

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N°117/15

**ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES, THÉRAPEUTIQUES
ET ÉVOLUTIFS DE L'HÉMOPHILIE CHEZ L'ENFANT
(A PROPOS DE 37 CAS)**

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/06/2015

PAR
Mme. EL AISSAOUI ASMAE
Née le 14 OCTOBRE 1989 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hémophilie – Facteur anti-hémophilique – Hémarthrose – Hématome –
arthropathie – Inhibiteur – Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BENMILOUD SARRA	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. HARANDOU MUSTAPHA.....	JUGES
Professeur d'Anesthésie -Réanimation	
M.AFIFI MY ABDRAHMANE	
Professeur de Chirurgie Pédiatrique	
M. EL MADI AZIZ.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique	

PLAN

INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	11
RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	14
I.Mécanismes de l'hémostase	14
II.PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOPHILIE	24
MATERIELS ET METHODES	26
I.MATERIEL :.....	27
II.METHODES :.....	27
1.Critères d'inclusion.....	27
2.Critères d'exclusion	27
3.Fiche d'exploitation	28
4.Analyse statistique.....	28
RESULTATS	38
I.CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES	39
II.MANIFESTATIONS CLINIQUES	47
1.Circonstances de diagnostic	47
2.Manifestations hémorragiques	47
3.Manifestations cliniques selon la sévérité de l'hémophilie.....	51
III.BILAN PARACLINIQUE	52
IV.COMPLICATIONS ET EVOLUTION	58
1.Complications liées à l'hémophilie : Arthropathie hémophilique	58
2.Complications liées au traitement	61
V.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	62
A. Mesures préventives	62
B.Traitement des accidents hémorragiques	62
C.PEC de l'arthropathie hémophilique	65

D.Autres soins	65
TABLEAU RECAPITULATIF.....	67
DISCUSSION.....	73
I.CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIO-ECONOMIQUES	74
II.GENITIQUE DE L'HEMOPHILIE	78
III.MANIFESTATIONS CLINIQUES	86
A.Circonstances de diagnostic	86
B.Manifestations cliniques	88
IV.BILAN PARACLINIQUE	97
V.COMPLICATIONS ET EVOLUTION	110
A.Complications liées à la maladie : Arthropathie hémophilique.....	110
B.Complications liées au traitement	114
VI.PRISPE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	122
A.Mesures préventives	123
B.Traitement des accidents hémorragiques	124
C.Traitement des complications	140
D.Prévention des risques hémorragiques liés à la chirurgie	150
E.La prophylaxie :	152
F.Traitement à domicile :.....	160
G.Prise en charge psychologique	160
H.Traitement futur	161
VII.PREVENTION	162
CONCLUSION	164
RESUMES.....	166
BIBLIOGRAPHIE.....	170

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique.

CNOPS: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale.

CNSS : Caisse Nationale de Sécurité Sociale.

DDAVP: D-Arginine-Vasopressine.

CRM: cross reacting material.

FAH: facteur anti-hémophilique.

FAR: forces armées royales.

FMH: fédération mondiale de l'hémophilie.

FT: facteur tissulaire.

FvW: facteur de Willebrand.

JCPA : journées cumulées en présence d'antigène

OMS: organisation mondiale de la santé.

PFC : Plasma frais congelé.

RAMED: Régime d'Assistance Médicale aux Economiquement Démunis.

TCA: temps de céphaline activé.

TP: temps de prothrombine.

TS: temps de saignement.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: arbre généalogique de la famille de la reine Victoria.

Figure 2: schéma montrant les différents intervenants dans l'agrégation plaquettaire.

Figure 3: Phase d'initiation de la coagulation.

Figure 4: Phase d'amplification de la coagulation.

Figure 5: phase de propagation de la coagulation.

Figure 6: schéma de la cascade de la coagulation.

Figure 7: inhibiteurs de la coagulation et fibrinolyse.

Figure 8: la coagulation chez l'hémophile.

Figure 9: répartition des patients selon les tranches d'âge au diagnostic et le type d'hémophilie.

Figure 10: répartition des malades en fonction du niveau socio-économique.

Figure 11: répartition des patients selon la couverture médicale.

Figure 12: répartition des patients en fonction de l'origine géographique.

Figure 13: Répartition des malades en fonction de la ville d'origine.

Figure 14: répartition de l'hémophilie selon la présence ou non des antécédents familiaux de l'hémophilie

Figure 15: répartition des patients en fonction des antécédents familiaux.

Figure 16: répartition des patients selon les antécédents d'accidents hémorragiques.

Figure 17: répartition des patients en fonction des circonstances de diagnostic.

Figure 18: photo montrant une hémarthrose de la cheville gauche.

Figure 19: répartition des patients selon le siège de l'hémarthrose.

Figure 20: répartition des patients en fonction du siège des hématomes.

Figure 21 : photo montrant un hématome orbitaire droit post-traumatique.

Figure 22: photo montrant un hématome du bras gauche suite à un prélèvement.

Figure 23:répartition des patients en fonction des manifestations hémorragiques.

Figure 24:répartition des patients selon le type de l'hémophilie.

Figure 25:répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie.

Figure 26:Répartition des patients en fonction du type et de la sévérité de l'hémophilie.

Figure 27: radiographie du coude droit face montrant une arthropathie chronique stade 4 selon la classification d'Arnold.

Figure 28: photo d'une radiographie face et profil du genou droit objectivant des kystes sous chondraux avec pincement de l'interligne conservée, classée stade 4 selon la classification d'Arnold.

Figure 29: image d'une radiographie de la cheville gauche objectivant une arthropathie chronique classée stade 4 selon classification d'Arnold.

Figure 30: photo montrant une arthropathie du genou droit avec une amyotrophie de la cuisse droite.

Figure 31:répartition des patients selon la présence ou non d'arthropathie hémophilique.

Figure 32:répartition des patients selon le siège de l'arthropathie hémophilique.

Figure 33:répartition des patients selon la présence ou non d'inhibiteur circulant.

Figure 34:répartition des patients selon le traitement reçu.

Figure 35:répartition des patients en fonction du type du facteur anti-hémophilique reçu.

Figure 36:répartition des malades en fonction des soins reçus.

Figure 37: Représentation schématique du FVIII et du FVIII activé.

Figure 38: Gène FVIII et correspondance en domaines du FVIII.

Figure 39:Gène FIX et correspondance en domaines du FIX.

Figure 40: Image montrant les formes cliniques de l'hémarthrose.

Figure 41: Les localisations dangereuses des hématomes.

Figure 42: méthodes de détection et de titrage des anticorps anti FVIII par les méthodes Bethesda et Nijmegen.

Figure 43: physiopathologie de l'arthropathie hémophilique.

Figure 44: image montrant une arthropathie hémophilique bilatérale du genou.

Figure 45: incidence de développement d'inhibiteurs par type de traitements.

Figure 46: Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs.

Figure 47: méthode de production du facteur recombinant.

Figure 48: Les avantages et les inconvénients de l'évolution du traitement.

Figure 49: Mécanisme d'action schématique du FVII activé recombinant au sein d'une lésion vasculaire.

Figure 50: Schéma montrant la PEC thérapeutique des patients avec inhibiteurs.

Figure 51: diminution de la fréquence des saignements articulaires dans la prophylaxie à dose faible.

Figure 52: la fréquence des saignements dans prophylaxie et le traitement à la demande (épisode).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: les différents facteurs de la coagulation.

Tableau 2: répartition des patients selon les tranches d'âge au diagnostic.

Tableau 3: répartition des patients selon le type et la sévérité de l'hémophilie.

Tableau 4: répartition des patients en fonction du nombre d'articulations atteintes d'arthropathie hémophilique.

Tableau 5: la répartition des circonstances de diagnostic dans les séries.

Tableau 6: manifestations cliniques selon la sévérité d'hémophilie.

Tableau 7: les principales mutations responsables de la forme sévère d'hémophilie.

Tableau 8: classification d'Arnold.

Tableau 9: score de Pettersson.

Tableau 10: Procédés d'inactivation virale. Intérêts et limites de ces procédés.

Tableau 11: différents produits anti-hémophiliques.

Tableau 12: stratégie de gestion de la douleur chez le patient hémophile.

Tableau 13: les différents types de prophylaxie et leurs définitions.

Tableau 14: les différents protocoles de prophylaxie.

Tableau 15: Avantages et inconvénients de la prophylaxie.

INTRODUCTION

L'hémophilie est une maladie constitutionnelle de transmission héréditaire selon un mode récessif lié au sexe. Elle est due au déficit en Facteur VIII (Hémophilie A) ou en Facteur IX (Hémophilie B) et elle est responsable d'accidents hémorragiques, notamment articulaires(hémarthroses) ou des tissus mous(hématomes), et des saignements excessifs post-traumatiques ou lors d'actes chirurgicaux, dont la gravité dépend de la sévérité du déficit, on définit ainsi :

- L'hémophilie sévère : facteur VIII ou IX <1%.
- L'hémophilie modérée : Facteurs VIII ou IX = 1 à 5 %.
- L'hémophilie mineure : Facteurs VIII ou IX = 6 à 30%.

En absence de traitement adéquat, l'hémophilie est invalidante et souvent fatale, mais grâce aux grands progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge des patients hémophiles, la plupart de ces patients peuvent s'épanouir et mener une vie active. Malheureusement, seuls 25% des hémophiles, c'est-à-dire ceux qui vivent dans les pays développés, peuvent bénéficier de ces avancées, pour les 75% restants qui vivent dans les pays en voie de développement, l'hémophilie continue d'être la maladie souvent ignorée et aux conséquences médicales et sociales désastreuses. Au Maroc, la situation de l'hémophilie est mal connue par manque de registre national. Nous rapportons notre expérience dans la prise en charge de l'hémophilie au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU HASSAN II de FES. Le but de notre étude est de:

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et évolutives de l'hémophilie.
- Evaluer les principales complications observées chez ces patients.
- Evaluer les modalités de prise en charge de l'hémophile dans notre contexte.
- Identifier les difficultés de la prise en charge des patients hémophiles.

HISTORIQUE [13-18].

La découverte de l'hémophilie, qui n'avait pas encore de nom à l'époque, remonte à l'Antiquité. Le Talmud, recueil d'écrits hébraïques du II^e siècle avant Jésus-Christ, relate que les bébés mâles n'avaient pas besoin de subir la circoncision si deux de leurs frères avaient déjà succombé à cette intervention avant eux.

On dit souvent de l'hémophilie que c'est la maladie des rois. Cela est dû au fait que la Reine Victoria, qui a régné sur l'Angleterre de 1837 à 1901, était porteuse du gène de la maladie. Son huitième enfant, Léopold, était atteint d'hémophilie et a fait de fréquentes hémorragies dont faisait état le *British Medical Journal*, en 1868. Léopold est décédé d'une hémorragie au cerveau à l'âge de 31 ans, mais il avait eu le temps d'avoir des enfants. Sa fille, Alice, s'est révélée porteuse et son fils, le vicomte Trematon, est également décédé d'une hémorragie au cerveau en 1928. Fait encore plus important sur le plan historique, l'existence de cas d'hémophilie dans la famille royale de Russie. Deux des filles de la reine Victoria, Alice et Béatrice, étaient également porteuses de l'hémophilie. Elles ont transmis la maladie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie.

Le mot *hémophilie* qui vient du grec *haemo-philia*, c'est-à-dire « attirance pour le sang » est en fait un raccourci du mot *haemorrhaphilia* « attirance pour les saignements ». L'origine du mot est discutée. Certains pensent qu'on parlait d'hémophilie dès le XVI^e siècle. D'autres attribuent la paternité du mot à Schönlein, médecin allemand, ou à Hopff, son élève à Zurich, dans les années 1820-1840[13,14].

Arrivé le XX^e siècle, les médecins ont tenté de découvrir la cause de l'hémophilie. Jusqu'alors, ils croyaient que les vaisseaux sanguins des hémophiles étaient simplement trop fragiles. En 1930, les médecins ont plutôt fait porter leurs

recherches du côté d'anomalies plaquettaires comme cause étiologique. En 1937, Patek et Taylor, ont découvert qu'ils arrivaient à corriger le problème de coagulation en ajoutant une substance dérivée du plasma sanguin, cette substance a porté le nom de *globuline anti hémophile*. En 1947, Pavlovsky a remarqué que le mélange de deux plasmas d'hémophiles corrige l'allongement du temps de coagulation. C'est à partir de cette observation qu'en 1952, Aggeler et Biggs postulaient l'existence de deux types d'hémophilie dénommés en 1954 par le comité international de nomenclature l'hémophilie : hémophilie A, liée à un déficit en facteur VIII, et hémophilie B, liée à un déficit en facteur IX [15,16].

Au cours des années 1960, les chercheurs ont identifié les facteurs de la coagulation. Dans un article publié en 1964 dans la revue *Nature*, on décrivait en détails le processus de la coagulation. L'interaction des différents facteurs nécessaires à la coagulation sanguine a alors pris le nom de *réactions en cascade* de la coagulation [15].

Au cours des années 1960, Judith Pool a découvert le cryoprécipité [13,14]. Il a constaté que la substance gélatineuse qui surnageait au-dessus du plasma frais décongelé était riche en facteur VIII. Pour la première fois, on arrivait à perfuser suffisamment de facteur VIII pour maîtriser les hémorragies graves. Il était même envisageable désormais d'opérer des hémophiles. Par la suite, vers la fin des années 1960 et au début des années 1970, les concentrés de facteur VIII et de facteur IX ont fait leur apparition. Les concentrés lyophilisés pouvaient être utilisés au besoin. Ils ont révolutionné le traitement de l'hémophilie. Or, le drame de culots globulaires contaminés par des virus hématogènes a été déclaré, les hémophiles ont été infectés [17,18].

En 1990, grâce aux procédés modernes, le recours à des concentrés de facteurs plus sécurisés a permis à l'espoir de renaître. Malheureusement, ils restent encore inaccessibles aux hémophiles surtout dans les pays en voie de développement (où la couverture sanitaire fait encore défaut) à cause de leur prix relativement élevé.

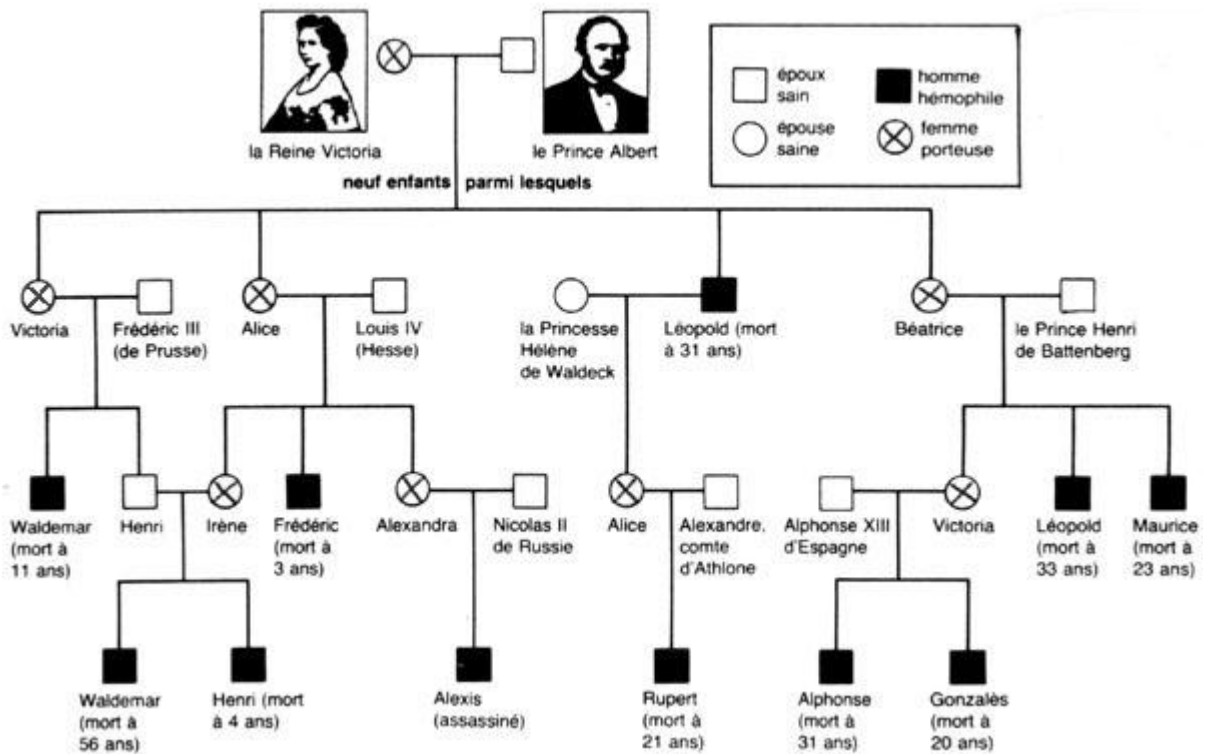


Figure 1: arbre généalogique de la famille de la reine Victoria[14].

RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE :

I. Mécanismes de l'hémostase :

La survenue d'une plaie vasculaire entraîne immédiatement une réaction de défense de l'organisme, visant à l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie. L'hémostase comprend classiquement plusieurs étapes qui sont en fait étroitement intriquées [19]:

- l'hémostase primaire comportant deux temps : un temps vasculaire et un temps plaquettaire,
- la coagulation plasmatique aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine insoluble,
- la fibrinolyse qui permet la dissolution du caillot de fibrine lorsque la plaie est cicatrisée.

A. Hémostase primaire :

L'hémostase primaire met en œuvre une barrière hémostatique d'urgence par la constitution d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc venant obstruer la brèche vasculaire. Au cours de cette étape quatre acteurs principaux qui interviennent : la paroi vasculaire, les plaquettes et deux protéines plasmatiques : le facteur Willebrand (FvW) et le fibrinogène. L'hémostase primaire peut être explorée globalement par le temps de saignement (TS).

A.1. Le temps vasculaire :

C'est l'étape initiale secondaire à la constitution de la brèche vasculaire, il en résulte une vasoconstriction réflexe réduisant le calibre vasculaire.

A.2. Le temps plaquettaire :

- a. **L'adhésion plaquettaire au sous-endothélium :** s'effectue par l'intermédiaire du FvW, fixé sur son récepteur membranaire : la protéine GPIb. Ce phénomène est très rapide provoquant l'activation des plaquettes.
- b. **L'activation plaquettaire :** Les plaquettes activées changent de forme, se contractent et, par un mécanisme actif, expulsent les granules contenant des éléments ayant une action agrégante : ADP, adrénaline, noradrénaline. Ces éléments vont provoquer l'activation d'autres plaquettes et l'agrégation plaquettaire. Un autre phénomène essentiel se déroule au cours de cette phase est le phénomène de « flip flop » membranaire permettant aux structures internes de la membrane de se repositionner vers l'extérieur en contact avec le plasma, cette modification permet la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants.
- c. **L'agrégation plaquettaire :** s'effectue en présence de calcium et sous l'influence des éléments sécrétés par les plaquettes lors de l'étape précédente. Les plaquettes s'agrègent entre elles par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène qui se fixent sur un récepteur de la membrane plaquettaire la GPIIb/IIIa. Cette étape devient rapidement irréversible sous l'action de la thrombine, générée par la coagulation plasmatique, elle-même déclenchée très rapidement après la lésion du vaisseau.

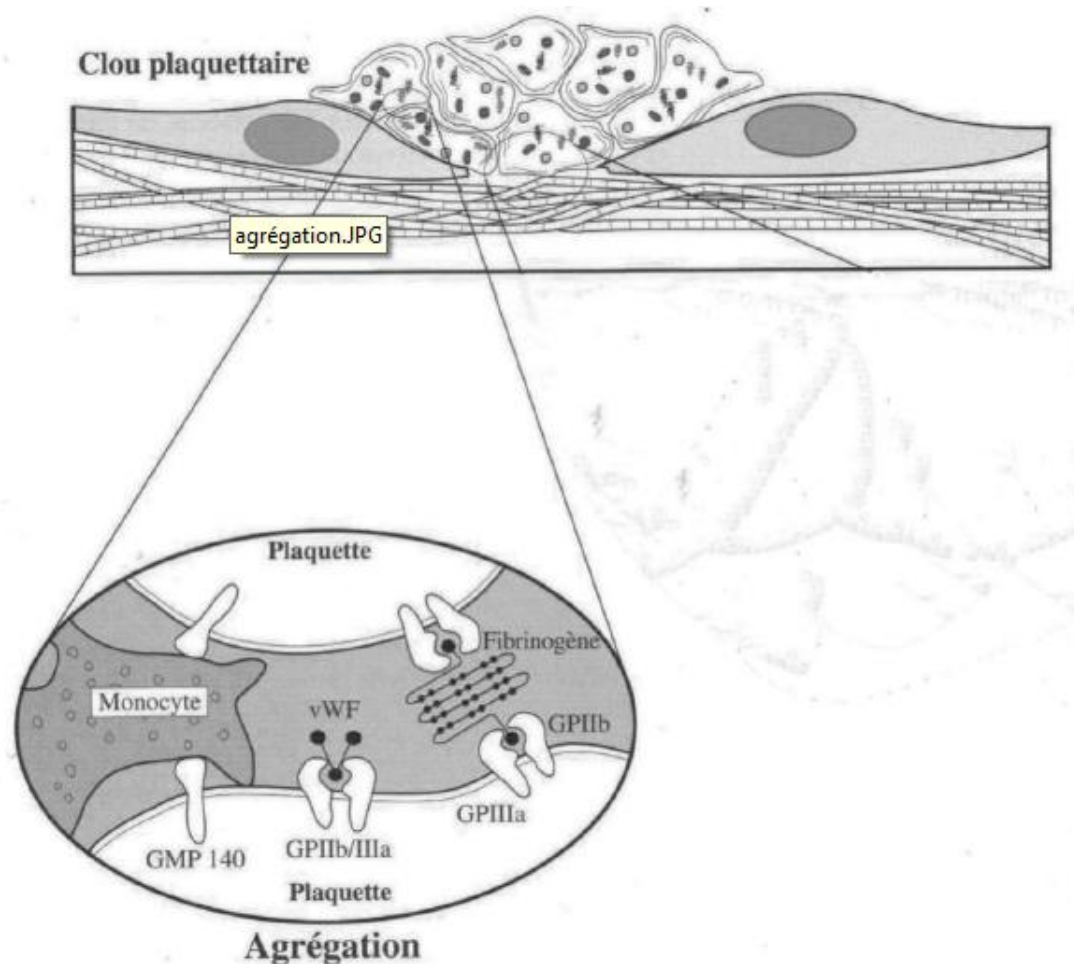


Figure 2: schéma montrant les différents intervenants dans l'agrégation plaquettaire [20].

B. La coagulation :[21,22]

La coagulation qui vise à consolider le clou plaquettaire obtenu à la fin de l'hémostase primaire, a pour élément clé une enzyme, la thrombine (FIIa). La thrombine est l'enzyme qui clive le fibrinogène en fibrine. La fibrine se polymérise en créant réseau qui constitue la trame du caillot fibrinocruorique. Le processus de coagulation peut se décomposer en trois phases : une phase d'initiation, qui conduit à la génération de faibles traces de thrombine à la surface des cellules exprimant du facteur tissulaire (FT). Une phase d'amplification, qui aboutit à l'accumulation de facteurs activés à la surface des plaquettes ; puis une phases de propagation

comportant l'assemblage de larges complexes enzymatiques à la surface des plaquettes, la génération « explosive » de fortes concentrations de thrombine induisant la formation d'un caillot stable[23,24].

B.1.Phase d'initiation de la coagulation :

La coagulation est initiée par la liaison du facteur tissulaire et le FVII formant le complexe [FT-FVII][25]. Le FT est une glycoprotéine cellulaire qui s'exprime sur la surface de certaines cellules. Cette liaison génère le facteur VII activé (FVIIa). Le complexe [FT-FVIIa] peut activer le FIX et FX mais de façon insuffisante générant que des traces de thrombine qui ne suffit pas pour produire la fibrine nécessaire à la constitution du caillot, mais permet le déclenchement de la phase de propagation de la coagulation.

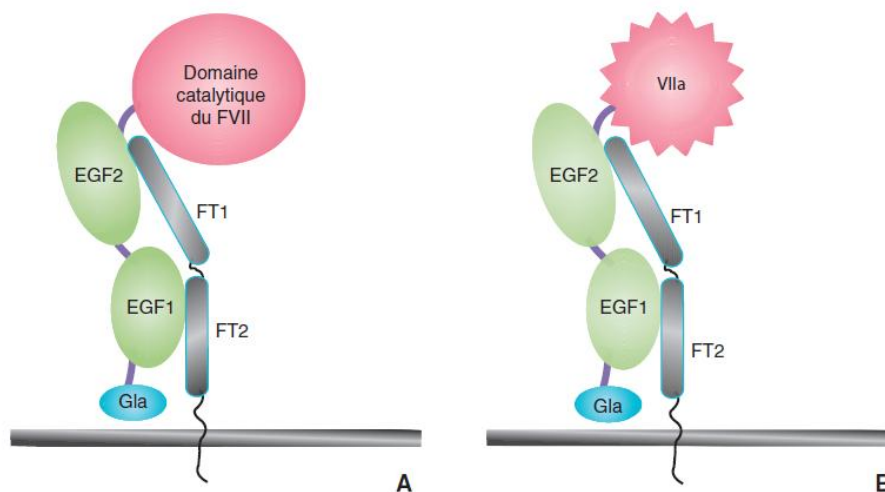


Figure 3: Phase d'initiation de la coagulation [22].

A : le facteur tissulaire (FT) est une protéine transmembranaire. La partie extracellulaire comporte deux sous-unités TF1 et TF2 qui interagissent avec le facteur VII (FVII). Le FVII est une pro-enzyme, comprenant un domaine Gla, deux sous-unités epidermal Growth Factor (EGF)-like puis un domaine catalytique.

B : l'interaction avec le FT induit une modification conformationnelle du FVII qui démasque son site catalytique, qui en résulte un complexe [FT-FVIIa] qui activera le FX.

B.2.Phase d'amplification de la coagulation :

L'activation du FVIII en FVIIIa se fait par la thrombine générée sur le site de coagulation et à moindre degré par le FXa. Le FVIIIa se sépare du vWF pour se lier aux phospholipides plaquettaires sur lesquels il est concentré. C'est donc sur la surface des plaquettes que se produit la phase d'amplification : le FIXa généré pendant la phase d'initiation est fixé de façon diffuse sur les plaquettes, où il se lie au FVIII a en présence de calcium. La liaison FIX–FVIII implique les domaines A2 et A3 du FVIIIa. Le complexe ainsi créé [FIXa–FVIIIa] s'appelle aussi *ténase intrinsèque*. La thrombine a un autre impact, elle active le facteur V (FV) en facteur V activé (FVa) qui se fixe lui aussi sur la surface des plaquettes et qui forme avec le FXa un complexe [FXa–FVa] qui s'appelle *complexe prothrombinase*.

A la fin de cette phase se concentrent à la surface des plaquettes plusieurs facteurs activés dont le FXa, FIIa, FIXa, FVIIIa et le FVa.

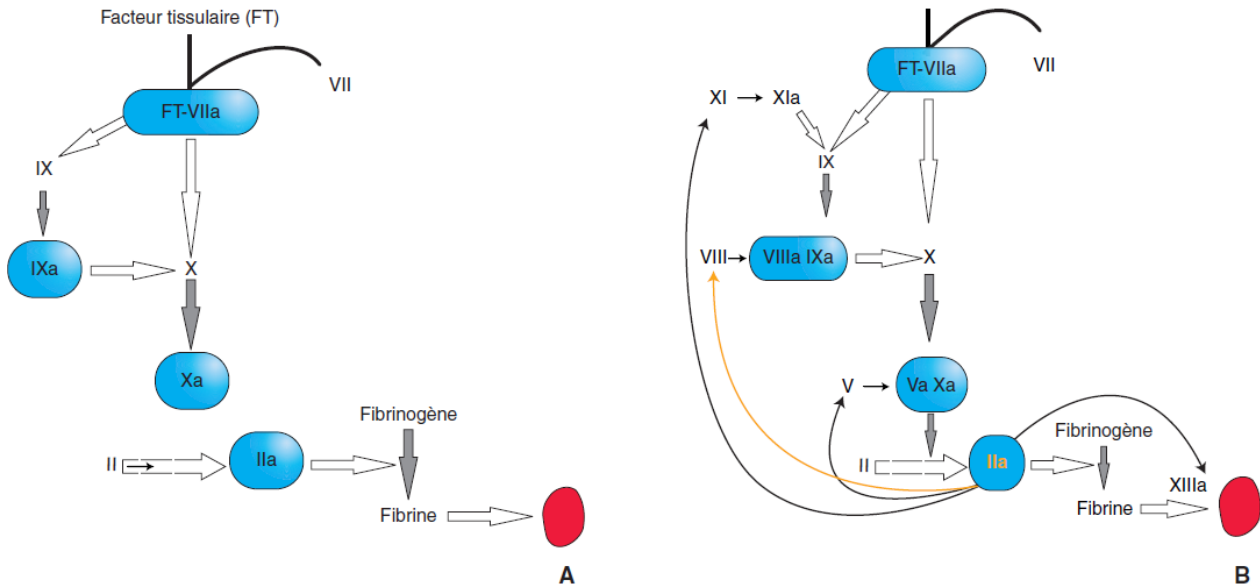


Figure 4: Phase d'amplification de la coagulation [22].

A : Le complexe [FT-FVIIa] peut activer le FX et le FIX. Le FIXa active lui aussi le FX. Le FXa active la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) ; la thrombine génère les premières traces de fibrine, trame du caillot. Cette réaction se déroule à la surface des plaquettes.

B : La thrombine transforme FVIII en FVIIIa. Le complexe [FIXa-FVIIIa] ou ténase intrinsèque induit une activation importante du FX. En outre la thrombine active le FV en FVa et le FXI en FXIa. A la fin de cette phase se concentrent à la surface des plaquettes plusieurs facteurs activés dont le FXa, FIIa, FIXa, FVIIIa et le FVa.

B.3.Phase de propagation de la coagulation :

A la surface des plaquettes, le complexe ténase génère des quantités importantes de FXa. L'activation du FX en FXa par le complexe ténase est 50 fois supérieure à celle du FX par le complexe [FT-FVIIa]. Le complexe prothrombinase clive la prothrombine en thrombine, mais après la phase d'amplification, la présence à la surface des plaquettes de concentrations élevées de facteurs activés permet la génération « explosive » de quantités importantes de thrombine (*thrombin burst*) qui aura de multiples effets ; activation en boucle du FXI, du FVIII et du FV, activation des plaquettes et surtout protéolyse du fibrinogène en monomères de fibrine.

La polymérisation spontanée de ces monomères crée la trame de réseau de fibrine qui structure le caillot. Ce caillot est consolidé par l'action du FXIII, lui-même activé par la thrombine.

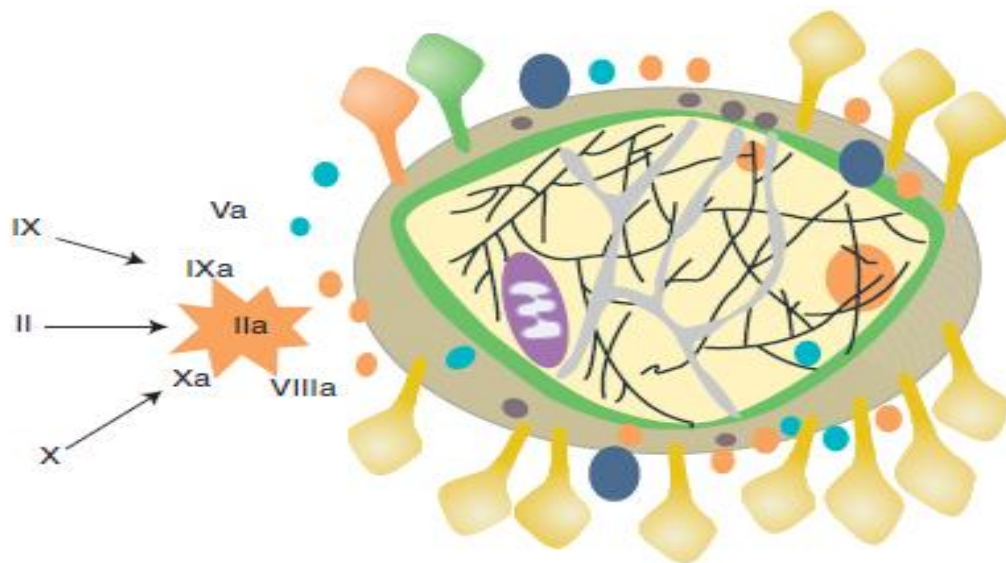


Figure 5: phase de propagation de la coagulation [22].

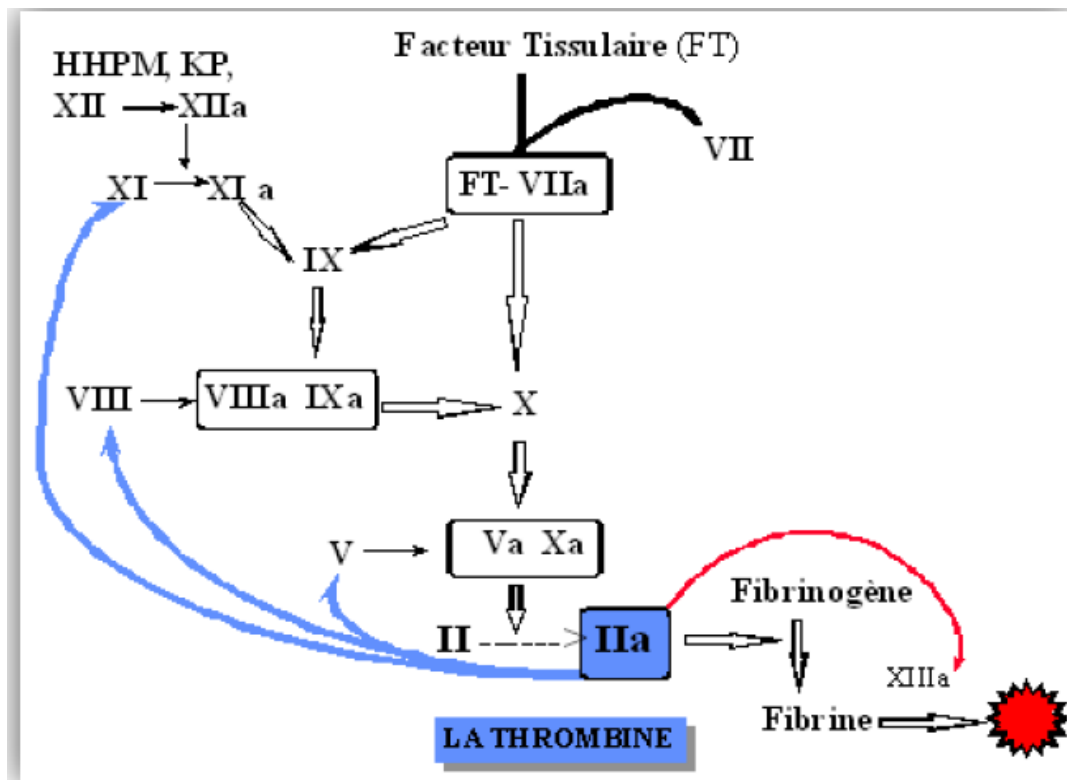


Figure 6: schéma de la cascade de la coagulation [26].

C. Inactivation de la coagulation et fibrinolyse :[21]

C.1. Inactivation de la coagulation

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont indispensables pour assurer un équilibre des réactions de l'hémostase. Ils agissent en contrôlant les phénomènes d'activation de la coagulation. L'antithrombine III (ATIII) inhibe essentiellement le facteur Xa et la thrombine. La protéine C et la protéine S forment un complexe inhibant les facteurs Va et VIIIa. La protéine C est activée par la thrombine, après que celle-ci soit fixée sur son récepteur endothélial : la thrombomoduline. Il existe également des inhibiteurs de la fibrinolyse, qui sont en fait des anti-activateurs (anti tPA, anti urokinase...)

C.2. La fibrinolyse :

La formation d'un caillot de qualité va permettre de stopper l'hémorragie et la cicatrisation de la plaie vasculaire. Cette cicatrisation terminée, le caillot, devenu inutile, va être dissout par un mécanisme faisant intervenir d'autres facteurs, ce mécanisme est la fibrinolyse.

Les facteurs intervenants dans cette étape sont : le plasminogène, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), les facteurs de la phase contact : surtout le facteur XIIIa, et l'urokinase. Sous l'action des activateurs (tPA, facteur XII, urokinase), le plasminogène présent entre les mailles du caillot, est transformé en plasmine. Cette plasmine formée permet la lyse du caillot de fibrine en fragments qui seront ensuite éliminés dans la circulation. Ces fragments sont les produits de dégradation de la fibrine (PDF).

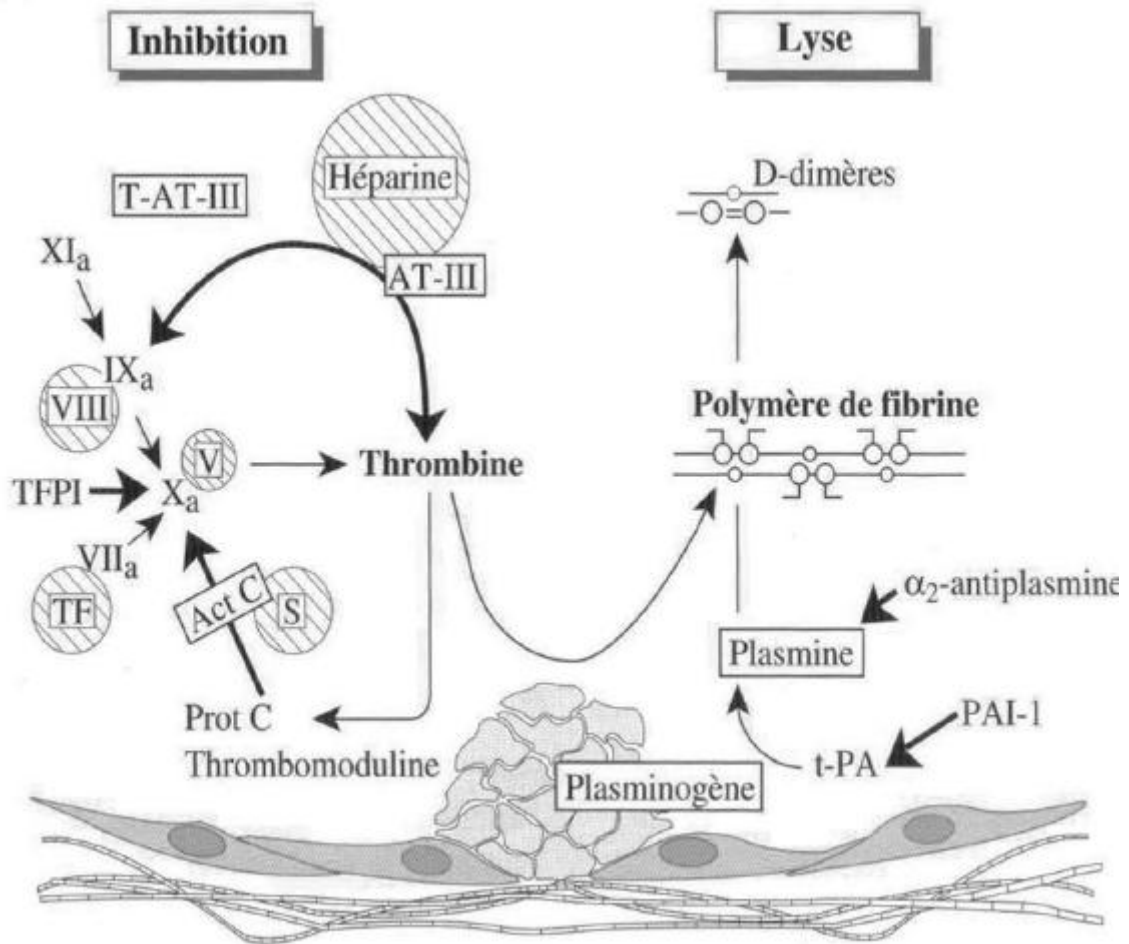


Figure 7: inhibiteurs de la coagulation et fibrinolyse [20].

