



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



Année: 2021

Thèse N°: 211

# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'HEMOPHILIE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /*

PAR

**Madame Imane EL ALAMI**  
*Née le 09 Juillet 1993 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Hémophilie; Facteurs anti-hémophiliques ; Diagnostic biologique

**Membres du Jury** :

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie et Chimie

**Monsieur Anas JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

هَذَا أَفْضَلُكُمْ

سورة النمل: الآية: 40

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique  
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation  
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
Pr. BENSOUA Yahia Pharmacie galénique  
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)  
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)  
Pr. BENSOUA Adil Anesthésie Réanimation  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie  
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie  
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie  
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie  
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie  
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique  
Pr. CAOUI Malika Biophysique  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)  
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique  
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)  
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale

Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir\*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. ALAyachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLOGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie

Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSghIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie

Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 05/03/2021*

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR***

# ***Dédicaces***



***Je dédie cette thèse...***



*LOUANGE A ALLAH TOUT PUISSANT, QUI M'A PERMIS DE VOIR  
CE JOUR TANT ATTENDU.*

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspiré,  
Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce que j'étais, Ce que je suis et ce  
que je serais Incha'allah. Soumission, louanges et remerciements pour votre  
clémence et miséricorde.*

*" الحمد لله حمدا كثيرا "*



***A ma très chère mère Madame Fatima ABDELMALKI***

*A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager. Ton amour, ta générosité et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Ce que tu as fait dans ma vie n'a pas de prix, je ne pourrais jamais te le payer.*

*Ton sacrifice pour moi restera graver dans mon cœur et ma mémoire pour l'éternité.*

*Je te remercie d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir épaulée durant ce parcours, je te remercie pour tous tes sacrifices, tes conseils et tes prières. Une vie entière ne suffirait à te rendre cet amour et dévotion.*

*Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Je t'aime maman*

***A mon très cher père Monsieur Hamid EL ALAMI***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être.*

*Tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes années d'études. Tu étais et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. J'espère rester toujours digne de ton estime, j'espère être ta fierté comme tu l'es à mes yeux et que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, prospérité, quiétude d'esprit et longévité afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*Je t'aime Papa*



### ***A mon très cher frère Achraf***

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.*

*Merci pour les beaux moments qu'on a passé ensemble depuis l'enfance et la joie que tu me procures.*

*Merci infiniment pour ton soutien, tes conseils, ton aide et ta générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Tu m'as toujours soutenue et m'encourager durant toutes les étapes de ma vie et tout au long de mon parcours.*

*Je suis tellement fière de toi et j'ai de la chance de te voir à mes côtés. Je te souhaite tout le bonheur et le succès dans ta vie personnelle et professionnelle.*

### ***A mon très cher frère Saâd***

*Ces quelques mots ne sauraient exprimer l'affection que j'ai pour toi et ma gratitude.*

*Je suis tellement heureuse de t'avoir comme frère. Je t'ai vue grandir et te transformer en ce jeune homme intelligent que tu es. Tu ne lâches jamais rien et tu travailles dur comme fer pour arriver à tes objectifs. Je suis très fière de toi et je t'aime fort.*

*Ton soutien, ton amour et tes encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Merci pour ta présence dans ma vie et ta serviabilité.*

*Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de réussite de santé et de prospérité.*





***A La mémoire de mon grand-père paternel Mr Abdelouahed  
EL ALAMI***


*Qui a toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ce travail. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

***A mon adorable grand-mère maternelle Mina***

*Tu es le soleil de notre famille, Je remercie Dieu d'avoir pu grandir à tes côtés car tu as orné mon enfance par tellement de souvenirs et de rires lesquels suffisent pour plus d'une vie !*

*Je te suis reconnaissante pour l'amour inconditionnel dont tu m'as baigné tout au long de ma vie. Puisse Dieu te préserver du mal et te combler de bienfaits. Nous vous aimons tous, et pensons toujours à toi, aujourd'hui et à jamais. C'est grâce à dieu puis à toi et à tes prières que nous sommes aujourd'hui ce que nous sommes, ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur Que Dieu te garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de ta présence à nos côtés.*

***A mon cher grand-père maternel Mr Ahmed ABDELMALKI***



*Un homme exceptionnel, remarquable par ses valeurs et sa droiture. J'ai vécu mes premières années parmi vous et depuis je me suis toujours senti comblé de votre amour et votre tendresse. Pour vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours, vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse.*

*Il n'y a aucun mot qui suffit pour vous dire merci... Que Dieu vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.*



***A mes tantes maternelles, Rabiaa, Latifa et Rachida***

*J'ai de la chance d'avoir autant de mères, autant de sœurs, et autant de confidentes, Chaque seconde passée avec vous est un moment de joie et de bonheur. J'espère forger encore des années de beaux moments avec vous  
J'espère vous rendre fières par mon travail.*

***A mes oncles maternels Majid, Khalid et Hamada***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec des mots.*

*Merci d'être la meilleure famille que je ne puisse jamais demander.*

*Puisse Dieu vous préserver et faire de moi une personne à la hauteur de votre espérance. Puisse Dieu tout puissant vous accorder longue vie, santé, bonheur pour que votre vie soit illuminée pour toujours.*

***A mes chères cousines, Oumnia , Oumaima et Yasmine***

*L'affection et l'amour que je vous porte, sont sans limite. Que ce travail soit un témoignage de mon affection, je vous le dédie pour tous les moments que nous avons passés ensemble.*

*Je prie dieu tout puissant de vous accorder santé, bonheur et succès.*



***A mes chers cousins, Walid, Youssef, Mouad et Zakaria***

*En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservé. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.*

*Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.*



***A ma chère cousine Fotoune EL ALAMI***

*Tu as été pour moi une sœur et une vraie amie. Tu as été à mes côtés pendant toute ma vie, et tu l'es toujours.*

*Les mots ne suffiront pas pour décrire l'affection que je te porte. Merci d'avoir été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Tu es la meilleure.*

*Que la bonté de Dieu illumine ton chemin, je te souhaite tout le bonheur du monde.*

***A toute la famille EL ALAMI***

*J'aurais aimé vous rendre hommage un par un en témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.*

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.*

*Tous mes vœux de bonheur et de santé...*

***A tous mes collègues et amis***

*Des personnes à qui je rends grâce pour leur don de solidarité, de générosité et de bonté et qui ne sont pas toujours conscientes de ce que signifient leurs actions pour les autres. Je vous suis profondément reconnaissante pour ce que vous avez fait pour moi.*

*C'est bien grâce à votre soutien et vos ondes positives que j'ai pu me reprendre en main.*

*Une chose est sûre : je ne l'oublierais jamais.*

*Merci.*

***A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.***

***A nos maîtres et tous ceux qui ont contribué un jour à notre Éducation et formation de médecin notamment nos enseignants du primaire au lycée.***

***A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.***

***A tous les patients, puisse Dieu tout-puissant vous accorder un prompt rétablissement et soulager vos souffrances.***



# ***Remerciements***





***A Notre maitre, Présidente de jury de thèse***

***Madame Le Professeur SOUAD BENKIRANE***

***Professeur en Hématologie biologique à l'hôpital Ibn Sina Rabat***

*Permettez-moi d'exprimer ma plus sincère gratitude pour avoir accepté de  
présider le jury de notre thèse.*

*La qualité de votre pédagogie et la gentillesse dont vous avez fait preuve ont été  
un réel soutien et un modèle à suivre durant ces longues années d'études.*

*Veillez recevoir ici l'expression de ma respectueuse considération et de ma  
profonde admiration pour vos compétences humaines et scientifiques.*





***A notre Maître, Directeur de Thèse,  
Monsieur Le Professeur AZLARAB MASRAR  
Chef de service de laboratoire d'hématologie biologique  
de l'hôpital Ibn Sina Rabat***

*Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Nous sommes profondément touchés par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil.*

*Vous nous avez guidés et fait confiance pour la réalisation de ce travail.*

*Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre modestie. Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.*

*Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et mes vifs remerciements.*





***À notre maître et juge de thèse***

***Monsieur Le Professeur ABDELLAH DAMI***

***Chef de service de biochimie-toxicologie de l'HMIMV-Rabat***

*Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.*





***À notre maître et juge de thèse***

***Monsieur Le Professeur ANASS JEAIDI***

***Professeur en hématologie biologique au centre de transfusion  
de l'HMIMV-Rabat***

*Vous m'avez fait l'honneur de faire partie du jury, et de juger mon travail. Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect. Veuillez accepter cher Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.*



# ***Liste des abréviations***



## Abréviations

<b>AAV</b>	: Vecteur adéno-associé
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADP</b>	: L'adénosine diphosphate
<b>APC</b>	: Protéine C activée
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messenger
<b>AT</b>	: Antithrombine
<b>Atp</b>	: Adénosine triphosphate
<b>Ca<sup>2</sup></b>	: Calcium
<b>CpG</b>	: Cytosine–phosphate–guanine
<b>CRM-</b>	: Cross Reacting Material negative
<b>CRM+</b>	: Cross Reacting Material positive
<b>DAVC</b>	: Dispositif d'accès veineux central
<b>DDAVP</b>	: Desmopressine
<b>FT</b>	: Facteur tissulaire
<b>FV</b>	: Facteur V
<b>FVIII</b>	: Facteur VIII
<b>FVIII</b>	: C : Facteur VIII coagulant
<b>FXI</b>	: Facteur XI
<b>Gp</b>	: La protéine G
<b>HA</b>	: Hémophilie A
<b>HB</b>	: Hémophilie B
<b>HIC</b>	: Hémorragie intracrânienne
<b>Inv1</b>	: Inversion de l'intron 1

<b>Inv22</b>	: Inversion de l'intron 22
<b>ITI</b>	: induction de la tolérance immunitaire
<b>MLOF</b>	: My Life, Our Future (MLOF) is a collaborative project established to genotype and study hemophilia
<b>MLPA</b>	: Amplification par sonde de ligature
<b>MRC</b>	: Matériel à réaction croisée
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>NGS</b>	: Séquençage de nouvelle génération
<b>PAR4</b>	: Récepteur 4 activé par la protéase
<b>PDF</b>	: Produits de dégradation de la fibrine
<b>PEC</b>	: Prise en charge
<b>SFAR</b>	: <i>Société Française d'Anesthésie et de Réanimation</i>
<b>SNV</b>	: Variants de nucléotides uniques
<b>TAFI</b>	: Inhibiteur de fibrinolyse activable par la thrombine
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activé
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TFPI</b>	: L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>t-Pa</b>	: Activateur tissulaire du plasminogène
<b>TQ</b>	: Le temps de Quick
<b>TXA2</b>	: Thromboxane A2
<b>VHC</b>	: Hépatite virale C
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>vWF</b>	: Facteur von Willebrand

