes régions de notre pays.

L'intervention complémentaire des organisations gouvernementales et non gouvernementales s'avère de ce fait d'une utilité capitale.

Bref, une mobilisation et une sensibilisation des responsables à tous les niveaux, pour une intégration dans leurs plans d'actions, des schémas en faveur de cette catégorie de malades chroniques devraient être des actions prioritaires. La création de nouveaux centres spécialisés de l'hémophilie B dans les différents départements du Maroc serait aussi d'une utilité extrême pour ces sujets hémophiliques permettant l'augmentation de l'accès aux soins, notamment les soins de proximité.

A l'ère où les personnes atteintes d'hémophilie B jouissent dans les sociétés occidentales d'une qualité de vie identique de celle des personnes non atteintes et qu'ils ont droit à des auto perfusions de facteurs IX à domicile à visée préventive, on espère que nos patients marocains puissent avoir dans un avenir proche une prise en charge adéquate de cette maladie grave.



Annexe 1:

Recommandations de l'OMS pour le traitement substitutif dans l'hémophilie A et B (en l'absence de contraintes de disponibilité des produits)

TABLE 1A Recommended Plasma Factor Level and Duration of Administration When There is No Significant Resource Constraint

Type of hemorrhage	Hemophilia A		Hemophilia B	
	Desired level	Duration (days)	Desired level	Duration (days)
Joint	40%–60%	1–2, may be longer if response is inadequate	40%–60%	1–2, may be longer if response is inadequate
Muscle (except iliopsoas)	40%–60%	2–3, sometimes longer if response is inadequate	40%–60%	2–3, sometimes longer if response is inadequate
Iliopsoas • initial • maintenance	80%–100% 30%–60%	1–2 3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy	60%–80% 30%–60%	1–2 3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
CNS/head • initial • maintenance	80%–100% 50%	1–7 8–21	60%–80% 30%	1–7 8–21
Throat and neck • initial • maintenance	80%–100% 50%	1–7 8–14	60%–80% 30%	1–7 8–14
Gastrointestinal • initial • maintenance	80%–100% 50%	1–6 7–14	60%–80% 30%	1–6 7–14
Renal	50%	3–5	40%	3–5
Deep laceration	50%	5–7	40%	5–7
Surgery (major) • Pre-op • Post-op	80%–100% 60%–80% 40%–60% 30%–50%	 1–3 4–6 7–14	 60%–80% 40%–60% 30%–50% 20%–40%	 1–3 4–6 7–14

Annexe 2 : Fiche d'exploitation

Conditions socio-économiques

- Date de naissance :
- Sexe :
- Milieu (urbain/rural) :
- Département de provenance :
- Adhérence/non à un régime de sécurité social
- Type de sécurité

Caractéristiques de l'hémophilie B

- Classification de la sévérité
- Caractère familial ou sporadique
- Age du malade lors du 1er signe
- Age du malade lors du diagnostique
- Symptôme initial
- Manifestations cliniques lors du diagnostique

3Prise en charge thérapeutique

- Traitement utilisé
- Traitement substitutif
- Mesures préventives
- Enquête familiale soins dentaires vaccinations

Complications au cours de l'évolution

- Complications liées au traitement
- Complications liées à l'évolution



Résumés

Résumé

Titre : L'hémophilie B au Maroc. Etat actuel et perspectives Centre de traitement d'hématologie pédiatrique de Rabat (2001-2011)

Auteur : Khaoula BOUGAIZI

Mots clés : Hémophilie B, lien familial, prise en charge.

L'hémophilie B est une maladie peu étudiée au Maroc. Nous rapportons l'expérience du centre de traitement d'hématologie de RABAT(CTHR).

Étude rétrospective exploitant les dossiers des patients hémophiles B entre 01 décembre 2001 et le 31 décembre 2011.

L'étude a inclut 23 patients. La forme sévère de l'hémophilie B représentait 43,5%, la forme modérée était de 43,5% et la forme mineure de 13%. L'âge des premiers signes de l'hémophilie était de 7,1[0,25-48] \pm 10,7mois. La moyenne d'âge des patients lors du diagnostic était de 15,77 [1-108] \pm 24,4 mois. Lors du diagnostic, les hémorragies extériorisées, les ecchymoses et les hématomes étaient les symptômes les plus fréquents (retrouvés respectivement dans 34,8%, 30,4% et 21,7% des cas). Le lien familial entre les patients drainés au centre, portant l'hémophilie B d'origine de Skhirat a été établi par la réalisation d'un arbre généalogique. L'association du plasma frais congelé et le facteur IX ainsi que les soins était utilisée dans 21,7%.

Les complications survenues au cours de l'évolution étaient: arthropathie hémophilique (n=4), hépatite B (n=1), accidents immunoallergiques (n=3).

Ce travail rapporte les caractéristiques épidémiologiques et les difficultés du suivi des patients hémophiles dans un pays émergent. Il met le point sur le lien familial existant entre les patients portant l'hémophilie B reçus au service.

Des solutions urgentes et adéquates pour promouvoir la prise en charge de l'hémophilie au Maroc doivent être entreprises pour alléger les dégâts causés par cette hémopathie et améliorer la qualité de vie de cette tranche de patients.