Tableau 1: les différents facteurs de la coagulation [27].

	Dénomination	Lieu de synthèse	Demi-vie (en heures)
Facteurs			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine K	50-120
V	Proaccélélerine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine K	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine K	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine K	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300
PK	Prékallicréine = facteur Fletcher		35
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire		150
Inhibiteurs			
ATIII	Antithrombine III	Foie	50-70
PC	Protéine C	Foie + vitamine K	6-8
PS	Protéine S	Foie + vitamine K	ND
ND = non déterminé			

II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEMOPHILIE : [28,29]

Les deux facteurs anti-hémophiliques FVIII et FIX sont très différents. Le FIX a une activité enzymatique, forte lorsqu'elle est dans sa forme active, il est vitamine k-dépendant et n'a aucune homologie avec le facteur VIII. Le FVIII n'a pas d'activité enzymatique, c'est un cofacteur, non vitamine k-dépendant. Néanmoins, le déficit congénital en l'un de ces deux facteurs crée la même pathologie, l'hémophilie.

Chez le patient atteint d'hémophilie, l'adhésion plaquettaire se fait normalement sur le site de la lésion vasculaire, mais la génération de thrombine est retardée ce qui entraîne un ralentissement de la coagulation. En l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, du fait soit d'un déficit de l'enzyme FIXa, soit d'un déficit du cofacteur FVIIIa, il ne peut pas y avoir cette « explosion de la thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi essentiellement comme un défaut de la génération de thrombine à la surface des plaquettes, entraînant une perturbation de la cascade des réactions de la coagulation, ainsi cette dernière est inachevée et ne fonctionne pas normalement, le clou plaquettaire demeure instable, et l'hémorragie se poursuit provoquant un saignement prolongé. Les conséquences sont majeures, avec des hémorragies sévères post-traumatiques et parfois des saignements spontanés, notamment au niveau des articulations.

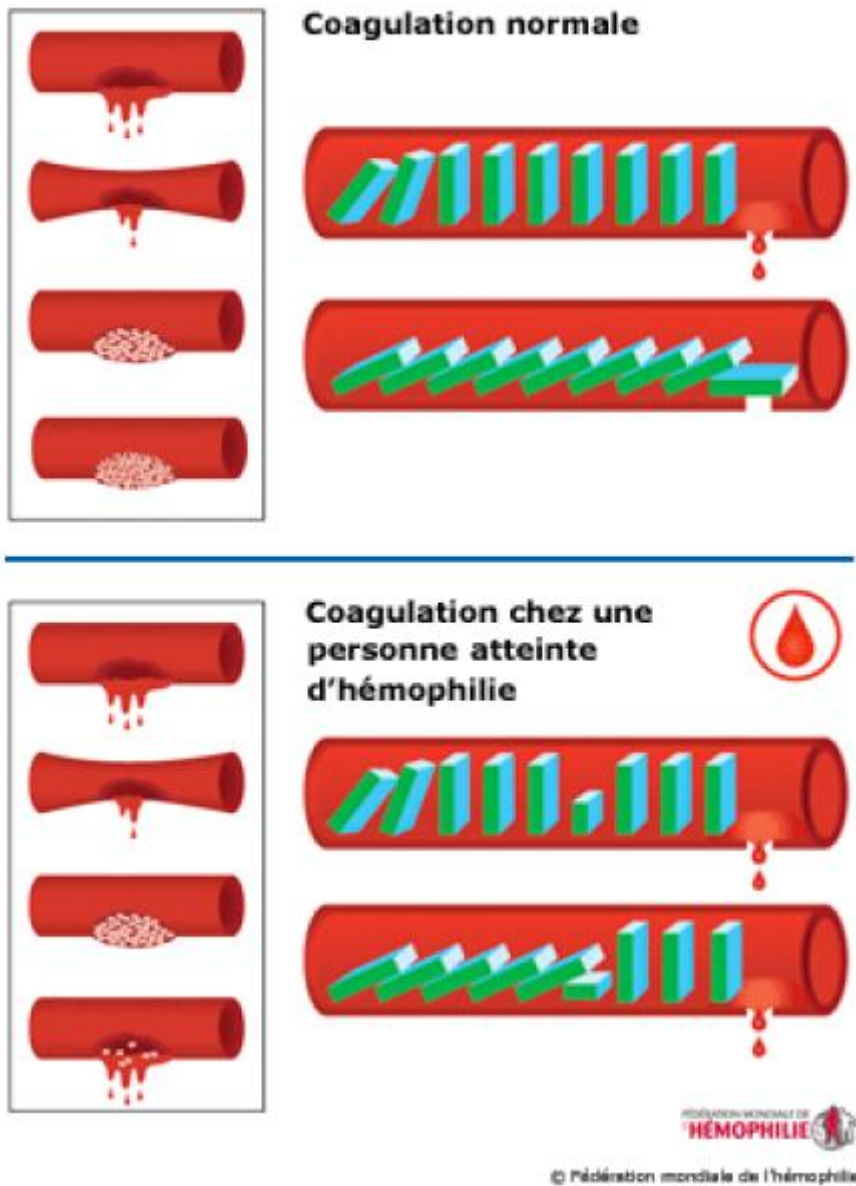


Figure 8: la coagulation chez l'hémophile[30].

MATERIELS ET METHODES

I. MATERIEL :

C'est une étude rétrospective et descriptive qui porte sur tous les cas d'hémophilie A ou B suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 4 ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2014.

II. METHODES :

1. Critères d'inclusion:

Sont inclus dans notre étude, tous les enfants diagnostiqués à un âge moins de 16 ans et suivis au sein de notre unité pour hémophilie A ou B avec un taux de facteur VIII ou XI $< 30\%$.

2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus de cette étude :

- Les patients ayant un taux de facteur VIII ou IX $> 30\%$.
- Les patients suivis dans un autre centre et ayant séjourné chez nous pour un acte chirurgical ou la gestion d'une complication.

Nous avons étudié :

- Les caractéristiques épidémiologiques : âge, sexe, origine géographique, niveau socio-économique, couverture sociale, hérédité.
- Les antécédents de syndrome hémorragique.
- Les manifestations cliniques : les circonstances et l'âge de diagnostic, les manifestations hémorragiques et leurs sièges.
- Le bilan para clinique :

- Bilan d'orientation : TP, TCA.
- Bilan de confirmation : dosage du facteur VIII et IX.
 - Les complications et l'évolution de la maladie :
- Les complications liées à l'hémophilie : arthropathie hémophilique
- Les complications liées au traitement : les complications infectieuses, le développement d'inhibiteurs
 - La prise en charge thérapeutique :
 - Les mesures préventives.
 - La prise en charge de l'accident hémorragique.
 - Le traitement de l'arthropathie hémophilique.
 - La gestion des patients ayant développé un inhibiteur.
 - La circoncision et les soins dentaires.
 - Les différents actes chirurgicaux.

3. Fiche d'exploitation :

Le recueil de données de chaque patient s'est basé sur les dossiers médicaux sous forme papier et forme informatisée, les fiches de prescription et les cahiers de suivi ainsi que les lettres de liaison. Les renseignements de chaque dossier ont été notés sur la fiche d'exploitation ci-dessous, permettant ainsi d'étudier le profil de la maladie dans notre population d'étude.

4. Analyse statistique

Tous les paramètres ont été recueillis dans un tableau Excel, permettant l'analyse statistique.

FICHE D'EXPLOITATION D'HEMOPHILIE

IDENTITE

Date :

Nom et prénom :

IP :

Sexe : M F

Date de naissance :

Fratrie : nombre :

M F

Adresse :

Origine :

Région	
Urbain	
Rural	

Niveau socioéconomique : bas moyen élevé

Assurance médicale : RAMED CNOPS CNSS FAR

Autre

Date de diagnostic :

MOTIF DE CONSULTATION

Adressé par : Pédiatre

Généraliste

Référé

Adressé pour :
Signes fonctionnels { Hémarthrose
Hématome
Gingivorragies

Dépistage

Anomalie du bilan biologique

Complication hémorragique secondaire à un acte invasif

ATCD PATHOLOGIQUES

ATCD personnels

Période néonatale :

Accouchement : VB simple VB + ventouse VH

BSS : non oui

Hémorragie intracrânienne : non oui

Hématome par ponction veineuse ou IM de vitamine K :

Non oui

Hémorragie à la chute du cordon : non oui

Apparition des ecchymoses lors des vaccinations : non oui

Accident hémorragique lors :

Circoncision

Extraction dentaire

Amygdalectomie

Adénoïdectomie

ATCD familiaux :

Consanguinité : non oui

Si oui : 1^{er} degré

2^{eme} degré

ATCD familiaux d'hémophilie : non oui

Si oui :

Cas similaire dans la fratrie : non oui

Si oui : nombre :

M

F

Age :

Arbre généalogique :

HISTOIRE DE LA MALADIE

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

EXAMEN CLINIQUE

Examen général :

Conjonctives : normo colorés décolorés

TA : FC : FR :

Examen de l'appareil locomoteur :

Hémarthrose :

Siège :

Gonflement articulaire : non oui

Douleur à la palpation : non oui

Limitation de l'amplitude articulaire : non oui

Attitude antalgique : non oui

Hématome :

Siège :

Douleur à la palpation : non oui

Attitude vicieuse : non oui

Amyotrophie : siège :

Examen abdominal :

Douleur abdominale : spontanée traumatique

Accentuation de la douleur à la flexion de la hanche : non oui

Siège : fosse lombaire inguinale

Masse de la fosse iliaque : non oui

Examen neurologique :

Déficit moteur : oui non

Déficit sensitif : oui non

Troubles sphinctériens : oui non

ROT : présents normaux vifs abolis

Paires crâniennes : intacts atteinte d'un nerf crâniens

Examen cutanéomuqueux :

Purpura : non oui

Gingivorragies : non oui

Epistaxis : non oui

Le reste de l'examen clinique :

.....

.....

.....

.....

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

NFS : Hb : PLQ : GB : PNN :

TP :

TCA :

Taux du facteur VIII :

Taux du facteur IX :

Taux du facteur de Willebrand :

Ag :

Activité du cofacteur de la ristocétine :

Sérologies : VHB

VHC

VIH

Bilan radiologique :

TRAITEMENT

Substitutif :

PFC : non oui

Concentrés de facteur VIII :

Plasmatique : OCTANAT* non oui

HEMOFIL M* non oui

Recombinant : KOGENATE* non oui

RECOMBINATE* non oui

Concentrés de facteur IX :

Plasmatique : BEFACTAT * non oui

Recombinant : BENEFIX * non oui

Non substitutif :

Desmopressine ou DDAVP : non oui

MINIRIN * amp

OCTIM * spray

Anti fibrinolytique : Acide tranexamique non oui

Corticoïdes : non oui

Traitement de l'arthropathie :

Kinésithérapie : _ après une arthropathie aigue

Au long cours

Prophylactique

_immobilisation par gouttières

Contentions souples ou orthèse

Synoviorthèse : corticoïdes

Isotopique

Traitement chirurgical : ligamentoplastie

Ostéotomie conservatrice

Arthroplastie

COMPLICATIONS

Liés à l'hémophilie : arthropathie hémophilique

Genou :

Hypertrophie articulaire

Amyotrophie du quadriceps

Attitude vicieuse en flessum

Cheville :

Limitation de l'extension -flexion

Attitude vicieuse : équin

Varus

Cavus

Coude :

Limitation de l'extension -flexion

Limitation de la pronosupination

Autres :

Liés au traitement :

Développement d'inhibiteur : non oui

Taux de l'anticorps inhibiteur : initial : actuel :

Complications infectieuses :

Sérologies : VIH

VHB

VHC

RESULTATS

Durant 4 ans, allant de Janvier 2011 à Décembre 2014, nous avons colligé 37 cas d'hémophilie dont 29 cas sont hémophiles A et 8 cas sont hémophiles B répondant aux critères d'inclusion de notre étude. L'analyse des données a abouti à des résultats qui seront présentés ci-dessous :

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Sexe :

Tous les patients sont de sexe masculin, soit 100% des cas.

2. Age :

a. Age au diagnostic :

L'âge au moment du diagnostic dans notre série varie entre 7 jours et 15 ans avec une moyenne d'âge de 2,63 ans avec un écart type de 3,02.

- 32 patients avaient un âge entre 0 et 4 ans soit 86,48% des cas.
- 3 patients avaient un âge entre 4 et 8 ans soit 8,10% des cas.
- 1 patient avait un âge entre 8 et 12 ans soit 2,7% des cas.
- 1 patient avait un âge entre 12 et 16 ans soit 2,7% des cas. (tableau 1)

Tableau 2 : répartition des patients selon les tranches d'âge au diagnostic.

Age au diagnostic	Nombre des cas	Pourcentage
0 à 4 ans	32 patients	86,48%
4 à 8 ans	3 patients	8,10%
8 à 12 ans	1 patient	2,7%
12 à 16 ans	1 patient	2,7%

Pour l'hémophilie A :

- 25 patients avaient un âge entre 0 et 4 ans soit 86,20% des cas.
- 3 patients avaient un âge entre 4 et 8 ans soit 10,34% des cas
- 1 patient avait l'âge entre 12 et 16 ans soit 3,44% des cas.

Pour l'hémophilie B :

- 7 patients avaient un âge entre 0 et 4 ans soit 87,50% des cas.
- 1 patient avait un âge entre 8 et 12 ans soit 12,50% des cas.

Les patients âgés entre 0 et 2 ans représentent 51,35% des cas (19 cas), 2 cas avaient au moment du diagnostic un âge moins de 1 mois, le premier était diagnostiqué à J7 de vie et le second à J18 de vie. Parmi les patients âgés moins de 2 ans, 14 cas ont une hémophilie A (7 cas d'hémophilie sévère, 6 cas d'hémophilie modérée et 1 cas d'hémophilie mineure), 5 cas ont une hémophilie B (2 cas d'hémophilie sévère et 3 cas d'hémophilie modérée).

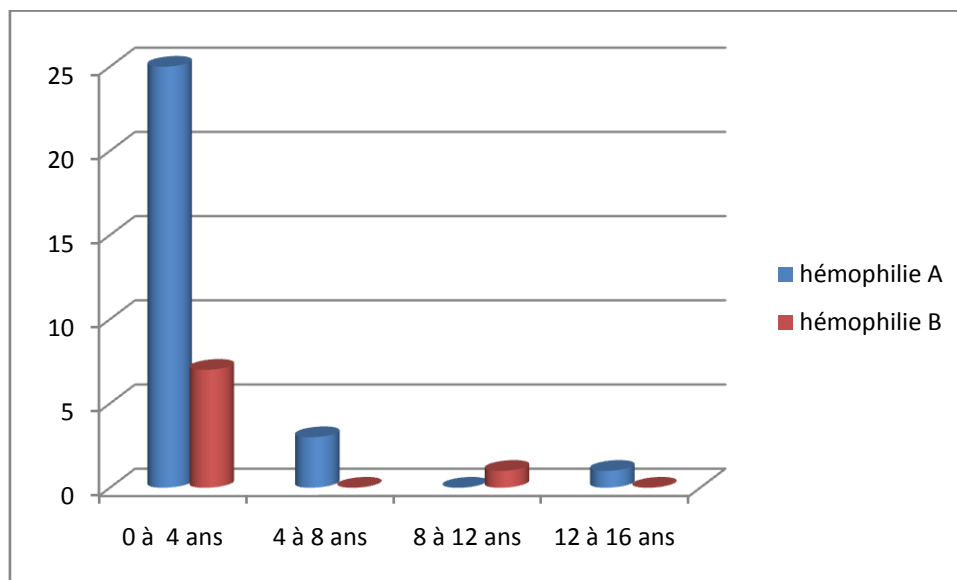


Figure 9: répartition des patients selon les tranches d'âge au diagnostic et le type d'hémophilie.

b. Age actuel des patients :

L'âge de nos patients varie entre 4 mois et 18 ans, avec une moyenne d'âge de 9,3 ans et un écart type de 4,26. Pour l'hémophilie A, l'âge actuel des patients varie entre 4 mois et 18 ans, avec une moyenne de 8,5 ans et un écart type de 4,06. Pour l'hémophilie B, l'âge actuel des patients varie entre 6 et 17 ans, avec une moyenne de 10,2 ans et un écart type de 5,44.

3. Le niveau socio-économique et couverture sociale :

Dans notre étude, 27 cas soit 72,97% des enfants sont issus de familles de bas niveau socio-économique (NSE), et 10 patients sont issus des familles de moyen niveau socio-économique soit 27,02% des cas. Pour l'hémophilie A, on note 20 cas issus d'un bas NSE et 9 cas issus d'un moyen NSE. Pour l'hémophilie B, on a noté 7 cas de bas NSE et un seul cas de moyen NSE.

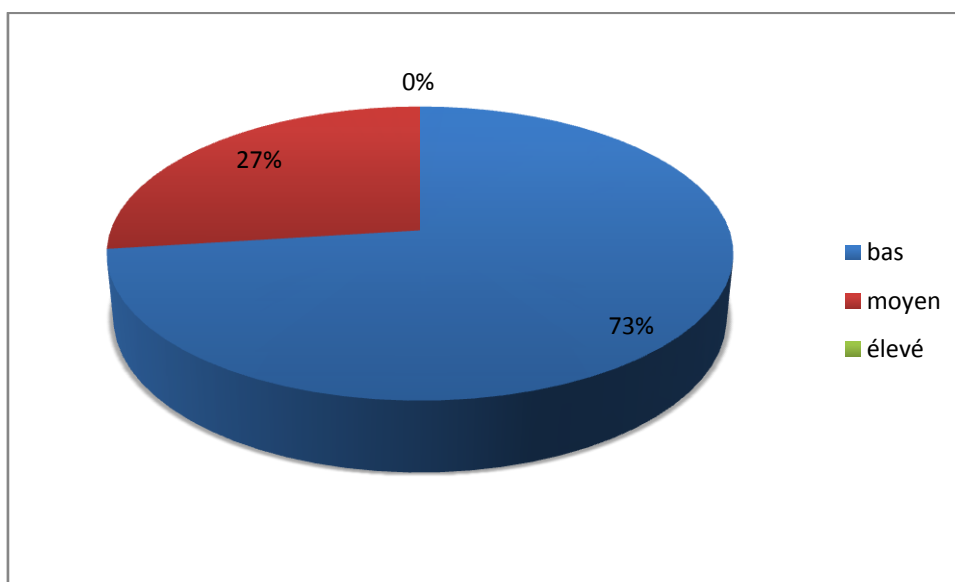


Figure 10: répartition des malades en fonction du niveau socio-économique.

Le nombre des patients bénéficiaires du RAMED est de 27 soit 72,97% des cas, 10 patients sont mutualistes. Les mutuelles sont : CNSS (4 cas soit 10,81% des cas), CNOPS (2 cas soit 5,4% des cas), la mutuelle des FAR (2 cas), Wafa assurance (1 cas) et ATLANTA (1 cas).

Dans l'hémophilie A, 20 patients sont bénéficiaires du RAMED, 3 cas ont la CNSS, 2 cas ont la mutuelle des FAR, 2 cas ont la CNOPS, 1 cas a Wafa assurance et 1 cas a l'assurance ATLANTA. Dans l'hémophilie B, 7 patients ont le RAMED et un seul cas a la CNSS.

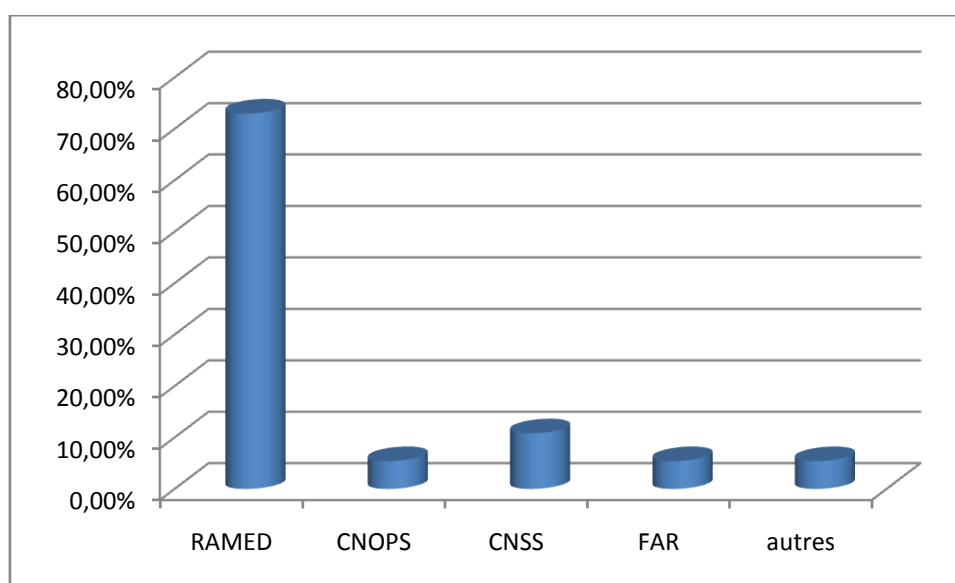


Figure 11: répartition des patients selon la couverture médicale.

4. Origine géographique :

Dans notre série, il y a une prédominance des enfants issus du milieu urbain avec un pourcentage de 65% des cas. 35% des cas sont issus du milieu rural. Les patients issus de la région de Fès sont majoritaires et ils représentent 46% des cas, ceux qui proviennent de la ville de Taounat représentent 13,50% des cas, la ville de Khnifra représente 8% des cas, les villes de Taza, Houcima et Meknès représentent

5,4% pour chacune, et les villes de Guercif, Midelt, Rachidia, Bouarfa, Ghafsay, Missour représentent 2,7% pour chacune.

Pour l'hémophilie A, 19 cas sont issus d'un milieu urbain (soit 65,51%), et 10 cas (soit 34,48%) sont issus d'un milieu rural. L'origine géographique des patients hémophiles A est représenté par la région de Fès dans 41,37% des cas (12 cas), 4 patients proviennent de Taounat (soit 13,79%), 3 cas de Khenifra (soit 10,34%), 2 cas (soit 6,89%) des cas proviennent des villes de Taza, Houcima, Meknès pour chacune. 1 cas soit 3,44% des cas est originaire de Missour, 1 cas de Ghafsay, 1 cas de Rachidia, et 1 cas de Guercif. Pour l'hémophilie B, 5 cas proviennent d'un milieu urbain et 3 cas d'un milieu rural. 5 cas sont originaires de la région de Fès, 1 cas de Taounat, 1 cas de Bouarfa, et 1 cas de Midelt.

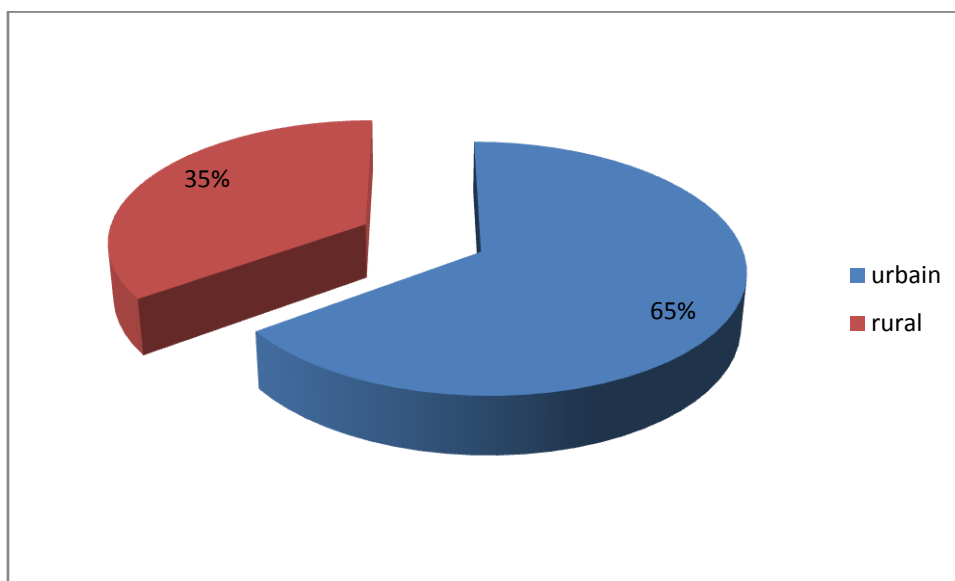


Figure 12: répartition des patients en fonction de l'origine géographique.

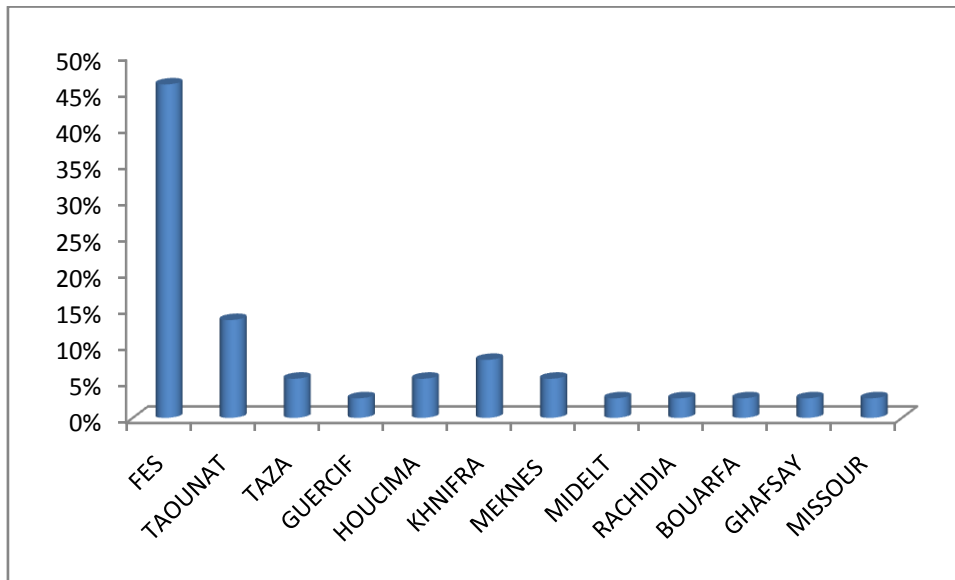


Figure 13: Répartition des malades en fonction de la ville d'origine.

5. Hérédité :

L'histoire familiale de l'hémophilie est retrouvée dans 30% des cas. 70% des cas sont sporadiques. La notion de consanguinité est notée dans 11 cas : 7 cas ont une consanguinité de 1^{er} degré et 4 cas ont une consanguinité de 2^{ème} degré. Les cas similaires dans la fratrie ont été notés dans 11 cas (soit 30%), et les antécédents (ATCD) familiaux de décès par hémophilie étaient présents dans 2 cas (5,4%).

Dans l'hémophilie A, les ATCD familiaux sont présents dans 9 cas, les cas similaires dans la fratrie sont retrouvés dans 8 cas, et la notion de consanguinité est présente dans 8 cas, 6 cas une consanguinité de 1^{er} degré et 2 cas une consanguinité de 2^{ème} degré. Les ATCD de décès par hémophilie sont retrouvés chez 2 patients, le décès dans le premier cas était suite à une circoncision chez 2 oncles maternels à l'âge de 2 et 5 ans, dans le deuxième cas le décès d'un oncle maternel était suite à un accident hémorragique à l'âge de 14 ans.

Dans l'hémophilie B, les ATCD familiaux sont retrouvés dans 2 cas, les cas similaires dans la fratrie ont été retrouvés dans 3 cas, et la consanguinité dans 3 cas

dont 1 cas de 1^{er} degré et 2 cas de 2^{eme} degré. Aucun cas de décès par hémophilie B n'a été noté.

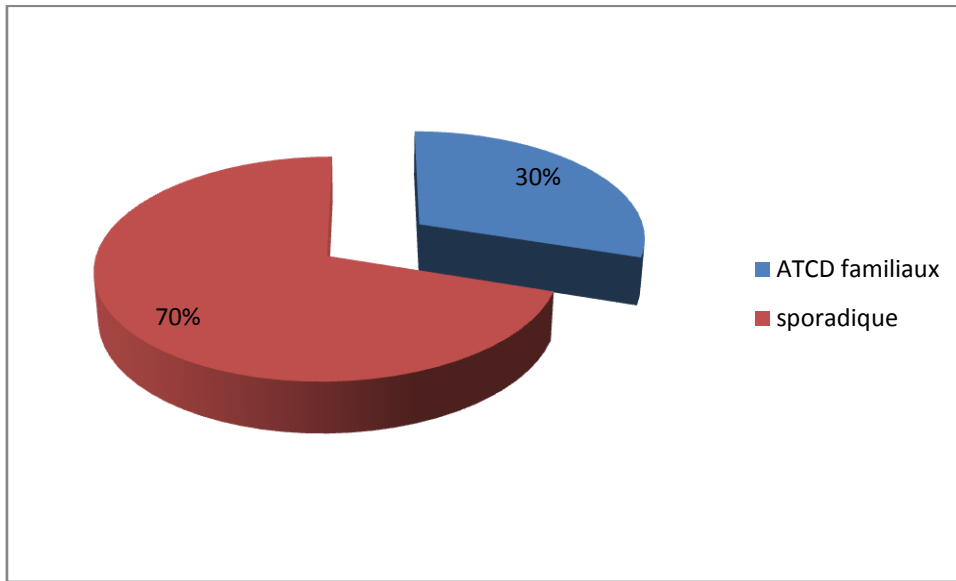


Figure 14: répartition de l'hémophilie selon la présence ou non des antécédents familiaux de l'hémophilie.

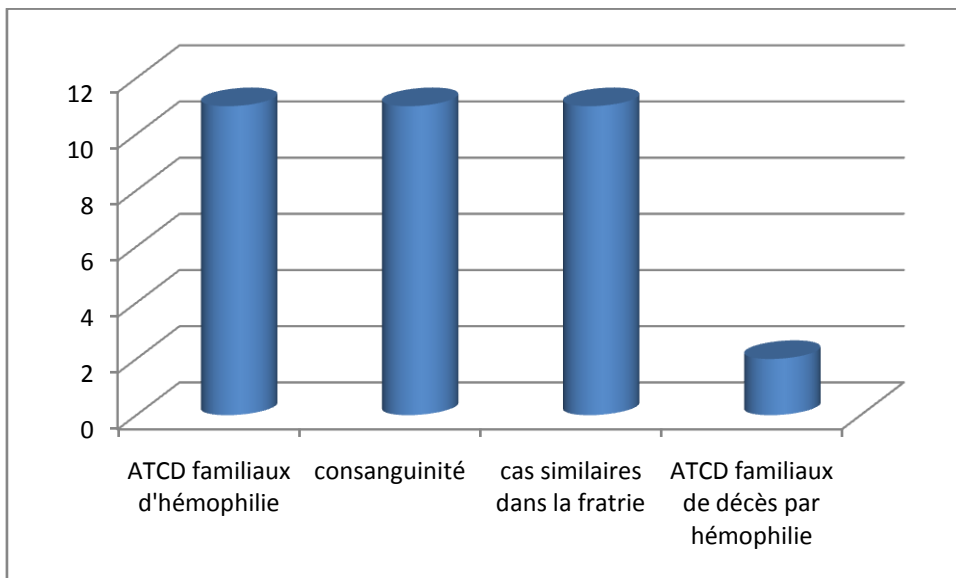


Figure 15: répartition des patients en fonction des antécédents familiaux.

6. Antécédents d'accident hémorragique :

Les ATCD d'hémarthrose à répétition sont retrouvés chez 18 patients dont 14 cas hémophiles A et 4 cas hémophiles B. L'articulation du genou est touchée dans 15 cas (40,54%) : il s'agit de 8 cas d'hémarthrose du genou gauche, 4 cas d'hémarthrose du genou droit et 3 cas d'hémarthrose bilatérale, suivi par le coude qui est touché dans 5 cas (13,5%) : il s'agit d'hémarthrose du coude droit dans 2 cas, du coude gauche dans 1 cas et des 2 coudes dans 2 cas. La cheville droite et l'épaule droite sont touchées dans 1 cas (2,7% des cas) pour chacun. L'atteinte de 4 articulations (2 genoux et des 2 coudes) est notée dans 2 cas.

Chez les patients hémophiles A, l'hémarthrose du genou a survécu dans 10 cas, celle du coude dans 3 cas, le poignet et la cheville et l'épaule dans 1 cas pour chacun. Chez les patients hémophiles B, l'hémarthrose du genou a survécu dans 4 cas, et celle du coude dans 2 cas.

Les ATCD d'accident hémorragique lors d'une intervention chirurgicale sont notés dans 10 cas, dont 8 cas de circoncision et 2 cas d'extraction dentaire.

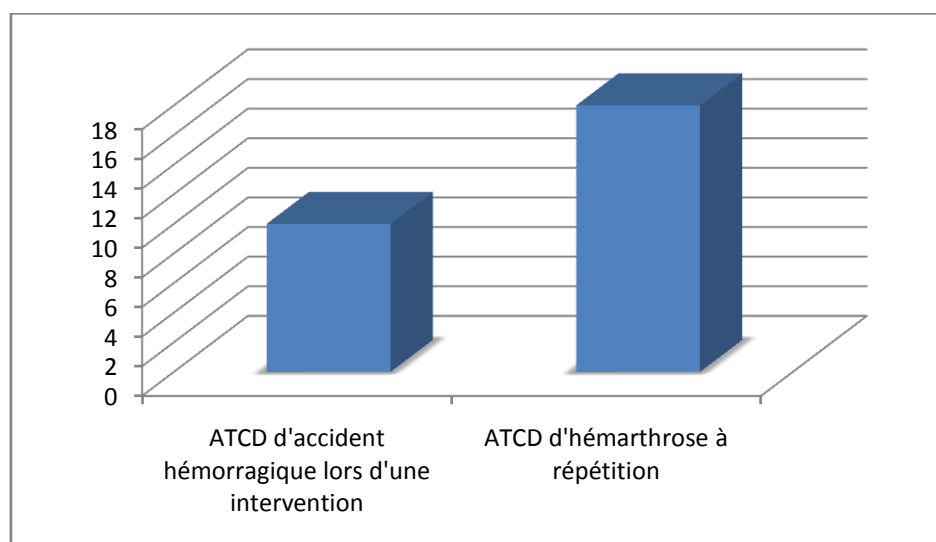


Figure 16: répartition des patients selon les antécédents d'accidents hémorragiques.

II. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

1. Circonstances de diagnostic :

La maladie a été révélée par un accident hémorragique post- traumatique dans 13 cas (soit 35%), par des ecchymoses dans 8 cas (soit 21,6%), par une hémorragie lors de la circoncision dans 6 cas (soit 16%), suite à un dépistage dans 3 cas (soit 8% des cas), et suite à une hémarthrose, des gingivorragies, ou lors d'un bilan pré-opératoire dans 2 cas (soit 5,4%) pour chacun. Dans un cas (soit 2,7%) la maladie a été révélée par un état de choc hémorragique.

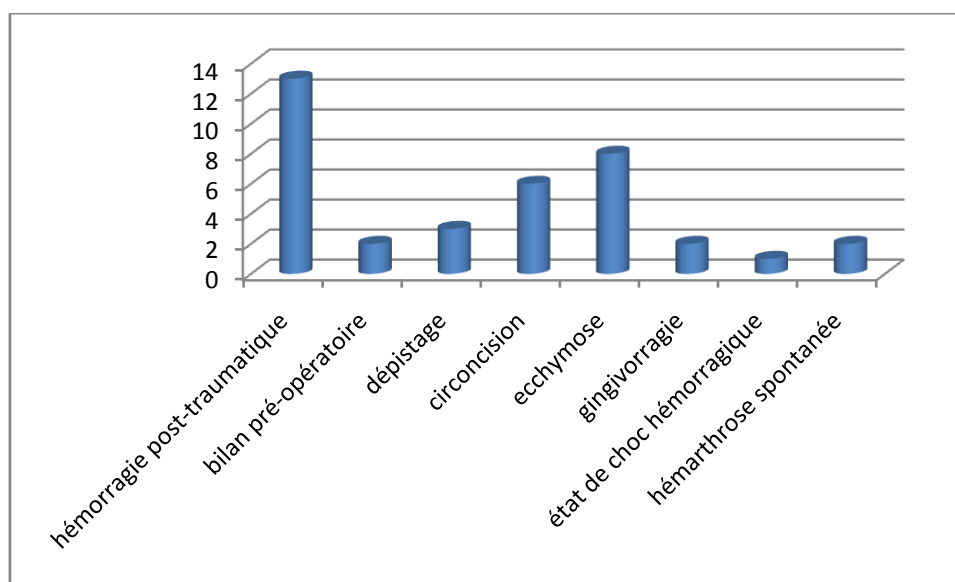


Figure 17: répartition des patients en fonction des circonstances de diagnostic.

2. Manifestations hémorragiques :

a. Hémarthroses :

L'hémarthrose a survenue chez 23 patients soit 62% des cas. La moyenne d'hémarthrose est $1,43 \pm 1,772$ par patient. Dans notre série, l'articulation la plus touchée est le genou dans 17 cas soit 53,12% des cas, suivie par la cheville dans 10 cas soit 31,25% des cas et le coude dans 4 cas soit 12,5% des cas. L'articulation de

l'épaule est touchée dans un seul cas (soit 3,1% des cas). Le côté le plus touché de l'articulation du genou est le côté gauche (atteinte du genou gauche dans 9 cas, du côté droit dans 2 cas, et dans les genoux dans 6 cas). Pour l'articulation de la cheville, le côté gauche est touché dans 7 cas, le côté droit dans 1 cas, et les deux chevilles sont touchées dans 2 cas. Pour l'articulation du coude, le côté droit est atteint dans 3 cas, et dans 1 cas les deux côtés sont touchés. L'articulation de l'épaule est touchée dans 1 cas (côté droit).

Chez les hémophiles A, le genou est touché dans 10 cas, suivi par la cheville dans 8 cas, et le coude dans 2 cas. L'épaule n'est pas touchée. Chez les hémophiles B, le genou est touché dans 7 cas, suivi par la cheville dans 2 cas. Le coude et l'épaule sont touchés dans 1 cas pour chacun.



Figure 18: photo montrant une hémarthrose de la cheville gauche.

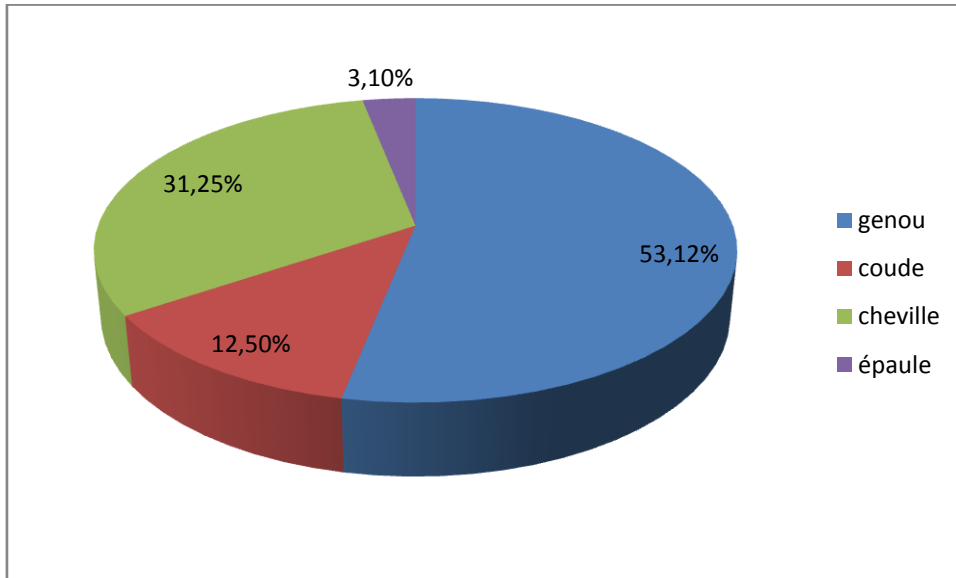


Figure 19: répartition des patients selon le siège de l'hémarthrose.

b. Hématomes :

Les hématomes ont survenu chez 17 patients soit 46% des cas. Il s'agit d'hématomes superficiels : la cuisse (6 cas), la jambe (4 cas), le front, l'avant-bras et le poignet (deux cas chacun), le grand orteil, orbitaire et la joue (un seul cas chacun), et 1 cas d'hématome profond (le muscle psoas-iliaque).