***Liste  
des illustrations***



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Legend: X – unaffected X chromosome; x – affected X chromosome; Y – Y chromosome.....	7
<b>Figure 2 :</b> les couches du vaisseaux sanguins qui jouent un rôle important dans le phénomène de l'hémostase et de la fluidité du sang en général. ....	13
<b>Figure 3 :</b> Schéma montrant une vasoconstriction localisée et une diminution du flux sanguin .....	13
<b>Figure 4 :</b> Les 1ères plaquettes adhèrent => 1ère couche monocellulaire .....	14
<b>Figure 5 :</b> Agrégation des plaquettes et formation du clou plaquettaire .....	16
<b>Figure 6:</b> Séquence d'événements de l'hémostase primaire qui aboutissent à la formation d'un bouchon plaquettaire, point final de l'hémostase primaire.....	16
<b>Figure 7:</b> La cascade de coagulation sanguine selon la conception classique . Deux voies de cascade parallèles (intrinsèque et extrinsèque) se rejoignent sur la voie commune pour générer de la thrombine et finalement de la fibrine .....	19
<b>Figure 8:</b> Concept actuel de la coagulation (phase d'initiation) .....	20
<b>Figure 9:</b> Phase d'amplification de la coagulation .....	22
<b>Figure 10:</b> Concepts actuels de la coagulation (phase de propagation) .....	23
<b>Figure 11:</b> la cascade de la coagulation, y compris ses quatre voies (initiation, amplification, propagation et stabilisation).....	24
<b>Figure 12:</b> Les Principaux inhibiteurs de la coagulation .....	25
<b>Figure 13:</b> Fibrinolyse (simplifiée). Les flèches bleues indiquent une stimulation, et les flèches rouges une inhibition. ....	26
<b>Figure 14:</b> Schéma montrant les réactions en cascade de la coagulation. Les protéines (facteurs I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII et XIII) agissant par effet dominos, comme une réaction en chaîne. Lorsqu'une des protéines est déficiente, par exemple FVIII, la chaîne des réactions est interrompue donc la coagulation ne peut pas être effectuée.....	28

<b>Figure 15:</b> Représentation schématique du FVIII et du FVIII activé .....	31
<b>Figure 16 :</b> Localisation et organisation génomique du gène du FVIII.....	32
<b>Figure 17:</b> Localisation et organisation génomique du gène FIX. ....	34
<b>Figure 18:</b> Mécanisme de formation de l'inversion de l'intron 22 du gène FVIII.....	36
<b>Figure 19:</b> Les diagrammes circulaires montrent la distribution des types de variants dans le gène F8 chez les hommes atteints d'hémophilie A et dans le gène F9 chez les hommes atteints d'une maladie grave (côté gauche) et d'une maladie légère à modérée (côté droit). Pour l'hémophilie A et B, les variants structurels et non sens alors que les variants faux sens sont les plus fréquents dans les maladies légères à modérées.....	39
<b>Figure 20:</b> L'hérédité de l'hémophilie est liée au sexe. Un mâle non affecté et une femelle porteuse peuvent produire des enfants non affectés ainsi que des fils hémophiles et des filles porteuses. Si le père est hémophile et la mère non, les fils ne seront pas affectés mais les filles seront obligatoirement porteuses.....	43
<b>Figure 21:</b> Hémarthrose aigüe .....	51
<b>Figure 22:</b> Hématome.....	52
<b>Figure 23:</b> Arbre décisionnel d'une suspicion d'hémophilie. Le temps de céphaline activée (TCA) permet d'explorer l'intégralité de la voie intrinsèque de la coagulation, mais un allongement isolé du TCA doit faire explorer plus précisément les facteurs VIII, IX et XI qui sont les trois facteurs qui l'allongent spécifiquement en cas d. NFS : numération formule sanguine ; TQ : temps de Quick ; F : facteur. ....	64
<b>Figure 24 :</b> Schéma montrant la PEC thérapeutique des patients avec inhibiteurs .....	87

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> les différents facteurs de la coagulation.....	18
<b>Tableau II :</b> Degrés de sévérité d'hémophilie en fonction de l'activité coagulante du facteur de coagulation .....	44
<b>Tableau III :</b> Causes d'un temps de prothrombine (PT) prolongé et / ou d'un temps de céphaline activée (TCA) prolongé .....	58
<b>Tableau IV:</b> Caractéristiques génétiques des sous-types d'hémophilie A et B.....	68
<b>Tableau V:</b> Schéma thérapeutique de remplacement dans l'hémophilie .....	82

# ***Sommaire***



<b>1. Introduction</b> .....	2
<b>2. Historique</b> .....	5
<b>3. Epidémiologie</b> .....	9
<b>4. Physiopathologie de l'hémophilie</b> .....	11
A- Rappels sur la physiologie de l'hémostase .....	11
1-Définition .....	11
2- But .....	11
3- Etapes .....	12
I- Hémostase primaire .....	12
II - Hémostase secondaire .....	17
a) Le rôle des facteurs de coagulation .....	17
b) La cascade d'activation des facteurs de coagulation.....	18
c) Inhibiteurs de la coagulation .....	24
III- Fibrinolyse .....	26
B- La coagulation sanguine dans l'hémophilie .....	27
<b>5. Génétique et moléculaire de l'hémophilie</b> .....	30
A- Description génétique de l'hémophilie .....	30
1) Hémophilie A.....	30
a) Le facteur VIII .....	30
b) Gene et structure du FVIII .....	32
c) Synthèse du FVIII .....	33
2) Hémophilie B .....	33
a) Le facteur IX .....	33
b) Le gène du FIX .....	34

B- Pathologie moléculaire de l'hémophilie .....	35
1) Les mutations du gène du Facteur VIII de l'hémophilie A .....	35
a) L'inversion de l'intron 22 .....	35
b) L'inversion de l'intron 1 .....	36
c) Mutations ponctuelles et petites délétions/insertions .....	37
2) Les mutations du gène du facteur IX de l'hémophilie B .....	37
a) Les mutations manquantes .....	38
b) Délétions génétiques .....	38
c) Phénotype de Leyden .....	38
3) Risque d'inhibiteur et défaut moléculaire .....	40
C- Transmission et hérédité de l'hémophilie .....	40
1) La transmission congénitale .....	40
2) Cas sporadiques .....	42
3) Hérédité de l'hémophilie .....	42
D- Degré de gravité de l'hémophilie .....	43
<b>6. Diagnostic clinique de l'hémophilie .....</b>	<b>46</b>
A- Circonstance de découverte .....	46
1) Symptomatologie hémorragique .....	47
2) Dépistage familial avec antécédents familiaux connus .....	47
3) Découverte fortuite .....	47
4) Circoncision .....	48
B- Manifestations cliniques .....	48
1) Les formes cliniques .....	48
a) L'hémophilie sévère .....	48
b) L'hémophilie modérée .....	49

c) L'hémophilie légère .....	49
2) Les hémorragies spécifiques .....	50
a) L'hémarthrose .....	50
b) Hématomes .....	52
3) Les hémorragies non spécifiques .....	53
a) Appareil génito-urinaire .....	53
b) Épistaxis, saignements buccaux, gastro-intestinaux .....	53
c) Hémorragie intracrânienne .....	54
d) Per-opératoire .....	54
<b>7. Diagnostique biologique de l'hémophilie .....</b>	<b>56</b>
A- Dépistage de l'hémophilie par la mesure du TCA .....	56
B- Diagnostic biologique de l'hémophilie .....	59
a) Diagnostic biologique de l'hémophilie A .....	60
b) Diagnostic biologique de l'Hémophilie B .....	61
C- Diagnostic différentiel de l'hémophilie .....	61
<b>8. Diagnostic moléculaire et génétique .....</b>	<b>66</b>
<b>9. Diagnostic prénatal d'hémophilie .....</b>	<b>70</b>
<b>10. Complications de l'hémophilie .....</b>	<b>72</b>
A. Complications musculo-squelettiques .....	72
B. Pseudotumeurs .....	73
C. Fractures .....	73
D. Complications liées aux infections transmises par le sang .....	74
E. Développement d'inhibiteurs .....	74
<b>11. Attitude thérapeutique de l'hémophilie .....</b>	<b>78</b>
1. Les traitements conventionnels de l'hémophilie .....	78

a- Desmopressine (DDAVP) .....	78
b- RICE (repos, glace, compression, élévation) .....	79
c- Administration de concentrés de facteurs de coagulation .....	80
2. Progrès dans le traitement de l'hémophilie .....	80
a- Traitement prophylactique .....	81
b- Thérapie génique .....	83
c- Bio-ingénierie de molécules de facteur améliorées .....	83
d- Approches de l'inhibiteur du facteur VIII .....	85
3. Hémophilie et COVID-19 .....	88
4. Prise en charge psychologique .....	90
<b>12. Dépistage des inhibiteurs .....</b>	<b>91</b>
<b>13. Conclusion .....</b>	<b>94</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>95</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>99</b>

# ***Introduction***



## 1. Introduction :

L'hémophilie, qui signifie amour (philia) du sang (hemo), est la maladie hémorragique héréditaire grave la plus courante. L'hémophilie A et l'hémophilie B résultent toutes deux d'une déficience ou d'un dysfonctionnement des protéines du facteur VIII et du facteur IX, respectivement, et se caractérisent par des saignements prolongés et excessifs après un traumatisme mineur ou parfois même spontanément. Il existe également l'hémophilie C, qui se produit en raison d'une déficience du facteur XI de coagulation, mais qui est rare. [1]

Son incidence est faible, puisqu'elle touche la population dans une proportion d'un cas pour 10000 personnes, et elle est donc classée comme une maladie rare[2]

Environ 30 % des cas d'hémophilie se produisent sporadiquement à la naissance, et quelques cas se produisent plus tard dans la vie (hémophilie acquise).

Bien qu'il soit prouvé que l'incidence de l'hémophilie est constante dans les différentes populations, la prévalence de l'hémophilie signalée varie considérablement d'un pays à l'autre. Avec 18 % de la population mondiale, l'Afrique représente moins de 3 % des patients identifiés comme étant atteints d'hémophilie.[3]

Les saignements articulaires et musculaires récurrents sont les principales manifestations cliniques.[4]

Cette hémorragie articulaire si elle se répète, peut entraîner la destruction du cartilage, affectant l'ensemble de l'os et des tissus mous de la structure articulaire. Ainsi, les personnes qui ne sont pas traitées correctement peuvent devenir handicapées, avec une qualité de vie réduite. [5]

Le diagnostic biologique de l'hémophilie est fondé sur la détection de l'activité du FVIII ou du FIX, un déficit c'est-à-dire un dosage de moins de 40 ou 0,4 UI/ml de FVIII ou de FIX permet de définir les formes d'hémophilie A ou B.

Le traitement de l'hémophilie est complexe et nécessite des compétences très spécialisées de la part d'équipes multidisciplinaires dans des centres spécialisés. Habituellement, les soins complets comprennent plusieurs membres de l'équipe de santé (par exemple, hématologue, kinésithérapeute, infirmière, expert psychosocial et travailleur social) travaillant en collaboration pour minimiser les effets négatifs de l'hémophilie et, par conséquent, maximiser la qualité de vie des patients. [5]

La démarche diagnostique des maladies hémorragiques constitutionnelles de l'hémostase doit être rationnelle combinant à la fois les données cliniques et biologiques. Dans ce travail nous nous sommes intéressés à l'Hémophilie, pouvant être une maladie handicapante si sa prise en charge n'est pas précoce.