SUMMARY

Title : hemophilia B in Morocco. current status and prospects. Treatment center for pediatric hematology (CTHR) between (2001-2011)

Author: Khaoula BOUGAIZI

Keywords: Hemophilia B, family ties, support.

Hemophilia B is a poorly studied disease in Morocco. We report the experience of the treatment center for pediatric hematology (CTHR).

Operator retrospective patient records hemophilia B between 01 December 2001 and December 31, 2011.

The study includes 23 patients. The severe form of hemophilia B represented 43.5%, the moderate form was 43.5% and the minor form of 13%. The age of the first signs of hemophilia was 7.1 [0.25 to 48] \pm 10.7 months. The average patient age at diagnosis was 15.77 [1-108] \pm 24.4 months. At diagnosis, the exteriorized hemorrhage, bruising and hematomas were the most common symptoms (found dans 34 respectively, 8%, 30.4% and 21.7% of cases). The family tie between patients drained at the center, with hemophilia B original Skhirat was established by conducting a family tree. The combination of fresh frozen plasma and factor IX, and care was used in 21.7%.

Complications occurred during the evolution were: hemophilic arthropathy (n = 4), hepatitis B (n = 1), immunoallergic accidents (n = 3).

We report the epidemiological characteristics and difficulties of monitoring patients with hemophilia in a developing country. He puts the point on the family relationship between the patients with hemophilia B received the service. Urgent and adequate solutions to promote the management of hemophilia in Morocco must be taken to alleviate the damage caused by this blood disease and improve quality of life for this segment of patients.

ملخص

العنوان: الناعور نوع ب بالمغرب. الوضعية الحالية والآفاق المستقبلية تجربة المركز المرجعي لعلاج الناعور (2001-2011)

من طرف: خولة بوكيزي

الكلمات الأساسية: الناعور من نوع ب، الرابطة الأسرية، الطرق العلاجية.

توجد دراسات قليلة حول مرض الناعور بالمغرب من نوع ب. سنتحدث عن تجربة مركز علاج الناعور، طب الأطفال للدم والسرطان.

دراسة استيعادية حول ملفات المرضى المصابون بالناعور ما بين 1 دجنبر 2001 و 31 دجنبر 2011.

تضمنت الدراسة 23 مريض، مثلت الحالات الصارمة **43,5%**، الحالات المعتدلة **43,5%** والحالات الصغرى **13%**.

السن المتوسط لظهور الأعراض الأولى للناعور نوع ب هو **7,8** شهر.

متوسط عمر المرضى أثناء التشخيص هو **15,77** شهر.

أثناء التشخيص، كان التريف الخارجي، الأورام الجلدية والأورام الدموية الأكثر ترددا (حيث وجدنا **21,4%** ، **34,8%**، **30,4%** على التوالي)، اقيمت الرابطة الأسرية للمرضى المصابين بالناعور من نوع ب المتابعين في المركز والقاطنين منطقة صحيرات بواسطة شجرة عائلية.

استعمل البلازما الطري المحمد مع العوامل المضادة للناعور من نوع ب إضافة إلى المعالجة **21,7%**

المضاعفات الملاحظة أثناء التطور المرضي كانت: الاعتلال المفصلي (ع=4)، التهاب الكبد الفيروسي ب (ع=1)، الحوادث الأرجية المناعية (ع=3).

هذا العمل ينقل لنا الخصائص الابدولوجية، وصعوبات مراقبة المرضى المصابين بالناعور في بلد في طور النمو. إنه يخص لنا بالذكر العلاجات الأسرية الموجودة بين المرضى المصابين بالناعور من نوع ب و المتابعين في المركز.

يجب إيجاد حلول مستعجلة ومناسبة للسير قدما بالطرق العلاجية لمرضى الناعور من نوع ب بالمغرب، للحد من الخسائر الناجمة عن هذا المرض، ولتحسين جودة حياة مرضى الناعور.



Bibliographie

- [1] **Argyr, gialeraki, karafou**, epidemiological features and medico social impact of hemophilia at the university hospital center DAKAR Med Trop 2003, 63:139-142.
- [2] **Bajaj SP,Thompson AR**.Molecular and structural biology of factor IX,Hemostasis and thrombosis: Basic principales and clinical practice 5 ed Philadelphia 2006:131-50.
- [3] **Beh**, bultin épidémiologique hebdomadaire, premier état des lieux de suivi de la population hémophile en France, 10 oct 2006.
- [4] **Boehlen.F, Noger**, hemophilie, Med Suisse 2008, 328-35.
- [5] **Branchez,Manser**, Broker saignements chez les porteuses de l'hémophilie. Sang 2006,108:52-6.
- [6] **Chalmers EA, Wiliams MD, M Richards, Brown SA**, Gestion des nouveau-nés avec des anomalies héréditaires du sang, une enquête sur les pratiques actuelles au Royaume-Uni. Hemophilia 2005, 11: 186-7.
- [7] **Cheryl Brower, Arthur Thompson**, Hemophilia B, Gene Reviews, 8 avril 2008.
- [8] **DiMichele**, inhibiteurs D, Developpement de l'hémophilie B, Br Haematol 2007, 138:305-15.
- [9] **Direction** de la planification ressources financières, Division de la planification des études, Santé en chiffre 2010, P22.