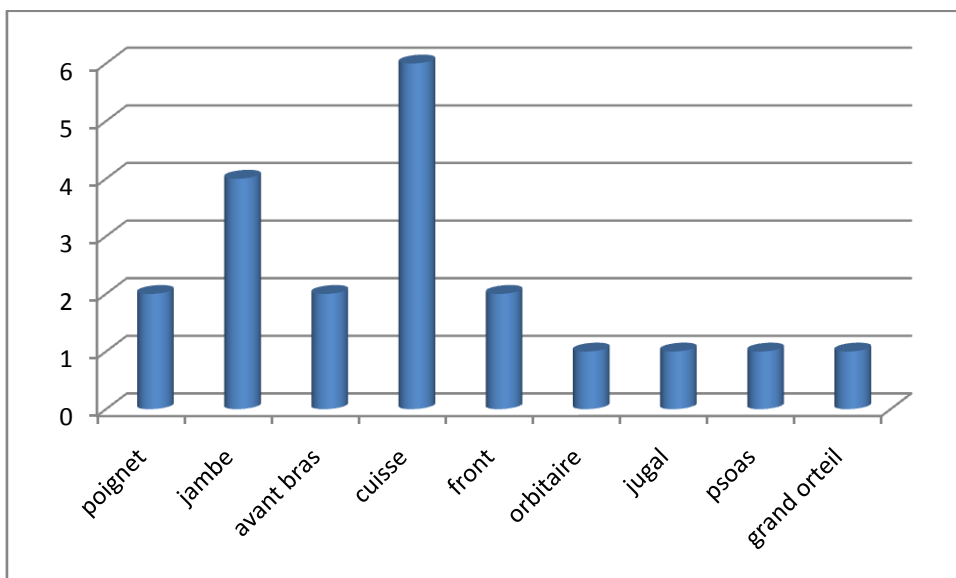


Figure 20: répartition des patients en fonction du siège des hématomes.



Figure 21 : photo montrant un hématome orbitaire droit post-traumatique.



Figure 22: photo montrant un hématome du bras gauche suite à un prélèvement.

c. Autres manifestations hémorragiques :

Les ecchymoses sont retrouvés chez 22 patients soit 59% des cas, 9 patients ont présenté une hémorragie buccale (soit 24%), l'épistaxis et l'hémorragie du système nerveux central ont été notés dans 2 cas pour chacun (soit 5,4%), et 1 seul cas d'otorragie (2,7%).

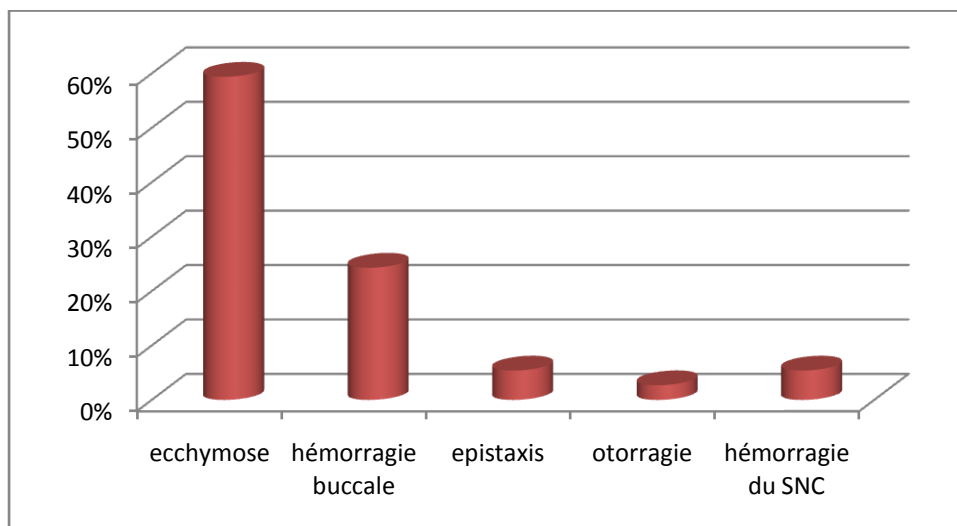


Figure 23: répartition des patients en fonction des manifestations hémorragiques.

3. Manifestations cliniques selon la sévérité de l'hémophilie

Chez les hémophiles sévères (hémophilie A et B), 11 patients ont développé une ou plusieurs hémarthroses (soit 61% des cas), 9 cas ont eu des hématomes (soit 50% des cas), 12 cas ont présenté des ecchymoses (soit 66,6%), l'hémorragie buccale est notée dans 4 cas (soit 22%), l'épistaxis et l'hématome sous dural dans 1 cas pour chacun (soit 5,5%).

Chez les hémophiles modérés, on a noté 10 cas d'hémarthroses (soit 62,5% des cas), 7 cas d'hématomes (soit 43,75%), et 9 cas d'ecchymoses (soit 56,25% des cas). L'hémorragie buccale est notée dans 5 cas (soit 31,25%), l'otorragie et l'hématome péri-dural lombaire sont retrouvés dans 1 cas pour chacun (soit 6,25%).

Dans la forme mineure, les hémarthroses ont été notées dans 2 cas, les hématomes dans 1 cas et les ecchymoses dans 1 cas.

III. BILAN PARACLINIQUE :

1. Bilan d'orientation :

Tous les patients ont un TP normal et un TCA allongé. Le TCA varie entre 34 secondes dans le plasma du patient par rapport à 30 secondes dans le plasma du témoin (34 /30) et 107 secondes dans le plasma du patient par rapport à 35 secondes dans le plasma du témoin (107/35) avec une moyenne de 66 secondes dans le plasma du patient par rapport à 31secondes dans le plasma du témoin (66/31).

2. Bilan de confirmation :

a. Type d'hémophilie :

Tous les patients ont bénéficié d'un dosage des facteurs VIII et IX pour identifier le type d'hémophilie et le degré de sa sévérité. Lorsque les résultats objectivent un taux bas du facteur VIII, le bilan a été complété par le dosage du taux de l'antigène et l'activité du facteur Von Willebrand. Ainsi, les résultats ont objectivé 29 cas d'hémophilie A (78% des cas) et 8 cas d'hémophilie B (22% des cas).

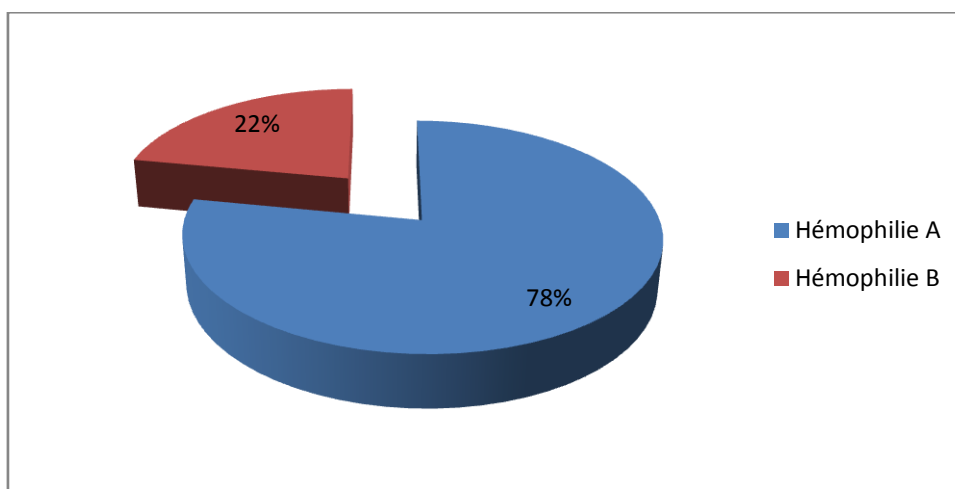


Figure 24: répartition des patients selon le type de l'hémophilie.

b. Sévérité d'hémophilie :

En se référant à la classification de la sévérité de l'hémophilie : l'hémophilie sévère (FVIII ou FIX < 1%), l'hémophilie modérée (FVIII ou FIX entre 2 et 5%) et l'hémophilie mineure (FVIII ou FIX entre 6 et 30%) :

- 48,6% des patients ont une hémophilie sévère (18 cas).
- 43% des patients ont une hémophilie modérée (16 cas).
- 8,4% des patients ont une hémophilie mineure (3 cas).

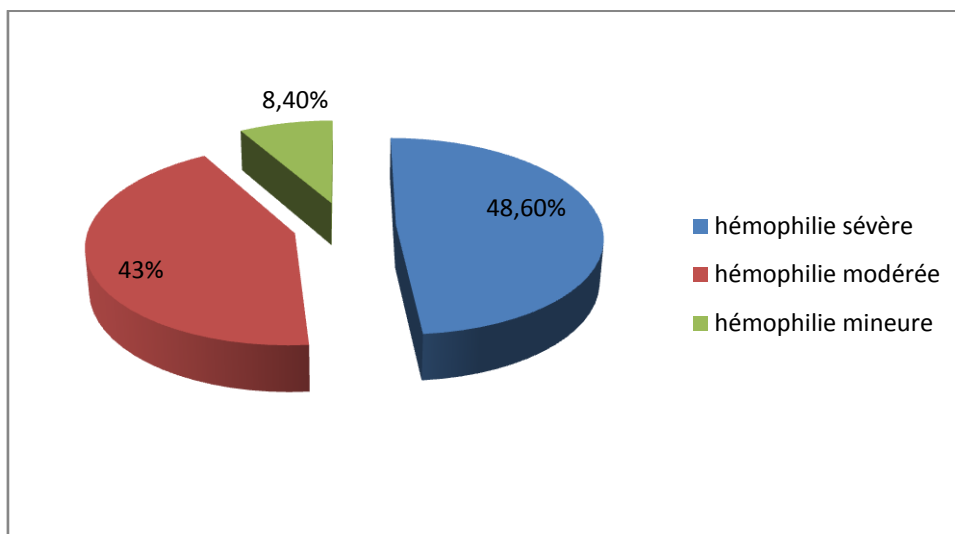


Figure 25: répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie.

Chez les hémophiles A, 15 cas (soit 51,7%) ont une forme sévère, 11 cas (soit 38%) ont une forme modérée, et 3 cas ont une hémophilie mineure (soit 10,3%). Pour les hémophiles B, 3 cas (soit 37,5% des cas) ont une forme sévère, 5 cas (soit 62,5% des cas) ont une forme modérée. Par ailleurs, aucun cas d'hémophilie B mineure n'a été retrouvé.

Tableau 3:répartition des patients selon le type et la sévérité de l'hémophilie.

TYPE D'HEMOPHILIE	Nombre des cas	Pourcentage
Type A	29	78%
Type B	8	22%
SEVERITE	Nombre des cas	Pourcentage
Sévère	18	48,6%
Modérée	16	43%
Mineure	3	8,4%

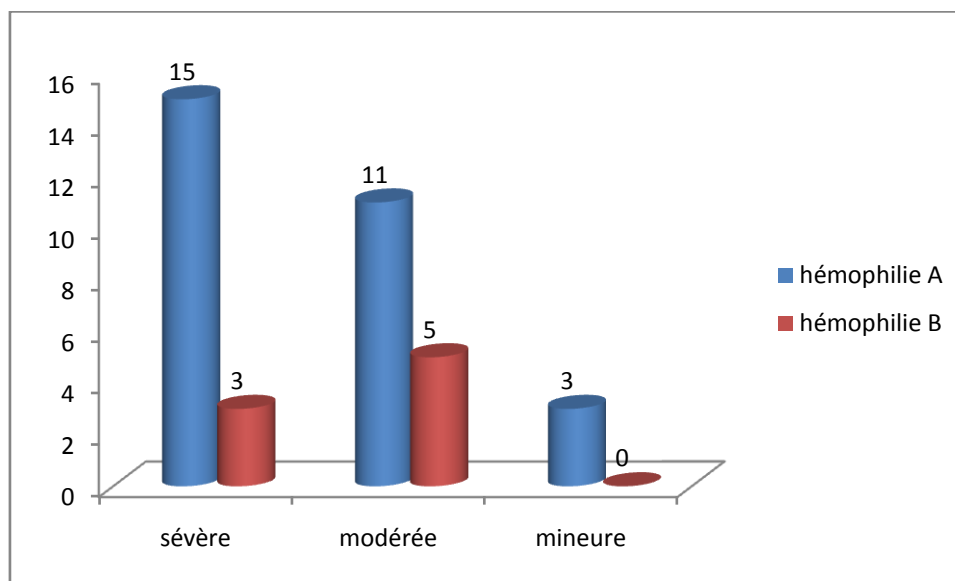


Figure 26:Répartition des patients en fonction du type et de la sévérité de l'hémophilie.

3. Bilan de retentissement :

a. Bilan radiologique :

Le bilan radiologique comprend des radiographies standards des genoux, des coudes et des chevilles selon l'articulation atteinte. Il a été demandé chez tous les patients ayant développé plus de deux épisodes d'hémarthroses dans la même articulation. 12 cas ont développé une arthropathie hémophilique dont 5 cas ont des lésions articulaires classées stade 2 selon la classification d'Arnold, 4 cas sont classés stade 3 et 3 cas sont classés stade 4 selon la classification d'Arnold.



Service de pédiatrie CHU HASSAN II Fès

Figure 27: radiographie du coude droit de face montrant une arthropathie chronique stade 4 selon la classification d'Arnold.



Figure 28: photo d'une radiographie face et profil du genou droit objectivant des kystes sous chondraux avec pincement de l'interligne conservée, classée stade 4 selon la classification d'Arnold.



Figure 29: image d'une radiographie de la cheville gauche objectivant une arthropathie chronique classée stade 4 selon classification d'Arnold.

b. Sérologies virales :

Les sérologies du VIH, VHB et VHC réalisées systématiquement chez tous les patients au diagnostic et une fois par an sont tous négatives.

IV. COMPLICATIONS ET EVOLUTION :

1. Complications liées à l'hémophilie : Arthropathie hémophilique

L'arthropathie chronique hémophilique, complication évolutive de l'hémophilie a été notée chez 12 patients soit 32,4% des cas. Les articulations les plus touchées sont par ordre décroissant : le genou (11 cas) dont 5 cas ont une arthropathie du côté gauche, 4 cas du côté droit et 2 cas ont une atteinte des 2 genoux. Le coude est atteint dans 2 cas, tous les deux du côté droit, et la cheville dans 1 cas (cheville gauche).

L'arthropathie hémophilique est mono-articulaire dans 9 cas. L'atteinte de deux articulations est notée dans 2 cas. Chez 1 patient, l'arthropathie hémophilique est notée dans 3 articulations. Cette arthropathie est retrouvée dans 10 cas (soit 34,4%) d'hémophilie A et dans 2 cas d'hémophilie B (soit 25%). 50% des patients sont des hémophiles sévères (6 cas) et 50% sont des hémophiles modérées (6 cas). Par ailleurs l'arthropathie n'a été notée dans aucune forme mineure.

Le bilan radiologique est réalisé chez les 12 patients ayant une arthropathie hémophilique dont 5 cas ont des lésions articulaires classées stade 2 selon la classification d'Arnold, 4 cas sont classés stade 3 et 3 cas sont classés stade 4 selon la classification d'Arnold.

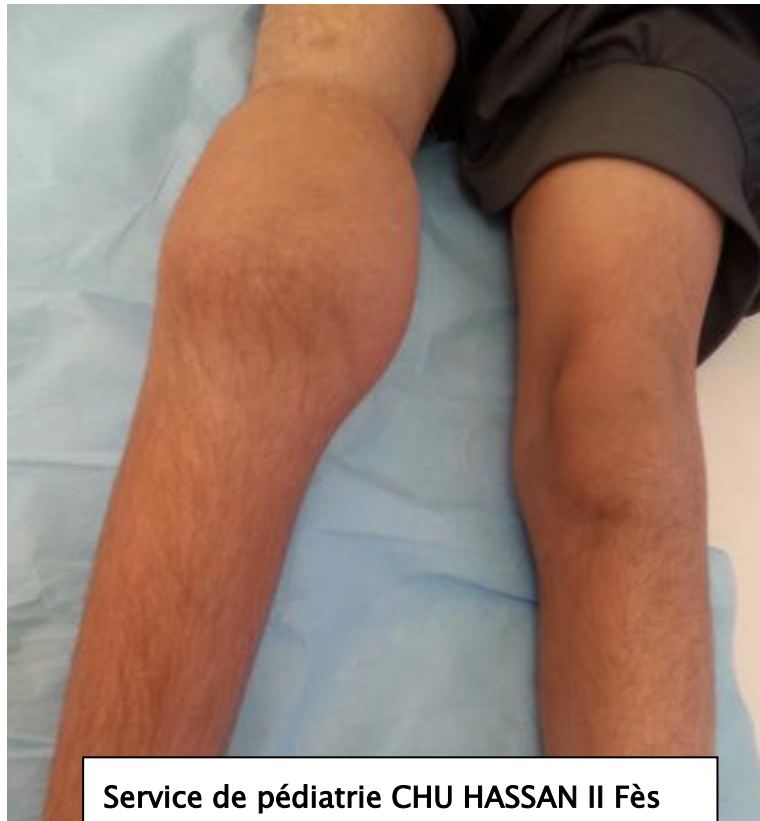


Figure 30: photo montrant une arthropathie du genou droit avec une amyotrophie de la cuisse droite.

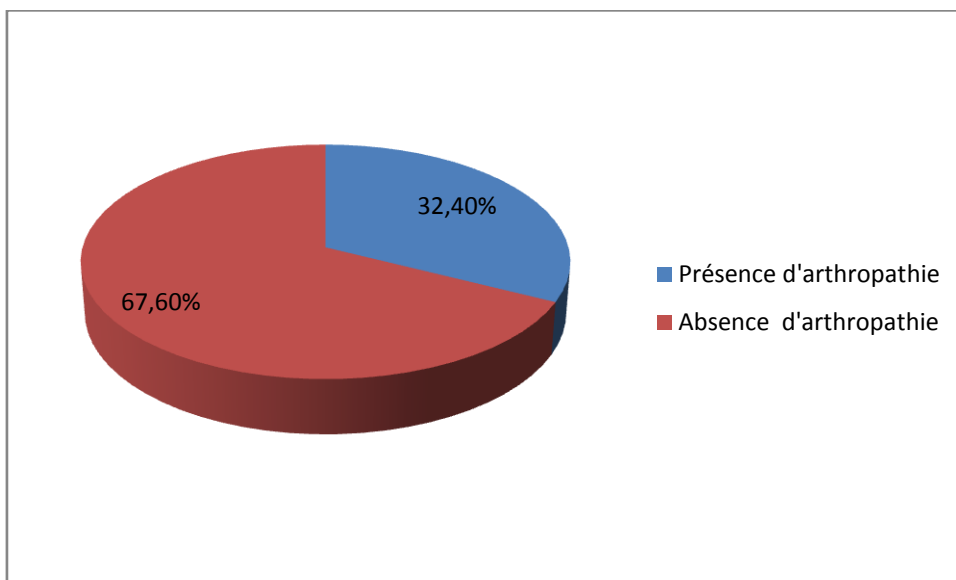


Figure 31: répartition des patients selon la présence ou non d'arthropathie hémophilique.

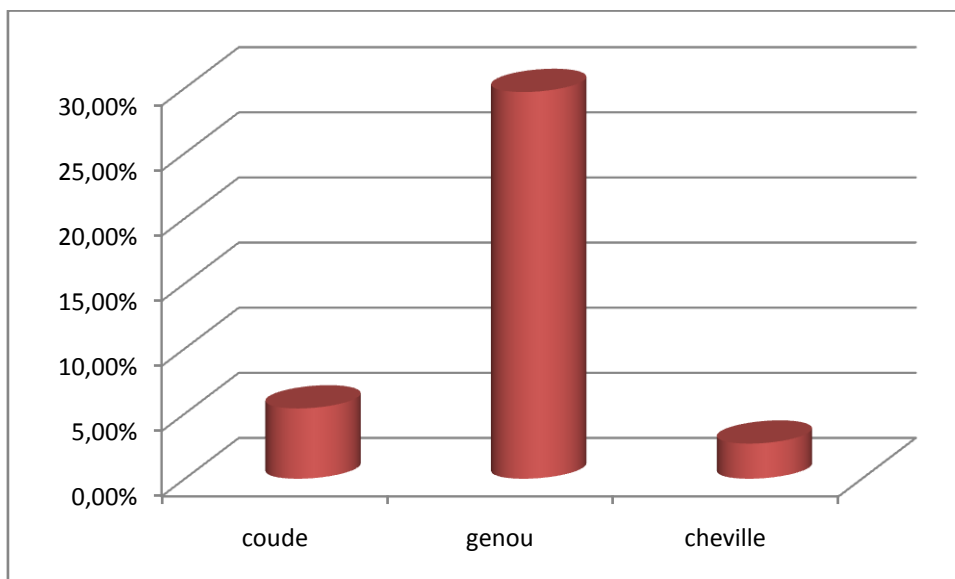


Figure 32: répartition des patients selon le siège de l'arthropathie hémophilique.

Tableau 4: répartition des patients en fonction du nombre d'articulations atteintes d'arthropathie hémophilique

Nombre d'articulations atteintes	Effectif	Pourcentage
1 articulation	9	24,3%
2 articulations	2	5,4%
3 articulations	1	2,7%

2. Complications liées au traitement :

a. Complications infectieuses :

Tous les patients ont des sérologies des VIH, VHB, VHC négatives soit 100% des cas.

b. Développement d'inhibiteurs circulants :

Parmi les 37 patients, 15 patients ont réalisé un bilan à la recherche des inhibiteurs circulants. 12 patients n'ont pas développé d'inhibiteurs soit 32,4% des cas, et 3 patients ont un inhibiteur positif, ils sont tous des faibles répondeurs avec un taux inférieur à 5UI de BETHESDA (2 cas ont un taux d'inhibiteur à 1UI de Bethesda et 1 cas a un taux à 3 UI de Bethesda).

Chez les patients ayant un inhibiteur positif, 2 cas ont une hémophilie A sévère et 1 cas une hémophilie B modérée, leurs âges au moment du développement d'inhibiteur était de 3, 8 et 13 ans respectivement. Ils ont tous reçu du PFC à répétition pour traiter les accidents hémorragiques, et 1 casa reçu aussi du produit recombinant. Les patients n'ayant pas développé d'inhibiteurs (12 cas), sont répartis en 9 cas d'hémophilie A (dont 2 cas d'hémophilie sévère, 6 cas modérée, 1 cas mineure) et 3 cas d'hémophilie B (1 cas sévère et 2 cas modérés). L'âge des patients varie entre 6 et 17 ans. 5 patients ont reçu du PFC et 10 patients ont reçu un produit recombinant.

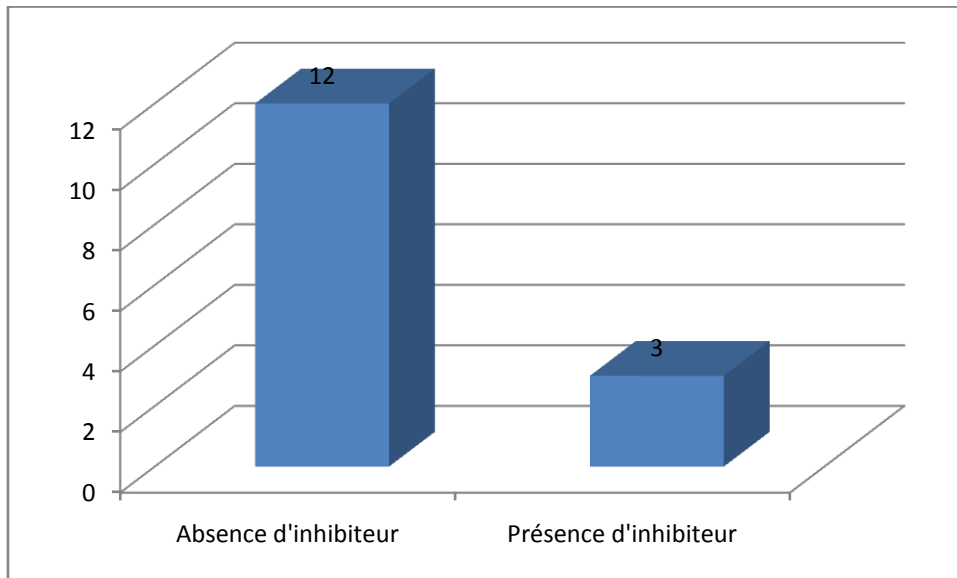


Figure 33: répartition des patients selon la présence ou non d'inhibiteur circulant.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A. Mesures préventives :

Tous les patients ont été informés des mesures hygiéno-diététiques essentielles pour la prévention des accidents hémorragiques. Ils ont tous bénéficié de la carte d'hémophilie contenant des renseignements sur le type et le degré de sévérité de l'hémophilie, le statut inhibiteur, le traitement habituel (nom du médicament et la dose).

B. Traitement des accidents hémorragiques :

1. Traitement prophylactique :

1 patient (hémophile A sévère) a bénéficié du traitement prophylactique à raison de 10 UI /kg deux fois par semaine pour réduire les accidents hémorragiques avec une bonne évolution durant la prophylaxie. Cependant, le patient a arrêté le traitement 6 mois plus tard à cause des problèmes d'abord veineux.

2. Traitement à la demande :

a. Traitement substitutif :

Pour traiter les épisodes hémorragiques, les traitements substitutifs à base de facteurs anti-hémophiliques recombinants sont utilisés dans 23 cas et à base de facteur anti-hémophilique plasmatique dans 10 cas.

Chez les hémophiles A, 19 cas ont reçu du facteur anti-hémophilique (FAH) recombinant (KOGENATE®) et 10 cas ont reçu du facteur d'origine plasmatique (depuis 2014, 10 patients reçoivent le produit plasmatique OCTANATE®). La dose administrée est de 20 à 40 UI/kg /8 heures pour une durée allant de 03 à 15 jours en fonction de la gravité du syndrome hémorragique avec une moyenne de 07 jours. Chez les hémophiles B, 4 cas ont reçu le produit recombinant BENEFIX® à raison de 40 à 60 UI/kg/12 heures pour une durée de 03 à 10 jours avec une moyenne de 05 jours.

13 patients ont reçu le PFC dans le cas où le concentré de facteur n'était pas disponible, la dose administrée était de 20 à 30 ml/kg. Il était utilisé à répétition dans 7 cas d'hémophilie A (5 cas sévères, 1 cas modéré, 1 cas mineure) et dans 6 cas d'hémophilie B (1 cas sévère et 5 cas modérés).

b. Traitement non substitutif :

- **L'anti-fibrinolytique** : est utilisé chez 14 patients à raison de 15 à 20 mg / kg trois à quatre fois par jour.
- **La desmopressine** : n'a été utilisée dans aucun cas, car elle n'est pas disponible au Maroc.
- **Les corticoïdes** : ont été utilisés dans 2 cas d'hématomes de la cuisse chez des hémophiles B modérés.

- **Les soins orthopédiques** : sont prescrits chez tous les patients ayant présenté une hémarthrose, un hématome de grand volume ou de localisation profonde. L'immobilisation par attelle postérieure est prescrite systématiquement. La durée d'immobilisation est de 3 à 7 jours avec une moyenne de 5 jours en cas d'hémarthrose, ou d'hématomes volumineux de la cuisse. La kinésithérapie a été prescrite au cours de chaque épisode d'hémarthrose ou d'hématome musculaire au niveau d'un membre.

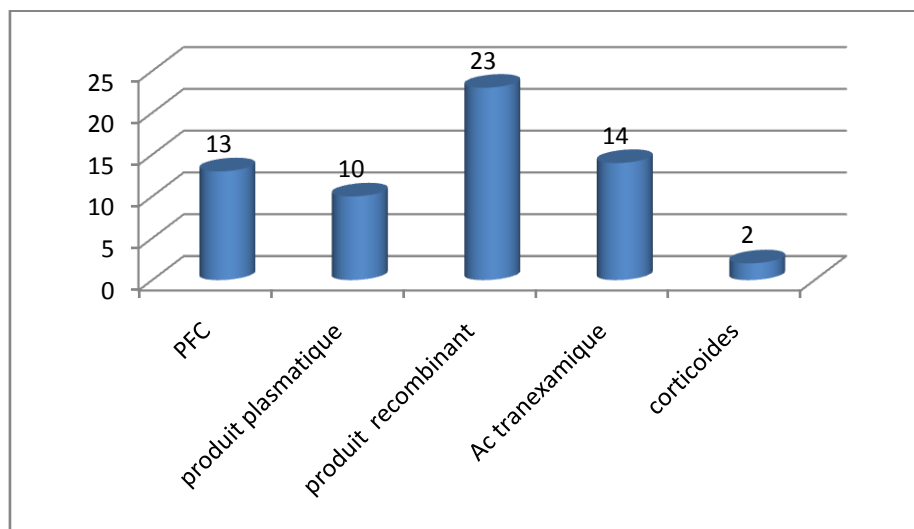


Figure 34: répartition des patients selon le traitement reçu.

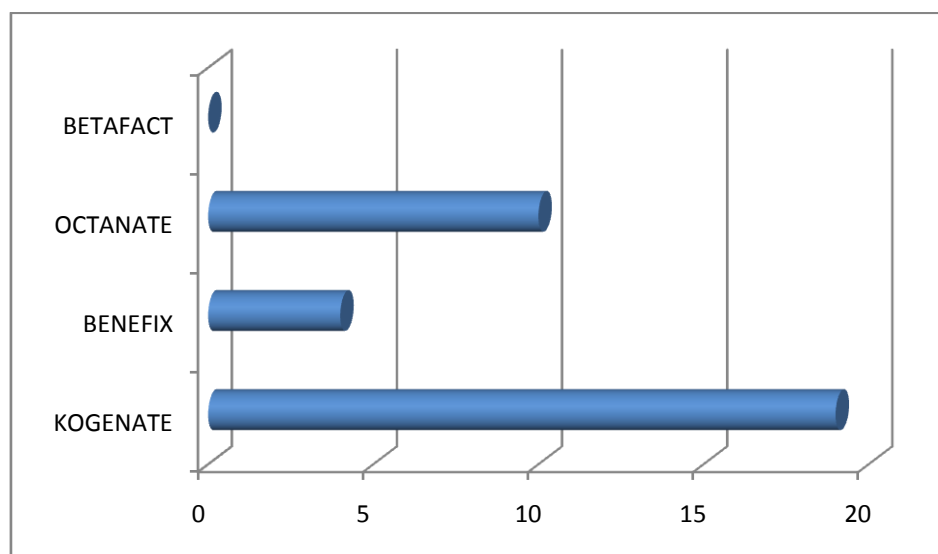


Figure 35: répartition des patients en fonction du type du facteur anti-hémophilique reçu.

C. PEC de l'arthropathie hémophilique :

La kinésithérapie au long cours est prescrite chez tous les patients ayant développé des signes d'arthropathie subaiguë ou chronique, cependant seulement 8 patients qui l'ont reçu en raison de l'absence de kinésithérapeute dédié aux hémophiles, l'éloignement des patients du centre des soins et le manque de moyens.

La synoviorthèse et le traitement chirurgical de l'arthropathie n'ont été réalisés dans aucun cas.

D. Autres soins :

Sept patients ont bénéficié d'une circoncision en milieu chirurgical sous FAH, dont 5 cas sont des hémophiles A (1 cas d'hémophilie sévère, 3 cas d'hémophilie modérée, 1 cas d'hémophilie mineure) et 2 cas sont des hémophiles B modérés.

6 patients ont bénéficié des soins dentaires sous FAH, dont 3 cas sont des hémophiles A (1 cas d'hémophilie sévère, 1 cas d'hémophilie modérée, 1 cas d'hémophilie mineure) et 3 cas sont des hémophiles B modérés. 1 cas d'hématome de la cuisse a bénéficié d'une évacuation de son hématome (Hémophilie B modérée) et 1 cas d'hématome sous-dural a été également opéré (hémophilie A sévère).

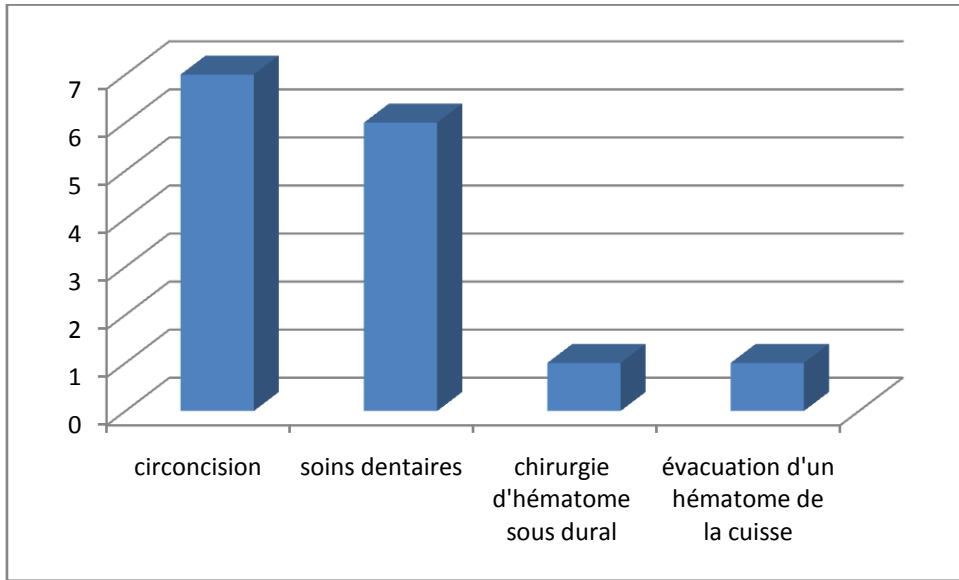


Figure 36: répartition des malades en fonction des soins reçus.

TABLEAURECAPITITULATIF

N° du cas	Age	Age au diagnostic	Circonstances du diagnostic	TP	TCA	FVIII	FIX	Type d'hémophilie	Sévérité	Traitement reçu	Autres soins	Complications infectieuses	% inhibiteur
1	10 ans	6 ans	hémarthrose	88%	82/30	<1%	107%	A	Sévère	Kogénate	non	RAS	Non fait
2	4 ans	6 mois	Dépistage	100%	72/30	<2%	76%	A	Sévère	Kogénate-acide tranexamique	non	RAS	Non fait
3	10 ans	6 ans	Bilan pré-opératoire	100%	34/30	17,3%	75%	A	Mineure	Octanate	Soins dentaires	RAS	Non fait
4	3 ans	1 an	Etat de choc hémorragique	100%	100/30	4,1%	Non fait	A	Modéré	Kogénate	Non	RAS	Non fait
5	9 ans	3 ans	circoncision	90%	90/30	<1%	Non fait	A	Sévère	Kogénate	non	RAS	Négatif
6	2 ans	1 an	ecchymoses	100%	94/30	0,7%	50%	A	Sévère	Octanate-acide tranexamique	non	RAS	Non fait
7	7 ans	1 an	Plaie du cuir chevelu post-traumatique	80%	60/30	2%	Non fait	A	Modéré	Octanate-kinésithérapie	non	RAS	Non fait
8	4 ans	6 mois	Ecchymoses	100%	90/30	< 2%	75%	A	Sévère	Kogénate-acide tranexamique-attelle	non	RAS	Non fait

9	11 ans	1 an	Ecchymoses	78%	100/30	1,1%	Non fait	A	Sévère	Kogénate- acide tranexamique- PFC- attelle	Soins dentaires	RAS	Négatif
10	16 ans	3 ans	Circoncision	89%	70/30	2,1%	108%	A	Modéré	Kogénate- PFC- acide tranexamique - kinésithérapie	Non	RAS	Négatif
11	7 ans	2 ans	Ecchymoses	76%	91/30	5%	Non fait	A	Modéré	Kogénate- octanate	non	RAS	Négatif
12	3 ans	1 an	Ecchymoses	87%	70/32	< 2%	80%	A	Sévère	Acide tranexamique	non	RAS	Non fait
13	6 ans	3 ans	Circoncision	100%	39/35	3%	61%	A	Modéré	Kogénate - acide tranexamique- attelle	non	RAS	Négatif
14	7 ans	4 ans	Hémorragie buccale post-traumatique	100%	40/32	2%	102%	A	Modéré	Kogénate- acide tranexamique	Soins dentaires- circoncision	RAS	Négatif
15	11 ans	1 an	Gingivorragie post-traumatique	88%	70/31	1,6%	150%	A	Modéré	Kogénate- attelle- kinésithérapie	circoncision	RAS	Négatif

16	15 ans	15 ans	Hématome de la cuisse suite à un AVP minime	100%	83/35	1%	81%	A	Sévère	Kogénate- acide tranexamique	Non	RAS	Non fait
17	7 ans	3 ans	Bilan pré-opératoire	77%	39/30	7%	60%	A	mineure	Kogénate- attelle- kinésithérapie	non	RAS	Non fait
18	14 ans	11 mois	Bilan pré-opératoire	79%	37/30	9%	79%	A	mineure	Kogénate- PFC- attelle- kinésithérapie	circoncision	RAS	Négatif
19	12 ans	3 ans	Plaie labiale post-traumatique	100%	95/32	< 1%	72%	A	Sévère	Octanate- PFC- attelle	non	RAS	1 UI Bethesda
20	10 ans	4 ans	Circoncision	100%	90/30	1%	75%	A	Sévère	Kogénate- PFC- attelle	non	RAS	Non fait
21	5 ans	2 ans	gingivorragies	77%	47/32	2%	78%	A	Modéré	Kogénate- acide tranexamique	non	RAS	Non fait
22	8 ans	7 ans	Dépistage	86%	60/30	1,8%	83%	A	Modéré	Octanate- acide tranexamique	non	RAS	Non fait
23	18 ans	6 mois	Ecchymoses	90%	36/30	5%	30%	A	Modéré	Octanate	circoncision	RAS	Non fait

24	9 ans	6 mois	Hémorragie buccale post-traumatique	88%	69/34	1%	63%	A	Sévère	Kogénate- PFC-kinésithérapie-attelle	circoncision	RAS	Non fait
25	13 ans	3 ans	Epistaxis post-traumatique	99%	50/35	1,3%	Non fait	A	Modéré	Kogénate-octanate-	non	RAS	Négatif
26	6 ans	1 an	gingivorragies	100%	55/30	0,6%	28%	A	Sévère	PFC- kogénate-acide tranexamique-kinésithérapie	non	RAS	3 UI Bethesda
27	4 mois	J 18	Dépistage	100%	100/34	< 1%	64%	A	Sévère	Octanate	non	RAS	Non fait
28	13 ans	3 ans	Circoncision	90%	100/32	0,5%	Non fait	A	Sévère	Octanate	non	RAS	Non fait
29	7 ans	4 ans	Hématome sous et extradural	82%	107/35	0,4%	Non fait	A	Sévère	Kogénate	non	RAS	Non fait
30	6 ans	1 an	Hémarthrose	78%	90/30	99%	0,5%	B	Sévère	Benefix	non	RAS	Non fait

31	14 ans	10 ans	Hématome de la cuisse post-traumatique	100%	55/30	75%	2,3%	B	Modéré	Corticoïdes- PFC- attelle	non	RAS	Non fait
32	6 ans	6 mois	Circoncision	86%	70/30	102%	2%	B	Modéré	Benefix- PFC- acide tranexamique	non	RAS	Négatif
33	13 ans	J 7	Hémorragie post-scarification	88%	60/32	Non fait	< 2%	B	Sévère	Non	non	RAS	Négatif
34	6 ans	4 mois	Ecchymoses	100%	84/30	37,90%	0,90%	B	Sévère	Benefix- PFC	non	RAS	Non fait
35	14 ans	10 mois	Hémorragie buccale post-traumatique	100%	59/31	91,8%	1,7%	B	Modéré	PFC	Circoncision- Soins dentaires	RAS	Négatif
36	9 ans	3 ans	Ecchymoses	85%	79/30	108,8%	1,7%	B	Modéré	Benefix- PFC- attelle	Circoncision- Soins dentaires	RAS	Non fait
37	17 ans	1 an	Plaie labiale post-traumatique	90%	40/32	180%	2%	B	Modéré	Corticoïdes- PFC- kinésithérapie- attelle	Soins dentaires	RAS	1 UI Bethesda

DISCUSSION

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET SOCIO- ECONOMIQUES

A. Epidémiologie :

1. Dans le monde :

Selon la définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'hémophilie est une maladie rare. En effet son incidence dans la population générale est inférieure à 0,65 – 1‰. Néanmoins elle constitue la plus fréquente des maladies hémorragiques graves. Son incidence est 1 nouveau né sur 10000 naissances dans l'hémophilie A et 1 /50000 dans l'hémophilie B [31]. D'après les sondages mondiaux annuels réalisés par la fédération mondiale de l'hémophilie, on estime que 400 000 personnes dans le monde seraient atteintes d'hémophilie. L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale[32].