# ***Historique***



## 2. Historique :

Les saignements excessifs étaient connus des peuples anciens. Le Talmud stipule qu'un garçon ne doit pas être circoncis s'il avait deux frères qui sont morts à cause de complications liées à leur circoncision. Le premier professionnel de la santé à décrire la maladie était le chirurgien arabe Al-Zahrawi, également connu sous le nom d'Abulcasis. Au dixième siècle, il a décrit des familles dont les hommes mouraient d'hémorragie après des traumatismes mineurs[6]. Alors que de nombreuses autres références descriptives et pratiques de ce type concernant la maladie apparaissent dans les écrits historiques, l'analyse scientifique n'a commencé qu'au début du dix-neuvième siècle.

En 1803, John Conrad Otto, un médecin de Philadelphie, a écrit un compte-rendu sur "une disposition hémorragique existant dans certaines familles" dans lequel il appelait les hommes affectés "saigneurs"[7]

Il reconnaissait que la maladie était héréditaire et qu'elle affectait principalement les hommes et était transmise par des femmes en bonne santé. Son article a été le deuxième à décrire les caractéristiques importantes d'un trouble génétique lié à l'X (le premier article étant une description du daltonisme par John Dalton qui a étudié sa propre famille). L'idée que les hommes atteints pouvaient transmettre le trait à leurs filles non atteintes n'a été décrite qu'en 1813, lorsque John F. Hay, a publié un compte-rendu dans le New England Journal of Medicine [8][9]

Le terme "hémophilie" est dérivé du terme "hémorragie" qui a été utilisé dans une description de la maladie écrite par Friedrich Hopff en 1828, alors qu'il était étudiant à l'université de Zurich. [7][10] En 1937, Patek et Taylor, deux

médecins de Harvard, ont découvert la globuline anti-hémophilique[11]. En 1947, Pavlosky, un médecin de Buenos Aires, a découvert que l'hémophilie A et l'hémophilie B étaient des maladies distinctes en effectuant un test de laboratoire. Ce test était effectué en transférant le sang d'un hémophile à un autre hémophile. Le fait que cela ait permis de corriger le problème de coagulation a montré qu'il existait plus d'une forme d'hémophilie.

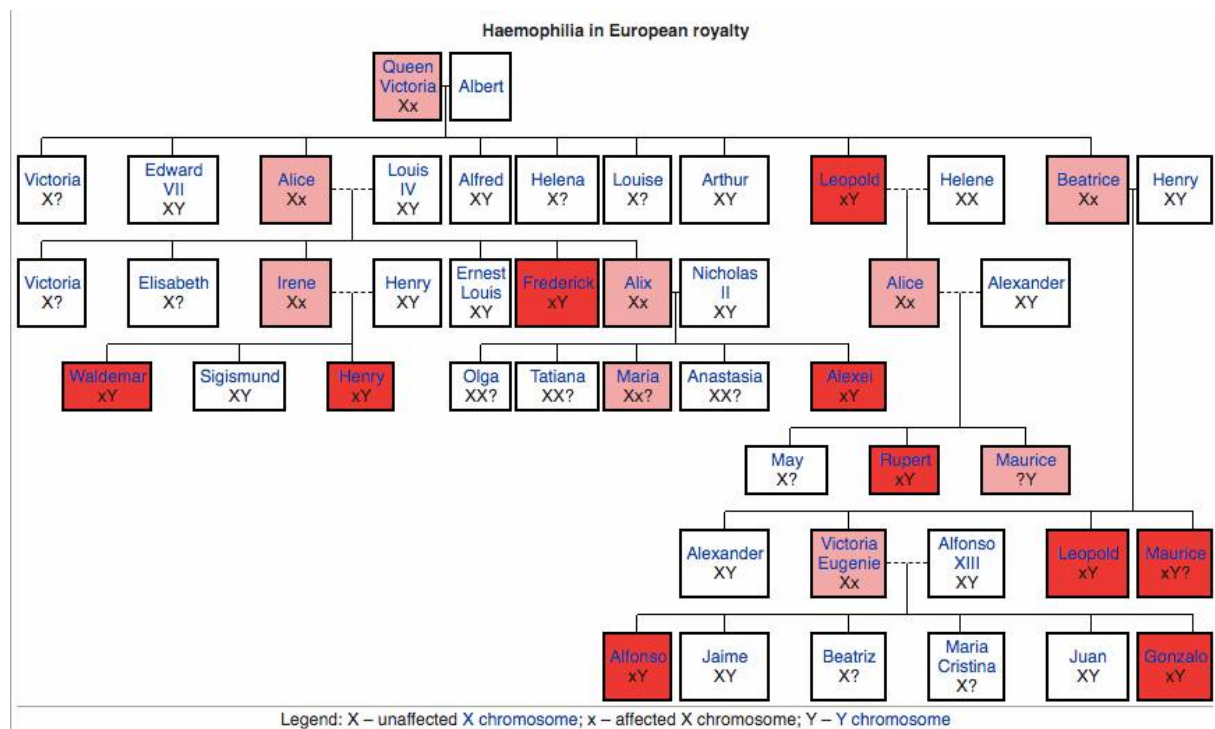
L'hémophilie a ainsi occupé une place importante dans la royauté européenne et est donc parfois appelée "la maladie royale". La reine Victoria a transmis la mutation pour l'hémophilie B [12][13] à son fils Léopold et, par l'intermédiaire de deux de ses filles, Alice et Béatrice, à diverses familles royales du continent, y compris les familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie. En Russie, Tsarevich Alexei Nikolaevich, fils de Nicolas II, était un descendant de la reine Victoria par sa mère, l'impératrice Alexandra, et souffrait d'hémophilie.

On prétend que Raspoutine a réussi à traiter l'hémophilie de Tsarevitch Alexei. À l'époque, un traitement courant administré par des médecins professionnels consistait à utiliser de l'aspirine, ce qui aggravait le problème au lieu de l'atténuer. On pense qu'en déconseillant simplement le traitement médical, Raspoutine pourrait apporter une amélioration visible et significative à l'état de Tsarevitch Alexei.

En Espagne, la plus jeune fille de la reine Victoria, la princesse Béatrice, a eu une fille, Victoria Eugénie de Battenberg, qui est devenue plus tard reine d'Espagne. Deux de ses fils étaient hémophiles et sont morts dans des accidents de voiture mineurs.

Comme le dernier descendant connu de la reine Victoria atteint d'hémophilie est mort dans les années 1940, le type exact d'hémophilie trouvé dans cette famille est resté inconnu jusqu'en 2009. Grâce à l'analyse génétique des restes de la dynastie Romanov assassinée, et plus précisément de Tsarevich Alexei, Rogaev et al ont pu déterminer que la "maladie royale" est en fait l'hémophilie B. Plus précisément, ils ont trouvé un changement d'un seul nucléotide dans le gène du facteur IX de coagulation qui provoque un épissage incorrect de l'ARN et produit une protéine tronquée non fonctionnelle[14].

### Arbre généalogique de la reine Victoria



**Figure 1: Legend: X – unaffected X chromosome; x – affected X chromosome; Y – Y chromosome**

# ***Epidémiologie***



### 3. Epidémiologie :

L'hémophilie est répartie de manière égale entre tous les groupes ethniques du monde. La fréquence de l'hémophilie est estimée à environ 1 naissance vivante sur 10 000, et le nombre de personnes atteintes d'hémophilie dans le monde est d'environ 400 000 [15][16][17].

L'hémophilie A est plus répandue (80 % à 85 % de la population totale des hémophiles) que l'hémophilie B. Elle touche 1 naissance vivante sur 5 000 chez les hommes, tandis que l'hémophilie B touche 1 naissance vivante sur 30 000 chez les hommes [1]. Bien qu'il soit prouvé que l'incidence de l'hémophilie est constante dans les différentes populations, la prévalence de l'hémophilie signalée varie considérablement d'un pays à l'autre. Avec 18 % de la population mondiale, l'Afrique représente moins de 3 % des patients identifiés comme étant atteints d'hémophilie [3]. En raison de son mode de transmission autosomique récessif, les zones géographiques où la fréquence des mariages consanguins est plus élevée, comme l'Égypte, présentent une prévalence plus importante de la maladie. L'hémophilie C est généralement présente chez 1 personne sur 100 000. Cependant, les Juifs ashkénazes ont une incidence plus élevée de déficience en facteur XI, qui est d'environ 8% [18].

Au Maroc, les statistiques sur l'hémophilie sont actuellement inexistantes, mais si on tient compte des données de l'OMS, qui considère qu'un enfant sur dix mille est atteint d'hémophilie, il doit y avoir 3 000 enfants marocains qui présentent cette anomalie. Au niveau de l'AMH (association marocaine des hémophiles), 500 cas d'hémophiles sont enregistrés.

Grâce aux nouvelles avancées en matière de diagnostics précoces et de traitements thérapeutiques, les personnes atteintes devraient s'attendre à une espérance de vie normale [19][20].

# ***Physiopathologie de l'hémophilie***



## **4. Physiopathologie de l'hémophilie :**

La connaissance de la physiopathologie de l'hémophilie nécessite la compréhension de la physiologie de l'hémostase et particulièrement la phase de coagulation car c'est au cours de cette étape qu'intervient les facteurs anti-hémophiliques FVIII et FIX qui sont nécessaires à la phase d'amplification de la coagulation qui permet de générer d'une manière explosive des quantités suffisantes de thrombine pour créer le caillot, dont les déficits constituent un facteur majeur de risque.

### **A- Rappels sur la physiologie de l'hémostase :**

#### **1-Définition :**

L'hémostase est le mécanisme qui conduit à l'arrêt du saignement d'un vaisseau sanguin. C'est un processus qui implique plusieurs étapes interdépendantes. Cette cascade aboutit à la formation d'un « bouchon » qui ferme le site endommagé du vaisseau sanguin contrôlant l'hémorragie. [21]

#### **2- But :**

L'hémostase facilite une série d'activations enzymatiques qui conduisent à la formation d'un caillot avec des plaquettes et un polymère de fibrine. Ce caillot scelle la zone blessée, contrôle et empêche d'autres saignements pendant le processus de régénération tissulaire. Une fois que la blessure commence à guérir, le bouchon se remodèle lentement et se dissout avec la restauration du tissu normal sur le site de la lésion.[22]

### 3- Etapes : [23]

L'hémostase normale se produit en trois étapes principales : [24]

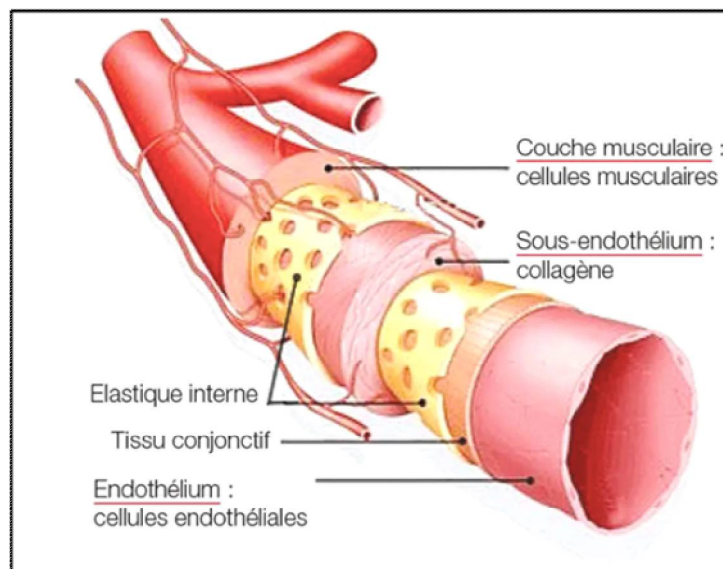
- L'hémostase primaire qui ralentit le flux sanguin par vasoconstriction et met en jeu les plaquettes et le sous-endothélium afin de colmater la brèche vasculaire par un thrombus plaquettaire blanc aussi appelé clou plaquettaire.
- l'hémostase secondaire, aussi appelée coagulation plasmatique ou coagulation vraie, qui permet la formation d'un caillot fibrine-plaquettaire insoluble.
- la fibrinolyse qui permet la dégradation du caillot , elle intervient dans l'hémostase physiologique, après la coagulation sanguine, pour éliminer le caillot hémostatique formé de fibrine.