- [10] **Emmanuel Kombarelis, willim P**, Journal of clinical epidemiology Italy volume 47, Num 11 nov 2011.
- [11] **Hay CR, Brown S, Collins PW**, le diagnostic et la gestion du facteur VII et IX, Centre d'hémophilie Br, Haematol 2006,133:591-605.
- [12] **Jenny Goudemand,Yves Laurien**, l'hémophilie Orphanet Mai 2006.
- [13] **Kessler CM,Goldman L**, Hemmoragic disorders :coagulation factor diferences, cecil Medecine 23rd ed, Philadelphia, Sauders Elsevier 2007:chap 180.
- [14] **kessler CM, Mariani**, manifestations cliniques et traitement de l'hémophilie, Hemostasis et Thrombosis 5èd Philadelphia2006, 887-2006.
- [15] **Khachidz M, Buil A, Viel KR,Porter S**, Genetic determinants of normal variation in coagulation factor IX, Hemostasis Thrombosis 2006,4:1537-45 .
- [16] **Landoulsi, Blois Marie Christine**, Recombinaison entre le site fragile Xq27 et le gène du facteur IX. Am Genet, 1985,28 :201-205.
- [17] **Luck JV, Slva Rodreiguez**, Hemophilic arthropathy, Acad orthop surg, 2004, 12:234-45.
- [18] **Ludalam CA, Passi KJ**, a framwork for genetic service provision for Haemophilia and other inherited bleeding disorders, Haemophilia 2005, 11:145-63.

- [19] **Manco johnson MJ, Abshire TC, Shapiro.** Prophylaxes versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with sever hemophilia N Engl Med 2007, 357:535-44.
- [20] **Maria Rkain,** l'hémophilie au Maroc thèse, 2004.
- [21] **Mingozzi F. Ka haute.** Therapeutic in vivo genre transfer for genetic disease using AAV: Progress and Challenges: Nat rev Genet2011, 12:341-55.
- [22] **Mitchell M, Goodeve A,** l'analyse moléculaire de l'hémophilie B: une ligne directrice du Royaume-Uni hemophiles médecins, Hemophilia 2005,11: 398-404.
- [23] **Peter RT, Bitani AJ,** Hameost 5 suppl 2007;2: 11-16.
- [24] **Pierce GF, Lillicrap Di Pipe, Vandendriessche,** la thérapie génique, les facteurs de coagulation et de bioingenierie nouvelles technologies pour le traitement de l'hémophilie. J Thromb Haemost 2007,5:901-6.
- [25] **Rogaev EL Grigorenko,** genotype analysis identifies the cause of the Royal disease .Science 2009, 326-817.
- [26] **Samuel L Murphy and Katherine,** Prevalence of Hemophilia, Hemophilia 2007,Janv 13 (1):90-2
- [27] **Simone Gilgenkrantz,** Genomique de l'hémophilie de la reine Victoria, Medecine/Science, 2010, 26:201-3.

- [28] **Soucie JM, Nuss R, Evat B**, Mortalité chez les hommes atteints d'hémophilie, les enquêteurs de l'hémophilie du système de surveillance du projet Blood 2000, 96:437-42.
- [29] **Stonebraker JS, Bolton-Maggs**, study of the variation in the reported hemophilia B, Prevention around the World 2011 June 7.
- [30] **Thompson AR**, Troubles hémorragiques congénitaux et carence en protéines de coagulation. Hématologie clinique, Philadelphia, 2006 pp 855-66.
- [31] **Van den Berg HM, Dunn AD**, Prevention and treatment of musculo skeletal disease in the hemophilia population, Role of prophylaxis and Hemophilia 2006.
- [32] **Winikoff R, lee**, Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent, Pediatr Adolescent gynecol 2010:23.
- [33] **Yang My Ragni MV**, Clinical manifestations and management of labor and delivery in women with factor IX deficiency, Hemophilia 2004, 10:483-90.
- [34] **Youssef AL Tombary, Rasha El ashry**, Epidemiological study of blood disorders, Mediterranean Journal of Hematology and infection disease, Egypte 2010.
- [35] **Zhang B, Ginsburg D**, multiples déficits en facteurs de coagulation, Hemostase et thrombose, 5 éd Philadelphia, 953-9 2006.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**الناعور نوع "ب" بالمغرب الوضعية الحالية
والآفاق المستقبلية**

تجربة المركز المرجعي لعلاج الناعور بالرباط (2001 – 2011)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: خولة بوكيزي

الولادة في: 22 يونيو 1986 بالقطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

المواضيع الأساسية: الناعور من نوع "ب" – الرابطة الأخرية – الطرق العلاجية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

السيد: محمد الخرساني

أستاذ في طب الأطفال

السيد: أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: أمينة كيلي

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيد: عز العرب مسوار

أستاذ مبرز في أمراض الدم وأهمل الأحياء

أعضاء