***En France :** l'hémophilie a une fréquence de 1 pour 10 000 habitants environ soit plus de 5000 hémophiles. Selon le réseau FranceCoag (une cohorte prospective de patients porteurs de déficits immunitaires en protéines coagulantes initiée en janvier 2003), le nombre des hémophiles suivis en France à la date de 13/03/2015 étaient 6405 dont 5256 sont atteints d'hémophilie A et 1149 sont atteints d'hémophilie B [1].

***Au Canada :** selon CHARMS (Système Canadien de la Gestion des Ressources de l'Hémophilie), 2260 patients hémophiles ont été enregistré de 2000 à 2009 avec 1750 patients de type A et 510 de type B[2].

***Au Sénégal:** 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 réalisé 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 (14,8%) [3].

*** A Madagascar :** Une étude réalisée dans le service d'Imagerie Médicale et de Biologie-Hématologie de l'Hôpital Universitaire d'Antananarivo sur 25 hémophiles en 2012, 17 patients avaient une hémophilie A et 8 une hémophilie B [4].

***En Egypte :** selon une étude réalisée au centre hospitalier universitaire des enfants de Mansoura, 72 enfants atteints des maladies hémorragiques constitutionnelles ont été enregistrés de 2000 à 2008, dont 59 hémophiles (44 patients atteints d'hémophilie A et 15 d'hémophilie B), le reste est représenté par de rare déficit en facteur XI, facteur V, déficit en facteur VII [5].

***En Algérie :** en 2006 le nombre des cas enregistrés est de 1128, il est passé à 1435 en 2009 avec une prévalence qui est passée de 3,76 à 4,1 pour 100.000 habitants [6].

2. Au Maroc :

On ne dispose pas à l'état actuel d'un registre national d'hémophilie. Si on prend en considération les statistiques de l'OMS, qui estiment qu'un enfant sur 10.000 est atteint d'hémophilie, nous devons avoir au Maroc 3000 enfants souffrant de cette maladie. Pendant la période 1981- 2006, 307 patients hémophiles ont été hospitalisés ou vus dans des consultations dans le service d'hémato-oncologie de l'hôpital d'enfants du CHU Avicenne de Rabat [7]. 198 cas avaient une hémophilie A (75.6%) et 35 cas une 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. Pendant la période 2001– 2011, 29 patients ayant l'hémophile B étaient suivis au centre de traitement d'hématologie de Rabat (CTHR) [8].

Une autre étude a porté sur 16 patients hémophiles colligés au sein du centre de référence régional d'hémophilie au service de pédiatrie du CHU Mohamed VI d'Oujda depuis début 2011 jusqu'à décembre 2013 a objectivé que 15 hémophiles étaient de type A dont 3 cas sont sévères (20%), 5 hémophiles sont modérés, et 7 sont mineurs et un cas d'hémophilie B [9].

Dans notre série, 37 hémophiles ont été colligés au sein de l'unité d'hématologie du service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 4 ans (allant de Janvier 2011 à Décembre 2014). 29 cas ont une hémophilie A et 8 cas une hémophilie B. 18 cas ont une hémophilie sévère, 16 cas ont une hémophilie modérée et 3 cas ont une hémophilie mineure.

B. Age et sexe :

L'hémophilie est une maladie héréditaire transmise selon un mode récessif liée à X, qui touche quasi-exclusivement le sexe masculin. Dans une étude menée par CHAMS (le système canadien d'évaluation et gestion des ressources d'hémophilie), le nombre des patients hémophiles était 2260, la majorité (97%) était de sexe masculin avec une proportion des patients âgés <17 ans variant entre 34 et 39%. La moyenne et l'âge médian des 329 hémophiles sévères étaient 1 an et 6 ans respectivement [2]. Dans la sous-cohorte française Pups (previously untreated patients), 283 enfants suivis pour hémophilie A sont nés entre 2000 et 2008, ce qui représente une prévalence de 0,8/104 garçons nés durant cette période [10].

Une cohorte française a été réalisée par Chambost et al. confirme que l'âge de diagnostic de l'hémophilie est influencé par la sévérité de la maladie ainsi que la présence d'antécédent familial d'hémophilie [94]. Dans la série du CHU de Rabat de

2008 le retard du diagnostic n'était pas influencé par la sévérité ni par le type de l'hémophilie. Le statut d'adhérence à un système de sécurité sociale n'était pas non plus un facteur causal. Par contre, le retard porté au diagnostic s'est révélé nettement plus long (de façon statistiquement significative) chez les patients provenant d'un milieu rural en comparaison avec ceux urbains (41,1 vs 26mois ; $p=0,01$)[7].

Dans notre série, l'âge de nos patients au moment du diagnostic varie entre 7 jours et 15 ans avec une moyenne d'âge de 2,63 ans avec un écart type de 3,02. Ce résultat se rapproche de l'étude faite au CHU d'Oujda qui a rapporté une moyenne d'âge au diagnostic de 2,65 ans [9] et celle de Rabat 2008 avec 3,58 ans[7]. Par contre dans la cohorte française de 2001, l'âge moyen au moment du diagnostic était plus bas avec 7,7 mois[94].

Dans notre série l'âge des patients varie entre 4 mois et 18 ans, la moyenne d'âge est de 9,3 ans \pm 4,26 ans. Dans la série de Rabat 2012 l'âge des patients était de 7,3 ans \pm 1,29 ans[8] et dans celle d'Oujda l'âge moyen était de 6,16 ans \pm 3,7 ans[9].

C. Niveau socio-économiques et couverture sociale :

L'hémophilie continue à présenter un véritable défi économique pour les systèmes de santé, du fait du coût élevé du traitement recombinant qui est commercialisé au Maroc depuis 2007, et l'absence de couverture sociale chez la majorité des marocains malgré la mise en place du système de RAMED depuis 2011, avec l'inégalité d'accès au soin entre le milieu urbain et rural. On estime même que 80% de la population hémophile mondiale n'a pas accès aux moyens nécessaires pour un traitement optimal des accidents hémorragiques. Dans l'étude réalisée en 2008 au centre de traitement d'hémophilie du CHU du Rabat les parents des

patients affiliés à l'un des régimes du système de sécurité sociale ne représentaient que le tiers de la population étudiée [7]. Dans une autre étude réalisée en 2014 au service de pédiatrie de l'hôpital ELFARABI d'Oujda, le tiers des patients n'avait pas de couverture sociale, 20% disposaient d'une assurance maladie obligatoire (AMO) et dans 47% des cas il s'agissait du Régime pour les malades démunis (RAMED) [9]. Dans notre série, 72,97% des patients sont bénéficiaires du RAMED, et 27,02% des cas sont mutualistes. Les mutuelles sont : CNSS (4 cas soit 10,81% des cas), CNOPS (2 cas soit 5,4% des cas), la mutuelle des FAR (2 cas), Wafa assurance (1 cas) et ATLANTA (1 cas).

II. GENETIQUE DE L'HEMOPHILIE : [33]

A. Description des gènes et des facteurs de coagulation :

1. Hémophilie A :

Le facteur VIII : est une protéine de 2332 acides aminés comportant trois domaines homologues A, un domaine B et deux domaines C organisés suivant la séquence A1-A2-B-A3-C1-C2. Avant sa sécrétion, le facteur VIII est clivé à la jonction B-A3 puis à l'intérieur du domaine B. Ceci génère une chaîne lourde comportant A1, A2 et B et une chaîne légère composée des domaines A3, C1 et C2. Immédiatement après sa libération dans la circulation, il forme un complexe non covalent avec le facteur FvW pour lequel il a une très forte affinité. Dans ce complexe, le facteur VIII est protégé de l'action catalytique de la protéine C activée, du FIXa et du FXa, permettant de maintenir un taux de FVIII normal dans le plasma avant son activation. Le taux plasmatique est faible : 0,10 à 0,20 mg/l. La sécrétion se fait sous une forme inactive qui ne deviendra active qu'après action de la thrombine dans le plasma sanguin. Le Facteur VIII est essentiellement produit par

les hépatocytes mais les reins, la rate, le placenta et les ganglions lymphatiques peuvent également constituer des lieux de sécrétion [34,35].

Le gène du facteur VIII : est situé sur le bras long du chromosome X (Xq28). Il s'agit d'un long gène de 186 kb comportant 26 exons et codant un acide ribonucléique messenger (ARNm) de 9 kb [36].

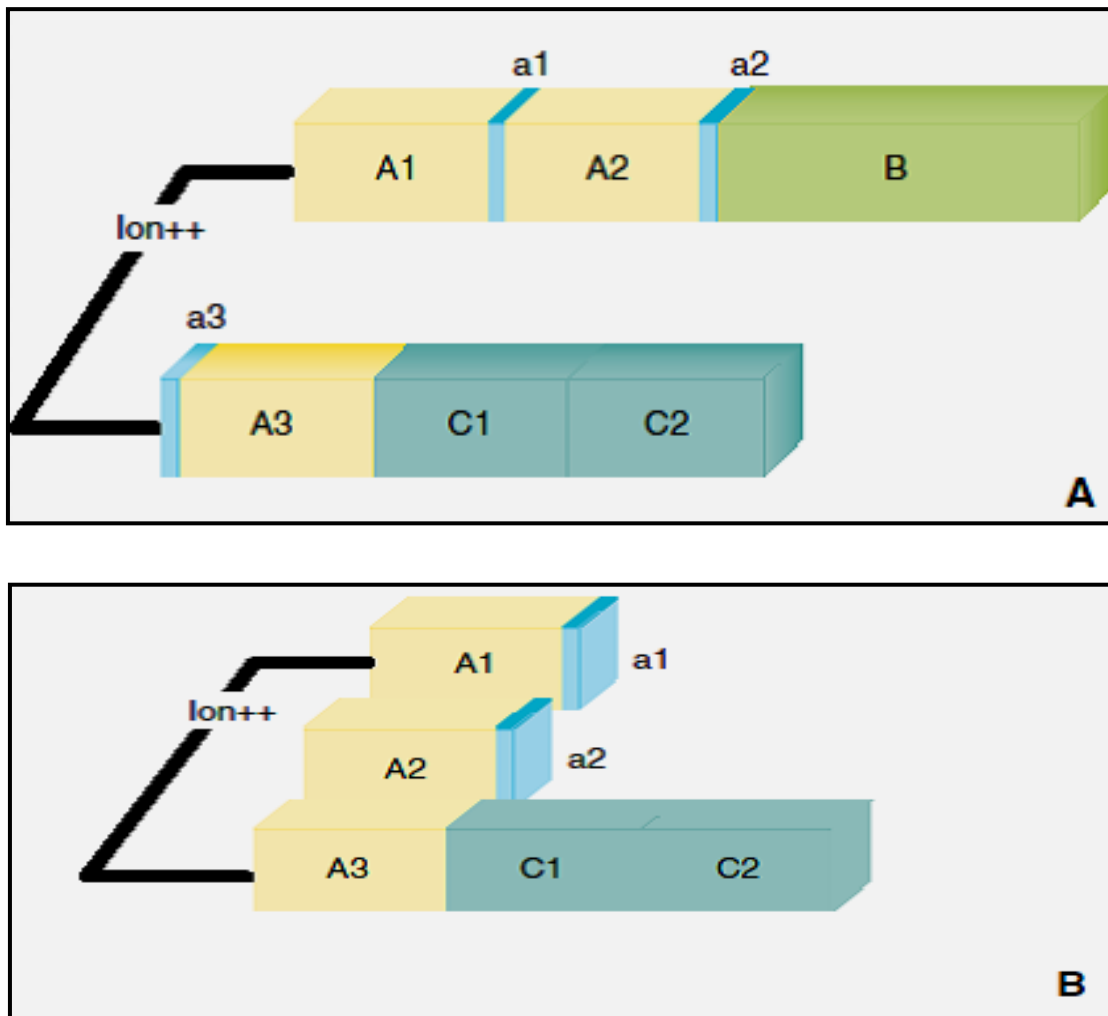


Figure 37: Représentation schématique du FVIII et du FVIII activé[22].

A. La molécule FVIII comporte une chaîne lourde de 93 kDa, constituée de trois sous-unités : A1, A2 et B, et une chaîne légère de 80 kDa constituée de trois sous-unités : A3, C1 et C2. Entre ces domaines ont été isolées des régions acides. Ces chaînes sont liées par un ion divalent.

B. Le FVIII activé est un hétérotrimère, comportant la sous-unité A1 associée à la région acide a1, la sous-unité A2 avec la région acide a2 et les sous-unités A3-C1-C2.

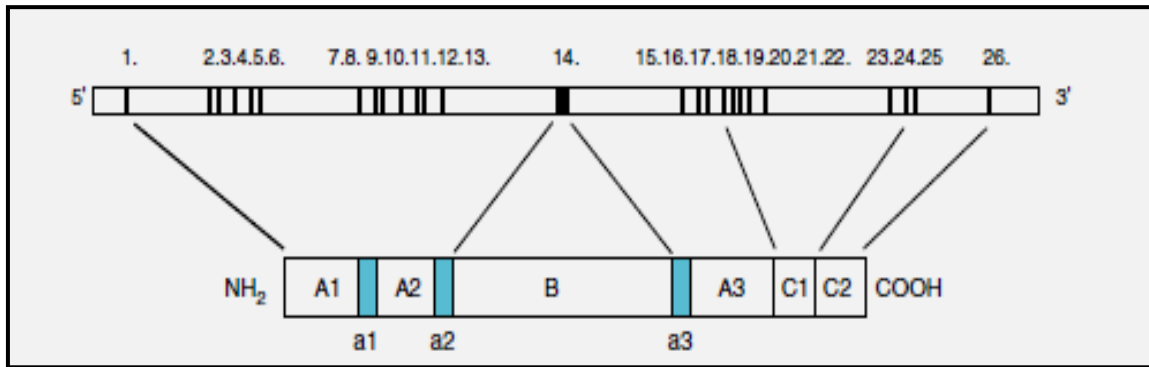


Figure 38: Gène FVIII et correspondance en domaines du FVIII [22].

2. Hémophilie B :

Facteur IX : est une sérine protéase plasmatique circulante composée de 415 acides aminés. Il circule sous forme monocaténaire à un taux plasmatique de 3 à 5 mg/l. L'excision du peptide d'activation génère le FIXa qui comporte une chaîne légère de 145 acides aminés, liée par un pont disulfure à une chaîne lourde de 234 acides aminés [37].

Gène codant le facteur IX : est lui aussi situé sur le bras long du chromosome X (Xq29). Il est plus petit que le gène du FVIII puisqu'il comporte 34 kb avec 9 exons.

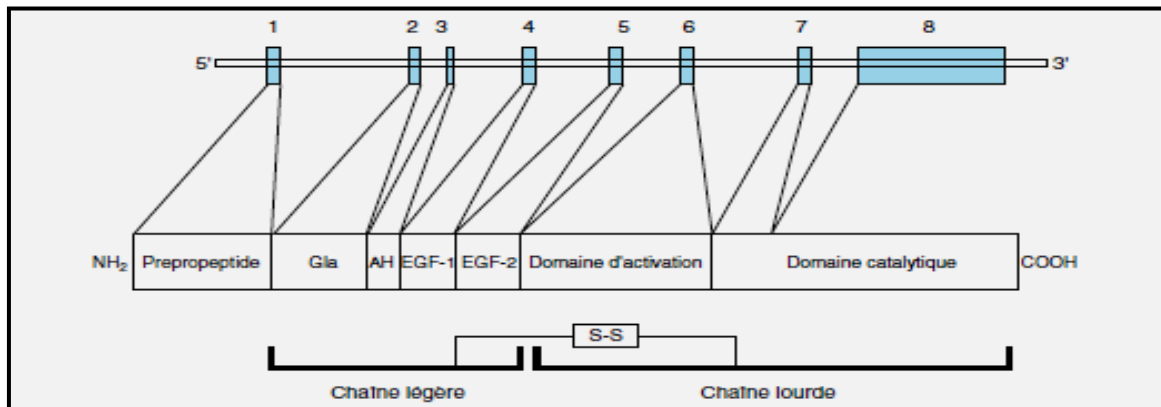


Figure 39: Gène FIX et correspondance en domaines du FIX[22].

La molécule FIX est monocaténaire composée de 415 acides aminés. Le peptide signal de 19 acides aminés est excisé lors de la sécrétion. Le second exon code la région riche en résidus gamma carboxyles (Gla). La forme activée du FIX est aussi représentée.

B. PATHOLOGIE MOLECULAIRE DES GENES DE L'HEMOPHILIE [38]

1. Hémophilie A :

De nombreuses anomalies dans la séquence nucléotidique ont été décrites à l'origine de déficits congénitaux en FVIII. Ces anomalies génétiques entraînent un déficit plus ou moins sévère en FVIII, qui va de la simple diminution du taux de FVIII par diminution de sécrétion ou présence de facteur FVIII instable jusqu'à l'absence totale de FVIII fonctionnel (absence de FVIII ou FVIII tronqué).

➤ Inversions :

La plus fréquente, puisqu'elle représente près de 50% des cas de déficit sévère, est une inversion sur l'intron 22 du gène du FVIII. Elle résulte d'une recombinaison de séquences homologues, dont l'une est située sur l'intron 22 et l'autre à proximité du télomère, ceci aboutit à une impossibilité de transcription du gène et à un déficit très sévère en FVIII.

➤ **Délétions :**

Les délétions sont arbitrairement séparées en larges ou partielles. Les délétions larges sont responsables de déficits sévères en FVIII. Les conséquences des délétions de fragments plus petits sont variables. Une délétion, même minime, d'un nombre de nucléotides non multiple de 3 engendre un décalage du cadre de lecture à l'origine d'une protéine aberrante, voire de l'apparition d'un codon stop prématuré, responsable d'un déficit très sévère. À l'inverse, la délétion en phase d'un ou de plusieurs codons triplets pourra n'entraîner qu'un déficit partiel.

➤ **Mutations ponctuelles :**

De nombreuses mutations ponctuelles ont été décrites. Un tiers de ces mutations ponctuelles surviennent dans des zones à haut risque de mutations (hot spot). L'erreur est moins efficacement corrigée par les processus normaux de réparation de l'ADN. Les conséquences des mutations ponctuelles sont variables selon leur localisation. Les mutations non-sens sont habituellement sévères, alors que les mutations faux-sens peuvent avoir différents degrés de sévérité mais sont le plus souvent modérées.

2. Hémophilie B :

Les déficits congénitaux en FIX relèvent dans plus de 95% des cas de mutations ponctuelles. Les lésions moléculaires du gène FIX sont très nombreuses et hétérogène [39]. Certaines mutations dans la zone du promoteur induisent un déficit particulier dont la forme typique est la mutation Leyden, responsable de l'hémophilie B du même nom. Elle induit une modification des sites de liaison des facteurs de transcription et une réduction de celle-ci. Après la puberté, le déficit de

transcription est corrigé par les androgènes, qui seraient capables de réactiver le promoteur muté.

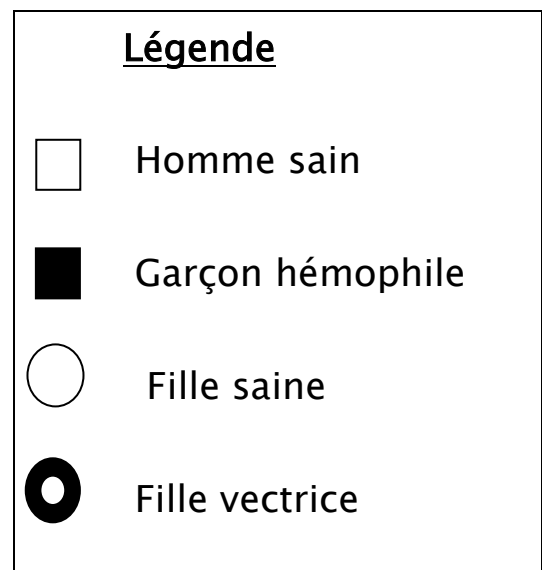
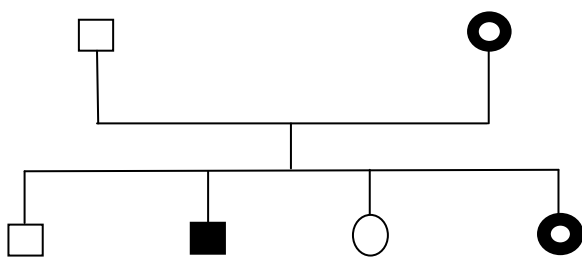
C. TRANSMISSION GENETIQUE DE L'HEMOPHILIE :

1. La transmission congénitale :

La maladie présente un caractère héréditaire dans lequel plusieurs générations peuvent être concernées d'où l'importance de la généalogie dans le diagnostic de la maladie. Les femmes capables de transmettre l'hémophilie sont dites conductrices ou vectrices. Plusieurs cas de figure peuvent se présenter :

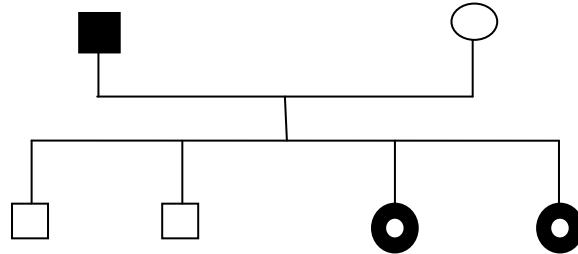
➤ Homme sain marié à une femme vectrice:

50% des garçons seront hémophiles et 50% des filles seront des conductrices.



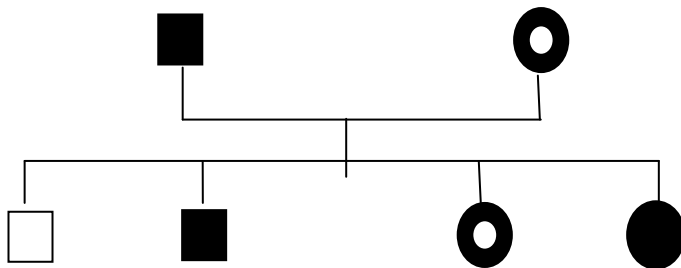
➤ Homme hémophile marié à une femme non-conductrice :

Les garçons qui héritent le chromosome Y de leur père et le X de leur mère non-conductrices seront tous sains, tandis que les filles qui reçoivent le chromosome X de leur père hémophilie seront obligatoirement conductrices.



➤ Homme hémophile marié à une femme vectrice :

Ici, les garçons ont 50% de « chance » d'être hémophiles s'ils héritent de leur mère le chromosome défectueux. Par contre, les filles seront soit conductrices (50%), soit hémophiles (50%).



2. L'hémophilie sporadique :

On note des cas d'hémophilie apparaissant de façon sporadique chez des individus n'ayant aucun antécédent familial. Ces formes sporadiques sont évaluées dans l'hémophilie entre 20 à 30% des cas.

3. L'hémophilie chez le sexe féminin : [33]

Les causes d'hémophilie chez les femmes:

- Inactivation fortuite pendant l'embryogénèse d'une majorité de X portant l'allèle normal.
- Syndrome de Turner (XO)
- Translocation X/autosome
- Isodomie maternelle du X (non disjonction au cours de la deuxième division de méiose), on a alors un zygote avec 2 X identiques maternelles à condition que le X du spermatozoïde ayant participé à la fécondation ait été éliminé.

4. Hérédité : [31]

La transmission de l'hémophilie obéit aux lois de l'hérédité récessive liée à l'X. Cependant, l'absence d'antécédent connu par la famille est une situation fréquente lors du diagnostic d'un nouveau cas d'hémophilie. « l'hémophilie de novo » correspond à une mutation spontanée survenue dans un gamète grand parental et présente plus de la moitié des formes sporadiques et 30% des nouveaux cas d'hémophilie. Les autres formes sporadiques correspondent en fait à une mutation de novo transmise par des femmes sur plusieurs générations avant la naissance d'un premier garçon hémophile ou à une histoire familiale oubliée. Les cas sporadiques sont majoritaires selon les données épidémiologiques (55% dans la cohorte française et 58% dans le registre national suédois)[40,41], ainsi que dans les séries marocaines avec 53,79% des cas sporadiques dans la série de Rabat 2008[7], et 56% dans la série d'Oujda[9]. La fréquence des cas sporadiques dans notre série reste plus élevée, elle est de 70% des cas. La notion de consanguinité a été notée dans 11

cas soit 30% des cas, avec 7 cas de consanguinité de 1^{er} degré et 4 cas de consanguinité de 2^{ème} degré.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

A. Circonstances de diagnostic :

A.1. L'accident hémorragique :

Dans notre travail, l'accident hémorragique est la première circonstance de diagnostic par ordre de fréquence, il représente 35% des cas, ce qui rejoint le résultat rapporté par la cohorte française de 2001 avec 59,9% des cas [94] et celui de la série de Rabat de 2008 où l'accident hémorragique était présent dans 28,4% des cas [7]. Par contre, l'accident hémorragique était en deuxième position dans l'étude faite au CHU d'Oujda et la série d'Algérie où il représente 25% et 17% des cas respectivement [9] [6].

A.2. Ecchymoses et hématomes :

Dans notre étude, les ecchymoses et les hématomes sont présents en deuxième lieu après l'accident hémorragique, dans 21,6% des cas. Ce qui rejoint l'étude faite au CHU d'Oujda (25% des cas)[9], et celle de Rabat 2008 (15,6% des cas), où ils représentent également la deuxième circonstance de diagnostic par ordre de fréquence[7]. Par contre, dans la série algérienne, les ecchymoses et les hématomes étaient présentes chez 30% des cas (première circonstance de diagnostic par ordre de fréquence)[6].

A.3. La circoncision :

Dans notre travail, l'hémorragie suite à une circoncision est en 3^{ème} position avec 16% des cas. Par contre, dans la série faite au CHU d'Oujda elle était la première circonstance de diagnostic par ordre de fréquence avec 50% des cas [9]. Dans la série algérienne, elle représente 10% des cas [6].

A.4. Le bilan systématique :

Le diagnostic de l'hémophilie suite à un bilan pré-opératoire représente 5,4% des cas dans notre série, ce qui rejoint la cohorte française de 2001 où il représente 6,1% des cas [94]. Dans la série faite au CHU de Rabat en 2008, cette circonstance de diagnostic est présente dans 12,9% des cas [7].

A.5. Le dépistage :

Dans notre série, le diagnostic de l'hémophilie suite à un dépistage est noté dans 8% des cas, ce qui rapproche du résultat de la série algérienne où il représente 10% des cas [6]. Par contre, dans la cohorte française de 2001, le dépistage était la deuxième circonstance de diagnostic par ordre de fréquence après l'accident hémorragique avec 34% des cas [94].

A.6. L'hémarthrose :

Dans notre travail, l'hémarthrose représente 5,4% des cas. Dans l'étude faite au CHU de Rabat en 2008, elle était présente dans 12,2% des cas [7], ce qui rejoint la série algérienne avec 13% des cas[6].

Tableau 5: la répartition des circonstances de diagnostic dans les séries.

	Série Chambost et al. 2001[94]	Série Algérie 2006[6]	Série Rabat 2008[7]	Série Oujda 2014[9]	Notre série
Accident hémorragique	59,9%	17%	28,4%	25%	35%
Ecchymoses et hématomes	–	30%	15,6%	25%	21,6%
Circoncision	–	10%	–	50%	16%
Bilan systématique	6,1%	–	12,9%	–	5,4%
Dépistage	34%	10%	–	–	8%
Hémarthrose	–	13%	12,2%	–	5,4%

B. Manifestations cliniques :

Le tableau clinique est identique dans les deux types d'hémophilie A ou B. La fréquence des manifestations hémorragiques et leur intensité dépendent de la sévérité du déficit biologique [42].

B.1. Hémophilie sévère (FVIII ou FIX <1%) :

Les patients atteints d'hémophilie sévère sont particulièrement symptomatiques et présentent des saignements spontanés dès la petite enfance

dont 80 à 90% des cas dans l'appareil locomoteur et moins fréquemment des hémorragies muqueuses ou cérébrales [43].

a. L'hémarthrose :

C'est un épanchement sanguin intra-articulaire. C'est l'accident hémorragique le plus fréquent chez l'enfant hémophile. Les premières hémarthroses apparaissent à l'âge d'apprentissage de la marche vers 1 an, avant 2 ans dans 75% des cas. Elles sont alors le plus souvent post-traumatiques [44]. La symptomatologie associe une articulation chaude, douloureuse, augmentée de volume, mouvements limités voire impossibles, impotence fonctionnelle, position antalgique. Les articulations les plus touchées par ordre de fréquence décroissante : les genoux, les coudes, les chevilles, les hanches et les épaules. Les autres articulations sont plus rarement touchées : poignets, mains et pieds. L'atteinte du rachis, des temporo-mandibulaires, les sacro-iliaques est exceptionnelle. La première hémarthrose prédispose l'articulation à de nouveaux épisodes habituellement en un site unique. La répétition des hémorragies dans une articulation cible aboutit au stade d'arthropathie chronique responsable d'enraidissement, de déformation et d'impotence fonctionnelle.

➤ **Mécanisme de l'hémarthrose :**

Lors d'une hémarthrose, les dépôts synoviaux d'hémosidérine entraînent la libération de médiateurs locaux de l'inflammation [45]. Une hyperplasie villose de la synoviale, une infiltration par des cellules inflammatoires et une augmentation de l'activité fibroblastique sont les substrats de cette synovite [46]. La néoangiogenèse associée à cette inflammation synoviale participe à la création d'un cercle vicieux ce qui prédispose l'articulation à de nouveaux épisodes habituellement en un site unique. La répétition des hémorragies dans une articulation cible aboutit au stade d'arthropathie chronique responsable d'enraidissement, de déformation et d'impotence fonctionnelle.

➤ Formes cliniques d'hémarthrose : [47]

L'hémarthrose aiguë : se caractérise par une douleur brutale, une tuméfaction articulaire, une augmentation de la chaleur locale, une limitation de la mobilité et une attitude antalgique en flexion antalgique entraînant parfois une raideur musculaire. Des signes annonciateurs sont souvent rapportés par les patients (picotements notamment).

La synovite chronique : s'observe après plusieurs hémarthroses. L'articulation reste gonflée sans être franchement douloureuse, avec une relative conservation de la fonction articulaire. La limitation des mouvements entraîne une atrophie musculaire.

L'arthropathie hémophilique chronique : se manifeste par une raideur articulaire, une amyotrophie et parfois une déformation angulaire. Elle peut être douloureuse ou non.

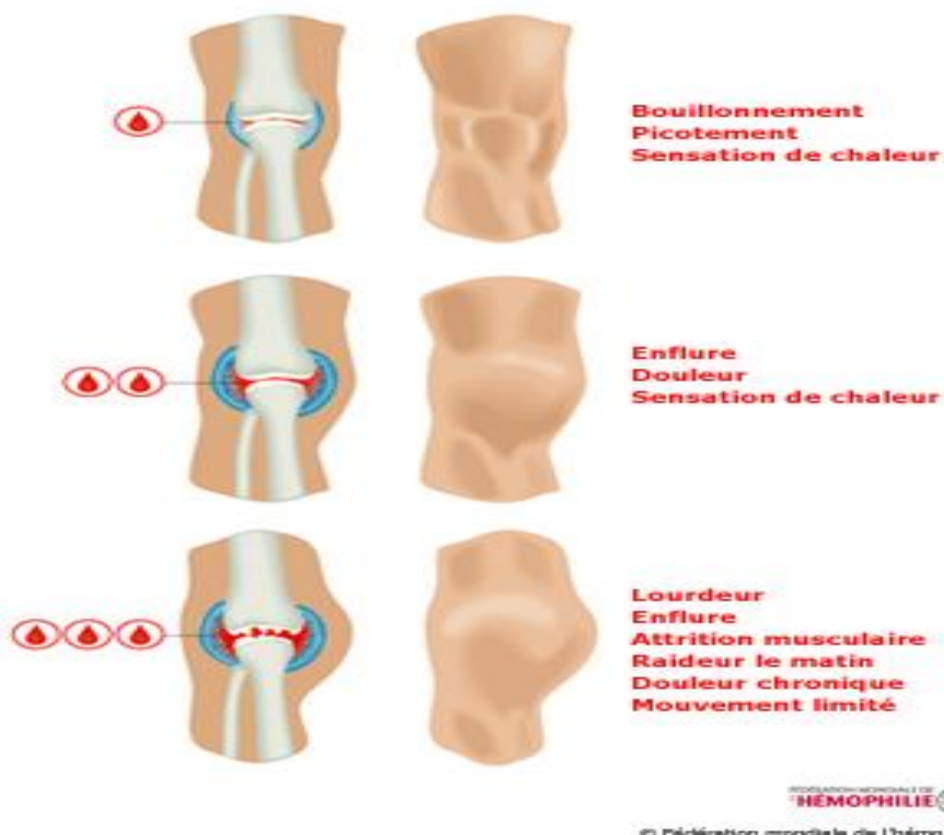


Figure 40: Image montrant les formes cliniques de l'hémarthrose [30].

Dans notre série, l'hémarthrose est survenue chez 23 patients, soit 62% des cas. Elle est rapportée dans 71,4% des patients dans une étude réalisée au CHU de Setif en Algérie [12], et dans 46,2% des cas dans la série du centre d'hématologie pédiatrique de Rabat [7].

L'articulation la plus touchée dans toutes les séries est le genou. Elle a été rapportée dans 61,1% des cas dans la série de Rabat 2008[7], 43% des cas dans la série du CHU de Setif [12], 70% des cas dans la série du CHU d'Oujda [9] et dans 53,12% des cas dans notre série.

La cheville suit le genou dans notre série avec 31,25% des cas, ce qui ne concorde pas avec les données de la littérature [48] où le coude est atteint en deuxième position.

b. Les hématomes :

Moins fréquents que les hémarthroses et post-traumatiques dans 50 % des cas [49]. Les symptômes généraux d'hématomes musculaires apparaissent successivement: sensation d'inconfort, douleurs de plus en plus violente, tuméfaction locale, attitude vicieuse du membre, éventuellement responsable d'un flessum, d'un trouble de la marche ou d'une attitude scoliotique par bascule du bassin, et enfin ecchymose.

La gravité de l'hématome est liée à sa taille ou bien à sa localisation [22] :

-**La taille de l'hématome** dépend de la région anatomique dans laquelle il se développe, c'est-à-dire un espace extensible tolérant une forte augmentation du volume comme l'hématome de psoas ou d'une loge musculaire large (fessier, crural, mollet). Le grand volume de l'hématome peut engendrer des complications : atteinte neurologique par compression nerveuse ou anémie sévère.

- **La localisation** : certains hématomes peuvent être dangereux et engager le pronostic vital par localisation intracrânienne ou par asphyxie en cas d'atteinte du

cou, du plancher de la bouche, ou la langue. Le pronostic fonctionnel peut être aussi mis en jeu avec le risque de cécité en cas d'hématome péri- ou rétro-orbitaire, le risque de paraplégie en cas d'hématome péri-rachidiens. Les hématomes de la loge antérieure de l'avant-bras sont dangereux aussi, soit du fait d'une atteinte du nerf médian ou cubital, soit parce qu'ils peuvent constituer un syndrome de Volkmann avec rétraction tendineuse.

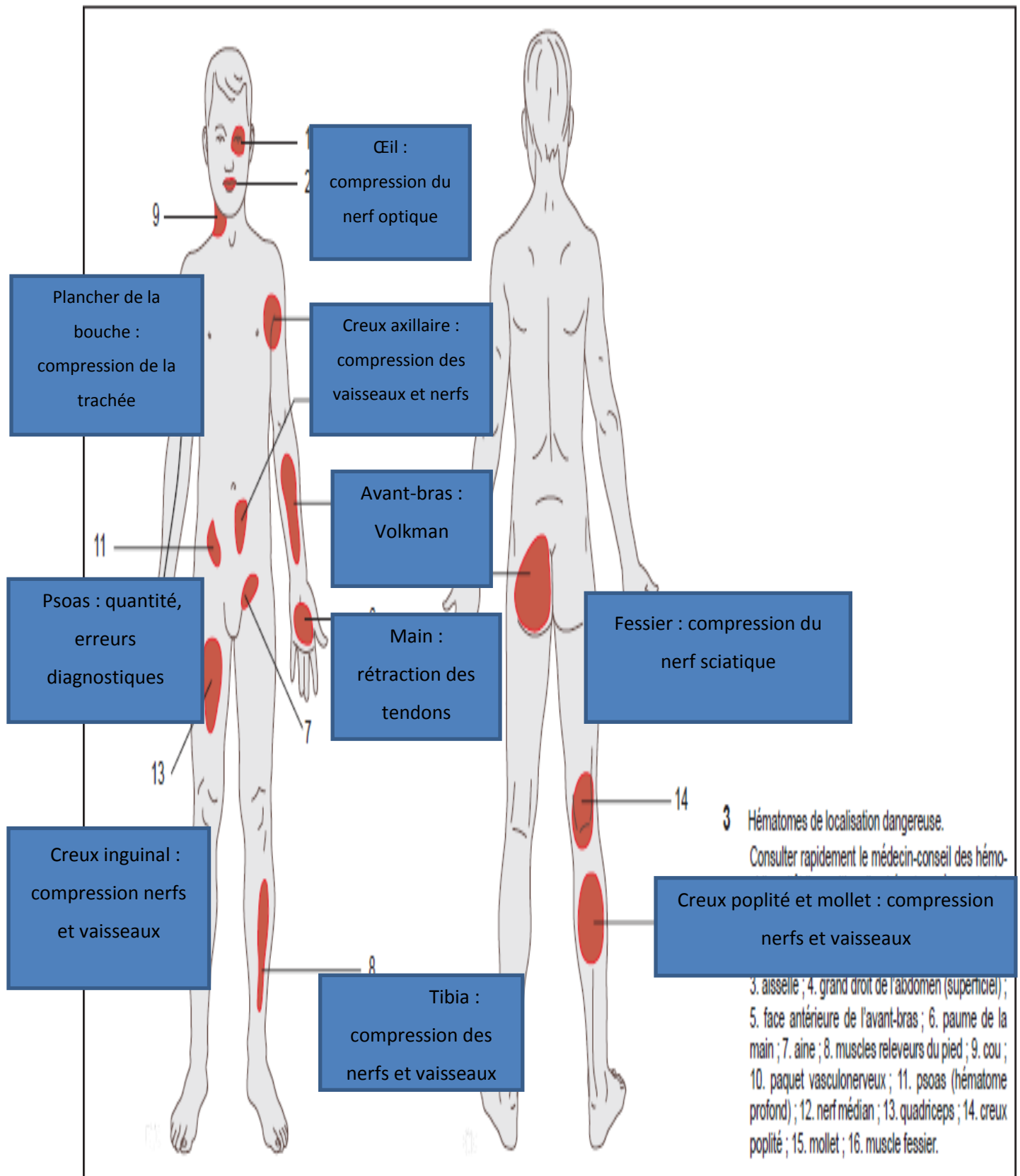


Figure 41: Les localisations dangereuses des hématomes [50].

c. Les ecchymoses :

Elles sont fréquentes, se localisent aux points de contact sur tout le corps, elles peuvent être uniques ou multiples, surviennent à l'âge d'apprentissage de la marche ou suite à des traumatismes minimes le plus souvent passant inaperçus.

d. Les hémorragies extériorisées [50]

-**Hémorragie buccale** : Elle est fréquente, en particulier chez le jeune enfant (morsure ou plaie de la langue ou des lèvres), et lors des extractions dentaires effectuées sans précautions. L'hémorragie peut être importante ou répétée sur plusieurs jours, avant d'entraîner une anémie parfois sévère en l'absence de traitement.