#### I- Hémostase primaire [25]

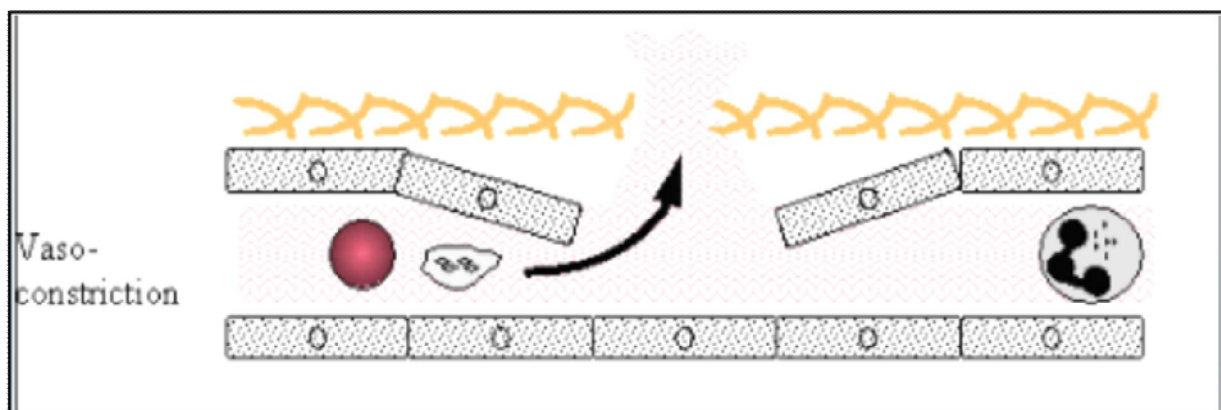
L'hémostase primaire est la formation d'un bouchon plaquettaire faible qui est réalisée en quatre phases: **vasoconstriction, adhésion plaquettaire, activation plaquettaire et agrégation plaquettaire.**

-**La vasoconstriction** est la réponse initiale en cas de lésion vasculaire. Le vasospasme des vaisseaux sanguins survient d'abord en réponse à une lésion du système vasculaire qui est composé de plusieurs couches (*figure 1*) . Ce vasospasme, à son tour, stimule la vasoconstriction. La vasoconstriction est principalement médiée par l'endothéline-1, un puissant vasoconstricteur, qui est synthétisé par l'endothélium endommagé. L'endothélium endommagé expose le collagène sous-endothélial, le facteur von Willebrand (vWF), libère de l'ATP et des médiateurs inflammatoires. Le vWF est synthétisé par des mégacaryocytes

qui sont ensuite stockés dans des granules a de plaquettes. Les corps de Weibel-Palade de l'endothélium synthétisent également le vWF. C'est la combinaison de l'exposition au vWF, au collagène sous-endothélial, à l'ATP et aux médiateurs inflammatoires qui fournissent la passerelle vers la deuxième phase de l'hémostase primaire, l'adhésion plaquettaire. (figure 2)

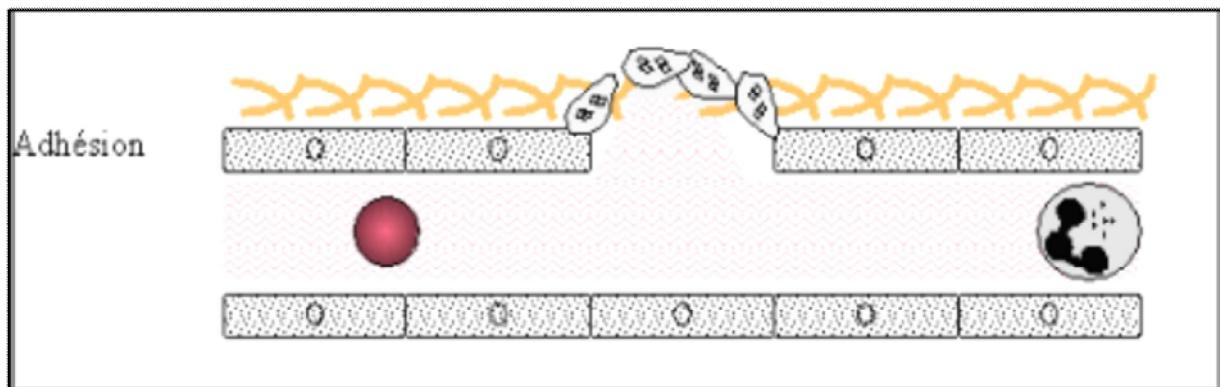


**Figure 2 : Les couches du vaisseaux sanguins [26]**



**Figure 3 : Schéma montrant une vasoconstriction localisée et une diminution du flux sanguin [27]**

**-L'adhésion plaquettaire** est le processus par lequel les plaquettes se fixent au vWF sous-endothélial exposé. Après une lésion vasculaire, les plaquettes commencent à rouler le long des parois des vaisseaux et adhèrent aux zones exposées de collagène sous-endothélial et de vWF. Les membranes plaquettaires sont riches en récepteurs de la protéine G (Gp) situés dans la bicouche phospholipidique. Plus précisément, c'est le récepteur Gp Ib-IX sur les plaquettes qui se lie au vWF dans l'endothélium qui crée la connexion initiale entre les deux. Une fois lié, divers événements peuvent survenir au cours de la troisième phase de l'hémostase primaire pour activer la plaquette. *(figure 3)*



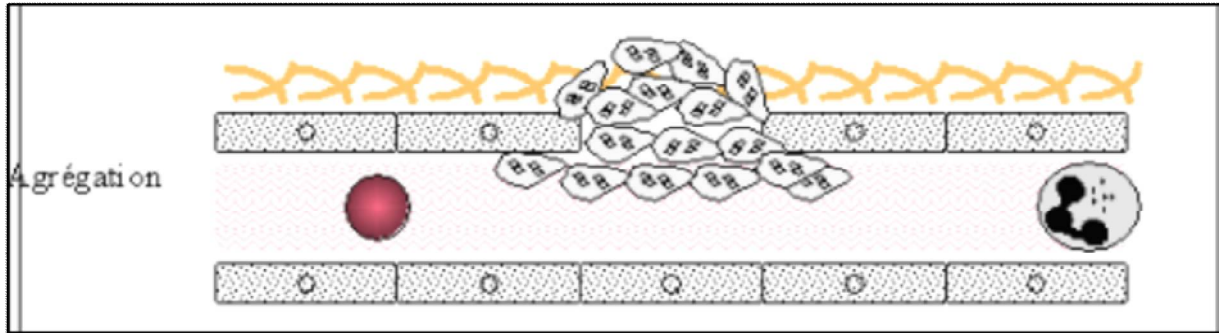
**Figure 4 : Les 1ères plaquettes adhèrent => 1ère couche monocellulaire [27]**

**-L'activation plaquettaire** consiste en des plaquettes subissant deux événements spécifiques une fois qu'elles ont adhéré au vWF exposé (c'est-à-dire le site du vaisseau endommagé). Premièrement, les plaquettes subiront un changement de forme irréversible, passant de disques lisses à des bouchons multi-pseudopodaux, ce qui augmente considérablement leur surface. Deuxièmement, les plaquettes sécrètent leurs granules cytoplasmiques. L'activation plaquettaire est médiée via la thrombine par deux mécanismes. La thrombine active directement les plaquettes par clivage protéolytique en se liant

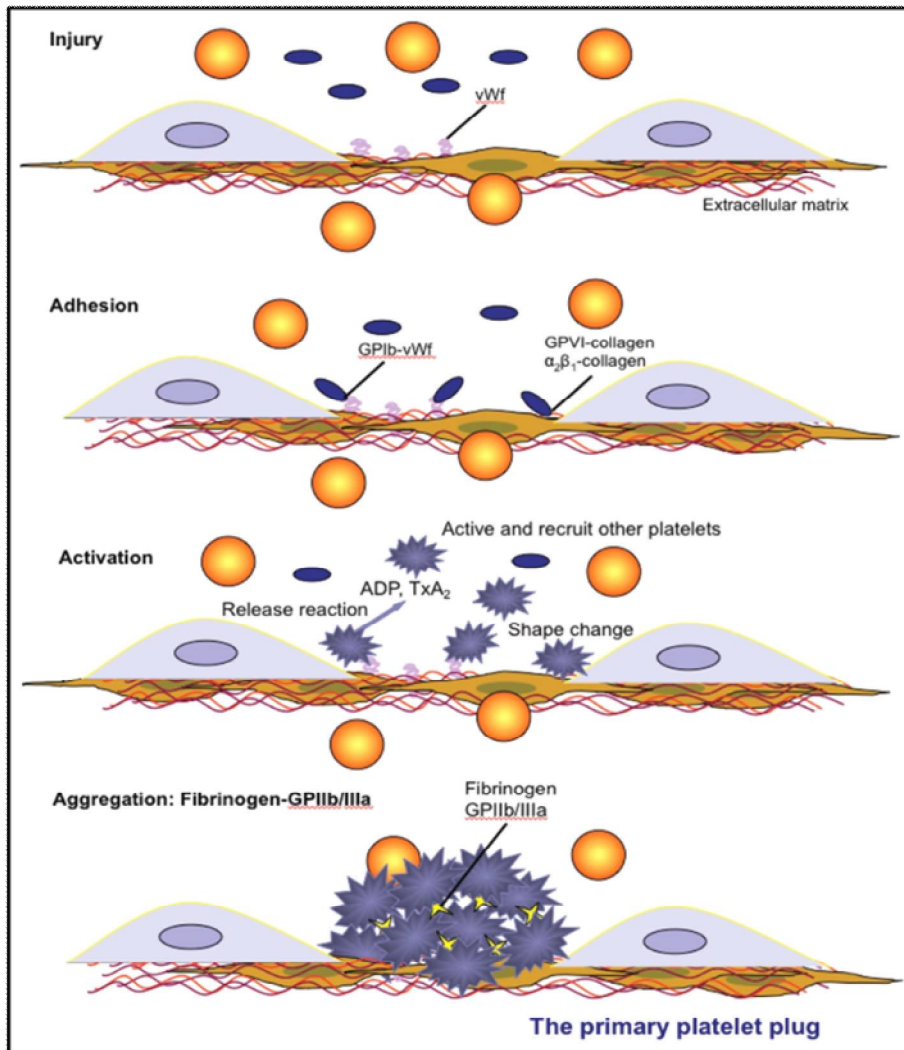
au récepteur activé par la protéase. La thrombine stimule également la libération de granules plaquettaires qui comprend la sérotonine, le facteur d'activation des plaquettes et l'adénosine diphosphate (ADP). L'ADP est un agoniste physiologique important qui est stocké spécifiquement dans les granules denses de plaquettes. Lorsque l'ADP est libéré, il se lie aux récepteurs P2Y1 et P2Y12 sur les membranes plaquettaires. P2Y1 induit le changement de forme du pseudopode et facilite l'agrégation plaquettaire. P2Y12 joue un rôle majeur dans l'induction de la cascade de coagulation. Lorsque l'ADP se lie à ses récepteurs, il induit l'expression du complexe Gp IIb / IIIa à la surface de la membrane plaquettaire. Le complexe Gp IIb / IIIa est un récepteur de collagène dépendant du calcium qui est nécessaire à l'adhérence plaquettaire à l'endothélium et à l'agrégation plaquettaire. Simultanément, les plaquettes synthétisent le Thromboxane A2 (TXA2). TXA2 intensifie encore la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire (prochaine étape du processus d'hémostase primaire). Le processus d'activation plaquettaire prépare l'environnement local pour l'agrégation plaquettaire.

**-L'agrégation plaquettaire** commence une fois que les plaquettes ont été activées. Une fois activés, les récepteurs Gp IIb / IIIa adhèrent au vWF et au fibrinogène. Le fibrinogène se trouve dans la circulation et forme une connexion entre les récepteurs Gp IIb / IIIa des plaquettes pour les interconnecter les uns avec les autres. Cela forme finalement le bouchon plaquettaire faible. *(figure 4)*

En fin de compte, l'hémostase primaire permet à la culmination d'un bouchon plaquettaire faible de protéger temporairement de l'hémorragie jusqu'à ce qu'une stabilisation supplémentaire du fibrinogène en fibrine via la thrombine se produise dans l'hémostase secondaire.



**Figure 5 : Agrégation des plaquettes et formation du clou plaquettaire [27]**



**Figure 6: Séquence d'événements de l'hémostase primaire qui aboutissent à la formation d'un bouchon plaquettaire, point final de l'hémostase primaire. [28]**

## II - Hémostase secondaire :

L'hémostase secondaire appelé aussi coagulation est un processus séquentiel qui implique l'interaction de nombreux composants sanguins appelés facteurs de coagulation. Il y a 13 principaux facteurs de coagulation en tout, et chacun d'eux a reçu un chiffre romain, I à XIII. La coagulation peut être initiée par l'activation de deux voies distinctes, désignées extrinsèque et intrinsèque. Les deux voies aboutissent à la production de facteur X

L'activation de ce facteur marque le début de la voie dite commune de la coagulation, qui se traduit par la formation d'un caillot. [29]

### a) Le rôle des facteurs de coagulation :

Les facteurs de coagulation sont des protéines (sauf le facteur IV) dans la cascade de coagulation nécessaires pour former la fibrine réticulée. Ils ont été numérotés dans l'ordre où ils ont été découverts [30]. Ils circulent librement dans le sang sous une forme inactive et interviennent dès lors qu'une hémostase primaire a été initiée par les plaquettes sanguines pour faire face à une lésion vasculaire et prévenir un saignement.[31]

**Tableau I: les différents facteurs de la coagulation**

FT	Facteur tissulaire ou Thromboplastine
I	Fibrinogène
II*	Prothrombine (active I, V, XIII, C, Plaquettes)
III	Co-facteur VIIa
IV	Ca <sup>++</sup>
V	Proaccélerine, co-facteur X
VII*	Proconvertine, active IX et X
VIII	Facteur antihémophilique A, co-facteur IX
IX*	Facteur antihémophilique B, active X
X*	Facteur de Stuart, active II (prothrombine)
XI	Facteur Rosenthal ou PTA, active XII, IX et PK
XII	Facteur Hageman, active PK et fibrinolyse
XIII	Facteur stabilisant de la Fibrine
PK	Facteur de Fletcher ou Prékallicroïne, active XII
KHPM	Kininogène, active PK

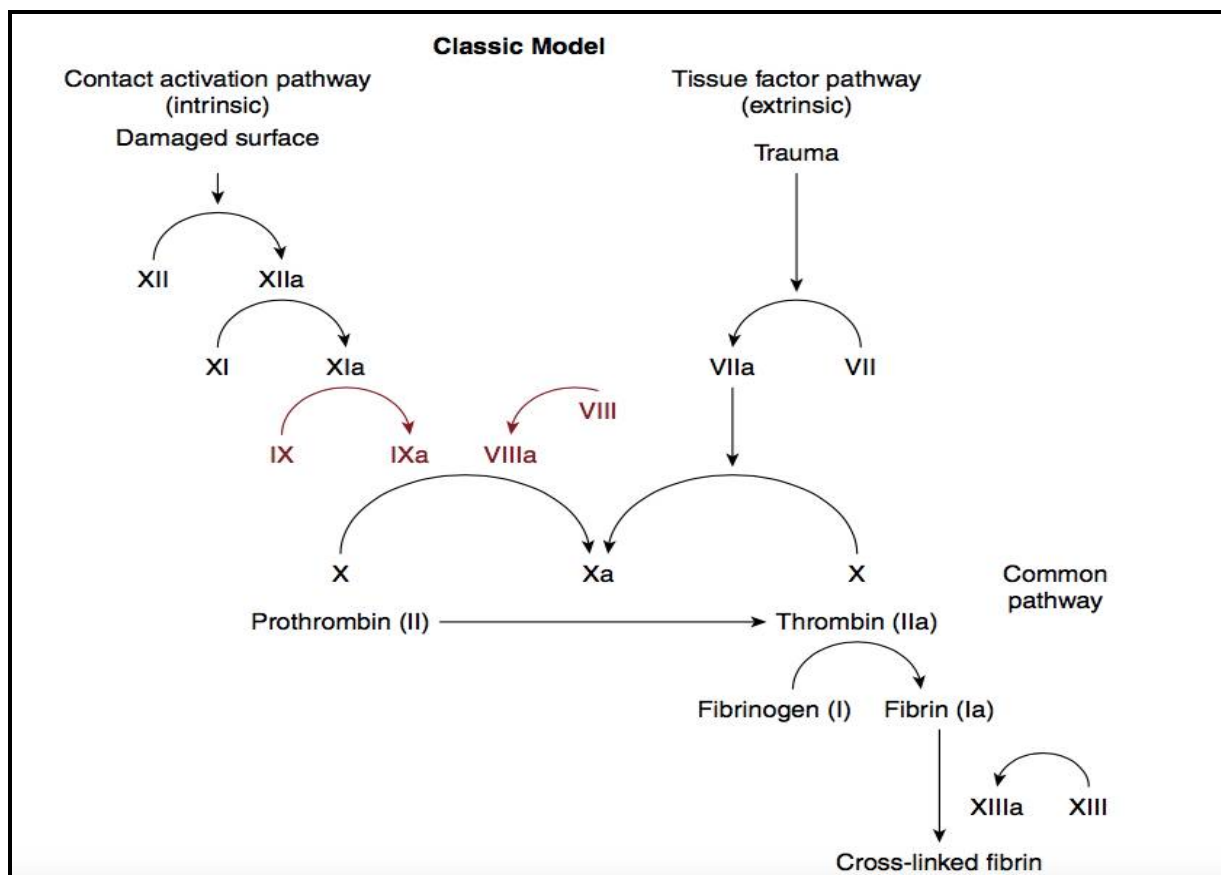
### **b) La cascade d'activation des facteurs de coagulation**

La voie de la coagulation est une cascade d'événements qui conduit à l'hémostase. La voie complexe permet une guérison rapide et la prévention des saignements spontanés. [32]

La description classique d'une voie extrinsèque et intrinsèque qui converge vers l'activation du facteur X est aujourd'hui abandonnée. Elle peut aider à comprendre les tests de coagulation in vitro (par exemple le TCA et le TP), mais ne tient pas compte du rôle central des surfaces cellulaires dans les processus de coagulation in vivo. Les données actuelles permettent de comprendre que la voie intrinsèque n'est pas une voie parallèle mais qu'elle augmente la génération de thrombine initiée principalement par la voie extrinsèque. [33]

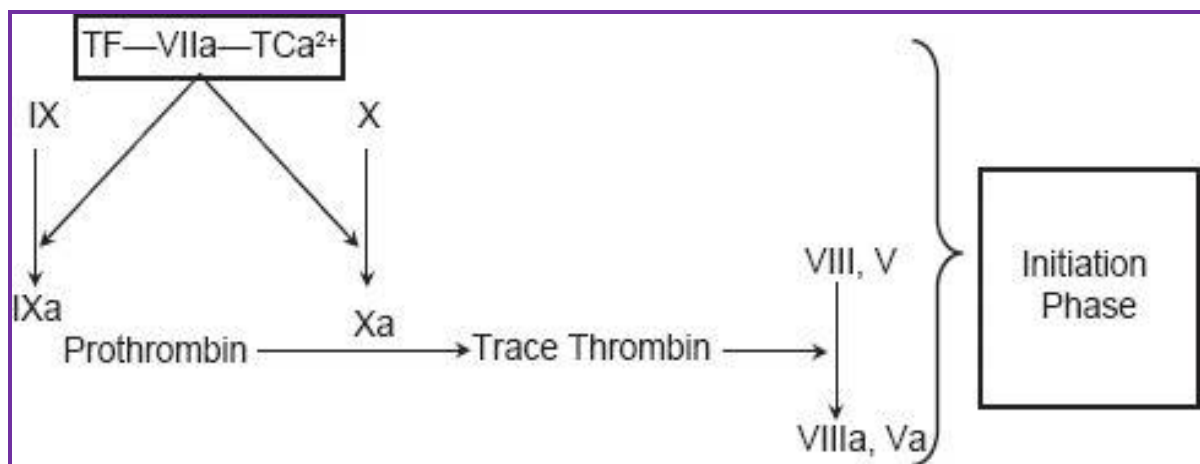
Cette nouvelle vue de cascade de coagulation présente la formation de fibrine comme la conséquence finale de deux processus complémentaires : la coagulation (représentée par la thrombine) et l'activation plaquettaire. Ce

module peut être schématisé en 4 phases : une phase d'initiation, qui aboutit à la production de petites traces de la thrombine à la surface au niveau des cellules qui expriment le FT ; une phase d'amplification, qui aboutit à une accumulation de ces facteurs activés à la surface des plaquettes ; ensuite une phase de propagation comportant l'assemblage de complexes d'enzymes de grande taille à la surface des plaquettes, ce qui permet la production de fortes concentrations de thrombine menant à la création d'un caillot stable. enfin la phase de stabilisation ce complexe permet la formation de fibrine par dégradation du fibrinogène en monomère de fibrine.