-**Epistaxis** : fréquente, parfois favorisée par une rhinopharyngite.

-**Hémorragie digestive** : rare, elle doit faire rechercher une cause préexistante, le traitement substitutif doit être immédiat précédant l'endoscopie.

-**Hématurie** : spontanée et récidivante est moins fréquente mais peut poser des problèmes de traitement et se compliquer de coliques néphrétiques et d'insuffisance rénale obstructive.

e. Hémorragie du système nerveux central [50]

-**Les hémorragies intracrâniennes** : elles sont rares mais entraînent un risque vital ou des séquelles neurologiques. Ces hémorragies intracrâniennes restent une des grandes causes de décès chez le jeune hémophile. Elles peuvent apparaître après un traumatisme banal ou passer inaperçu. Un problème très particulier est celui de la période néonatale. Les hémorragies intracrâniennes sont rares à cet âge. Il existe un certain nombre de facteurs favorisants : prématurité, souffrance fœtale aigue, accouchement par forceps ou ventouse. Elles peuvent être le mode de révélation d'une hémophilie sévère, elles sont parfois précédées d'un

céphalématome ou d'une bosse séro-sanguine, mais peuvent aussi apparaître sans autre signe hémorragique.

-Les **hémorragies intrarachidiennes** : elles sont exceptionnelles et le plus souvent secondaires à un traumatisme.

B.2. Hémophilie modérée (entre 2 et 5%) [51]

Les accidents spontanés sont moins fréquents. La gravité et la localisation des hémorragies sont identiques à celles de la forme sévère, les hémarthroses sont rares, et sont le plus souvent liées à un traumatisme évident.

B.3. Hémophilie mineure (entre 6 et 30%) [51]

Le tableau clinique peut se résumer aux hémorragies post-opératoires ou suivant un traumatisme important. Le diagnostic de la maladie peut donc être fait dans le cadre d'un bilan systématique préopératoire, voire à l'âge adulte.

Tableau 6: manifestations cliniques selon la sévérité d'hémophilie [52].

Taux de facteur VIII ou facteur IX	Allongement du TCA	sévérité d'hémophilie	Syndrome hémorragique
<1%	x 3 ou plus	Sévère	Accidents hémorragiques spontanés dès la petite enfance. Hémarthroses et hématomes musculaires
2 à 5%	x1,5 -2	Modérée	Accidents hémorragiques spontanés rares. Accidents hémorragiques post-traumatiques et post-chirurgicaux
6 à 30%	x 1,2 - 1,5	Mineure	absence d'hémorragies spontanées. révélé souvent par bilan systématique ou un acte chirurgical.

IV. BILAN PARACLINIQUE

A. Bilan d'orientation :

Les examens d'hémostase de première intention effectués chez un hémophile sont : temps de céphaline activé (TCA), temps de Quick, temps de saignement, et numération plaquettaire. L'hémophilie est suspectée devant un allongement isolé du TCA corrigé par l'addition du plasma du témoin sans modification du temps de saignement ni du temps de Quick. Tous les patients avaient un TP normal et un TCA allongés. Le TCA varie entre 34 secondes dans le plasma du patient par rapport à 30 secondes dans le plasma du témoin (34/30) et 107 secondes dans le plasma du patient par rapport à 35 secondes dans le plasma du témoin (107/35) avec une moyenne de 66 secondes dans le plasma du patient par rapport à 31 secondes dans le plasma du témoin (66/31).

B. Bilan de confirmation :

La confirmation du diagnostic repose sur les dosages des activités FVIII dans l'hémophilie A, et FIX dans l'hémophilie B. Ces dosages permettent d'évaluer la sévérité du déficit. Celui-ci s'exprime en pourcentage ; et suivant le taux du facteur concerné on distingue les hémophilies sévères (taux inférieurs à 1 %), modérées (1 à 5 %) et mineures (6 à 30 %).

B.1. Dosage des facteurs VIII et IX : [33]

Ce dosage est basé sur le pouvoir de correction par le plasma à tester du temps de coagulation d'un plasma dépourvu électivement du facteur de coagulation à mesurer (FVIII ou FIX). Les résultats sont exprimés en pourcentage de la normale.

-Le FVIII coagulant (FVIII : C) est dosé habituellement en un temps, sur le principe de la correction du temps de coagulation d'un plasma dépourvu de FVIII sous l'effet de l'apport de FVIII par le plasma du patient. Plus rarement, la méthode en deux temps (génération de la prothrombinase) est utilisée. En général les résultats des deux méthodes sont bien corrélés. La méthode chromogénique peut également être utilisée et donne habituellement des résultats bien corrélés avec la méthode en deux temps. L'antigène FVIII (FVIII : Ag) peut être dosé en radio-immunologie ou en Elisa avec des taux habituellement proches des taux de FVIII coagulant. Les patients chez lesquels le dosage antigénique retrouve, même à l'état de traces, la présence du facteur anti-hémophilique sont dits aussi « CRM+ » (CRM : *cross reacting material*). Le risque de développer un inhibiteur est probablement plus faible chez ces patients que chez les sujets CRM-.

-Le FIX coagulant (FIX : C) est dosable par une méthode en un ou deux temps selon les mêmes principes que ceux utilisés pour le dosage du FVIII : C. Il est possible d'utiliser aussi une méthode chromogénique. L'antigène du facteur IX (FIX : Ag) est dosable en Elisa.

Les résultats sont habituellement exprimés en pourcentages (plus rarement en UI/ml : 1 UI/ml=100%). Valeurs de référence : 50 à 150 % (0,50 à 1,50 UI/ml) chez l'adulte et l'enfant.

Dans notre série on a noté 29 cas d'hémophilie A (78%) et 8 cas d'hémophilie B (22%). Ces résultats concordent avec les données de la littérature qui rapporte que l'hémophilie A est quatre fois plus fréquente que l'hémophilie B. Ces résultats concordent avec ceux de la série de Rabat 2008, qui a objectivé que l'hémophilie A représentait 75,6% des cas[7].

Dans notre série l'hémophilie sévère est la plus fréquente, elle représente 48,6% des cas, suivie par la forme modérée (43% des cas) et mineure (8,4% des cas). Dans l'étude algérienne de 2006 on a noté que 50,44% des cas sont des hémophiles sévères, 27,48% des cas sont modérés et 16,40% des cas sont mineurs [6]. Par contre dans les statistiques de Francecoag de 2015 les plus récentes, la forme mineure est la plus fréquente, elle représente 49,5% des cas, suivie par la forme sévère qui représente 33% des cas et la forme modérée qui représente 17,5% des cas [1]. Ceci est expliqué par les difficultés diagnostiques des formes mineures dans les pays en voie de développement.

B.2. Etude génétique :

L'étude génétique des patients hémophiles est réalisée pour deux raisons : la détection des conductrices d'hémophilie et leur prise en charge, et le recueil d'informations pouvant améliorer la prise en charge des patients hémophiles. Suite au diagnostic d'hémophilie, il convient de :

- Dresser l'arbre généalogique.
- Réaliser l'enquête familiale (interrogatoire ; bilan d'hémostase avec dosage du F VIII et F IX)
- Faire le diagnostic des conductrices et le diagnostic anténatal pour la descendance des conductrices. Il n'est proposé que dans les formes sévères d'hémophilie, si l'anomalie génétique a pu être préalablement caractérisée, le diagnostic est possible par biopsie de trophoblaste à la dixième semaine d'aménorrhée. En cas contraire, seule demeure possible une ponction de sang fœtal vers la 20^{ème} semaine chez les fœtus dont le sexe male a été reconnu par échographie. Les conseils génétiques

constituent un aspect essentiel pour aider les hémophiles, les femmes conductrices et leurs familles à prendre des décisions plus éclairées.

Le diagnostic génotypique utilise deux approches [33] : une approche directe, par mise en évidence directe du défaut génétique responsable de l'anomalie et une approche indirecte par étude de l'association entre le défaut causal et des marqueurs polymorphes situés à proximité ou au sein du gène. Cette approche est plus lourde car elle impose l'étude de plusieurs membres de la famille [38].

–**Approche directe** : Cette approche trouve son application majeure dans la reconnaissance de l'inversion de l'intron 22, retrouvée dans 50 % des cas d'hémophilie A sévère. Cette recherche effectuée en southern blot sur acide désoxyribonucléique (ADN) génomique permet facilement de confirmer ou non le statut de conductrice d'hémophilie A sévère. Dans les autres cas, la recherche de délétions ou de mutations ponctuelles n'est qu'exceptionnellement pratiquée en routine. Il n'y a pas pour l'hémophilie B d'équivalent de l'inversion de l'intron 22 retrouvée dans l'hémophilie A. L'approche directe du diagnostic génotypique de l'hémophilie B doit donc d'abord passer par la recherche de la mutation causale de l'hémophilie dans la famille, en intégrant la possibilité d'une mosaïque germinale ou somatique signifiant qu'une partie seulement des ovules ou des cellules somatiques sont porteuses de la mutation.

– **Approche indirecte** : Elle est mise en œuvre lorsque l'anomalie causale responsable de l'hémophilie n'est pas identifiée. Elle recherche la liaison entre l'allèle morbide et des marqueurs polymorphes situés à l'intérieur ou à proximité du gène du FVIII ou du FIX. Dans le cas de l'hémophilie A, on étudie ainsi par ordre de priorité décroissante :

- les microsatellites des introns 13 et 22 ;
- les RFLP (polymorphismes de restriction) intra-géniques de l'intron 18 (site BclI), les RFLP Xba I situés dans l'intron 22 et des séquences juxta-géniques;
- le polymorphisme extra-génique ST14, situé à 5 centiMorgans du gène du FVIII, signifiant qu'il existe un risque d'erreur de 5 % par recombinaison possible entre ce marqueur et le gène.

Dans le cas de l'hémophilie B, il existe plusieurs polymorphismes intra-géniques utilisables situés dans la région 5' : l'intron 1, l'intron 3, l'intron 4, au niveau du codon 148 ou dans la région 3' qui, en combinaison, sont informatifs chez 90% des femmes caucasiennes [53]. Les mutations causales sont recensées dans une base de données internationale nommée « Hemophilia A mutation, Search, test and Resource site » (HAMSTeRS) [22]:

-**Inversions** : la plus fréquente, puisqu'elle représente près de 50% des cas de déficit sévère, est une inversion sur l'intron 22 du gène du FVIII [54,55], elle résulte d'une recombinaison de séquences homologues, dont l'une est située sur l'intron 22 et l'autre à proximité du télomère, soit en position distale (88% des cas) soit en position plus proximale (12% des cas).

-**Délétions** : elles sont arbitrairement séparées en larges ou partielles. Les délétions larges sont responsables de déficits sévères en FVIII. Les conséquences des délétions de fragments plus petits sont variables. Une délétion, même minime, d'un nombre de nucléotides non multiple de 3 engendre un décalage du cadre de lecture (mutation Frameshift) à l'origine d'une protéine aberrante, voire de l'apparition d'un codon stop prématuré, responsable d'un déficit très sévère.

-Mutations ponctuelles : de nombreuses mutations ponctuelles ont été décrites. Un tiers de ces mutations ponctuelles surviennent dans des zones à haut risque de mutations (hot spot). L'erreur est moins efficacement corrigée par les processus normaux de réparation de l'ADN. Les conséquences des mutations ponctuelles sont variables selon leur localisation. Les mutations non-sens sont habituellement sévères, alors que les mutations faux-sens peuvent avoir différents degrés de sévérité mais sont le plus souvent modérées.

Les déficits en FIX relèvent dans plus de 95% des cas de mutations ponctuelles. Les lésions moléculaires du gène FIX sont très nombreuses et hétérogènes. Les mutations non-sens ou décalantes induisent en général des déficits sévères, CRM- (cross reacting material : CRM). Les mutations faux-sens représentent deux tiers des mutations décrites. Certaines mutations dans la zone du promoteur induisent un déficit particulier par son profil évolutif : sévère dans l'enfance, ce déficit se corrige partiellement ou totalement à la puberté. La forme typique est la mutation Leyden, responsable de l'hémophilie B du même nom. Après la puberté, le déficit de transcription est corrigé par les androgènes, qui seraient capables de réactiver le promoteur muté [56,57].

Tableau 7: Les principales mutations responsables de la forme sévère d'hémophilie [58].

Mutation Type	Absolute n = 845	Relative %	
Intron 22 inversion	302	35.7	} Severe phenotype
Intron 1 inversion	8	0.9	
Stop mutation	79	9.3	
Small deletion or insertion	86	10.2	
Large deletions	25	3.0	
Splice site	22	2.6	
Missense mutation	323	38.2	→ Severe and Nonsevere phenotype

C. BILAN D'ÉVALUATION DES COMPLICATIONS

C.1. Recherche des anticorps anti FVIII et anti FIX :

Selon les Recommandations de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la recherche d'inhibiteur doit être réalisée [59] :

➤ Chez l'hémophile sévère :

-Tous les 5 à 10 jours d'exposition jusqu'au 50ème JCPA (journées cumulées en présence d'antigène) ou à défaut tous les 3 mois si ce rythme de suivi ne peut pas être appliqué, puis tous les 3 mois jusqu'au 100ème JCPA, puis tous les 6 à 12 mois.

- Un inhibiteur doit être systématiquement recherché :

- Avant et après (2 à 3 semaines suivant la dernière injection) tout traitement intensif (plus de 6 jours consécutifs de traitement),

- Après tout changement de concentré de FVIII (après environ 10–20 jours d'exposition),

- Après un délai de 3 jours au moins succédant la dernière injection de FVIII.

- En cas de tolérance immune, un schéma spécifique de recherche d'inhibiteur est à prévoir.

➤ Chez l'hémophile modéré et mineur :

- La recherche d'inhibiteur est à faire systématiquement après tout traitement intensif (plus de 6 jours consécutifs de traitement), 2 à 3 semaines après la dernière injection de FVIII.

Au laboratoire, le diagnostic biologique d'un anticorps anti-FVIII est en général basé sur la mise en évidence de son effet inhibiteur sur les fonctions pro-coagulantes du FVIII. Le premier test réalisé est un temps de céphaline avec activateur (TCA). Ce test sera naturellement allongé chez un hémophile A. L'épreuve du mélange est un test simple, disponible dans tous les laboratoires, permettant de donner une orientation sur l'étiologie de l'allongement du TCA. Pour aider à l'interprétation de ce mélange, l'indice de Rosner sera systématiquement calculé : il correspond au $[(\text{TCA mélange} - \text{TCA témoin}) / \text{TCA patient} \times 100]$, les temps étant exprimés en secondes. Un indice de Rosner inférieur à 12 évoque un déficit en facteur. Un indice de Rosner supérieur à 15 évoque un inhibiteur (anticoagulant lupique, Anticorps anti-facteur...). Entre 12 et 15, l'indice de Rosner est douteux. Chez un hémophile, une absence de correction doit systématiquement faire évoquer être chercher un inhibiteur. Le dosage du FVIII coagulant (FVIII : C) peut également être informatif. En effet, les hémophiles avec inhibiteur ont généralement un taux de FVIIIc < 1 %, malgré le traitement substitutif [60,61]. La détection et le titrage de l'inhibiteur sont réalisés par la méthode Nijmegen [33]. Cette méthode est dérivée de la méthode Bethesda. C'est en 1975 que Kasper *et al.* ont décrit la méthode

Bethesda [62]. Cette méthode, longtemps considérée comme la méthode de référence, est basée sur le mélange 1:1 du plasma du patient avec un pool de plasma normal (utilisé comme source de FVIII). Un mélange 1:1 du pool normal avec un tampon imidazole est utilisé comme référence. Une étape de chauffage de 90 minutes à 58 °C du plasma du patient est réalisée avant le test afin d'inactiver le FVIII résiduel du plasma du patient (le FVIII est thermolabile alors que les anticorps anti-FVIII ne le sont pas) et ainsi éviter au maximum les faux négatifs. Ces mélanges sont ensuite incubés 2 heures à 37 °C afin de faciliter la liaison des anticorps au FVIII. Un dosage de FVIII c est réalisé sur ces mélanges. Le taux de FVIII résiduel est alors exprimé selon la formule suivante :
$$\text{FVIII résiduel} = \frac{\text{FVIII mélange patient-tampon}}{\text{FVIII mélange contrôlé}}$$

En cas de FVIII résiduel < 25 %, des pré-dilutions supplémentaires sont nécessaires. Le titrage de l'inhibiteur est exprimé en unité Bethesda (UB). Une unité Bethesda correspond à la quantité d'anticorps capable d'inhiber 50 % du FVIII dans 1 ml de plasma. Ce titrage est calculé à l'aide d'une courbe, en reportant la valeur du FVIII résiduel, en tenant compte de la pré-dilution. Le seuil de positivité actuellement admis est de 0,6 UB/ml. Les anticorps sont classés en faibles répondeurs ou forts répondeurs selon que leur titre est inférieur ou supérieur à 5 UB/ml. Dans les années 1990, en raison d'une recherche plus intensive des inhibiteurs liée au développement des FVIII recombinants, une optimisation de la méthode Bethesda a été apportée : il s'agit de la méthode Nijmegen, décrite en 1995. Cette méthode modifie la méthode Bethesda afin d'en améliorer la sensibilité et la spécificité. Les principales modifications sont les suivantes : le pH du plasma normal est tamponné à 7,4 et le tampon imidazole du mélange contrôlé est remplacé par du plasma déficient en FVIII. Les mélanges sont ensuite incubés 2 h à 37 °C puis un dosage du FVIII est ensuite réalisé. De la même manière que pour la

technique Bethesda, l'inhibiteur est titré selon la pré-dilution et le taux du FVIII résiduel [62].

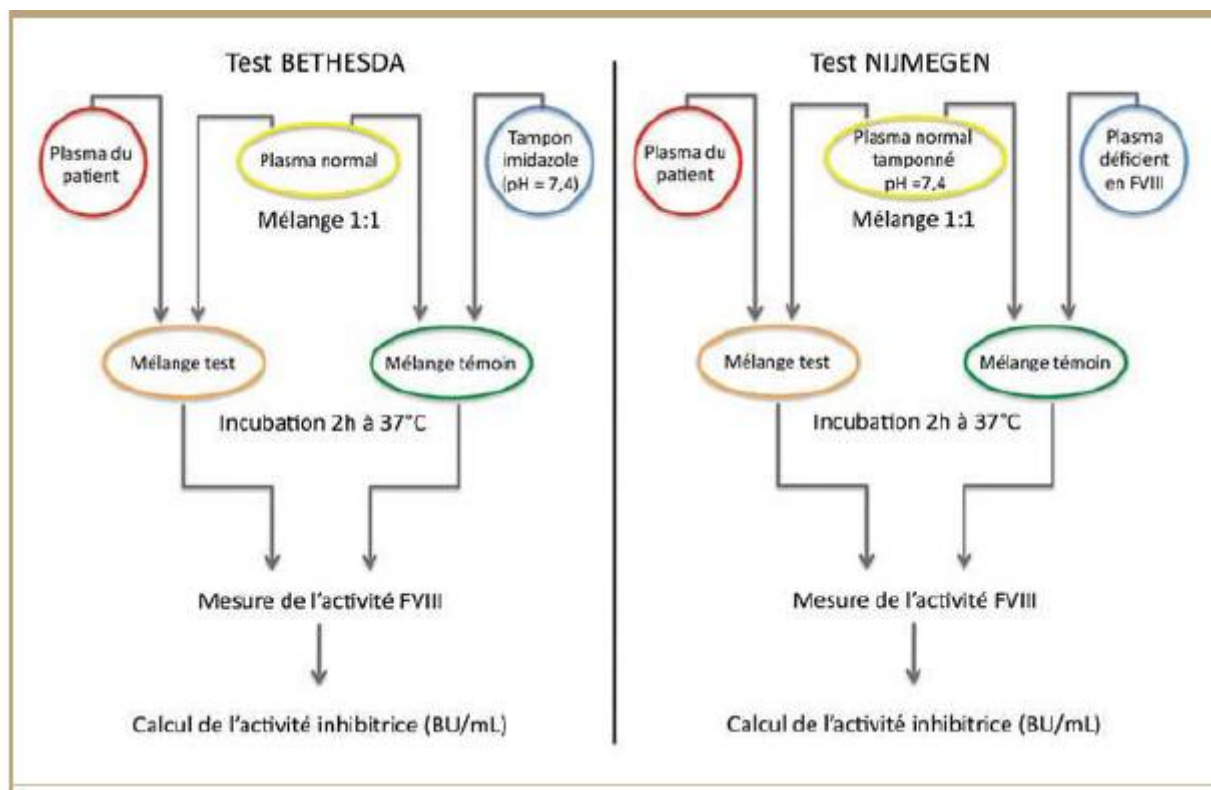


Figure 42: méthodes de détection et de titrage des anticorps anti FVIII par les méthodes Bethesda et Nijmegen [63].

C.2. Les sérologies virales :

Les contaminations par les virus de l'hépatite B, C, et par le VIH sont devenues hautement improbables, et cela grâce aux différentes étapes de purification et d'inactivation virale associées au traitement plasmatique et à l'utilisation des facteurs recombinants.

La demande des sérologies virales est systématique chez tout patient hémophilie déjà transfusé.

C.3. Bilan radiologique [64] :

a. Radiographie standard :

L'aspect radiographique des arthropathies hémophiliques est fortement corrélé au nombre d'épisodes d'hémarthrose [65]. On peut objectiver :

- un épanchement articulaire dense et parfois, chez les jeunes enfants, un élargissement de l'interligne articulaire qui peuvent disparaître en quelques semaines lors des épisodes initiaux. Avec la multiplication des hémarthroses, la tuméfaction des tissus mous péri-articulaires devient permanente et peut présenter en périphérie un liseré dense d'hémosidérine ;

- une raréfaction osseuse péri-articulaire ;

- une hypertrophie épiphysaire chez l'enfant réactionnelle à l'hyperémie. Elle va progressivement contraster avec le caractère grêle des diaphyses dont la corticale est fine ;

- puis des érosions bien limitées débutant typiquement aux zones de réflexion de la synoviale

- une lame osseuse sous-chondrale irrégulière avec des érosions centrales et des géodes sous-chondrales, contrastant souvent avec la préservation relative de l'interligne articulaire.

- puis un pincement articulaire typiquement diffus, avec parfois engrènement des surfaces articulaires, fragmentation des berges et destruction articulaire. On signalera enfin la fréquence des stries d'arrêt de croissance métaphysaires.

Arnold a proposé en 1977, une classification radiologique qui, pour une articulation donnée, comporte cinq stades possibles de gravité croissante et classe l'articulation considérée en tenant compte de la lésion radiologique la plus fortement cotée [66].

Tableau 8: classification d'Arnold [44].

Stade 1 : simple tuméfaction des parties molles

Stade 2 : ostéopénie et élargissement épiphysaire : stade d'arthropathie subaiguë

Stade 3 : présence de kystes sous-chondraux ouverts dans l'articulation, densification de la synoviale. L'interligne articulaire est conservé

Stade 4 : majoration des lésions du stade 3 ; pincement de l'interligne articulaire

Stade 5 : désorganisation et dislocation de l'articulation ; pincement majeur de l'interligne articulaire ; modification radiologique

Pettersson a élaboré, en 1980, un score analytique qui a reçu l'aval de la fédération mondiale de l'hémophilie. Considérant également une articulation donnée, ce score résulte de la somme des cotations (0 ou 1 ; ou 0 à 2) attribuées aux lésions radiologiques élémentaires. Un score nul correspond à une articulation radiologiquement normale, un score de 13 à l'arthropathie chronique avancée [67].

Tableau 9: score de Pettersson[44].

Ostéoporose	Absente	0
	Présente	1
Élargissement épiphysaire	Absent	0
	Présent	1
Irrégularité de la surface sous-chondrale	Absente	0
	Modérée	1
	Importante	2
Formation de kystes sous-chondraux	Absente	0
	Un kyste	1
	> Un kyste	2
Pincement de l'interligne	Absent	0
	< 50 %	1
	> 50 %	2
Érosions des berges articulaires	Absentes	0
	Présentes	1
Incongruence des surfaces articulaires	Absente	0
	Modérée	1
	Importante	2
Déformation, dislocation et/ou angulation	Absentes	0
	Modérées	1
	Importantes	2
Total maximum		13 points

Dans notre étude, le bilan radiologique comprend des radiographies standards des genoux, des coudes et des chevilles selon l'articulation atteinte. Il a été demandé chez tous les patients ayant développé plus de deux épisodes d'hémarthroses. 12 cas ont développé une arthropathie hémophilique dont 5 cas ont des lésions articulaires classées stade 2 selon la classification d'Arnold, 4 cas sont classés stade 3 et 3 cas sont classés stade 4 selon la classification d'Arnold. Dans l'étude réalisée au CHU de Rabat en 2008, 0,4% des cas avaient des lésions articulaires stade 1, 5,7% des cas avaient un stade 2, 1,5% des cas avaient un stade 3, 5,3% des cas avaient un stade 4, et 2,3% des cas avaient un stade 5[7].

b.Echographie :

Elle permet d'objectiver les épanchements et d'évaluer l'importance de l'hypertrophie synoviale.

c.Tomodensitométrie :

La tomodensitométrie (TDM) n'a pas d'intérêt particulier dans l'étude de l'arthropathie hémophilique.

d.Imagerie par résonance magnétique :

Elle montre précocement les altérations articulaires et peut, être utilisée avantageusement dès les premiers épisodes d'hémarthrose, alors que les radiographies sont encore normales [68].

V. COMPLICATIONS ET EVOLUTION :

A. Complications liées à la maladie : Arthropathie hémophilique

A.1. Physiopathologie : [69]

On sait depuis longtemps que la répétition des saignements sur une même articulation entraîne des anomalies synoviales et cartilagineuses [70,71]. Les zones de dépôts de fer sont le siège d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires : Interleukine (IL) 1, IL6, et tumor necrosis factor (TNF) responsables d'une inflammation de la membrane synoviale qui entraîne une hypertrophie synoviale. La fibrose et la néovascularisation sont liées à l'action du vascular endothelial growth factor (VEGF) [72]. Récemment une autre hypothèse a été avancée sur le rôle du fer, impliquant deux oncogènes : c-myc [71,73], et mdm2 [74]: le fer induit une prolifération des cellules fibroblastiques en culture, associée à une augmentation d'expression du c-myc, l'oncogène mdm2 bloque l'apoptose des cellules synoviales et/ou bloque leur prolifération. De façon indépendante et concomitante, il existe un effet délétère direct de la présence du sang intra-

articulaire sur le cartilage. Les dérivés réactifs de l'oxygène, formés à partir du fer des globules rouges intra-articulaires, participent à l'apoptose des chondrocytes [75]. Ainsi les conditions d'un cercle vicieux sont créées, l'augmentation de la vascularisation synoviale augmentant encore le risque de saignement artériel dans la même articulation, expliquant le phénomène de «l'articulation cible ».

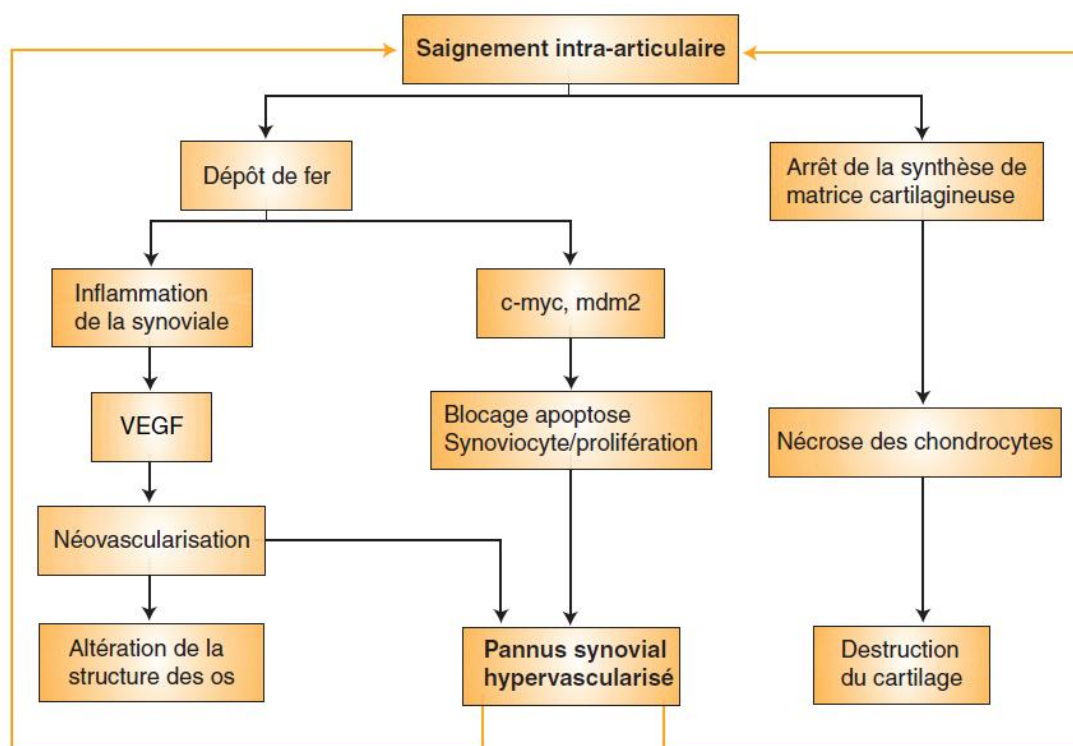


Figure 43: physiopathologie de l'arthropathie hémophilique[22].

(VEGF): vascular endothelial growth factor.

A.2.Clinique :

L'arthropathie hémophilique survient après un nombre d'épisode d'hémarthrose variable, d'autant plus faible, parfois seulement deux, que le traitement de chaque hémarthrose a été moins précoce. Elle se manifeste par l'existence de tuméfactions tenant à la fois à l'hypertrophie des épiphyses et à l'épaississement capsulo-synovial ainsi qu'à l'existence d'un épanchement. L'arthropathie du genou est caractérisée par l'augmentation du volume articulaire, la limitation de la flexion-extension, l'amyotrophie du quadriceps, et la tendance au flessum obligeant à un flessum de la hanche. L'arthropathie du coude s'installe

insidieusement sur cette articulation non portante : limitation de la flexion-extension, suivie d'une limitation de la prono-supination, de douleur, et d'une hypertrophie. L'arthropathie de la cheville et du pied se manifeste par des douleurs d'appui, une tuméfaction de la cheville, une limitation des mouvements de flexion-extension et d'inversion-éversion, une amyotrophie, et des attitudes vicieuses en équin ou en varus ou en cavus selon la localisation des hématomes responsables de ces attitudes. L'arthropathie de la hanche est rare : douleurs d'appui, flossum, amyotrophie, limitations des mouvements, comparable à ce que l'on observe au cours d'une coxarthrose. L'arthropathie de l'épaule est rare et sa clinique non spécifique (douleurs, limitation et amyotrophie) [44].



Figure 44: image montrant une arthropathie hémophilique bilatérale du genou.

Trois articulations représentées par les coudes, genoux et chevilles sont particulièrement à risque de destruction. En fonction des possibilités de prophylaxie, 1 à 3 articulations seront détruites à l'âge de 20 ans contre 5 en cas d'absence de traitement prophylactique [76]. Cette destruction articulaire représente la première cause de morbidité qui affecte la qualité de vie des patients atteints d'hémophilie.

Dans notre série, l'arthropathie chronique a été notée chez 12 patients soit 32,4% des cas, ce qui rejoint les études du CHU de Oujda avec 33% des cas d'arthropathie [9], et du CHU de Stif avec 35,7% des cas d'arthropathie [12]. L'arthropathie chronique dans les séries de Rabat 2008 et de 2012 était moins fréquente avec 19,8% et 17,39% des cas respectivement [7,8]. Par contre, dans la série du CHU du Dakar l'arthropathie a été notée dans 55,5% des cas [3]. Les articulations atteintes d'arthropathie chronique par ordre de fréquence décroissant dans toutes les séries sont: le genou, le coude, et la cheville. Ce qui concorde avec les données de la littérature [77]. L'articulation du genou est touchée dans 78,5% dans notre série, dans 79% des cas dans la série de Rabat 2008[7], dans 100% des cas dans la série de Rabat 2012[8], dans 54,2% dans la série du CHU de Stif[12], et dans 40,7% des cas dans la série du CHU du Dakar[3]. L'articulation du coude est en deuxième lieu avec 14,3% des cas dans notre série, 16,12% dans la série de Rabat 2008[7], 33,33% des cas dans la série du CHU de Stif [12] et 33,3% des cas au CHU du Dakar[3]. L'articulation de la cheville est en troisième lieu avec 7,1% des cas dans notre série, 3,2% des cas dans la série de Rabat 2008[7], et 12,5% des cas dans la série du CHU de Stif[12], et 16,6% des cas au CHU du Dakar[3].

B. Complications liées au traitement :

B.1. Développement d'inhibiteurs :

La survenue d'un anticorps inhibiteur par allo-immunisation reste pour les patients hémophiles la complication majeure du traitement substitutif de l'hémophilie A. Cette complication présente 35% des cas d'hémophilie A sévère et 5% des cas d'hémophilie B sévère selon les dernières études [78, 79, 80]. En effet, cet événement peut compromettre l'efficacité immédiate du traitement, alourdir de façon très significative la prise en charge thérapeutique et altérer la qualité de vie à long terme. Selon l'intensité de l'activité inhibitrice plasmatique de l'anticorps, titrée en unités Bethesda, on distingue des réponses immunes [33]:

-les patients « forts répondeurs » : (>5UB) sont des hémophiles dont le titre de l'inhibiteur s'élève rapidement après apport de facteur VIII, cette élévation débutant 4 à 7 jours après le début de l'exposition et atteignant son maximum 2 à 3 semaines plus tard. Le titre est élevé, (en général supérieur à 10 UB, pouvant atteindre plusieurs centaines d'unités). En l'absence de nouvelle stimulation, ce titre diminue progressivement (en quelques semaines à quelques mois) et peut même devenir indétectable ; ceci ne signifie pas que l'inhibiteur a disparu car une nouvelle exposition au facteur VIII redéclencherà aussitôt une nouvelle et forte augmentation (réponse anamnétique); ces anticorps n'ont pratiquement aucune chance de disparaître spontanément; ce sont eux qui induisent les plus grandes difficultés thérapeutiques.

-les patients « faibles répondeurs » :(<5UB) :gardent des titres bas faiblement influencés par l'exposition au facteur VIII. Ces anticorps ne gênent que peu ou pas le traitement substitutif par concentrés de facteur VIII, une partie d'entre eux disparaît même spontanément (inhibiteurs transitoires). La classification en hémophile «

faible répondeur » peut cependant n'être que provisoire car certains de ces anticorps détectés primitivement à un titre faible peuvent soudainement s'élever de façon importante classant alors le patient dans le groupe « forts répondeurs ».

Une importante étude cohorte, multicentrique, rétrospective sur des patients hémophiles A sévères, intitulée CANAL (*Concerted Action on Neutralizing Anti bodies* – action concertée sur les anticorps neutralisants) a étudié la relation entre les caractéristiques du traitement et le développement d'inhibiteurs, définis par deux taux d'inhibiteurs positifs associés à une diminution de la récupération [81]. Sur les 366 patients recrutés, non préalablement traités et nés entre 1990 et 2000, 87 (24%) ont développé des inhibiteurs, dont 69 (19%) à fort titre d'inhibiteurs. Cette étude a montré une corrélation entre le développement d'inhibiteurs et l'âge lors du premier traitement, avec une incidence décroissante partant de 41% lorsque le traitement est débuté à un âge inférieur à 1 mois, jusqu'à 18% pour ceux ayant reçu leur traitement après l'âge de 18 mois. Les patients traités lors d'une chirurgie ont fait face à un risque de développement d'inhibiteurs très élevé (65 %) comparé aux patients traités pour saignements (23 %) ou ceux sous prophylaxie (22 %) [82].

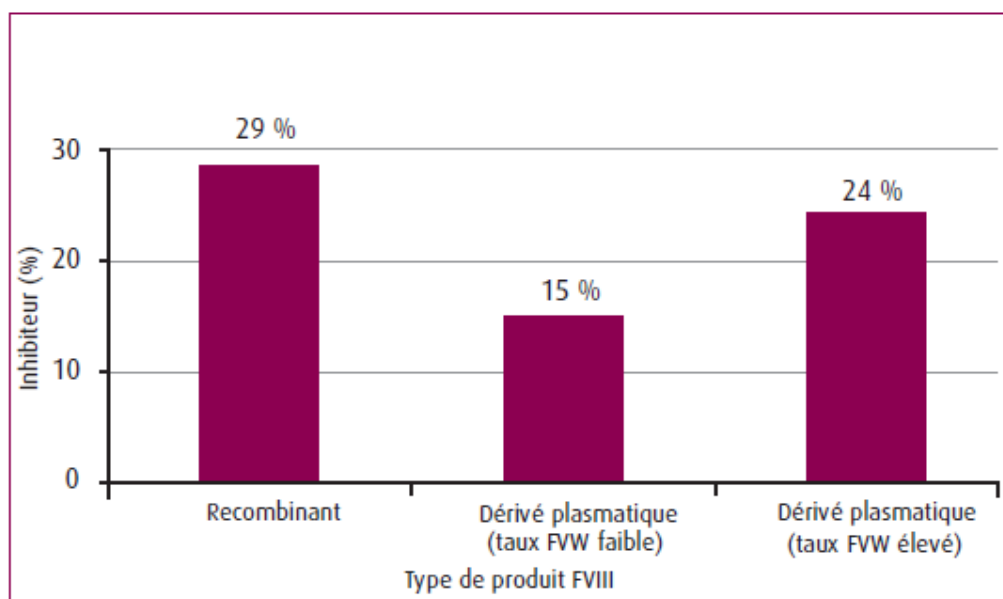


Figure 45: incidence de développement d'inhibiteurs par type de traitements [82]

En général, les inhibiteurs apparaissent tôt, dans les 10 à 50 (au maximum 100) premiers jours d'exposition au produit de substitution (JCPA : journées cumulées en présence de l'antigène) [63]. Des chercheurs ont également découvert que le fait de passer de produits recombinants à des produits dérivés du plasma ne créait aucune différence significative sur le plan clinique en matière de développement d'inhibiteurs. Aucune preuve n'a confirmé la supériorité d'un type de concentrés de FVIII sur les autres en ce qui concerne le développement d'inhibiteurs: le risque était comparable entre le FVIII recombinant et le FVIII plasmatique [82].

Ces dernières années, des données récentes ont montré que le développement des allo-anticorps anti-FVIII est une réponse immunitaire multifactorielle, incluant des facteurs de risques génétiques, environnementaux et liés aux traitements. Des études ont suggéré que l'ethnicité joue un rôle quant au développement d'inhibiteurs. Les patients d'origine africaine ou hispanique ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs que les patients d'origine caucasienne [83, 84]. Les patients avec des antécédents familiaux de développement d'inhibiteurs présentent un risque significativement plus élevé que ceux sans antécédents familiaux (48% de risque *versus* 15% ; risque relatif 3,2) [84]. Des études ont montré que des types spécifiques de mutations dans le gène FVIII peuvent influencer la probabilité de développement d'inhibiteurs chez un patient : ceux avec une déficience moléculaire sévère au niveau du gène, telle qu'une large délétion ou une mutation non-sens, ont une prévalence estimée de sept à dix fois plus élevée comparativement aux patients avec une déficience génétique moins importante, telle qu'une petite délétion ou une mutation faux-sens [85].

Des facteurs extrinsèques affectent également la réponse immunitaire au FVIII. L'âge du patient à l'initiation du traitement a été proposé comme étant un facteur de

risque lié à l'environnement. Plusieurs petites études ont effectivement révélé que débuter le traitement avec des concentrés de facteurs de la coagulation est associé à une plus grande incidence cumulée de développement d'inhibiteurs chez les jeunes patients, bien que cette incidence décline avec l'âge[86, 87].Cependant, d'autres études n'ont pas montré une telle association entre le développement d'inhibiteurs et l'âge du premier traitement mais, au contraire, ces patients débutant une prophylaxie standard dès le plus jeune âge avaient très peu d'inhibiteurs comparé à ceux sous traitement épisodique [88].

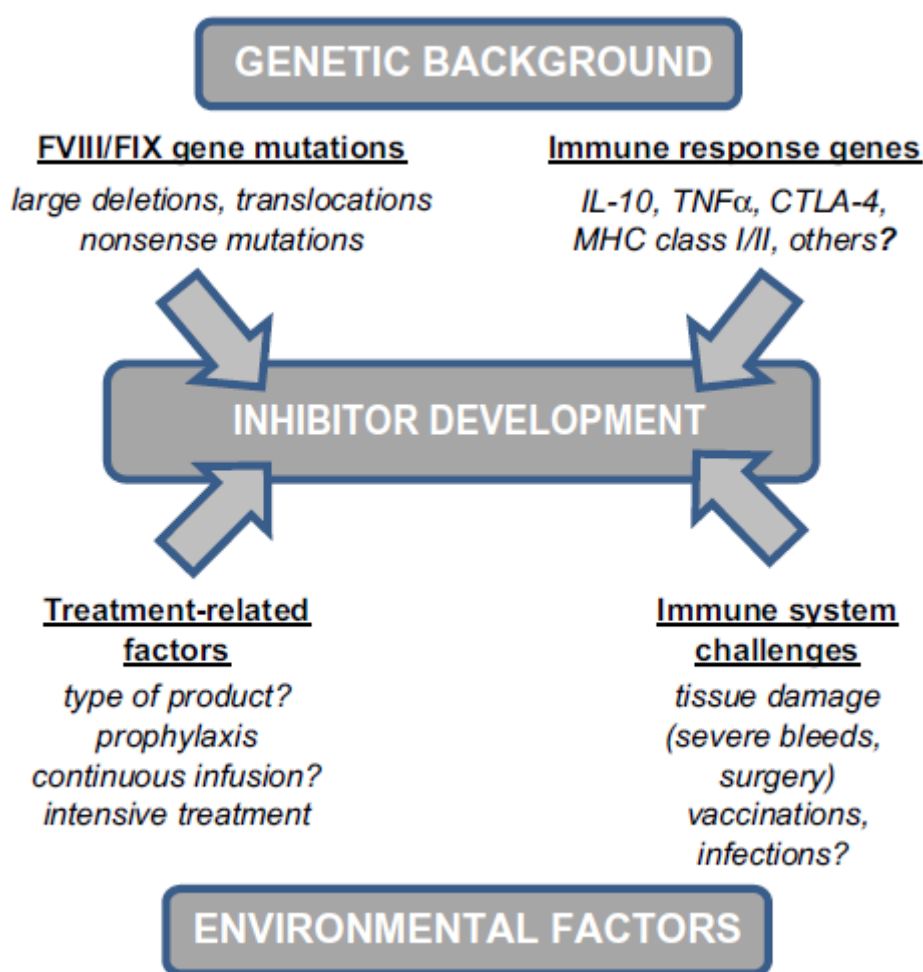


Figure 46: Facteurs de risque d'apparition des inhibiteurs[89].

Dans notre étude, 3 cas soit 8,1% des cas ont développé un inhibiteur. L'étude faite en Algérie en 2006 a révélé 1% des cas avaient des inhibiteurs positifs [6] et 2,3% des cas CHU de Setif [12]. Par contre, dans l'étude du CHU d'Oujda 13,3% des cas ont développé des inhibiteurs [9] et 11,3% des cas dans la cohorte française de 2005 [11]. Cette différence de pourcentage constatée entre les séries est due à la différence du nombre des cas et au fait qu'une proportion des patients n'a pas fait le bilan à la recherche des anticorps inhibiteurs.

B.2. Complications infectieuses :

Le deuxième risque induit par le traitement substitutif chez un hémophile est infectieux, bien qu'il soit devenu aujourd'hui très faible, mais non nul. Ce risque est avéré en ce qui concerne les infections virales, même si dans les dix dernières années, aucun accident de transmission iatrogène d'un agent pathogène n'est intervenu avec les médicaments dérivés du sang.

Le premier cas de contamination d'un hémophile par le VIH a été rapporté par le Center for Disease Control (CDC) aux Etats-Unis en 1982, mais la majorité des contaminations sont survenues entre 1979 et 1985 [33]. Il n'y a pas eu de nouveaux cas rapportés aux Etats-Unis et en Europe depuis 1986, à l'exception de problèmes demeurés ponctuels et exceptionnels survenus avec des produits ayant fait l'objet d'une inactivation virale incomplète. La prévalence de l'infection VIH estimée aux Etats-Unis en 1988 était de 77% parmi les hémophiles A sévères, et 42% parmi les hémophiles B sévères avec des chiffres à peu près comparables en Europe [90]. En France à peu près la moitié des hémophiles ont été contaminés [91].

Comme pour l'hépatite B, on considérait jusqu'au développement des procédés d'inactivation virale que près de 100% des hémophiles présentaient une hépatite longtemps appelée non A non B. Le virus de l'hépatite C a été identifié en

1989 et les premiers tests sérologiques retrouvaient une séropositivité de plus de 90% chez les hémophiles transfusés avec des produits non inactivés[92, 93].

Actuellement, les contaminations par les virus de l'hépatite A, B et C, par le virus HIV et par le parvovirus sont devenues hautement improbables compte tenu des différentes étapes de purification et d'inactivation virale, maintenant souvent associées (traitement par solvant détergent, pasteurisation, nano filtration). Cette sécurité transfusionnelle des produits utilisés ne dispense pas de l'obligation de vacciner l'hémophile contre les virus de l'hépatite A et B. Le possible survenu de l'une de ces complications impose un suivi régulier de l'hémophile polytransfusé par le centre de traitement de l'hémophilie.

Agents transmissibles non conventionnels : [33]

Les agents transmissibles non conventionnels (ATNC), ou prions, constituent des agents dont les propriétés physicochimiques et biologiques sont très particulières et dont on considère qu'ils sont les vecteurs des encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST) chez l'homme et l'animal. Chez l'homme, ces affections sont essentiellement représentées par la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), plus rarement par le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker et l'insomnie fatale familiale. Il existe des formes sporadiques (les plus fréquentes), familiales et iatrogènes, malheureusement illustrées par la transmission de la MCJ chez les enfants traités par l'hormone de croissance extractive. L'une des caractéristiques de ces agents est d'être extrêmement résistante à tous les procédés inactivant habituellement les virus conventionnels. Du point de vue épidémiologique, il n'existe pas non plus de lien entre la transfusion sanguine et la MCJ. En l'état actuel des connaissances scientifiques, ce risque reste donc purement théorique.

Dans notre série aucun cas d'infection par le VIH, VHB, ou VHC n'a été noté. Par contre dans les autres séries les complications infectieuses étaient présentes dans 4,2% des cas dans la série de Rabat 2008 il s'agit de 2,3% des cas infectés par VHB et VHC pour chacun [7]. Dans la série de CHU de Setif 3% des cas sont infectés par l'VHB et 13% par HVC et 1 seul cas par le VIH (décédé)[12]. Dans la série de Dakar, 7,4% des cas avaient une infection par VHB et 1,8% des cas une infection par le VIH[3]. Dans la cohorte française 36% des cas avaient une infection par l'VHC et 9,5% des cas par le VIH[11].

B.3. Réactions d'intolérance :[33]

Des réactions anaphylactiques ont été décrites dès l'utilisation de produits anti hémophiliques chez l'hémophile. Dans l'hémophilie A, les premières descriptions d'anaphylaxie dans l'hémophilie A ont été faites après injection de cryoprécipité. Leur fréquence était alors estimée à 19%. Avec l'apparition de produits hautement purifiés, puis recombinants, les réactions anaphylactiques sont devenues très rares, mais restent décrites, qu'ils s'agissent de concentrés immuno-purifiés ou de recombinants issus de cellules Chinese hamster ovary (CHO) ou Baby hamster kidney (BHK), voire de réaction à ces trois types de produits. Dans l'hémophilie B, les réactions anaphylactiques sont rares et leur raison n'est pas connue.

Le haut degré de pureté des fractions anti-hémophiliques utilisées à l'heure actuelle a considérablement réduit la fréquence des réactions de type allergique que l'on observait auparavant avec des produits peu purifiés : rashes cutanés, frissons, fièvre, variations tensionnelles. De la même façon, les hémolyses observées après transfusion massive de fractions contenant des concentrations élevées d'immunoglobulines anti-A et anti-B ont totalement disparu. La caractéristique des produits actuels est d'être parfaitement bien supportée dans la très grande majorité des cas.

Exceptionnellement, des réactions d'intolérance de type anaphylactique ont été rapportées avec des produits plasmatiques préparés par chromatographie d'immuno-affinité ou avec des produits recombinants, sans que la nature de l'allergène ait été clairement identifiée. Il a été mis en évidence la survenue de manifestations anaphylactiques, parfois sévères, après injection de FIX contemporaine de l'apparition d'un inhibiteur anti-FIX. Certaines de ces réactions paraissent être en relation avec la présence d'IgE [95].

Dans notre série aucun cas d'intolérance immunologique n'a été noté, même constatation dans les autres séries qu'on a étudiées [6, 7, 8, 9, 12, 11].

VI. PRISPE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'hémophilie est un véritable défi économique pour les systèmes de santé vu le coût élevé des facteurs anti-hémophiliques, le manque de structures et de personnel de santé spécialisé dans ce domaine [96]. Cette prise en charge est une urgence thérapeutique et doit être multidisciplinaire, avec une bonne coordination entre l'équipe soignante qui doit comprendre le pédiatre, l'hématologue, l'orthopédiste, le chirurgien, le dentiste, le kinésithérapeute, le réanimateur, et l'infirmier. La fédération mondiale de l'hémophilie estime que parmi les 400 000 personnes atteintes d'hémophilie au monde, 300 000 personnes ne reçoivent pas leur traitement ou le reçoivent d'une façon irrégulière.

L'objectif de la prise en charge de l'hémophilie est de :

- Contrôler précocement et/ou prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications.
- Traiter les complications.
- Assurer une éducation thérapeutique pour le patient et/ou la famille.
- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille.
- Améliorer la qualité de vie des patients.

Le traitement de l'hémophilie est basé essentiellement sur l'apport de produits contenant le facteur déficient et permettant ainsi la correction de l'anomalie de coagulation.

Puisque l'hémophilie est une maladie chronique, elle exige des interventions thérapeutiques coûteuses et elle peut menacer la vie, elle a un impact profond sur plusieurs aspects de la vie du patient, d'où l'importance pour la famille d'être bien renseignée sur la maladie, de soutenir la personne affectée et de participer

activement à tous les aspects des soins[97].L'équipe de soins complets doit aider le patient et sa famille à faire face : aux risques et aux problèmes de la vie quotidienne, particulièrement la maîtrise des saignements, aux changements qui se produisent à mesure que les patients grandissent et se développent; aux enjeux associés à la scolarité et à l'emploi, au risque d'avoir un autre enfant hémophile, et aux options qui s'offrent à eux. Ces moyens prennent la forme d'éducation thérapeutique et de conseil, les membres de la famille sont tous encouragés à nouer des liens avec l'équipe de soins complets afin que les besoins du patient soient satisfaits dans toute la mesure du possible [98, 99].

A. Mesures préventives :

Certaines mesures sont nécessaires pour prévenir la survenue d'accidents hémorragiques. Ainsi, ces gestes sont contre indiqués :

- Les injections intramusculaires,
- Le traitement par l'acide acétylsalicylique et dérivés des anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- La prise de la température par la voie rectale,
- les voies d'abord veineuses centrales sous-clavière ou fémorale, ainsi que les prélèvements artériels,
- La mobilisation violente des membres,
- Les sports de combat, le football, le basketball.....

Par ailleurs, il faut toujours porter des vêtements à manches longs et des chaussures qui protègent les chevilles. Il est recommandé après toute ponction veineuse de faire une compression digitale continue pendant au moins 10 à 15 minutes, suivie d'un pansement compressif durant 24 heures. La bonne hygiène dentaire personnelle et quotidienne est indispensable pour une prévention efficace

contre la formation des caries qui prédisposent au saignement avec: brossage des dents 2 fois par jour, limitation de la consommation de sucres responsables des caries, soins des caries même minimes, consultation tous les 6 mois chez le dentiste.

Le port de la carte d'hémophile et du cahier de liaison doit être également exigé. Elle doit comporter les renseignements suivants: type d'hémophilie, taux basal de facteur, existence d'un anticoagulant circulant, groupe sanguin, centre dont dépend le patient, types d'accidents et date. Ils permettent un traitement adapté sans délai lors de la prise en charge du patient par une équipe médicale qui ne le connaît pas.

B. Traitement des accidents hémorragiques :

On dispose de deux types de traitement pour l'hémophilie :

- Les traitements substitutifs par injection des facteurs anti-hémophiliques A ou B.
- Les traitements non substitutifs.

B.1.Traitements substitutifs :

Dans la série algérienne, 65,22% des cas ont reçu un traitement à base de du facteur anti-hémophilique [6], et 25,5% des cas dans la série de Rabat 2008[7]. Dans la série d'Oujda, 43,75% des cas ont reçu le facteur VIII recombinant [9].

Dans notre série 89% des cas ont reçu un traitement par le facteur anti-hémophilique, dont 62% des cas sont traités par le facteur recombinant et 27% des cas par le facteur plasmatique, ce qui rapproche aux résultats de la cohorte française avec 100% des cas traités par le facteur anti-hémophilique.

B.1.a.les produits utilisés :

- **Le plasma frais congelé (PFC) :**[100]

En raison des préoccupations liées à la sécurité et la qualité du PFC, son utilisation n'est, dans la mesure du possible, pas recommandée. Toutefois, comme le PFC et le plasma dépourvu de cryoprécipité contiennent le facteur IX, ils peuvent servir à traiter l'hémophilie B dans les pays qui ne sont pas en mesure d'acheter des concentrés de facteurs IX dérivés de plasma. Un millilitre de plasma frais congelé contient 1 unité d'activité du facteur VIII et IX. Il est généralement difficile d'atteindre des taux de facteurs VIII supérieurs à 30 UI/dl et des taux de facteurs IX supérieurs à 25 UI/dl seulement avec le PFC. Une dose de départ acceptable est 15 à 20 ml/kg.

Dans notre série, 35% des cas sont traités par PFC, ce qui rejoint la série algérienne avec 33% des cas[6], les chiffres étaient plus élevés dans la série de Rabat 2008 avec 62,2% des cas[7], et dans la série d'Oujda avec 100% des cas[9]. Par contre aucun cas dans la cohorte française de 2005 n'a reçu le PFC [11].

- **Cryoprécipité :** [100]

Il est préparé par décongélation lente du PFC à 4 °C pendant 10 à 24 heures. Il se présente sous forme de précipité insoluble et est séparé par centrifugation. Il contient des quantités importantes de facteur VIII (environ 3 à 5 UI/ml), de FvW, de fibrinogène, et de facteur XIII, mais pas de facteur IX ni de facteur XI. Ainsi, le cryoprécipité peut traiter seulement l'hémophilie A. Le surnageant obtenu est appelé plasma dépourvu de cryoprécipité et contient d'autres facteurs de coagulation comme les facteurs VII, IX, X et XI.

En raison des préoccupations liées à la sécurité et la qualité du cryoprécipité, son emploi dans le traitement des troubles de coagulation congénitaux n'est pas recommandé et ne peut être justifié que dans les cas où les concentrés de facteurs de coagulation ne sont pas disponibles.

Posologie/administration : Un sac de cryoprécipité fabriqué à partir d'une unité de PFC (200 à 250 ml) peut contenir de 70 à 80 unités de facteur VIII dans un volume de 30 à 40 ml.

- **Les facteurs substitutifs d'origine plasmatique :[106]**

Ce sont les plus anciens. Ils sont préparés à partir de donneurs volontaires, le prélèvement pouvant être fait sous deux formes : soit par dons de sang, puis centrifugation rapide et congélation du plasma ; soit par dons de plasma par plasmaphérèse. Cette dernière technique permet d'obtenir des quantités beaucoup plus importantes du facteur anti-hémophilique.

- **Hémophilie A :**

Les facteurs VIII dérivés du plasma sont obtenus à partir de plasma humain. Le plasma est séparé en ses différentes composantes. C'est ce que l'on appelle le fractionnement, puis il subit un procédé d'inactivation virale pour assurer son innocuité.

Exemples de facteurs VIII dérivés du plasma :

Factane® : Ce produit a remplacé le Facteur VIII-LFB®, dont il diffère par une double nano filtration à 35 nm et 15 nm. Il est préparé par chromatographie sur résine échangeuse d'ions et absorption. Les mesures de sécurisation virale comportent plusieurs étapes :

- Les sérologies et le dépistage génomique viral, effectués individuellement sur les donneurs, puis sur les pools par le laboratoire
- Les procédés d'inactivation ou d'élimination physique des virus : traitement par solvant-détergent, qui élimine les virus encapsulés, et nano filtration à 35 nm puis 15 nm, permettant de retenir les particules virales non encapsulées, insensibles au traitement solvant-détergent, tel le parvovirus.

Octanate® : Son activité spécifique est de 50 UI/ml et son procédé de fabrication comprend une double inactivation virale : solvant-détergent et chauffage à sec court (100°C, 30 min).

➤ **Hémophilie B :**

Le facteur IX, comme le facteur VIII est obtenu du plasma humain après son fractionnement. Trois préparations de facteur IX d'origine plasmatique sont disponibles :

Betafact® : Cette préparation a remplacé le Facteur IX-LFB®, dont il diffère par une nano filtration à 15 nm. Il est préparé à partir d'une fraction de complexe prothrombinique humain (PPSB) qui subit plusieurs chromatographies échangeuses d'ions et une chromatographie d'affinité. Sa préparation comporte un traitement solvant-détergent et la nano filtration à 15 nm.

Mononine® : Le produit est préparé à partir d'une fraction de PPSB après purification par chromatographie d'immuno-affinité. Le FIX est élué par du thiocyanate de sodium, qui sera éliminé par ultrafiltration. Ces deux dernières étapes concourent, avec la chromatographie d'immunoaffinité, à la sécurité virale.

Octafix® : Son activité spécifique est de 100 UI/ml. La préparation comporte une étape solvant-détergent et une nano filtration.

Tableau 10: Procédés d'inactivation virale. Intérêts et limites de ces procédés.

(Adapté d'après Farrugia et al.)[101]

Procédé	Avantages	Points critiques
Solvant-détergent	<p>Efficace contre les virus enveloppés (VHC, VHB, VIH)</p> <p>Ne dénature pas les protéines</p>	Inefficace contre les virus non enveloppés (parvovirus B19, VHA)
Pasteurisation	Efficace sur virus non enveloppés (VHA)	<p>Inactif sur parvovirus B19</p> <p>Peut générer des néoantigènes</p>
Chauffage vapeur	Efficace sur virus enveloppés et non enveloppés (VHA)	Inefficace sur VHC et parvovirus B19
Chauffage sec final	Efficace sur virus enveloppés et non enveloppés (VHA)	<p>Inefficace sur parvovirus B19</p> <p>Perte d'activité coagulante 10 %-20 %</p>
Nanofiltration sur membranes 15 nm	<p>Élimination basée sur taille virale</p> <p>Actif sur VHA et parvovirus B19</p> <p>Élimination possible des prions</p> <p>Non dénaturant</p>	<p>Pas applicable aux grosses molécules</p> <p>Sensibles aux conditions de filtration</p>
Nanofiltration sur membranes 35 nm	<p>Similaire à nanofiltration 15 nm</p> <p>Applicable facteurs VIII et de von Willebrand</p>	Élimination incomplète des petits virus

VHA : virus de l'hépatite A ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VIH : virus d'immunodéficience humaine.

- **Les facteurs substitutifs recombinants** :[106]

Ces facteurs sont fabriqués par génie génétique, le principe est d'utiliser une séquence d'ADN (qui contient l'information nécessaire à la fabrication d'un facteur anti-hémophilique) et de l'introduire dans des cellules « support ». Les cellules

principalement utilisées sont : les cellules **CHO** (chinese hamster ovary) et les cellules **BHK** (baby hamster kidney). Ces lignées cellulaires issues de mammifères ont été choisies pour leur capacité à effectuer les modifications post-traductionnelles. Cela permet de produire en laboratoire, de façon sûre et contrôlée, des grandes quantités de facteurs. La production de ces facteurs implique peu ou pas l'utilisation de produits sanguins.

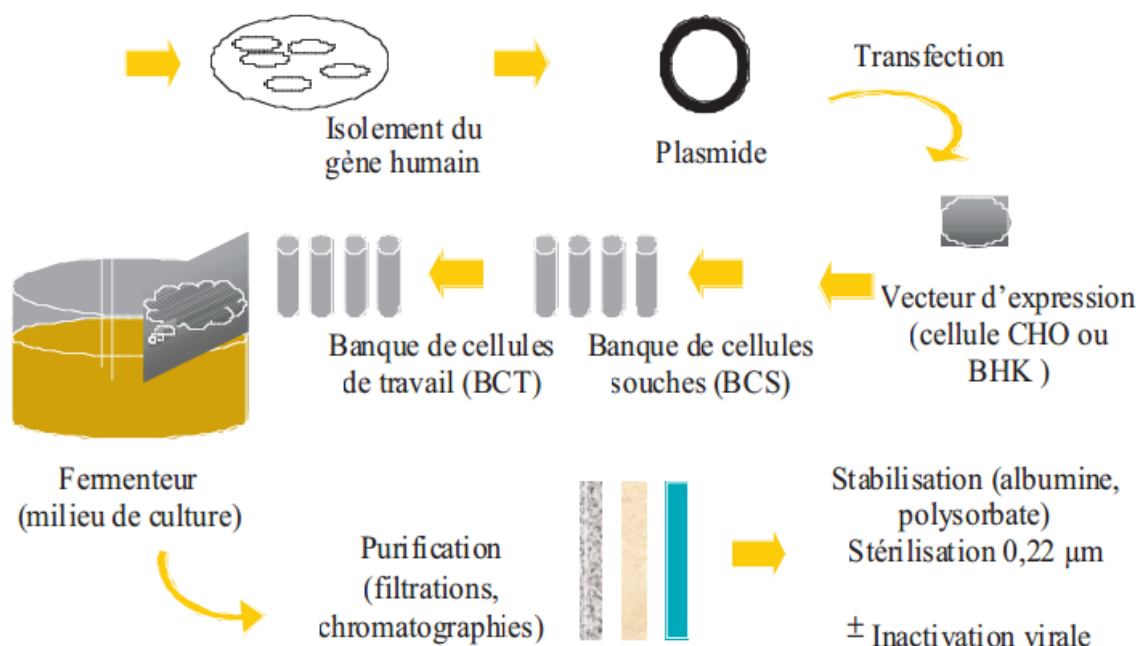


Figure 47: méthode de production du facteur recombinant [102].

➤ Hémophilie A :

Le facteur VIII obtenu par génie génétique ne provient pas du plasma humain. Il est fabriqué à partir du gène du facteur VIII humain qui est transféré dans les cellules CHO ou BHK. Le facteur VIII est séparé de la culture de ces cellules et purifié puis stabilisé par l'albumine humaine.

Exemples de concentrés de facteurs VIII obtenus par génie génétique :

Advate® : Il s'agit de facteur VIII recombinant (Octocog alpha), préparé à partir de cellules CHO. Dans un but de sécurité, le processus de fabrication n'utilise

aucune protéine animale ou humaine. La cellule est transfectée avec le gène FVIII et celui du FvW. L'intérêt du FvW est de stabiliser le facteur VIII dans le milieu de culture. Le FVIII est ensuite purifié par chromatographie échangeuse d'ions et chromatographie d'immunoaffinité. Le produit ne contient plus que des traces de FvW (< 2 ng/UI de FVIII) et ne contient pas d'albumine. Il a remplacé **Recombinat®**, produit par le même laboratoire, qui contenait de l'albumine. L'activité spécifique du produit est de 4 000 à 10000 UI/mg de protéine.

HelixateNexgen® et **Kogenate® Bayer** : Ces deux produits sont aussi de l'octocog alpha. Ils proviennent des mêmes chaînes de fabrication, utilisant des cellules BHK cultivées en présence d'un milieu dépourvu de protéines animales. Le FVIII est purifié à partir du milieu de culture par chromatographie échangeuse d'ions et chromatographie d'immunoaffinité. Il subit un traitement solvant-détergent. Ce produit ne contient pas d'albumine.

Refacto®: Le moroctocog alpha ou Refacto® est également préparé à partir de cellules CHO. Le gène transfecté a pour particularité d'avoir été délété de la partie codante correspondant au domaine B de la molécule. Là encore, les cellules sont cultivées sur des milieux exempts de protéines animales et le produit ne contient pas d'albumine.

➤ Hémophilie B :

Le facteur IX recombinant n'est pas fait de plasma humain non plus, il est fabriqué de la même manière que le facteur VIII. Cependant, le facteur IX est une protéine beaucoup plus stable que le facteur VIII et ne requiert pas l'ajout d'albumine pour sa stabilisation.

Benefix® ou le nonacog alfa, est actuellement le seul FIX d'origine recombinante. Il est obtenu à partir de cellules CHO et il est purifié par quatre étapes de chromatographie échangeuse d'ions et une nanofiltration. Aucune protéine sanguine ou plasmatique d'origine humaine ou animale n'est utilisée lors de sa préparation et de sa formulation.

Tableau 11: différents produits anti-hémophiliques [106].

Type de produits	Nom commercial	Lignée cellulaire ^a	Inactivation virale ^b
<i>Facteur VIII</i>			
Plasmatiques	Factane®		SD, nanofiltration
Recombinants	Octanate®		SD, chauffage
	Advate®	CHO	SD, chromato IA
	Helixate Nexgen®	BHK	SD, chromato IA
	Kogenate Bayer®	BHK	SD, chromato IA
	Refacto®	CHO	SD, chromato IA
<i>Facteur IX</i>			
Plasmatiques	Betafact®		SD, nanofiltration
	Mononine®		SD, UF, chromato IA
	Octafix®		SD, nanofiltration
Recombinant	Benefix®	CHO	Chromatographie, nanofiltration
<i>Facteurs activés</i>			
Plasmatique	Feiba®		Chauffage
Recombinant	Novoseven®	BHK	TritonX, chromato IA

^a Lignées cellulaires à partir desquelles sont fabriqués les recombinants ; CHO : *chinese hamster ovary* ; BHK : *baby hamster kidney*.

^b Procédés d'inactivation virale. Sont citées ici les principales étapes concourant à la sécurité virale, à l'exclusion des chromatographies échangeuses d'ions, utilisées dans la plupart des procédés de fabrication ; SD : solvant-détergent ; UF : ultrafiltration ; chromato IA : chromatographie d'immunoaffinité.

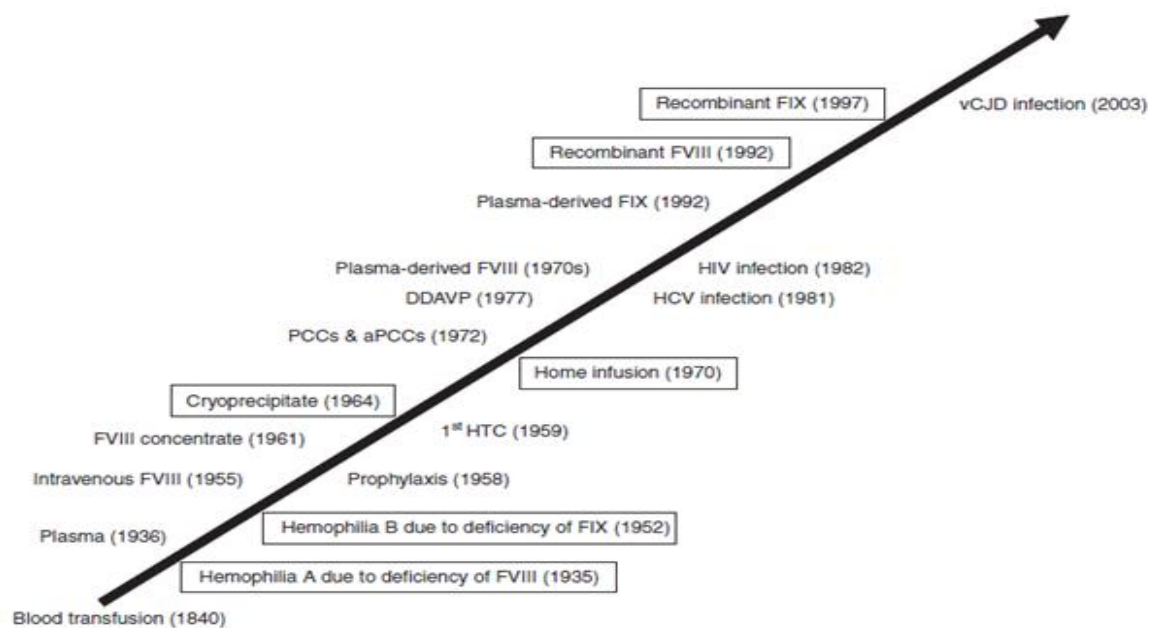


Figure 48: Les avantages et les inconvénients de l'évolution du traitement[103].

B.1.b. Modalités du traitement : traitement à la demande :[104].

Le traitement à la demande est l'administration du traitement substitutif après la survenue d'un accident hémorragique. Il permet une correction transitoire du déficit en FVIII ou FIX. La posologie et la durée du traitement dépendent du taux du facteur initial, de la sévérité de l'accident hémorragique et sa localisation, et du poids du patient. Le traitement se fait par le produit habituellement utilisé par le patient, mais en cas d'urgence, il faut traiter avec le produit le plus rapidement disponible.

Hémarthrose : le traitement doit être administré dans les plus brefs délais afin d'essayer de limiter au maximum les séquelles. En cas d'hémarthrose débutante, c'est-à-dire avant l'apparition de tout signe clinique objectif (simple gêne, sensation de réplétion de l'articulation, ou douleur vague): une injection unique de 20 à 30 UI/kg de FVIII en cas d'hémophilie A et 30 à 40 UI/kg du FIX en cas d'hémophilie B avec reprise des activités après l'injection. Encas d'hémarthrose constituée, on injecte le plus tôt possible 20 à 30 UI/kg du FVIII ou 30 à 40 UI/kg du FIX, à renouveler 12 et 24 heures plus tard suivant l'injection. Si l'hémarthrose est

importante avec douleur intense et gros épanchement, on peut envisager une ponction évacuatrice après avis spécialisé sous traitement substitutif. La durée du traitement dépend de la régression des signes de l'hémarthrose. L'immobilisation de l'articulation, l'application de la vessie de glace et la kinésithérapie précoce sont essentiels pour traiter toute hémarthrose.

Hématome : En cas d'hématome superficiel (sous cutanés), une simple compression avec application de glace pendant une dizaine de minutes est suffisante si l'hématome est vu précocement. En cas d'hématome profond ou de localisation dangereuse, on injecte 50 UI/kg de FVIII ou 80 UI/kg de FIX 2 à 3 fois par jour le premier jour, puis à adapter en fonction des résultats des contrôles biologiques quotidiens (TCA, dosage du FVIII ou FIX) effectués immédiatement avant une injection et le bilan d'imagerie. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la guérison clinique. La mise au repos, voire l'immobilisation pour prévenir les attitudes vicieuses : planchette pour l'avant-bras, attelle anti-équin pour le mollet, et pour le psoas, une extension progressive et maximale de la cuisse en fonction de la douleur, ainsi que la kinésithérapie sont souvent associés au traitement substitutif.

Traumatisme crânien:

En cas d'un traumatisme important, on injecte immédiatement 50 UI/kg de FVIII ou 80 UI/kg de FIX puis on réalise un scanner, la posologie et la durée du traitement est en fonction des résultats du scanner, en cas d'une lésion cérébrale on fait une injection de FVIII toutes les 8 heures ou FIX toutes les 12 heures pour maintenir le taux circulant au moins à 80% et on demande un avis neurochirurgical, en urgence, en absence de lésion, on maintient le taux de FVIII ou FIX entre 50 et 70% pendant trois jours, puis on injecte quotidiennement 30 UI/kg de FVIII ou 50 UI/kg de FIX pendant cinq jours avec une surveillance attentive.

En cas d'un traumatisme minime, on doit injecter systématiquement 30 à 40 UI/kg de FVIII ou 50 à 60 UI/kg de FIX (une seule injection).

Hémorragie digestive : on injecte 50 UI/kg de FVIII trois fois par jour ou 80 UI/kg de FIX deux fois par jour le premier jour, puis la dose est adaptée en fonction des résultats des dosages biologiques en association avec un anti-fibrinolytique. Le taux de FVIII ou FIX est maintenu > 80% pendant une semaine, puis > 50% jusqu'à guérison clinique. Il faut toujours chercher une cause sous-jacente

Hématurie : c'est la seule hémorragie à ne pas substituer d'emblée, car ceci déclenche une crise de colique néphrétique en favorisant la création d'un caillot. Le traitement repose sur les boissons abondantes, repos au lit, antispasmodique à la demande et si persistance de l'hématurie, on injecte 20 UI/kg de FVIII ou FIX.

L'examen cyto bactériologique des urines est systématique, on peut discuter une échographie rénale voire une UIV à la recherche d'une cause déclenchante ou une maladie sous-jacente. L'hématurie est une contre-indication absolue des anti-fibrinolytiques et des concentrés prothrombiniques activés.

Plaie intra-buccale : dans ce cas les gestes de traitement local sont indiqués en premier avec un anti-fibrinolytique pendant cinq à dix jours, si le saignement persiste pendant plus de 24 heures, on injecte 20 à 30 UI/kg de FVIII ou 30 à 40 UI/kg de FIX.

Epistaxis : il faut moucher doucement, pulvériser un vasoconstricteur ou introduire un filet de coton imbibé d'un antiseptique anesthésique local et comprimer. Il faut faire un méchage résorbable ou tampon hémostatique en dernier recours (après substitution). Si l'épistaxis est abondante ou persistante, on injecte 30 UI/kg de FVIII ou 40 UI/kg de FIX.

Chute des dents de lait : en général, elle n'entraîne pas d'hémorragie. Si toutefois, un saignement apparaît, on doit faire une compression locale par une

compresse imbibée d'EXACYL® avec une alimentation semi-liquide et froide. En cas de persistance plus de 24 heures, on injecte 30 UI/kg de FVIII ou 40 UI/kg de FIX.

Ecchymoses : elles ne nécessitent habituellement pas de traitement substitutif, ni même de traitement local.

B.2.Traitement non substitutif :

B.2.a. Desmopressine (DDVAP) :[104]

La DDAVP (1-Desamino-8d-Arginine Vasopressine) est un composé synthétique dérivé de l'adrénaline et proche de la vasopressine.

Elle a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de FvW, de FVIII et de l'activateur tissulaire du plasminogène. Elle n'est efficace que s'il existe une synthèse minime de FVIII et de FvW, c'est à dire qu'elle ne peut être utilisée chez les patients atteints de formes sévères d'hémophilie A. Administrée chez l'hémophile, la desmopressine multiplie les taux de FVIII de base par un facteur de 3 à 5, mais il existe une grande variabilité individuelle de la réponse. En dessous d'un taux initial de FVIII de 5%, l'effet de la desmopressine est pratiquement nul. Pour des taux de base compris entre 5 et 10%, le taux maximal atteint est de l'ordre de 35%, pour des taux de 11 à 20%, le taux maximal atteint est d'environ 60% et proche de 100% lorsque les taux de FVIII de base sont supérieurs à 20%. Le pic d'activité est atteint de 30 à 60 minutes après la fin de l'injection, c'est-à-dire un peu plus tardivement que le pic d'activité fibrinolytique. La réponse est reproductible d'un moment à l'autre chez un même individu et d'un individu à l'autre au sein d'une même famille.

La DDAVP est indiqué dans l'hémophilie A mineure et les conductrices à taux bas de FVIII.

Si l'administration de la DDAVP est répétée, il existe dès la 2^{ème} administration une diminution de la réponse de 30% et un épuisement de la réponse en quelques

jours, d'où l'indication du test thérapeutique qui doit être effectué de préférence au moment du diagnostic ou au moins 8 jours avant un acte chirurgical.

La desmopressine exerce une activité antidiurétique qui cause une rétention d'eau pouvant entraîner une baisse des taux plasmatiques de sodium. Ceci impose des précautions d'emploi (restriction hydrique pendant la durée du traitement, précaution chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, d'épilepsie et chez les migraineux) et justifie des contre-indications (enfants de moins de 2 ans).

Effets secondaires : céphalées, flush facial, diminution légère et transitoire de la pression artérielle diastolique et tachycardie modérée (symptômes liés à l'effet vasomoteur de la desmopressine)

Il est présenté sous deux formes :

- Une forme intraveineuse, Minirin[®], utilisée à la dose de 0,3 µg/kg en perfusion de 20 à 30 minutes, dilué dans 50 ml de sérum salé ;
- Une forme nasale, Octim[®], dont une pulvérisation équivaut à l'injection de 0,2 µg/kg de Minirin[®]

B.2.b. Anti-fibrinolytiques :

L'acide tranexamique est un anti-fibrinolytique qui inhibe complètement l'activation du plasminogène en plasmine. L'usage de l'acide tranexamique (*Exacyl[®]*) est vivement conseillé dans certaines conditions, en particulier en cas d'hémorragies buccales ou ORL à la dose de 15–20 mg/kg per os, trois à quatre fois par jour. Il n'y a aucun intérêt en revanche à utiliser ces médicaments de façon continue. Les effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement ou diarrhée), mais ces symptômes disparaissent généralement en réduisant la

posologie. L'utilisation d'acide tranexamique est contre-indiquée pour le traitement de l'hématurie, car son utilisation peut empêcher la dissolution des caillots dans l'uretère, ce qui provoque des uropathies obstructives graves et une possible perte permanente de la fonction rénale.