**Figure 7:** La cascade de coagulation sanguine selon la conception classique . Deux voies de cascade parallèles (intrinsèque et extrinsèque) se rejoignent sur la voie commune pour générer de la thrombine et finalement de la fibrine. [34]

1) Initiation de la coagulation : C'est le principal événement de la coagulation in vivo est l'exposition du facteur tissulaire (FT) qui conduit à l'activation du FVII dans le sang circulant après une blessure vasculaire. Le complexe FT:FVIIa catalyse l'activation du FIX et du FX. Le FX activé qui s'échappe de l'environnement de la surface cellulaire est rapidement inhibé par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et l'antithrombine (AT), tandis que celui qui reste sur la cellule porteuse du FT va activer une petite quantité de thrombine à partir de la prothrombine. Cette thrombine initiale est essentielle à l'activation d'autres plaquettes, ainsi qu'à l'activation du FVIII et du FV, ce qui prépare le terrain pour la production de thrombine à grande échelle. La petite thrombine initiale générée va également activer le FXI de manière positive, entraînant une amplification. [35]



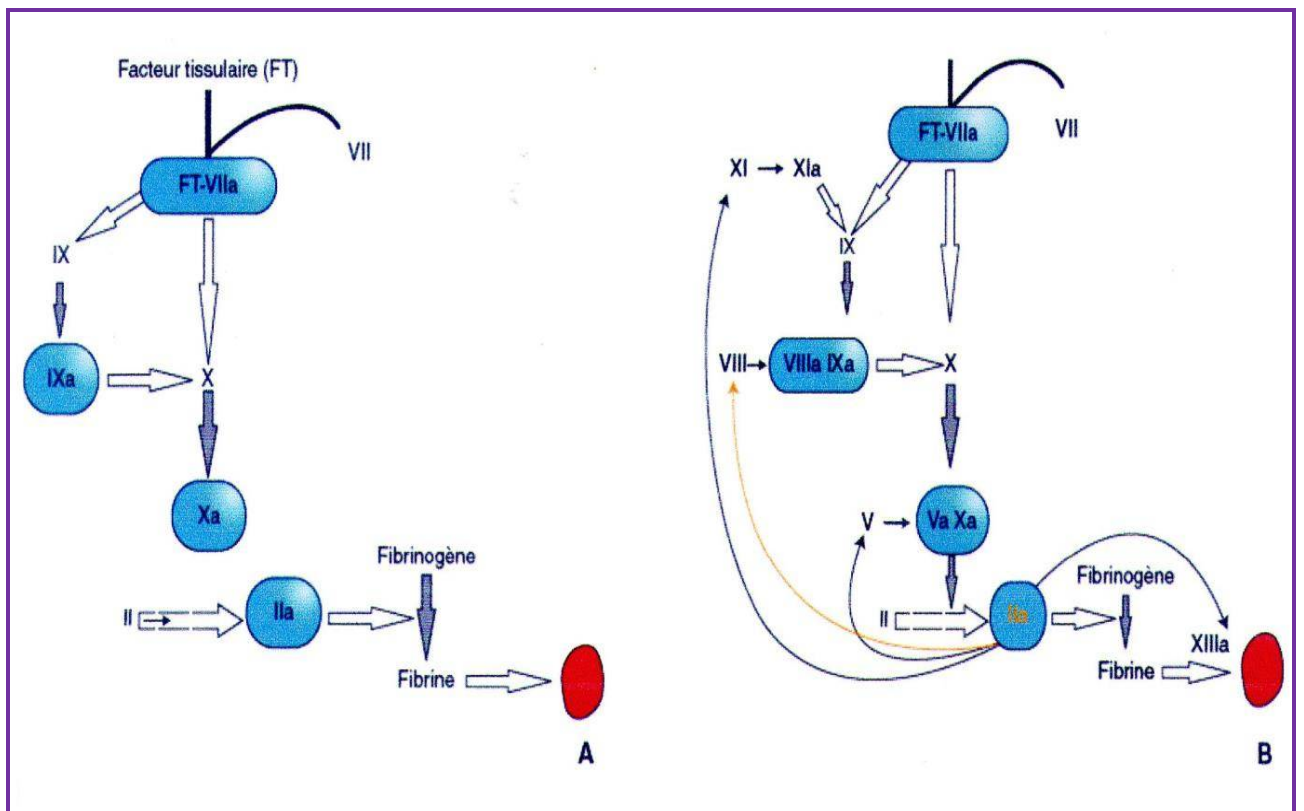
**Figure 8:** Concept actuel de la coagulation (phase d'initiation) [36]

2) Amplification : les plaquettes constituent la surface sur laquelle se déroulent les phases d'amplification et de propagation. Pendant la phase d'amplification, le signal procoagulant passe des cellules porteuses du FT à la surface des plaquettes au fur et à mesure de leur activation, tandis que dans la phase de propagation, une forte poussée de thrombine est générée à la surface des plaquettes activées.

L'interaction du récepteur GPVI des plaquettes avec le collagène exposé de la paroi vasculaire endommagée et du récepteur GP Ib-V-IX des plaquettes avec le facteur von Willebrand (vWF) lié au collagène favorise l'adhésion des plaquettes au site de la blessure. Ces processus de liaison activent partiellement les plaquettes et les localisent près du site d'exposition au FT. De plus, la liaison du vWF au récepteur GP-Ib-V-IX5 localise le FVIII à la surface des plaquettes où son activation va favoriser le processus de génération de thrombine.

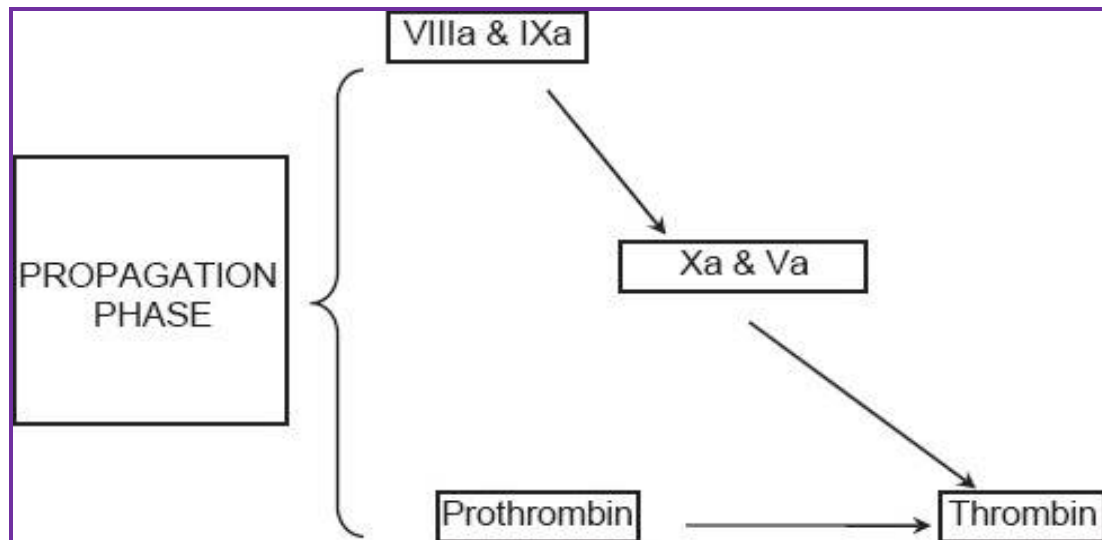
Indépendamment, la petite quantité de thrombine formée pendant la phase d'initiation renforce l'adhésion des plaquettes et active pleinement les plaquettes ainsi que le FV, le FVIII et le FXI. La thrombine induit une activation plaquettaire en se liant au (PAR4) à la surface des plaquettes, ce qui entraîne la libération d'adénosine diphosphate, de sérotonine et de thromboxane A2 par les plaquettes. Ces agonistes activent d'autres plaquettes et, ce faisant, libèrent le FV d'un granule. Le FV est ensuite entièrement activé par la thrombine ou le FXa.

**[35]**



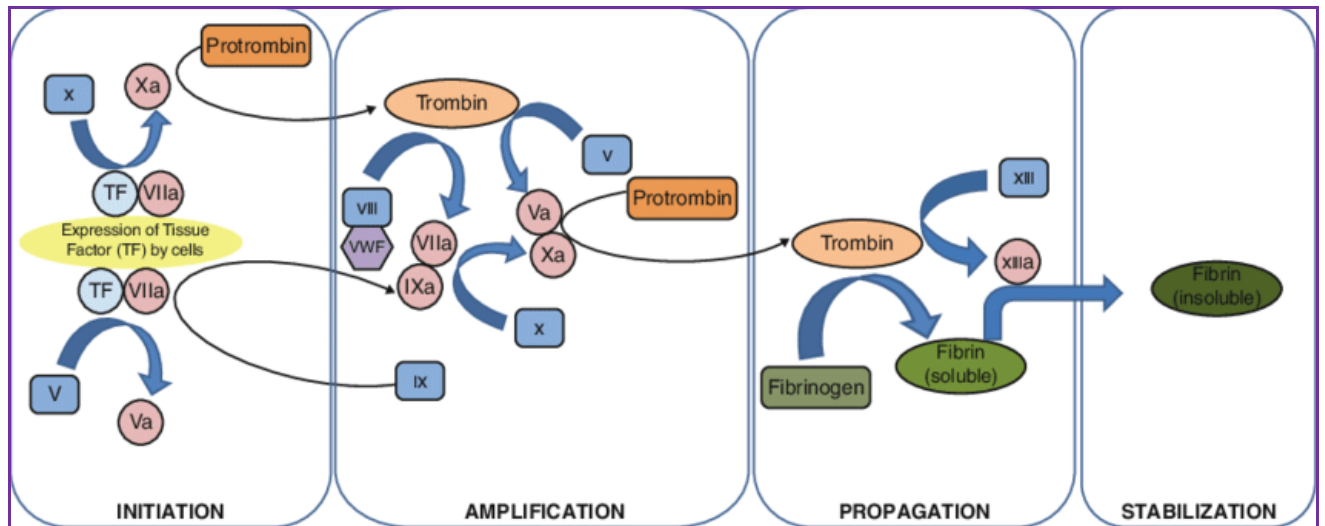
**Figure 9: Phase d'amplification de la coagulation [37]**

3) **Propagation** : pendant la phase de propagation, le FVIIIa s'associe au FIXa (généralisé par les complexes FT:VIIa) pour former les complexes intrinsèques 'tenase' à la surface des plaquettes activées. Ce complexe (FVIIIa/FIXa) est un activateur puissant et majeur du FXa (dix fois plus actif que le FIXa seul). Le FXa, en combinaison avec son cofacteur FVa (et les ions calcium), forme des complexes "prothrombinase" qui catalyseront ensuite la prothrombine en thrombine. Ce complexe est 300 000 fois plus actif que le FXa seul pour catalyser l'activation de la prothrombine. [35]