B.2.c. Traitement de la douleur :[100]

Les douleurs aiguës et chroniques sont fréquentes chez les patients atteints d'hémophilie. L'évaluation adéquate de l'origine de la douleur est essentielle pour conseiller une bonne prise en charge. En cas de douleur causée par l'accès veineux en général, aucun antalgique n'est prescrit, chez certains enfants, l'application de vaporisateur ou de crème anesthésique sur le site de l'accès veineux peut être utile. En cas de douleur provoquée par le saignement musculaire ou articulaire il convient d'utiliser, entre autres, des compresses froides, l'immobilisation, les attelles et les béquilles avec le traitement antalgique.

On cas de douleur faible ou modérée, on utilise le paracétamol, si ce n'est pas efficace, on passe aux inhibiteurs COX-2 (les autres AINS sont contre indiqués) ou aux associations du paracétamol à la codéine ou au tramadol. Si la douleur est intense ne cédant pas après substitution, elle peut nécessiter l'utilisation d'un traitement morphinique adapté.

Tableau 12: stratégie de gestion de la douleur chez le patient hémophile[100].

1	Paracétamol/acétaminophène <i>Si ce n'est pas efficace</i> ↓
2	Inhibiteur COX-2 (par ex. : célécoxib, méloxicam, nimésulide et autres ; ou Paracétamol/acétaminophène plus codéine (3-4 fois/jour) ou Paracétamol/acétaminophène plus tramadol (3-4 fois/jour)
3	Morphine : utiliser un produit de libération lente doté d'un écoulement pour une libération rapide. Augmenter le produit de libération lente si le produit de libération rapide est utilisé plus de quatre fois par jour.

Remarques :

- Si, pour une quelconque raison, les médicaments ont été arrêtés pendant un certain temps, les patients qui ont pris et toléré des médicaments narcotiques à haute dose doivent recommencer le médicament à une dose plus faible ou prendre un analgésique puissant sous la surveillance d'un médecin.
- Les patients souffrant d'hypertension et de dysfonctionnement rénal doivent faire preuve de prudence en utilisant des inhibiteurs COX-2.

B.2.d.Traitement local :

Le traitement local doit toujours être associé au traitement substitutif pour traiter les accidents hémorragiques, qu'ils soient des hémarthroses, des hématomes ou des hémorragies buccales.

En cas d'hémorragie buccale, l'hémostase peut être assurée par rinçage de la bouche, par bain de bouche à l'eau glacée et acide tranexamique, par la compression manuelle avec une compresse imbibée d'un anti-fibrinolytique pendant 10 minutes et une alimentation semi-liquide froide durant 3 à 4 jours. Si persistance de l'hémorragie avec une plaie intra-buccale, des sutures sont nécessaires.

En cas d'hémarthrose ou d'hématome, le traitement substitutif est insuffisant s'il n'est pas associé à un geste local, trop souvent négligé : il faut éviter l'immobilisation prolongée et les attitudes vicieuses, il faut également ne pas utiliser de plâtre circulaire. L'immobilisation de l'articulation par une attelle doit être maintenue jusqu'à la disparition de la douleur, et l'application de la vessie de glace permet de diminuer la douleur et de limiter l'épanchement[105].

B.3. Kinésithérapie :

Les techniques de médecine physique et de kinésithérapie doivent intervenir à tous les temps de la prise en charge de l'hémophile. L'enfant hémophile, même en l'absence d'atteinte ostéo-articulaire, peut bénéficier précocement d'une kinésithérapie orientée vers le développement musculaire harmonieux et la préparation à des activités sportives encadrées.

La kinésithérapie est indispensable à chaque épisode aigu, et doit être réalisée le plus tôt possible après la survenue de l'hémarthrose ou de l'hématome, elle a un rôle de prévention en dépistant et en corrigeant les troubles apparus après les accidents hémorragiques et en maintenant un bon état musculo-articulaire. La rééducation avec les poids qui augmentent les tensions au niveau des articulations risquent de provoquer des accidents hémorragiques et sont donc à proscrire. Certaines techniques peuvent diminuer la douleur, le drainage peut favoriser la résorption, un travail passif au début puis plus actif permet de limiter la fonte musculaire liée à certaines immobilisations. La surveillance et la correction de l'équilibre et de la bonne répartition du poids du corps et des troubles éventuels de la statique apparus secondairement sont indispensables.

La kinésithérapie permet d'assurer la récupération, la réhabilitation, la préservation, et le bien-être des patients hémophiles.

C. Traitement des complications :

C.1. Traitement de l'arthropathie :

La prise en charge de l'arthropathie hémophilique a pour but d'éviter le passage à l'arthropathie chronique et pour cela on dispose de traitements médicamenteux, de traitements physiques (rééducation et kinésithérapie), de synoviorthèses et de différentes techniques de chirurgie.

C.1.a. Traitements médicamenteux :

La prise en charge d'une arthropathie se conçoit dans le contexte global de traitement de l'hémophilie. Parmi les possibilités médicamenteuses, on retient la prophylaxie secondaire, consistant à introduire un régime de type prophylaxie (Trois injections par semaine) de façon à éviter les récives d'hémarthrose sur des arthropathies chroniques. Le traitement de la douleur est gêné par les limitations thérapeutiques dues à l'hémophilie : il est préférable d'éviter les drogues à effet antiagrégant plaquettaire. La question des anti-inflammatoires est souvent posée par les hémophiles. Leur utilisation est possible, mais ils doivent être maniés avec précaution, en évitant les dérivés salicylés. Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 pourraient trouver une place ici, surtout en cas de nécessité d'utilisation fréquente d'anti-inflammatoires. Les opiacés sont à utiliser avec parcimonie, en raison du risque d'accoutumance dans cette affection chronique. Les corticoïdes peuvent aussi être utilisés en cas de synovite très inflammatoire.

C.1.b. Rééducation-kinésithérapie :

La kinésithérapie joue un rôle majeur dans la prise en charge des séquelles articulaires secondaires aux hémarthroses à répétition, dans ce cas elle est réalisée au long cours de façon continue afin de maintenir une fonction locomotrice

satisfaisante, et de corriger les anomalies statiques et / ou fonctionnelles pouvant être responsables de récurrence d'hémarthroses.

Les objectifs de la rééducation sont la prévention ou la réduction d'une attitude vicieuse, la lutte contre l'atrophie musculaire, l'entretien ou la récupération musculaire, la lutte contre la douleur et la réadaptation pour les actes de la vie quotidienne[107, 108]. Les techniques utilisées comportent les immobilisations à l'aide de gouttières, les contentions souples ou orthèses, l'utilisation d'agents physiques (froid, électrothérapie, kinésithérapie). Ils sont souvent poursuivis par des exercices d'auto rééducation à domicile. En outre, surtout après hémarthrose ou incident articulaire, la kinésithérapie est indispensable pour récupérer la proprioception, compromise par ces différents traumatismes et dont la perte augmente le risque d'hémarthrose. Le bilan kinésithérapique est indispensable une ou deux fois par an avec mensurations et étude de la statique et de la fonction. Il est éventuellement complété par un bilan radiologique et un avis orthopédique.

Dans notre étude, la kinésithérapie a été prescrite à chaque épisode d'hémarthrose, pour l'arthropathie hémophilique, elle a été prescrite dans les 12 cas, cependant seulement 8 patients qui l'ont reçue, en raison de l'absence de kinésithérapeute dédié aux hémophiles et l'éloignement des patients du centre des soins. Par contre dans la série du CHU d'Oujda tous les cas ont reçu une kinésithérapie [9].

C.1.c. Gestes invasifs et traitements chirurgicaux : [126]

Les destructions articulaires, les attitudes vicieuses irréductibles (flessum, équin), les rétractions tendineuses et les paralysies par compression nerveuses sont les principales séquelles des accidents hémorragiques qui nécessitent des gestes invasifs ou des traitements chirurgicaux.

-Traitement du pannus synovial : Le rôle délétère du pannus synovial dans l'arthropathie implique qu'il soit traité, soit par synoviorthèse, soit par synovectomie [109]. La synoviorthèse constitue le traitement de choix des hémarthroses à répétition et de la synovite hémophilique, qu'elles soient utilisées d'emblée ou après échec du traitement prophylactique. Elle consiste à injecter dans l'articulation des produits radio-isotopiques ou de l'acide osmique, voire des antibiotiques (rifampicine, oxytétracycline) [110]. L'effet de ces injections est d'induire une fibrose de la synoviale et d'éviter les récurrences d'hémarthrose. La synoviorthèse doit se faire sous traitement substitutif. La synovectomie est une autre façon de traiter les gros pannus synoviaux articulaires. C'est en 1969 que STORTI a publié les premières synovectomies chirurgicales [111]. Elles se sont avérées efficaces sur le contrôle des hémorragies. Elles restent d'excellentes interventions à la cheville, et, en cas de dégâts importants, au coude, où elles permettent aussi le cas échéant l'ablation de la tête radiale et le nettoyage de l'articulation. Elles sont souvent suivies d'une diminution de l'amplitude articulaire, c'est pourquoi, au genou et à un moindre degré à la cheville, la plupart des équipes leur préfèrent actuellement les synovectomies arthroscopiques (inaugurées en 1984) [112, 113]. Moins lourdes, moins coûteuses, celles-ci sont généralement couronnées de succès sur les hémarthroses récurrentes sous réserve d'un traitement prophylactique dans le mois qui suit l'intervention. Elles permettent aussi de laver une articulation de ses caillots, d'opérer éventuellement une résection méniscale, une égalisation du cartilage, une ablation de corps étrangers. Elles doivent être pratiquées avant que la diminution de hauteur du cartilage articulaire n'atteigne 50 %. Elles n'empêchent toutefois pas la progression des lésions d'arthropathie chronique éventuellement déjà présentes. C'est pourquoi la tendance actuelle favorise les synoviorthèses, en ne recourant à la synovectomie qu'en cas d'échec [114, 115].

-la chirurgie :L'acte chirurgical orthopédique nécessite la vérification préalable de l'absence d'anticoagulant, de la bonne récupération du facteur injecté, l'obtention au début de l'intervention d'un taux de FAH proche de 100%et le maintien d'un taux élevé de FAH dans les trois semaines qui suivent, soit par des bolus, soit par des perfusions continues.

Au genou, il existe plusieurs situations chirurgicales. Les déviations axiales repérées avant la fin de la croissance peuvent être corrigées par la pose d'agrafes de Blount. Lorsque les cartilages de conjugaison ont disparu, un genu varum peut être traité par ostéotomie tibiale de valgisation réduisant l'intensité des douleurs et la fréquence des hémarthroses mais souvent grevée de complications conduisant alors à la prothèse totale [116, 117, 118]. Le flessum fixé est une situation irrécupérable par la rééducation, les orthèses, les fixateurs externes, ou la chirurgie des parties molles du fait des déformations épiphysaires qui s'opposent à l'extension complète ; quant à l'ostéotomie supra-condylienne, elle est souvent suivie de complications (hémorragie, paralysies du SPE) et ne corrige pas la limitation articulaire, obligeant à marcher dans des conditions non physiologiques [119]. L'arthroplastie totale du genou, est donc la solution de choix dans de nombreux cas, même chez des patients jeunes. Elle donne plus de 80% de bons résultats, diminuant la douleur, augmentant la mobilité de 60 à75% et la fonction articulaire [120, 121]. Mais elle peut être grevée de nombreuses complications: hémarthroses postopératoires, paralysie du nerf sciatique poplité externe, blocage postopératoire obligeant à une manipulation sous anesthésie générale.

À la cheville, les situations chirurgicales fréquemment rencontrées sont : Le valgus tibio-astragalien est parfois si prononcé que l'on propose une ostéotomie tibiale supra malléolaire de varisation, intervention qui soulage les symptômes, améliore la fonction et n'est pas suivie de complications [122].Les becs

ostéophytiques tibio–astragaliens à la partie antérieure de l'articulation entrave la dorsi–flexion. L'enlèvement de ces becs se fait par une intervention chirurgicale simple. L'arthroplastie totale de cheville est une solution moins sécurisante, pratiquée par un petit nombre de chirurgiens [123]. Enfin, l'équin fixé du pied, surtout lorsqu'il ne s'accompagne pas d'une inégalité de longueur des membres inférieurs, doit donner lieu à un allongement du tendon d'Achille éventuellement associé à une capsulotomie postérieure tibio–tarsienne et sous astragalienne.

Au coude, la limitation de la prono–supination peut être combattue par la résection de la tête radiale, que l'on accompagne d'une toilette de l'articulation. La limitation de la flexion extension doit être prévenue par le traitement rigoureux des hémarthroses, avec pose d'une attelle postérieure. Il est rare qu'elle atteigne un degré insupportable, faisant envisager selon les cas, une synovectomie ou une prothèse totale [124].

A la hanche : l'arthropathie chronique de la hanche est rare, les résultats de la prothèse totale sont inférieurs à ceux obtenus en cas d'arthrose: 40 % des prothèses posées chez les hémophiles doivent être révisées dans les années qui suivent [125]. Cependant cette opération tient une grande place dans le traitement des patients douloureux et handicapés. Certains patients ont une hanche ankylosée ou ont déjà été traités par arthrodèse.

C.2. Traitement de l'hémophilie avec inhibiteur :

On distingue deux aspects différents de traitements de l'hémophilie avec inhibiteur: le traitement des hémorragies et le traitement de fond de l'inhibiteur.

C.2.a. Traitement des accidents hémorragiques : [127]

L'inhibiteur circulant rend inefficace les injections de FVIII ou FIX. Dans ce cas, les produits utilisés sont des facteurs activés qui court-circuitent le FVIII.

De manière schématique, le FVII recombinant activé (rFVIIa) induit l'hémostase à l'endroit du traumatisme indépendamment de la présence de FVIII et de FIX en formant des complexes avec le facteur tissulaire (FT). Le complexe rFVIIa/FT génère une petite quantité de thrombine qui permet l'activation des plaquettes dont l'expression est stimulée par le traumatisme tissulaire (initiation de la voie extrinsèque de la coagulation ou voie du FT). En outre, le rFVIIa active directement le FX en FXa à la surface des plaquettes activées. Le FXa permet alors l'activation de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa). La thrombine va alors transformer le fibrinogène en fibrine, activer le FXIII en FXIIIa qui stabilise le caillot et activer le TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor) qui inhibe la fibrinolyse. Le rFVIIa est également capable d'activer le FX directement à la surface des plaquettes activées situées sur le site de la lésion, indépendamment du FT. Ainsi, en permettant une génération de thrombine optimale pour activer les plaquettes et fournir à leur surface les complexes activateurs, le rFVIIa permet une hémostase ciblée au site hémorragique [128].

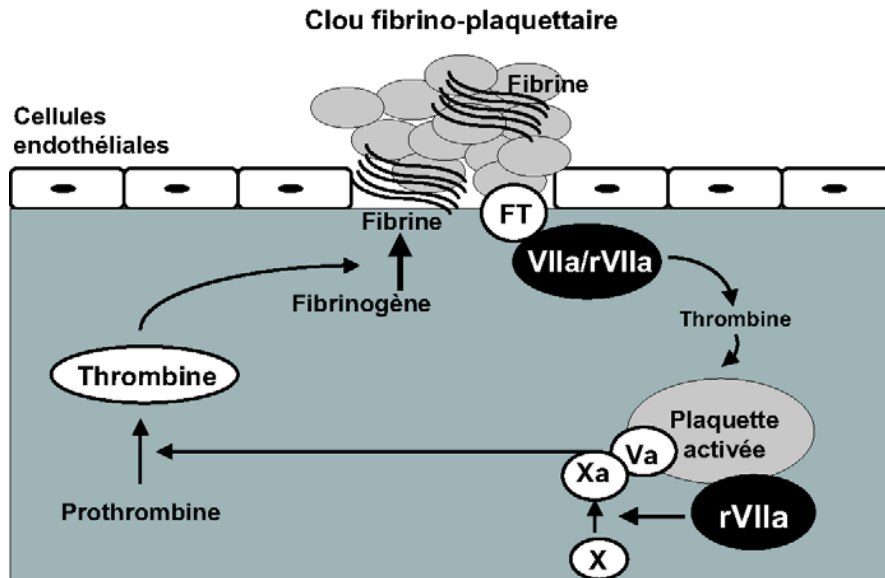


Figure 49: Mécanisme d'action schématisé du FVII activé recombinant au sein d'une lésion vasculaire [127].

Le développement d'inhibiteur est une complication grave surtout de l'hémophilie A. Les produits utilisés ont une demi-vie courte et un coût élevé. Il existe deux produits pour traiter ce type de complication :

Feiba® : Le terme Feiba est un acronyme (factor eight inhibitor bypassing activity). Ce dérivé, appelé aussi complexe prothrombinique activé, est une fraction PPSB contenant des formes activées des facteurs de coagulation FIIa, FVIIa, FIXa et des phospholipides. Il est d'origine plasmatique et subit une inactivation par chauffage à la vapeur. Il y a un risque connu de thrombose en cas de surdosage. La posologie : 50 µg/kg à 100 µg/kg toutes les 8 à 12 heures [106].

Novoseven® : Il s'agit de FVII recombinant activé (rFVIIa ou eptacog alfa activé) produit par génie génétique à partir de cellules BHK. Le FVII purifié passe par plusieurs étapes de chromatographie au cours desquelles la molécule s'active spontanément. Le FVII activé est stabilisé par du chlorure de calcium sans ajout de protéines humaines. Utilisé à forte dose, il s'avère d'une très bonne efficacité chez

les hémophiles avec inhibiteur. La posologie : 90 µg/kg toutes les 2 à 6 heures ou 270 µg/kg en une seule fois [106].

Une étude contrôlée comparant l'efficacité de ces deux produits [129] n'a pas montré de différence globale, mais une efficacité variable suivant les patients, certains répondant mieux à un produit qu'à l'autre. Exceptionnellement, chez l'hémophile avec inhibiteur « faible répondeur », il est possible de traiter une complication hémorragique par du facteur VIII ou du facteur IX à doses plus importantes. Elles peuvent être calculées à l'aide d'une formule empirique :

$$\text{Dose injectée} = 20\text{UI/kg} + 20\text{UI/kg/UB.}$$

Par exemple, pour un enfant de 20kg ayant un inhibiteur à 4 UB, la dose à injecter est de $400 + 1600 = 2000$ UI. Le taux circulant de facteur VIII doit être mesuré immédiatement après la perfusion pour vérifier que le taux cible de 30% a bien été atteint.

C.2.b. Traitement de fond de l'inhibiteur : induction de tolérance immune (ITI) :

La possibilité d'éradiquer un inhibiteur anti-facteur VIII par de fortes doses de facteur VIII injecté de façon régulière a été montrée il y a plus de 30 ans [130]. Les doses massives de facteur anti-hémophilique induisent une tolérance immune par excès d'antigène [131, 132]. Compte tenu des doses injectées, ce traitement est coûteux et contraignant. L'indication relève de centres spécialisés et ne doit être mise en place qu'après étude des caractéristiques de l'inhibiteur et de son évolution chez le patient.

Il est de règle d'utiliser le produit qui a entraîné l'apparition de l'inhibiteur. Cette recommandation consensuelle ne repose toutefois sur aucune base scientifique, comme d'autres recommandations en matière de tolérance immune

[133]. Le schéma thérapeutique classique utilise des doses de 100 UI/kg/j à 300UI/kg/j [134]. D'autres schémas sont possibles: 50 UI/kg trois fois par semaine ou des posologies intermédiaires entre ces deux propositions. L'absence de consensus sur les doses a conduit à proposer la mise en place d'un essai randomisé international chez les sujets ayant une hémophilie A sévère avec un taux élevé d'inhibiteur (forts répondeurs), dans le but de comparer l'efficacité, le délai de réponse des protocoles de tolérance immune à fortes doses (200 UI/ kg/j) et à faibles doses (50 UI/kg 3 fois/semaine), mais aussi dans le but d'identifier les critères de succès de l'ITI, les résultats de succès et d'échec de l'ITI étaient pareils dans les 2 cas, mais les perfusions de FVIII à fortes doses raccourcissent la durée nécessaire à l'atteinte du succès de l'ITI[135].

Le critère minimum de réussite est la disparition apparente de l'inhibiteur, c'est-à-dire la diminution du taux en dessous du seuil de détection de 0,5 UB. Le critère de succès ultime est l'étude pharmacocinétique : elle consiste à vérifier que la récupération après injection et la demi-vie du facteur sont revenues à la normale ou à des seuils proches de la normale, permettant la reprise d'un traitement aux doses habituelles. Il est habituel de faire suivre l'ITI d'une prophylaxie, à raison de deux ou trois injections par semaine.

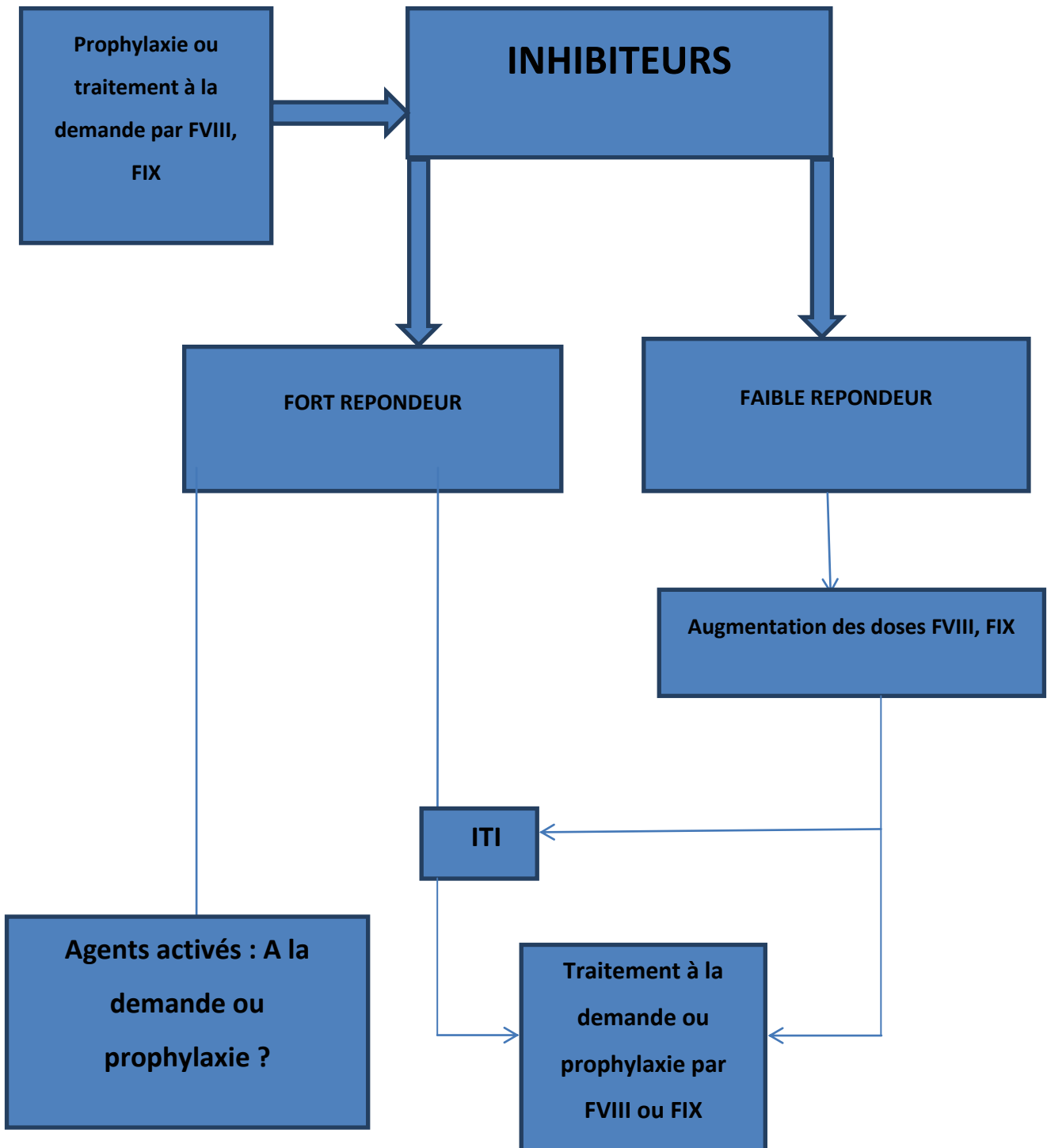


Figure 50: Schéma montrant la PEC thérapeutique des patients avec inhibiteurs [89].

D. Prévention des risques hémorragiques liés à la chirurgie [52]:

Toute chirurgie est possible chez un patient hémophile, mais dans un centre spécialisé qui pourra assurer 24 h/24 h le suivi hématologique pré-, per- et post-opératoire.

D.1. Traitement type de l'hémophile sans inhibiteur :

Quelques jours avant une intervention chirurgicale programmée, il faut vérifier le taux du FVIII ou FIX et l'absence d'inhibiteur, et en prévision d'une chirurgie majeure ou orthopédique, il peut être nécessaire d'effectuer une épreuve de récupération afin de préciser la dose du F VIII ou F IX à injecter pour obtenir une concentration plasmatique adaptée au geste chirurgical. Il convient d'évaluer les besoins en FAH pour la durée de l'hospitalisation. Il est souhaitable d'utiliser le même type de produit que celui que reçoit habituellement le patient. Il est donc nécessaire de s'assurer de sa disponibilité auprès de la pharmacie de l'établissement.

-Immédiatement avant et pendant l'intervention :

Une heure avant l'induction de l'anesthésie, perfuser 50 à 60 UI · kg⁻¹ de F VIII ou de F IX. Le TCA doit être normalisé et le taux de F VIII ou F IX > 80% juste avant l'intervention. Pour les interventions chirurgicales longues, souvent associées à un délabrement tissulaire, il est nécessaire d'associer une perfusion continue de FAH à la dose de 10 UI/kg/h pendant la durée de l'intervention.

-Après l'intervention :

-S'il s'agit d'une chirurgie mineure ou une extraction dentaire : maintenir le taux circulant > 50%, pendant les 4 premiers jours post-opératoires, puis > 20%

pendant encore 2 à 4 jours. Le F VIII sera perfusé toutes les 8 heures et le F IX toutes les 12 heures. Les taux de F VIII et F IX seront contrôlés quotidiennement avant la perfusion du matin. L'arrêt du traitement substitutif varie selon le type de chirurgie. Le risque hémorragique à la chute d'escarres, le plus souvent, entre le 5^e et le 8^e jour est grave et justifie le maintien ou la reprise du traitement substitutif.

· *S'il s'agit d'une chirurgie majeure ou orthopédique*, maintenir le taux de F AH circulant > 80% pendant 4 à 7 jours (selon le type d'intervention). Puis maintenir un taux de FAH circulant > 40% jusqu'à cicatrisation complète (qui peut aller jusqu'au 21^e jour post-opératoire). Un traitement prophylactique quotidien sera nécessaire pendant toute la rééducation : 20 UI/kg/j.

Dans notre série, Sept patients ont bénéficié d'une circoncision en milieu chirurgical sous FAH, dont 5 cas d'hémophilie A (1 cas d'hémophilie sévère, 3 cas d'hémophilie modérée, 1 cas d'hémophilie mineure) et 2 cas d'hémophilie B modérée. 6 patients ont bénéficié des soins dentaires sous FAH, dont 3 cas d'hémophilie A (1 cas d'hémophilie sévère, 1 cas d'hémophilie modérée, 1 cas d'hémophilie mineure) et 3 cas d'hémophilie B modérée. 1 cas d'hématome de la cuisse a bénéficié d'une évacuation de l'hématome (Hémophilie B modérée) et 1 cas d'hématome sous-dural a été également opéré (hémophilie A sévère) avec une bonne évolution.

D.2.La chirurgie chez l'hémophile ayant un inhibiteur, ou un antécédent connu d'inhibiteur

Elle ne peut être réalisée qu'en milieu spécialisé. Les possibilités thérapeutiques sont les suivantes :

- **Si l'inhibiteur est de titre faible**, il est possible de continuer à traiter le patient avec de fortes doses de F VIII ou F IX de façon à neutraliser l'inhibiteur et obtenir un taux suffisant de facteur anti-hémophilique circulant.

- **Lorsque le titre d'inhibiteur est supérieur à 5U Bethesda**, les facteurs activés doivent être utilisés. Le coût de ces traitements pour une chirurgie majeure est très élevé et en cas d'acte programmé, une concertation de l'équipe soignante et de l'administration est recommandée.

E. La prophylaxie :

E.1. Définition :

La prophylaxie est le traitement par injection intraveineuse du concentré de facteur permettant de prévenir le risque de saignement. Elle est née de l'observation que les patients atteints d'hémophilie modérée avec un taux de facteur de coagulation $>1\%$ ne subissaient que rarement des hémorragies et préservaient mieux leur fonction articulaire [136, 137].

E.2. Objectifs de la prophylaxie :

- Transformation d'une hémophilie sévère en hémophilie modérée.
- Réduction des accidents hémorragiques.
- Prévention de l'handicap articulaire et musculaire.
- Amélioration globale de la qualité de vie des patients et de leur famille
- Optimisation de l'insertion scolaire et professionnelle.

E.3. Types de la prophylaxie :

La prophylaxie est classée en trois types principaux : la prophylaxie primaire, la prophylaxie secondaire et la tertiaire. La prophylaxie primaire est débutée avant l'apparition des saignements articulaires, de préférence avant l'âge de deux ans et

avant le deuxième épisode de saignement alors que la prophylaxie secondaire est prescrite après un saignement important (y compris des saignements multiples) ou après l'apparition de lésions articulaires. La prophylaxie tertiaire est un traitement régulier continu entamé après l'installation de l'arthropathie hémophilique. Dans la prophylaxie intermittente ou périodique, le traitement est administré pour prévenir le saignement durant une période de 45 semaines, au maximum, par an.

L'importance d'une prophylaxie immédiatement après le premier épisode de saignement est bien documentée: plus la mise en place du traitement prophylactique est retardée après le premier épisode de saignement, plus le risque de développer une arthropathie est grand [138].

Tableau 13 : les différents types de prophylaxie et leurs définitions [68].

PROTOCOLE	DÉFINITION
Traitement épisodique («à la demande »)	Le traitement est administré au moment du saignement cliniquement manifeste
Prophylaxie continue Prophylaxie primaire	Le traitement continu* régulier est entamé en l'absence de maladie articulaire ostéocartilagineuse reconnue, déterminée par un examen physique ou des techniques d'imagerie, et avant la deuxième manifestation clinique de saignement des grosses articulations et l'âge de trois ans**.
Prophylaxie secondaire	Le traitement continu* régulier est entamé après deux saignements, voire plus, des grosses articulations** et avant l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des techniques d'imagerie.
Prophylaxie tertiaire	Le traitement continu* régulier est entamé après l'apparition de la maladie articulaire reconnue par un examen physique et des radiographies rectilignes des articulations concernées.
Prophylaxie intermittente (« périodique »)	Le traitement est administré pour prévenir le saignement durant une période de 45 semaines, au maximum, par an.

* continu se définit comme l'intention de traiter pendant 52 semaines par an et de recevoir au minimum une fréquence apparemment définie d'injections pendant au moins 45 semaines (85 %) de l'année, et ce, sous surveillance.

**grosses articulations = chevilles, genoux, hanches, coudes, et épaules

E.4. Les protocoles :

Il existe deux protocoles de prophylaxie fréquemment utilisés pour lesquels on dispose de données à long terme :

- Le protocole Malmö (suédois) : 25–40 IU/kg par dose administrée trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A, et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B
- Le protocole Utrecht (hollandais) : 15–30 IU/kg par dose administrée trois fois par semaine pour les sujets atteints d'hémophilie A, et deux fois par semaine pour ceux atteints d'hémophilie B.

Le modèle Canadien préconise une prophylaxie faite sur mesure. Des études ont révélé que cette approche réduit la consommation de concentrés de facteur VIII (FVIII) en comparaison au traitement prophylactique conventionnel. Les patients augmentent progressivement leur dose et la fréquence des injections, mais uniquement si le dosage initial à raison de 50 UI/kg par semaine, ne suffit pas à contrôler les saignements. Ce modèle présente un rapport coûts/bénéfices positif ce qui constitue une caractéristique intéressante pour les pays qui ont des ressources et un accès limités aux concentrés de facteur de la coagulation comme le cas du Maroc, par contre son efficacité à long terme n'est pas encore évaluée[139]. Une autre étude réalisée en chine chez 34 enfants atteints d'hémophilie sévère et modérée, dans le but d'analyser la réduction des saignements dans les articulations, l'amélioration de la fonction articulaire et la qualité de vie au cours d'une prophylaxie à faible dose : 10 UI /kg deux fois par semaine pour l'hémophilie A et 20 UI/kg/semaine pour l'hémophilie B, le nombre de saignements articulaires a diminué, la fonction articulaire est améliorée ainsi que la fréquentation scolaire chez tous les sujets [140].

Il reste à déterminer si tous les patients doivent suivre indéfiniment un traitement prophylactique à mesure qu'ils passent à l'âge adulte. Bien que certaines données suggèrent qu'une proportion de jeunes adultes peut bien se développer sans prophylaxie, il faut effectuer des études supplémentaires pour pouvoir formuler une recommandation claire.

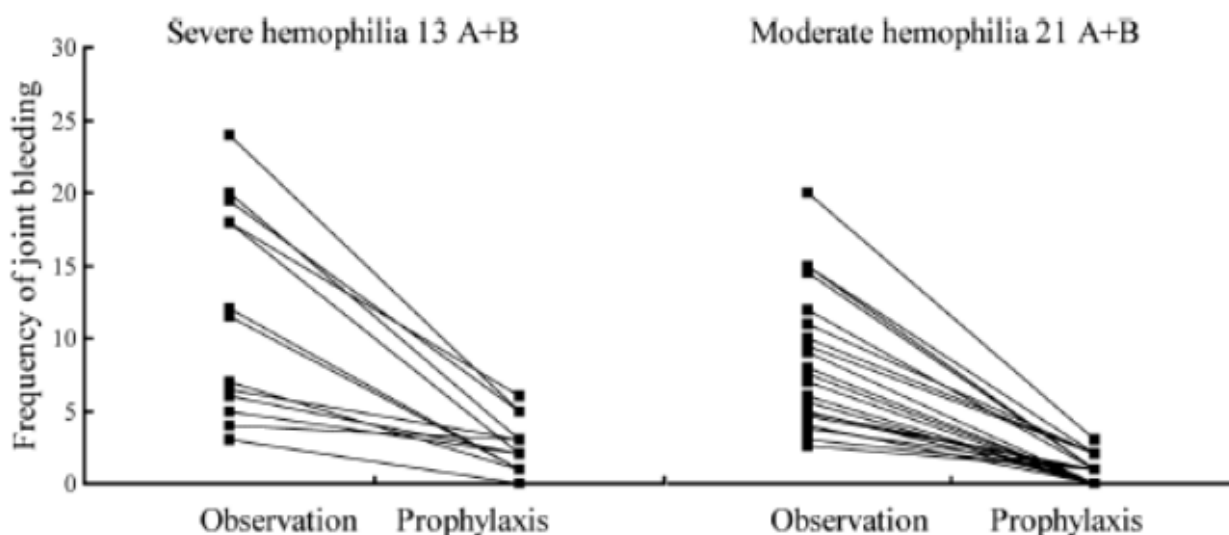


Figure 51 : diminution de la fréquence des saignements articulaires dans la prophylaxie à dose faible[140].

annuelle de 87% des saignements articulaires ($p < 0,001$) sous prophylaxie, comparativement à un traitement à la demande augmenté, ainsi qu'une diminution du nombre total de saignements sur l'année de 81,5% ($p < 0,001$). De plus, les dommages articulaires évalués à l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) surviennent seulement chez 7% des garçons sous prophylaxie, comparativement à 45% des patients sous traitement à la demande ($p < 0,002$).

Une autre étude ESPRIT (Evaluation Study on Prophylaxis: a Randomized Italian Trial) réalisée par Gringeri et al. sur 40 patients âgés moins de 7ans avec une moyenne d'âge de 2ans, suivis pendant 10ans, les résultats de l'étude ont montré que la fréquence des accidents hémorragiques était plus faible chez les enfants sous prophylaxie que celle chez les enfants sous traitement à la demande [142]. Les résultats des études JOS et ESPRIT confirment que la prophylaxie est le traitement de choix des enfants hémophiles tel que recommandé par OMS et la fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) depuis 1994.

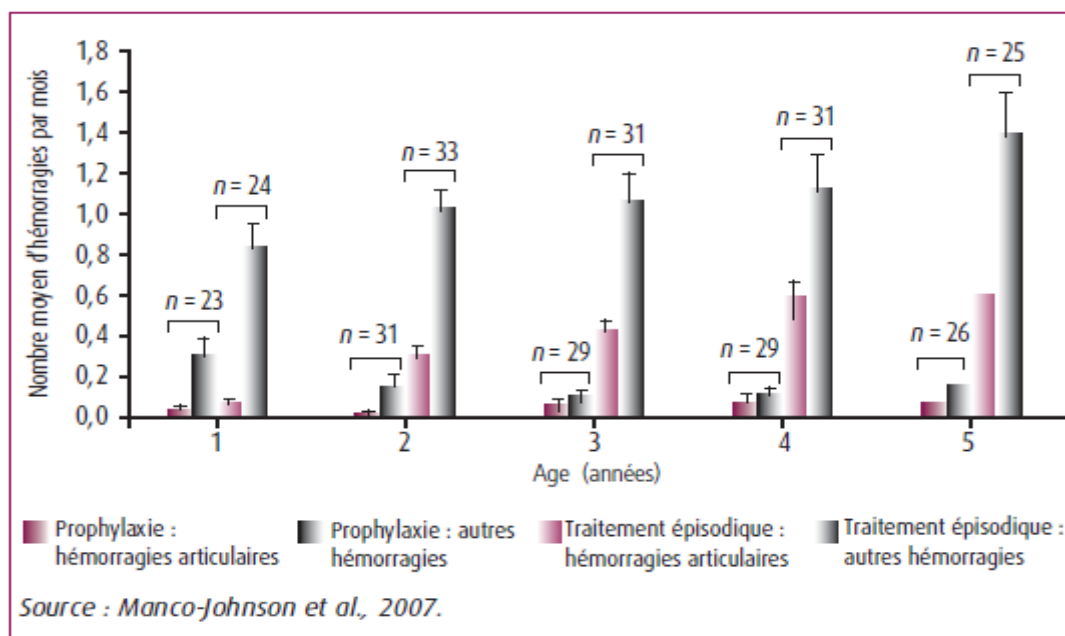


Figure 52: la fréquence des saignements dans prophylaxie et le traitement à la demande (épisodique) [141].

En effet, une étude sur des enfants âgés de quatre à 16 ans réalisée en Europe occidentale a révélé que la prophylaxie n'a pas seulement montré une amélioration des scores orthopédiques, mais aussi un très haut niveau de qualité de vie chez ces mêmes patients [143]. La prophylaxie chez les enfants souffrant d'hémophilie offre donc un résultat bénéfique en ce qui concerne la prévention des lésions articulaires, la réduction du risque de développement d'inhibiteurs, et par la même, l'amélioration globale de la qualité de la vie, en permettant à ces enfant d'être vraiment des enfants et de vivre la vie qu'ils auront choisie.

Tout traitement prophylactique doit faire face à des obstacles et problèmes potentiels et il en va de même dans l'hémophilie. En plus des problèmes de compliance du patient liés à l'impact sur le style de vie et le coût du traitement, il existe d'autres sujets de préoccupations tels que l'accès veineux, la transmission de pathogènes, les réactions allergiques et le développement d'inhibiteurs. De nombreux travaux de recherche se sont concentrés sur ce domaine et des études ont révélé que la prophylaxie présente un bénéfice notable car le risque de développement d'inhibiteurs est inférieur de 60% à celui constaté sous traitement à la demande, [RR: 0,4; IC: 0,2-0,8], tout en sachant que d'autres facteurs de risque y sont également impliqués [144, 145].

La prophylaxie a pour but d'améliorer la santé du patient et son bien-être, avec comme objectif ultime, une amélioration globale de sa qualité de vie. Chez le patient plus jeune, la prophylaxie a pour but de prévenir le handicap articulaire et musculaire. Cela peut permettre de réduire le nombre de jours d'absence scolaire ou d'arrêt de travail ou permettre aussi au patient de participer à des activités sportives ou non, améliorant ainsi sa qualité de vie.

Tableau 15: Avantages et inconvénients de la prophylaxie.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> -↘ saignement artriculaire et arthropathie. -↘ hémorragie intracrânienne. -↘ nombre d'hospitalisations. -↘ recours à la chirurgie orthopédique. -↘ absentéisme scolaire et au travail. -↗ qualité de vie. -↘ formation d'inhibiteur. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ cout élevé. ➤ disponibilité du facteur. ➤ fréquence des transfusions. ➤ abord veineux. ➤ risque d'infection et de thrombose de la chambre implantable (PAC). ➤ difficultés psychosociales.

Dans notre étude, 1 patient (hémophilie A sévère) a bénéficié du traitement prophylactique à raison de 10 UI /kg deux fois par semaine pour réduire les accidents hémorragiques, mais le patient a arrêté le traitement à cause des problèmes d'abord veineux et de son éloignement du centre de traitement. Dans la cohorte française de 2005, 59% des cas d'hémophilie A sévère et 44% des cas d'hémophilie B sévère sont sous prophylaxie [11].

F. Traitement à domicile :

Le traitement à domicile permet de disposer immédiatement des facteurs de coagulation et d'assurer par conséquent un traitement précoce optimal, ce qui réduit la douleur, les dysfonctionnements et l'incapacité à long terme, et diminue considérablement le nombre des admissions hospitalières dues aux complications. Il doit faire l'objet d'une étroite surveillance par l'équipe de soins intégrés et ne doit débiter qu'après une sensibilisation et une formation adéquate [146, 147]. Le rôle de l'équipe soignante est d'aider et informer le patient et sa famille sur les mesures préventives qu'ils doivent appliquer, la conduite à tenir en cas d'un accident hémorragique, et la gestion des produits à domicile. Tous ces conseils rentrent dans le cadre de l'éducation thérapeutique, qui est une étape primordiale avant l'initiation du traitement à domicile.

Un dispositif d'accès veineux implanté (Port-A-Cath®) permet d'effectuer les injections plus facilement et peut être nécessaire pour la prophylaxie des plus jeunes enfants [148, 149]. Toutefois, il convient de peser les risques associés à ces dispositifs (intervention chirurgicale, infection locale et thrombose) par rapport aux avantages liés à la mise en œuvre d'une prophylaxie intensive précoce [150, 151].

G. Prise en charge psychologique : [152]

La naissance d'un enfant hémophile modifie beaucoup la nature des liens familiaux, non seulement entre l'hémophile et sa mère qui adopte généralement un comportement hyper-protecteur envers son enfant, mais encore entre la mère et son conjoint ou ses autres enfants ou l'hémophile et sa fratrie. Un suivi psychologique est parfois nécessaire pour dénouer des situations de trop grande dépendance. Par ailleurs, la maladie doit être acceptée dans sa « juste mesure », ni exagérée dans ses handicaps, ni à l'inverse niée par le patient ou son entourage.

La personne atteinte et les membres de sa famille ont besoin d'un soutien psychologique et social pour vivre avec une maladie chronique, souvent douloureuse, et qui parfois menace la survie, c'est la raison pour laquelle la présence d'un psychologue dans les centres d'hémophilie est nécessaire.

La prise en charge psychologique de l'hémophilie commence au moment d'annoncer le diagnostic, en rassurant le patient sur le fait que de l'aide et des traitements sont disponibles. Lorsque des complications surviennent il faut fournir des soins et un soutien attentifs, en faisant preuve de patience. Le patient et sa famille devraient être encadrés par un travailleur social, lorsque ce n'est pas possible on les adresse aux groupes ou aux organisations qui sont en mesure de fournir ce soutien indispensable.

H. Traitement futur [153]

Dans la dernière décennie, le but ultime des chercheurs a été la recherche de la guérison définitive de l'hémophilie, à savoir la correction de l'ADN par le transfert du gène [154]. Après les excellents résultats obtenus dans des modèles animaux d'hémophilie [155, 156], des études de la thérapie génique de cellules somatiques menées chez des patients avec un déficit en FVIII ou FIX ont soutenu les grandes attentes. Dans la majorité d'entre eux, en utilisant in vivo ou des approches ex vivo pour transférer le gène normal, des taux mesurables FVIII et FIX pourraient être atteints dans le plasma [157]. Bien que ces premiers résultats prometteurs génèrent beaucoup d'optimisme, d'autres études ne remplissent pas les attentes initiales et freinent l'enthousiasme excessif. Les problèmes de taux de facteurs transitoires et insuffisants mesurés dans le plasma après le transfert du gène normal et plus important encore, des effets secondaires sévères tels que des réactions immunitaires de l'hôte contre les vecteurs viraux et le risque de mutagenèse par insertion, diminuent l'enthousiasme pour de nouvelles études sur

les humains . D'autre part, parce que des études sur des modèles animaux ont connu de plus en plus de succès, deux études cliniques ont commencé chez les patients atteints d'hémophilie B sur la base de l'utilisation du transfert des gènes des vecteurs de virus adéno–associé (AAV) [158]. L'induction génétique des FVIII et FIX et leur expression en mégacaryocytes ou les cellules endothéliales est également à l'étude, une approche qui a le potentiel pour rétablir une hémostase locale au niveau des sites de lésion vasculaire et d'être efficace également chez les patients ayant des inhibiteurs[159, 160].

D'autres axes de traitement pourraient s'avérer intéressants : par exemple, des formes orales seraient beaucoup plus pratiques que les injections intraveineuses. Néanmoins, le développement le plus extraordinaire serait la mise à disposition d'un traitement ayant une demi-vie plus longue.

VII. PREVENTION :

L'objectif de la prévention précoce de l'hémophilie est de prévenir la survenue d'un enfant hémophile.

Le conseil génétique : doit être systématique à la recherche d'autres cas d'hémophilie dans la famille, des mariages consanguins dans la famille, et pour la détection des femmes conductrices de l'anomalie génétique et leur prise en charge [33].

Le diagnostic anténatal : en cas de grossesse chez une femme conductrice d'hémophilie A ou B sévère, le diagnostic anténatal pourra être proposé soit par une biopsie du trophoblaste vers la 10^{ème} semaine, soit par la ponction du sang au cordon sous échographie vers la 20^{ème} semaine chez le fœtus dont le sexe masculin a été déjà reconnu par échographie[33].

L'Association marocaine de l'hémophilie a été fondée en 1993 et a rejoint la FMH en 1994, cette association à but non lucratif, s'est fixée comme objectif d'aider tous les hémophiles au Maroc et de recevoir leurs traitements.

Le plan d'action national de contrôle de l'hémophilie pour 2013–2015 est le résultat de partenariat entre le ministère de la santé et l'association marocaine des hémophiles qui est un membre de la fédération mondiale de l'hémophilie.

L'objectif de ce programme est de réduire la morbidité, la mortalité et l'incapacité liées aux troubles de coagulation notamment l'hémophilie et améliorer la qualité de vie des patients hémophiles, et pour atteindre cet objectif le programme doit améliorer :

- L'organisation de la filière de soins avec un circuit clair au patient et une coordination entre les différents niveaux ;
- les ressources humaines formées en matière de trouble de la coagulation, notamment l'hémophilie ;
- Création de structures de prise en charge de l'hémophilie à différents niveaux ;
- Organisation d'un procédé de dépistage chez la population à risque ;
- Standardisation de la prise en charge de l'hémophilie ;
- Formation des professionnels de santé en matière de l'hémophilie ;
- Education et la communication autour de la maladie ;
- Disponibilité des médicaments ;
- Développement du partenariat avec les intervenants nationaux et internationaux en matière d'hémophilie.

CONCLUSION

L'hémophilie est la plus fréquente des coagulopathies constitutionnelles. Elle est transmise selon un mode récessif lié à X, secondaire à un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B). Le diagnostic doit être évoqué devant un nombre anormal d'ecchymoses dans la petite enfance, des hémorragies spontanées, notamment articulaires ou des tissus mous, et des saignements excessifs post-traumatiques ou lors d'actes chirurgicaux. Le diagnostic définitif repose sur la mise en évidence du déficit quantitatif en F VIII ou F IX. Le traitement se base sur la substitution du facteur déficient. Les séquelles articulaires et musculaires liées à la répétition des accidents hémorragiques mettent en jeu le pronostic fonctionnel du patient et parfois le pronostic vital, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et adaptée en coordination avec le patient et sa famille.

L'hémophilie pose plusieurs problèmes dans sa prise en charge. Il s'agit essentiellement du coût élevé du traitement, sa disponibilité et la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire. Malgré les grands progrès qui ont été réalisés ces dernières années sur tous les aspects de la prise en charge des patients hémophiles, elle continue à représenter un véritable défi économique pour les systèmes de santé.

RESUMES

RESUME

L'hémophilie est une affection hémorragique héréditaire rare de transmission récessive liée au chromosome X. Elle est secondaire à un déficit en facteur de coagulation VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B). C'est une maladie gravement invalidante en raison des séquelles musculaires et articulaires liées à la répétition des accidents hémorragiques mettant en jeu le pronostic fonctionnel avec parfois un risque vital.

Ce travail est une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les cas d'hémophilie suivis au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 4 ans (du Janvier 2011 au Décembre 2014). Notre objectif est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et évolutives, et évaluer la prise en charge thérapeutique des patients.

Nous avons colligé durant cette période 37 cas de d'hémophilie répartis en 29 cas d'hémophilie A et 8 cas d'hémophilie B. La forme sévère représente 48,6% des cas, la forme modérée 43% des cas et la forme mineure 8,4% des cas. L'âge moyen des patients au diagnostic est de 2,63 ans, leur âge actuel moyen est de 9,3 ans. Les circonstances de diagnostic étaient un accident hémorragique post-traumatique (35% des cas), des ecchymoses (21,6% des cas), une hémorragie lors de la circoncision (16% des cas), un dépistage (8% des cas), une hémarthrose, des gingivorragies, ou fortuite lors d'un bilan pré-opératoire (5,4% des cas pour chacun) et un état de choc hémorragique (2,7% des cas). Les manifestations cliniques sont représentées par les hémarthroses (62% des cas), les hématomes (46% des cas), les ecchymoses (59% des cas), les hémorragies buccales (24% des cas), l'épistaxis et l'hémorragie du système nerveux central (5,4% des cas pour chacun). L'évolution est marquée par des complications représentées par une arthropathie chronique dans 32,4% des cas et le développement d'inhibiteur circulant dans 8,1% des cas. La prise en charge thérapeutique était basée sur l'administration du facteur anti-hémophilique recombinant dans 62,16% des cas, du facteur plasmatique dans 27% des cas et du plasma frais congelé dans 35,13% des cas. Le traitement anti-fibrinolytique était utilisé dans 37,83% des cas et les soins orthopédiques dans 35,13% des cas.

L'hémophilie continue à représenter un véritable défi aux systèmes de santé, malgré les grands progrès qui ont été réalisés ces dernières années sur tous les aspects de la prise en charge des patients hémophiles.

SUMMARY:

Hemophilia is a rare hereditary hemorrhagic disease of recessive inheritance linked to chromosome X. It is secondary to a deficiency of coagulation factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). It is a seriously debilitating disease due to muscle and joint sequelae associated with repetition of bleeding involving the functional prognosis, sometimes with life-threatening.

This work is a retrospective and descriptive study of all cases of hemophilia followed within the unit of Pediatric Hematology-Oncology department of the CHU Hassan II of Fez, over a period of 4 years (January 2011 to December 2014). Our goal is to study the epidemiological, clinical, biological and evolutionary, and evaluate the therapeutic management of patients.

We collected during this period 37 cases of hemophilia divided into 29 cases of hemophilia A and 8 cases of hemophilia B. The severe form represents 48.6% of cases, moderate 43%, and the minor form 8.4% of cases. The average age of patients at diagnosis was 2.63 years; their current average age is 9.3 years. Diagnostic circumstances were post-traumatic hemorrhagic stroke (35% of cases), bruises (21.6% of cases), hemorrhage during circumcision (16% of cases), screening (8% of cases), hemarthrosis, and gingival or accidental during a preoperative assessment (5.4% of cases each) and hemorrhagic shock (2.7% of cases). Clinical manifestations are represented by hemarthrosis (62% of cases), hematoma (46% of cases), bruising (59%), oral hemorrhage (24% of cases) and epistaxis bleeding central nervous system (5.4% of cases each). Evolution is marked by complications represented by chronic arthropathy in 32.4% of cases and the development of inhibitor circulating in 8.1% of cases. The therapeutic management was based on the administration of anti-hemophilic factor recombinant in 62.16% of cases, the plasma factor in 27% of cases and fresh frozen plasma in 35.13% of cases. The anti-fibrinolytic therapy was used in 37.83% of cases and orthopedic care in 35.13% of cases.

Hemophilia continues to be a challenge for health systems, despite the great progress that has been made in recent years on all aspects of the care of hemophilia patients.

ملخص

الناعورية هو مرض نزيفي وراثي نادر ينتقل حسب الميراث المتنحي, مرتبطة بالكرموسوم اكس, وهو ينتج عن نقص في عامل التخثر الثامن بالنسبة للناعورية أ أو في عامل التخثر التاسع بالنسبة للناعورية ب, وهو مرض يضعف بشدة وذلك ناتج عن الاثر الرجعي للمرض على العضلات و المفاصل بسبب تكرار النزيف الذي يهدد التشخيص الوظيفي و احيانا يهدد الحياة. هذا البحث هو دراسة استيعادية وصفية, اعتمدت على جميع حالات الناعورية التي تم تتبعها بمصلحة طب الاطفال, قسم امراض الدم والاورام بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس, و ذلك على مدى 4 سنوات (من يناير 2011 الى دجنبر 2014). الهدف من خلاله هو دراسة المظاهر الوبائية, السريرية, البيولوجية, مضاعفاته و علاجه.

تمكنا خلال هذه الفترة من دراسة 37 حالة ناعورية مقسمة الى 29 حالة ناعورية أ و 8 حالات ناعورية ب. يمثل الشكل الحاد 48.6% من الحالات, المعتدلة 43%, و الشكل الطفيف 8.4% من الحالات. متوسط عمر المرضى اثناء التشخيص 2.63 سنة, متوسط أعمارهم الحالية هي 9.3 سنوات. تعددت ظروف اكتشافها بين نزيف بعد الصدمة (35% من الحالات) والكدمات (21.6% من الحالات), و النزف أثناء الختان (16% من الحالات), و اثناء الفحص (8% من الحالات), نزيف المفصل, واللثة أو تشخيص عرضي خلال التقييم قبل الجراحة (5.4% من حالات لكل منهما) و صدمة نزفية (2.7% من الحالات). تتمثل المظاهر السريرية في النزيف المفصلي (62% من الحالات), ورم دموي (46% من الحالات), والكدمات (59%), نزيف عن طريق الفم (24% من الحالات), الرعاف و نزيف الجهاز العصبي المركزي (5.4% من حالات لكل منهما). تطور المرض يتمثل في مضاعفات كالاعتلال المفصلي (32.4% من الحالات), ظهور المانع في 8.1% من الحالات. استند العلاج على العامل المضاد للناعورية المؤتلف في 62.16% من الحالات, وعامل البلازما في 27% من الحالات و البلازما الطازجة المجمدة في 35.13% من الحالات. تم استخدام العلاج المضاد للفيبريني في 37.83% من الحالات و الرعاية لتقويم العظام في 35.13% من الحالات. تستمر الناعورية في تشكيل تحدي للنظم الصحية, على الرغم من التقدم الكبير الذي تم إحرازه في السنوات الأخيرة على جميع جوانب الرعاية لمرضى الناعورية.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Statistiques nationales du Réseau FranceCoag, site web <http://www.francecoag.org> consulté le 15 / 03/2015.
- [2]. A. N. TRAORE, A. K. C. CHAN, K. E. WEBERT, et Al. First analysis of 10-year trends in national factor concentrates usage in haemophilia : data from CHARMS, the Canadian Hemophilia Assessment and Resource Management System. *Haemophilia* (2014), 20, e251–e259.
- [3]. *S. Diop et al. / Transfusion Clinique et Biologique 10 (2003) 37–40. Profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal : Elsevier Masson, 2003.*
- [4]. Lova Hasina Rajaonarison et Al; Profil épidémiologique et radiologique des atteintes ostéo-articulaires des hémophiles à Madagascar. *Pan African Medical Journal*.2014; 19:287.
- [5]. Youssef AL Tombary, Rasha El ashry, Epidemiological study of blood disorders, *Mediterranean Journal of Hematology and infection disease*, Egypte 2010.
- [6]. Belhani.M ; Epidémiologie de l'hémophilie en Algérie .*Revue Algérienne d'Hématologie* n° : 1 ; Septembre 2.009 : 32–35.
- [7]. L'hémophilie au Maroc. Thèse : état actuel et perspectives. Centre de traitement de l'hémophilie service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Rabat-Sale (1981–2006). MARIA RKAIN. Thèse n° 60/2008. Faculté de médecine et pharmacie de Rabat.
- [8]. L'hémophilie B au Maroc état actuel et perspectives. KHAOULA BOUGAYZI. Thèse n° 66/12. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

- [9]. NoufissaBenajiba et Al ; Hémophilie: état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc. Pan African Medical Journal. 2014; 18:126.
- [10]. H. Chambost. FRANCECOAG NETWORK: A NATIONAL MULTICENTER PROSPECTIVE COHORT FOR CONGENITAL BLEEDING DISORDERS. Congrès WFH 2008.
- [11]. Alexandra Doncarli.Premier état des lieux du suivi de la population hémophile en France (Cohorte FranceCoag), 1994–2005. BEH 39 / 10 octobre 2006.
- [12]. S. Hamdi .L'hémophilie et ses complications : expérience du service d'hématologie du CHU de SETIF. 2009. Revue Algérienne d'Hématologie n° : 2 ; Mars 2010.
- [13]. Forbes CD. The early history of hemophilia. In Forbes CD, Aledort L, Madhok R, eds. Hemophilia. London:Chapman&Hall, 1997:3–6.
- [14]. Stevens RF. The history of haemophilia in the Royal Families of Europe. Br J haematol 1999; 105(1):25–32.
- [15]. Dahlback B. Blood coagulation. The Lancet 2000; 355:1627–1632.
- [16]. Stobart K, Lorio A, Wu JK. Clotting Factor Concentrates Given to Prevent Bleeding And Bleeding-related Complications in People with Hemophilia A or B.TheCohrane Collaboration. The Cochrane library, Issue 3.John Wiley and sons Ltd, 2005:1–19.
- [17]. Rumi MG, DE Fillipi F, Santagostino E, Colombo M. Hepatitis C in haemophilia:lights and shadows. Haemophilia. 2004;10 Suppl 4:211– 5.

- [18]. Quintana M, Del Amo J, Barrasa A, et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *haemophilia* 2003 ;9:605–612.
- [19].T. de Revel, K. Doghmi. *Physiologie de l'hémostase. Encyclopédie médico-chirurgicale* 2004. 22-009-D-20.
- [20].HILMAN Robert S., AULT Kenneth A. et RINDER Henry M. *Hématologie en pratique clinique – guide de diagnostic et de traitement*. Portland : Médecines Sciences – Flammarion, 2007. pp 321–337.
- [21].N. Nathan, A. Julia. *Trouble de l'hémostase aux urgences*. EMC. 2007 Elsevier Masson.
- [22].*Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires*. J F Schved. . Elsevier Masson 2008.
- [23].Butenas S, Van't Veer C, Mann KG. "normal" thrombin generation. *Blood* 1999 ; 94: 2169–78
- [24].Mann KG. *Biochemistry and physiology of blood coagulation*. *ThrombHaemost* 1999; 82 : 165–74
- [25].Schved JF, Giansily-Blaisot M. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor: from fundamental to clinic. In: *pathophysiological, clinical and laboratory aspects of thromboembolic disease*. Proceedings of the 8th advanced teaching course of the European Thrombosis Research Organization, 2001. P. 81–6.
- [26].J. F. Schved. *Physiologie de l'hémostase*. H3 hémostase Janvier 2007.
- [27].Françoise Balédent. *Physiologie de l'hémostase*.

- [28]. Monroe DM, Hoffman M. what does it take to make the perfect clot?
Arteriosclerthrombvascbiol 2006; 26:41_8.
- [29]. Hathcock JJ, Nemerson Y. platelet deposition inhibits tissue factor activity: in vitro clot are impermeable to factor Xa. Blood 2004; 104: 123–7.
- [30]. Hémophilie en images. Fédération mondiale de l'hémophilie 2005.
- [31]. H. Chambost .Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère. Archives de pédiatrie 13. Elsevier Masson 2006.
- [32]. Stonebraker JS, Bolton–Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in thereportedhaemophiliaA prevalence around the world.
Haemophilia
- [33]. Jenny Goudemand EMC hématologie.
- [34]. Saenko E, Ananyeva NM, Tuddenham EG, Kemball–Cook G. Factor VIII. Novel insight into form and function. Br J Haematol 2002;119:323–31.
- [35]. Peake I. The molecular basis of heamophilia A. Haemophilia 1998;4:346–9.
- [36]. Lee CL, Berntorp EE, Hoots WK. Textbook of hemophilia. Malden: lackwell Publishing; 2005.
- [37]. Lillicrap D. The molecular basis of heamophilia B. Haemophilia 1998;4:350–7.
- [38]. Girodon E, Ghanem N, Goossens M Les bases moléculaires de l'hémophilie A : possibilités actuelles du diagnostic et du conseil génétique. *Hematologie* 1996 ; 2 : 7–15 EMC.
- [39]. Giannelli F, Green PM, Sommer SS , et al. Haemophilia B : database of point mutations and short additions and deletions. *Nucleic Acids Res* 1994 ; 22 : 3534–3546EMC.

- [40]. Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelee B, et al. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort (J Pediatr 2002;141:548–52).
- [41]. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B. A survey of 140 cases. Acta Paediatr Scand 1990;79: 196–200.
- [42]. Docteur Gilles PERNOD. L'hémophilie. Décembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005).
- [43]. Rodriguez–Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J.* 2010;6(1):37–42.
- [44]. M. Alcalay, G. Durand. Manifestations musculaires, articulaires et osseuses de l'hémophilie. EMC 2008.
- [45]. E. Cockenpot, N. Boutry, A. Cotten. Hémophilie. Chapitre 8.
- [46]. Lundin B, Berntorp E, Pettersson H, et al. Gadolinium contrast agent is of limited value for magnetic resonance imaging assessment of synovial hypertrophy in hemophiliacs. *Acta Radiol* 2007 ; 48(5) : 520–30.
- [47]. World Federation of Hemophilia. A Guidelines for the management of hemophilia. 2005.
- [48]. Kerr R. Imaging of musculoskeletal complications of haemophilia. *Semin Musculoskeletal Radiol* 2003;7:127–136.
- [49]. Fernandez–palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients : the latin American experience. *Clin Orthop Relat* 1996 ; 328 : 19–24.

- [50]. T Lambert, A Rafowicz, JP Dommergues. *Enfant hémophile. Encyclopédies médico-chirurgicales. Elsevier Masson 1999.*
- [51]. Claude Guerois. *L'hémophilie aujourd'hui. 2009. Elsevier Masson.*
- [52]. A. Borel-Derlon. *Prise en charge périopératoire de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand. Conférences d'actualisation 2002, p. 147-156. 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et Sfar.*
- [53]. Ljung R Prenatal diagnosis of haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1996 ; 9 : 243-257.
- [54]. Lakich D, Kazazia HH, Antonarakis SE, Gistshier J. inversion disrupting the factor VIII gene are a commun cause of severe heamophilia A. *Nat Genet* 1993; 5 :236-41.
- [55]. Antonarakis SE, Rossiter JP, Yong M, Horst J et Al. factor VIII gene inversions in severe heamophilia A: results of an international consortium study. *Blood* 1985; 86: 2206-12.
- [56]. Briet E, Bertina RM, Van Tilburg NH, Velt Kamp JJ. A sex lincked hereditary disorder that improves after puberty. *N Engl J Med* 1982; 306: 788-92.
- [57]. Morgan GE, Rowley G, Green PM, Grisholm M et al. F urther evidence for an the importance of an andogene response element in the factor IX promoter. *Br J Haematol* 1997; 98: 79-85.
- [58]. Oldenburg J, Tuddenham EGD. Genetic basis of inhibitor development in severe haemophilia A and B. In: Rodriguez-Merchan EC, lee CA. eds. *Inhibitors in patients withhaemophilia. Oxford: blackwell science;2002:21-28.*

- [59]. ANSM : Rapport : Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatisque ou recombinante 15 mai 2006. Site web <http://ansm.sante.fr/>.
- [60]. Samama M.M *Hémorragies et thromboses : du diagnostic au traitement*. Collection «Les abreges», Edition Masson, Paris, 2009.
- [61]. Aillaud M.F., *Facteur VIII: anti-hémophilique A*, EMC Hematologie, Elsevier, Paris, 2003.
- [62]. Bray GL, Gomperts ED, Courter S , et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate) – safety, efficacy and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *Blood* 1994 ; 83 : 2428–2435.
- [63]. Van der Bom JG, terAvest P, Van den Berg HM, et al. Assessment of incidence of inhibitors in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009;15(3):707–11.
- [64]. D. Morillon, N. Boutry , X. Demondion. Lésions musculo-squelettiques dans l'hémophilie .EMC–Radiologie 1 (2004) 283–292.
- [65]. Klukowska A, Czyrny Z, Laguna P, Brzewski M, Serafin– Krol MA, Rokicka– Milewska R. Correlation between clinical, radiological and ultrasonographical image of knee joints in children with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:286–292.
- [66]. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg am* 1977;59:287–305.
- [67]. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *ClinOrthopRelat Res* 1980;149:153–9
- [68]. Funk MB, Schmidt H, Becker S, Escuriola C, Klarmann D, Klingebiel T. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2002; 8:98–103.

- [69]. L. A. VALENTINO Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic Arthropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010, 8: 1895-1902.
- [70]. Arnold WD, Uilgertner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977; 59: 287-305.
- [71]. Hoots KW. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Semin Hematol* 2006; 43(suppl) : S 18-S22.
- [72]. Hoots KW. Pathogenesis of hemophilic arthropathy. *Semin Hematol* 2006;43 (supply): S18-S22.
- [73]. Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Kazarian T, Patel DA, Valentino LA. C-myc proto-oncogen expression in hemophilic synovitis : in vitro studies of the effect of iron and ceramid. *Blood* 2002 ; 100 : 912-6.
- [74]. Hakobyan N ,Kazarian T, Jabbar AA, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004; 104: 2060-4.
- [75]. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW et al. exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of times leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 199-207.
- [76]. Évolution des articulations du sujet hémophile M. Dauty *MPR locomoteur, CHU de Nantes, hôpital Saint-Jacques Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 54S (2011) e96-e99.
- [77]. Steven MM, Yogarajah S, Madhok R, Forbes CD, Sturrock RD. Haemophilic arthritis. *Q J Med* 1986 ;58 :181-97.

- [78]. C. KESSLER, J. OLDENBURG, C. ESCURIOLA ETTINGSHAUSEN, † A. TIEDE, § K. KHAIR, C. N_EGRIER and R. KLAMROTH. Spotlight on the human factor: building a foundation for the future of haemophilia A management .Report from a symposium on human recombinant FVIII at the World Federation of Hemophilia World Congress, Melbourne, Australia on 12 May 2014. *Haemophilia* (2015), 21 (Suppl. 1), 1–12.
- [79]. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231–9.
- [80]. Srivastava A, Brewer AK, Mauser–Bunschoten E et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: e1–47.
- [81]. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg M for the CANAL Study Group, Treatment–related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study, *Blood*, 2007;109:4648–54.
- [82]. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald Gunter, et al., Recombinant versus plasma–derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study, *Blood*, 2007;109:4693–7.
- [83]. Aledort LM, Dimichele DM, Inhibitors occur more frequently in African–American and Latino haemophiliacs, *Haemophilia*, 1998;4:68.
- [84]. Astermark J, Berntorp E, White GC, et al., The Malmö International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients, *Haemophilia*, 2001;7:267–72.
- [85]. Oldenburg J, El–Maarri O, Schwaab R, Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes, *Haemophilia*, 2002;8(Suppl. 2):23–9.

- [86]. Lorenzo JI, Lopez A, Altisent C, et al., Incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia: the importance of patient age, *Br J Haematol*, 2001;113:600–603.
- [87]. van der Bom JG, Mauser–Bunschoten EP, Fischer K, et al., Age at first treatment and immune tolerance to factor VIII in severe hemophilia, *ThrombHaemost*, 2003;89: 475–9.
- [88]. Astermark J, Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non–genetic risk factors, *Haemophilia*, 2006;12(Suppl. 6):8–13.
- [89]. Mirko Di Capua, Matteo Nicola Dario ,DiMinno ,Mariagiovanna Di Palo ,EmilianaMarrone. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *Journal of Blood Medicine* 2014;5 207–218.
- [90]. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, Whittr GC , et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1141–1148.
- [91]. Allain JP Prevalence of HTLV–III/LAV antibodies in patients with hemophilia and in their sexual partners in France. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 517–518
- [92]. Lee CA Hepatitis C virus and haemophilia : the natural history of HCV in haemophilic patients. *Haemophilia* 1995 ; 1 (suppl 4) : 8–12
- [93]. Tedder RS, Briggs M, Ring C, Tuke PW, Jones P, Savidge GF , et al. Hepatitis C antibody profile and viraemia prevalence in adults with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1991 ; 79 : 512–515
- [94]. CHAMBOST etAl.What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort THE JOURNAL OF PEDIATRICS VOLUME 141,NUMBER 4. 2002

- [95]. Warrier J, Ewenstein B, Koerper M , et al. FIX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B. *Haemophilia* 1996 ; 2 : 259–26.
- [96]. M. El khorassani. Situation de l'hémophilie au Maroc. Centre de traitement de l'hémophilie de Rabat 13/03/2009.
- [97]. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. Fédération mondiale de l'hémophilie. 2008.
- [98]. Annie Borel–Derlon Patricia Guillon, P Gautier, Y Repesse CRTH – CRMW, Caen . Clermont–Ferrand 2011 HEMOPHILIE Education et soutien des jeunes hémophiles.
- [99]. Claude Guerois. L'éducation thérapeutique du patient hémophile. 2009. Elsevier Masson.
- [100]. Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie : agents hémostatiques. Fédération mondiale de l'hémophilie 2012.
- [101]. Farrugia A. safety and supply of hemophilia products: worldwide perspectives. *Hemophilia* 2004;10: 327–33.
- [102]. Dossier du CNHIM revue d'évaluation des médicaments. Facteurs antihémophiliques : traitement substitutif de l'hémophilie A et B. publication bimensuelle juin–juillet 2003.
- [103]. Leonard A Valentino, Yousef Ismael & Michele Grygotis. Novel drugs to treat hemophilia. Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. 2010.
- [104]. Groupe de recherche et d'études de l'hémophilie du centre et de l'ouest. Le traitement de l'hémophilie 2^{ème} édition. 2004 éditions Flammarion.
- [105]. M. El khorassani . Guide de bonne pratique dans la prise en charge de l'hémophilie . 1^{ère} édition : avril 2010.
- [106]. J–F. Schved. Traitements de l'hémophilie. EMC. Elsevier Masson 2009. 13–021–B–20.

- [107]. Buzzard BM. Physiotherapy management of haemophilia in children. In: Rodriguez–Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA, editors. Musculoskeletal aspects of haemophilia. Oxford: blackwell science;2000. P.169–76.
- [108]. Raffini L, Manno C. Modern management of haemophilic arthropathy. Br J Haematol 2007; 136:777–87.
- [109]. Rodriguez–Merchan EC. Haemophilic synovitis. Haemophilia 2007;13(suppl3):1–3.
- [110]. Rodriguez –Merchan E. synoviorthesis in hemophilia. In: Lee CA, Nerntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of haematology. Oxford: blackwell publishing Ltd; 2005. P.169–73.
- [111]. Storti E, Traldi A, Tosatii E, Davoli PG. Synovectomy: a new approach to haemophilic arthropathy. Acta Haematol 1969 ;41 : 193–205.
- [112]. Kim HC, Klein K, Hirsch S. Arthroscopic synovectomy in the treatment of haemophilic synovitis. Scand J Haematol 1984 ;33 (Suppl 40) : 271–9.
- [113]. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy in the treatment of haemophilic synovitis. Scand J Haematol 1984 ; 33 (Suppl 40) :263–70.
- [114]. Eichkoff HH, Wiedel JD. Arthroscopy in haemophilia. In: Rodriguez– Merchan EC, Goddard NJ, Lee CA, editors. Musculoskeletal aspects of haemophilia. Oxford: blackwell science;2000. P121–7
- [115]. Verma N, Valentino L, Chawla A. arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. Haemophilia 2007; 13(suppl3): 38–44
- [116]. Smith MA, Urquhart DR, Savidge GF. The surgical management of varus deformity in haemophilic arthropathy of the knee. J Bone Joint Surg 1981 ; 63 B : 261–5.
- [117]. Rodriguez–Merchan EL, Galindo E. Proximal tibial valgus osteotomy for hemophilic arthropathy of the knee. Orthop Rev 1992 ; 21 : 204–8.

- [118]. Luck JV. Surgical management of advanced haemophilic arthropathy. *Prog Clin Biol Res* 1990 ; 324 : 241–56
- [119]. Caviglia HA, Perez–Bianco R, Galatro G, Duhalde C. Extensor supra condylar osteotomy as treatment for fixed haemophilic knee. *Haemophilia* 1999 ; 5 (Suppl 1) : 28–32.
- [120]. Rodriguez–Merchan EC, Wiedel JD. Total knee arthroplasty. In : Rodriguez–Merchan EL, Goddard NJ, Lee CA, editors. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*, Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 78–84.
- [121]. Cohen I, Heim M, Martinowitz U, Chechick A. Orthopaedic outcome of total knee replacement in haemophilia A. *Haemophilia* 2000 ; 6 : 104–9.
- [122]. Pearce MS, Smith MA, Savidge GF. Supramalleolar tibial osteotomy for haemophilic arthropathy of the ankle. *J Bone Joint Surg* 1994 ; 76 B : 947–50.
- [123]. Takedani H, Kawasaki N, Abe Y, Baba H. Total ankle arthroplasty for haemophilic arthropathy more than 10 years postoperative follow up. *Haemophilia* 2000 ; 50 : 383.
- [124]. Carr AJ, Giangrande PLF, Keeling D. Total elbow replacement surgery for haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2000 ; 6 : 376.
- [125]. Crewe B, Sveballe K, Ingerslev J, Hvid I. Total hip arthroplasty in congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2000 ; 6 : 377.
- [126]. Michel Alcalay, Adeline Deplas. Prise en charge rhumatologique de l'hémophilie (première partie : manifestations articulaires). *Rev Rhum [Ed Fr]* 2002 ; 69 : 868–76
- [127]. Boyer–Neumann C, Mercier F.–J., Veyradier A. Facteur VII active recombinant (NovoSeven®): indications et limites. *Réanimation* (2006); 15: 576–583.
- [128]. Hedner U. Mechanism of action of recombinant activated factor VII: an update. *Semin Hematol* 2006; 43(Suppl 1):105–7.

- [129]. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in haemophilia complicated by inhibitor: the FEIBA Novoseven comparative (FEINOC) study. *Blood* 2007;109:446–51.
- [130]. Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor–VIII infusion in haemophiliacs with factor–VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2: 933.
- [131]. Hausl C, Ahmad RU, Sasgary M, Doering CB, Lollar P, Richter G, et al. high-dose factor VIII–specific memory B cells in haemophilia A with factor VIII inhibitors. *Blood* 2005;106:3415–22
- [132]. Reipert B, Van den Helden PM, Schwarz HP, Hausl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia a and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol* 2006; 136:12–25
- [133]. Di Michele D. immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: moving from empirism to an evidence–based approach. *J ThrombHaemost* 2007;5(suppl 1): 143–50
- [134]. Astermark J, Morado M, Rocino A, Van den Berg HM, von Depka M, Gringeri A et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006;12:363–71
- [135]. Hay CR, Dimichele DM, on behalf of the International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335–1344.
- [136]. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser–Bunschoten EP, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446–52.
- [137]. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long–term follow–up. *J Intern Med* 1997;241:395–400.

- [138]. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al., The effects of postponing prophylactic treatment on longterm outcome in patients with severe hemophilia, *Blood*, 2002;99:2337-41.
- [139]. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al., Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study, *JThromHaemost*, 2006;4:1228-36.
- [140]. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *JHaemophilia*. 2011 Jan;17(1):70-4.
- [141]. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al., Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia, *N Engl J Med*, 2007;357:535-44.
- [142]. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. Primary and secondary prophylaxis in children with haemophilia A reduces bleeding frequency and arthropathy development compared to on-demand treatment: A 10-year, randomized, clinical trial. *J ThrombHaemost*. 2009;7Suppl 2:Abstr OC-MO-034.
- [143]. Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, et al., Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries, *Haemophilia*, 2004;10(Suppl. 1):26-33.
- [144].Giangrande PL, Adverse events in the prophylaxis of haemophilia, *Haemophilia*, 2003;9(Suppl. 1):50-54, discussion 55-6.
- [145]. Giangrande PL, KOGENATE Bayer study group, Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs), *Haemophilia*, 2002;8(Suppl. 2):19-22.

- [146]. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001;7:198–206.
- [147]. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):118–33.
- [148]. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, et al. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia* 2008;14(2):260–70.
- [149]. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004;10(2):134–46.
- [150]. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138(5):580–6.
- [151]. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia* 2008;14(1):30–8.
- [152]. Bernard Planaldi. Suivi psychologique du patient hémophile. *Kinesither Rev* 2009;(88):46–8.
- [153]. Franchini and Mannucci. Past, present and future of hemophilia: a narrative review *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:24.
- [154]. Youjin S, Jun Y: The treatment of hemophilia: from protein replacement to AAV-mediated gene therapy. *Biotechnol Lett* 2009, 31:321–328.
- [155]. Pfeifer A, Verma IM: Gene therapy: promises and problems. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001, 2:177–211.

- [156]. Kelley K, Verma I, Pierce GF: Gene therapy: reality or myth for the global bleeding disorders community?. *Haemophilia* 2002, 8:261–267.
- [157]. Kay MA, Manno CS, Ragni MV, Larson PJ, Couto LB, McClelland A, Glader B, Chew AJ, Tai SJ, Herzog RW, Arruda V, Johnson F, Scallan C, Skarsgard E, Flake AW, High KA: Evidence for gene transfer and expression of factor IX in haemophilia B patients treated with an AAV vector. *Nat Genet* 2000, 24:257–261.
- [158]. Mannucci PM: Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008, 14(Suppl. 3):10–18.
- [159]. Yarovoi HV, Kufirin D, Eslin DE, Thornton MA, Haberichter SL, Shi Q, Zhu H, Camire R, Fakharzadeh SS, Kowalska MA, Wilcox DA, Sachais BS, Montgomery RR, Poncz M: Factor VIII ectopically expressed in platelets: efficacy in hemophilia A treatment. *Blood* 2003, 102:4006–4013.
- [160]. Shi Q, Wilcox DA, Fahs SA, Weiler H, Wells CW, Cooley BC, Desai D, Morateck PA, Gorski J, Montgomery RR: Factor VIII ectopically targeted to platelets is therapeutic in hemophilia A with high-titer inhibitory antibodies. *J Clin Invest* 2006, 116:1974–1982