**Figure 10:** Concepts actuels de la coagulation (phase de propagation) [36]

4) Stabilisation : La génération de thrombine conduit à l'activation du facteur XIII (facteur de stabilisation de la fibrine) qui lie de manière covalente les polymères de fibrine et fournit résistance et stabilité à la fibrine incorporée dans le bouchon plaquettaire. De plus, la thrombine active l'inhibiteur de fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI) qui protège le caillot de la fibrinolyse. [36]



**Figure 11:** la cascade de la coagulation, y compris ses quatre voies (initiation, amplification, propagation et stabilisation). [38]

### c) Inhibiteurs de la coagulation : [35]

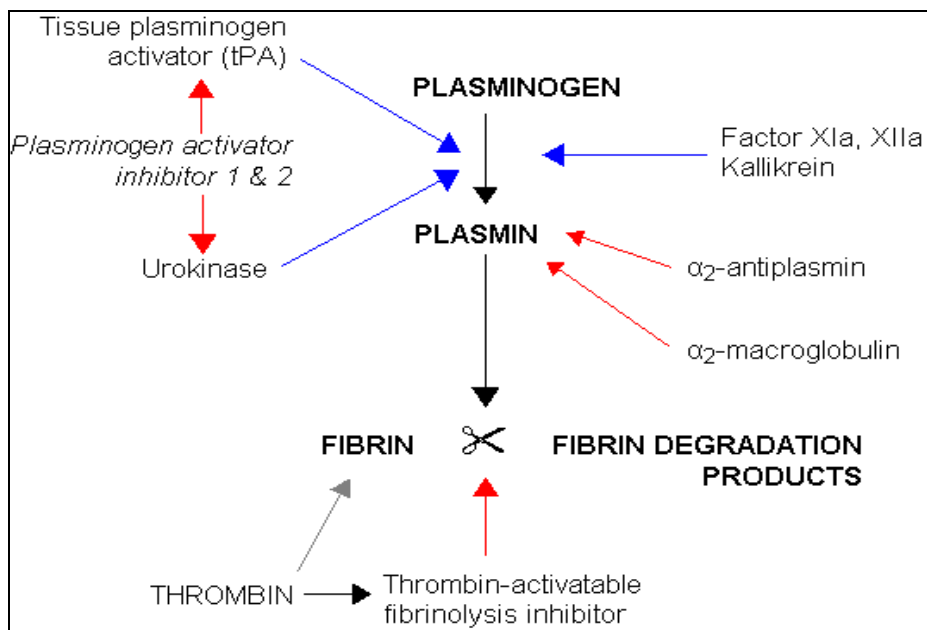
Il est fondamental que la formation de caillots soit régulée et localisée sur le site de la blessure, afin de prévenir les thromboses artérielles ou veineuses. Les inhibiteurs naturels de la coagulation, qui comprennent l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), le cofacteur II de l'héparine, l'antithrombine (AT) et l'activation des protéines C et S, jouent donc un rôle crucial dans l'équilibre de l'hémostase.



### III- Fibrinolyse : [33]

Le système fibrinolytique est un système parallèle activé en même temps que la cascade de la coagulation et sert à localiser et à limiter la formation de caillots. La fibrinolyse est un processus enzymatique médié par la plasmine qui dissout le caillot de fibrine en produits de dégradation de la fibrine (PDF).

L'activité de la plasmine est étroitement régulée par son inhibiteur, l'anti plasmine A-2, qui empêche une fibrinolyse généralisée. Le système fibrinolytique est également régulé par l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène qui inhibe le t-PA, l'urokinase et l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI).



**Figure 13: Fibrinolyse (simplifiée).** Les flèches bleues indiquent une stimulation, et les flèches rouges une inhibition.

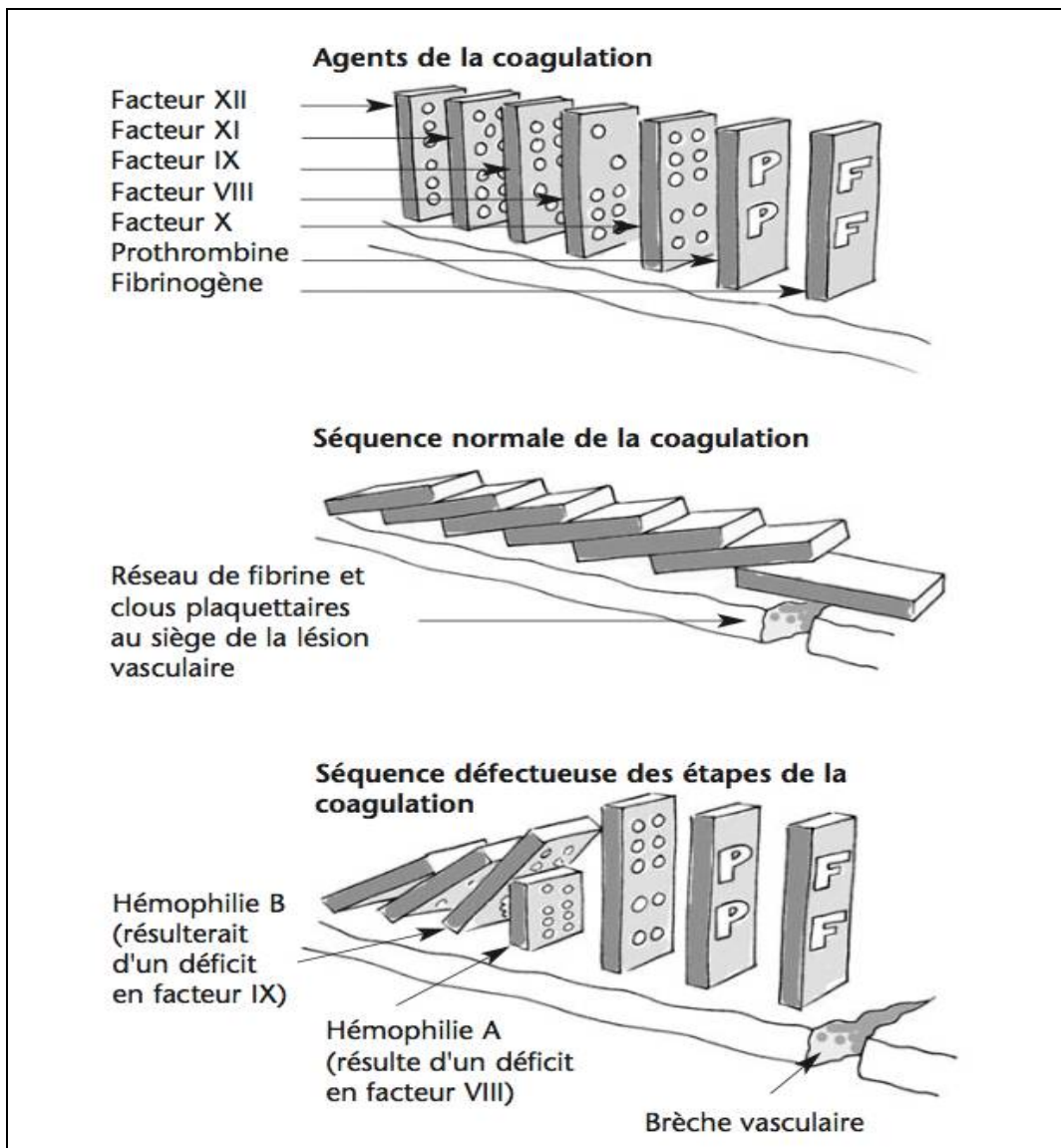
## **B- La coagulation sanguine dans l'hémophilie :**

L'hémophilie est une pathologie de l'hémostase secondaire. Elle est due à l'absence ou la déficience des facteurs de coagulation appelés facteurs anti-hémophilique qui sont normalement impliqués dans la cascade de coagulation et la coagulation sanguine.

Une mutation du gène du facteur VIII cause l'hémophilie A ou hémophilie classique, tandis que ceux du gène du facteur IX provoquent l'hémophilie B ou maladie de Noël. Cliniquement, ces maladies sont indiscernables. [40]

Des saignements surviennent dans l'hémophilie en raison d'un échec de l'hémostase secondaire . L'hémostase primaire, la formation du bouchon plaquettaire, se produit normalement mais la stabilisation du bouchon par la fibrine est défectueuse car des quantités insuffisantes de thrombine sont générées. [41]

Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, le processus de coagulation sanguine commence par l'activation des plaquettes. Successivement, différents facteurs de coagulation sont activés, ce qui conduit à la formation de thrombine puis de fibrine. Le FVIII et le FIX sont d'une grande importance pour améliorer l'activation séquentielle des facteurs de coagulation. Si l'un de ces facteurs de coagulation est déficient, il se forme effectivement de la thrombine et de la fibrine, mais cela se produit plus lentement et avec une concentration finale plus faible. [42][43].



**Figure 14:** Schéma montrant les réactions en cascade de la coagulation. Les protéines (facteurs I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII et XIII) agissant par effet dominos, comme une réaction en chaîne. Lorsqu'une des protéines est déficiente, par exemple FVIII, la chaîne des réactions est interrompue donc la coagulation ne peut pas être effectuée. [44]

# ***Génétique et moléculaire de l'hémophilie***



## **5. Génétique et moléculaire de l'hémophilie :**

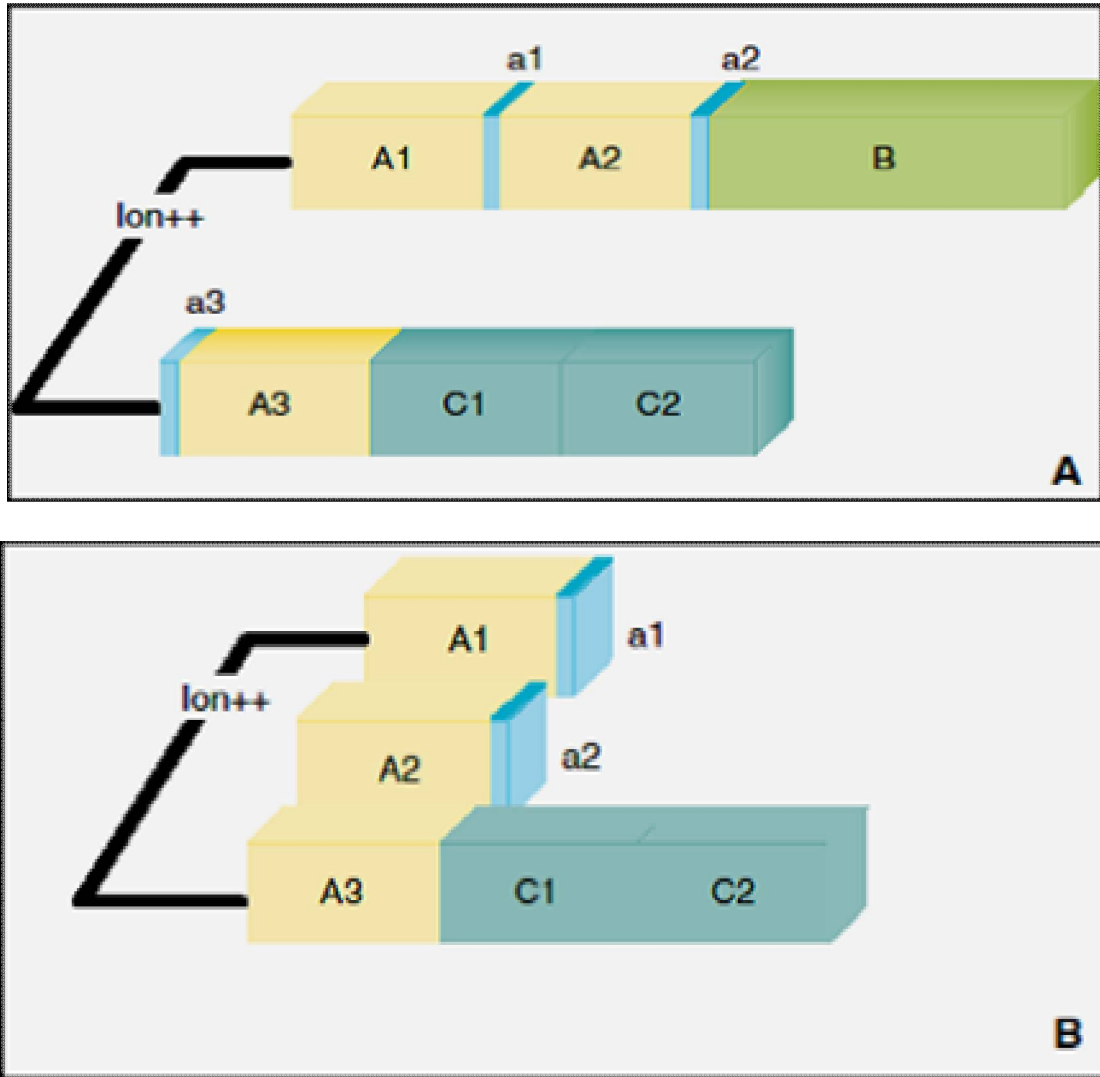
### **A- Description génétique de l'hémophilie :**

L'hémophilie A et B sont des troubles récessifs liés à l'X résultant de plus de 3000 variantes d'ADN différentes rapportées à ce jour dans les gènes codant respectivement pour le facteur VIII de coagulation (FVIII) et FIX. La détermination de la variante génétique causale dans les familles touchées par l'hémophilie est importante pour une utilisation dans la planification de la reproduction, pour une utilisation pendant la grossesse et la prise en charge néonatale, ainsi que pour informer les risques de formation d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) et la gravité des saignements [45] . Les thérapies ciblées sur des mutations spécifiques ont été étudiées et sont susceptibles de devenir plus courantes à l'avenir. [46]

#### **1) Hémophilie A:**

##### **a) Le facteur VIII : [47]**

Le FVIII est une protéine qui, dans sa forme immature, a une taille de 2351 acides aminés, y compris un peptide signal de 19 résidus. Après transformation, la forme mature, de 2332 acides aminés et d'un poids moléculaire estimé à 265 KDa (sans tenir compte des modifications post-transcriptionnelles), circule dans le plasma en association non covalente avec le facteur de von Willebrand (vWF) à une concentration qui se situe normalement entre 150 et 200 ng/ml. Le VWF agit comme une molécule porteuse pour le FVIII, assurant sa sécrétion correcte ainsi que sa protection contre la dégradation protéolytique. En outre, cette association assure la localisation correcte de quantités suffisantes de FVIII dans les zones exposées du sous-endothélium où il doit agir, grâce à la capacité du vWF à se lier à lui et à certaines glycoprotéines plaquettaires.



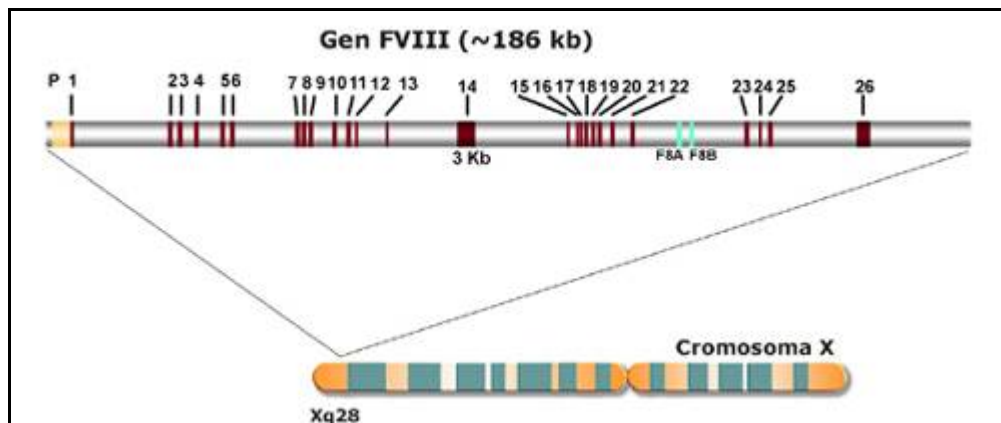
**Figure 15:** Représentation schématique du FVIII et du FVIII activé [52].

## b) Gene et structure du FVIII :

Le gène du FVIII est situé dans la partie télomérique distale du bras long du chromosome X, à la bande Xq28. Il a été caractérisé en 1984, et s'est avéré être le gène le plus grand et le plus complexe connu à l'époque (*Figure 14*) [47]

Il est divisé en 26 exons qui s'étendent sur 186 000 paires de bases et codent pour une protéine mature de 2332 acides aminés. [48]

La protéine du facteur VIII contient plusieurs zones d'homologie interne, consistant en une chaîne lourde et une chaîne légère. Différents épitopes sur le domaine C2 sont responsables de la liaison à la phosphatidylsérine, le phospholipide procoagulant sur les plaquettes activées, ainsi qu'aux cellules endothéliales, au facteur von Willebrand (qui ralentit de manière importante le catabolisme du facteur VIII), au facteur Xa et à la thrombine. Le domaine A2 et le dimère A1/A3-C1-C2 contribuent à la liaison du facteur IXa. [49]



**Figure 16** : Localisation et organisation génomique du gène du FVIII. [47]

### **c) Synthèse du FVIII :**

La détermination du site de biosynthèse du FVIII dans l'organisme a été une question particulièrement controversée. La présence de l'ARNm du FVIII a été démontrée dans plusieurs organes tels que la rate, le pancréas et le rein. Cependant, le foie est le principal organe producteur de FVIII, plus précisément les cellules sinusoidales et, dans une moindre mesure, les hépatocytes [50]. Bien que d'autres organes comme la rate et les reins expriment des quantités similaires d'ARNm par gramme de tissu, la grande taille du foie en fait la principale source de FVIII. Une démonstration claire est trouvée dans le fait que les patients hémophiles subissant une transplantation hépatique récupèrent des niveaux de FVIII à des valeurs normales. En outre, le promoteur du gène du FVIII contient des séquences d'expression spécifiques aux hépatocytes [51].

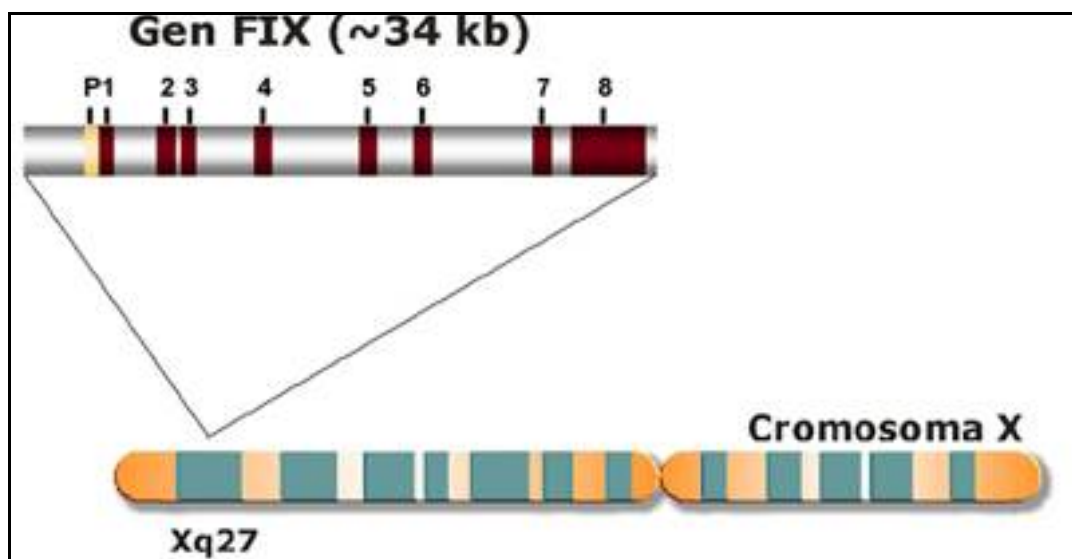
## **2) Hémophilie B :**

### **a) Le facteur IX : [47]**

Le FIX est une sérine protéase qui est activée après avoir subi une protéolyse spécifique par le FXIa ou par le complexe FVIIa-FI. Une fois activé, FIXa peut former le complexe d'activation FX en se liant au FVIIIa, aux phospholipides de surface et au Ca<sup>2+</sup>. L'existence sur les cellules endothéliales de récepteurs à haute affinité pour le FIX assure une activation efficace et localisée du FX par le complexe FIXa-FVIIIa, qui agit comme une unité. Il est donc logique que les hémophilies A et B présentent une grande similitude clinique, étant donné qu'elles sont le résultat d'altérations moléculaires qui affectent la fonction de deux composants différents faisant partie du même complexe.

### b) Le gène du FIX :

Le gène FIX est situé dans la région télomérique du bras long du chromosome X, dans la bande Xq27 [53]. Dans la même région, en position distale, se trouvent les loci correspondant au gène FMR-1 (son altération entraîne le développement du syndrome de l'X fragile) et au FVIII. Comme le montre *la figure 16*, le gène FIX, cloné en 1982, a une taille d'environ 34 Kb et se compose de 8 exons et de 7 introns [54]. La taille des exons varie de 25 nucléotides dans l'exon 3 à 1935 nucléotides dans l'exon 8. Les introns sont également très hétérogènes en longueur, étant seulement 188 nucléotides dans l'intron 2 et 9473 nucléotides dans l'intron 6. Le gène contient 4 séquences Alu, dont une est située dans l'intron 1 et les 3 autres dans l'intron 6.[55]



**Figure 17:** Localisation et organisation génomique du gène FIX.

## **B- Pathologie moléculaire de l'hémophilie :**

### **1) Les mutations du gène du Facteur VIII de l'hémophilie A :**

L'examen des variants génétiques F8 chez les personnes atteintes d'hémophilie A a mis en évidence un large éventail d'altérations dans plusieurs régions du gène [56]. On pense que la grande taille du gène et la présence de " points chauds " dans le gène augmentent la probabilité de mutations. Celles-ci comprennent les inversions, les mutations ponctuelles (faux sens et non-sens), les petites délétions et insertions, les grandes délétions et les mutations du site d'épissage [48].

Une analyse du projet en 2018 portant sur près de 10 000 individus (hommes atteints et femmes porteuses) a permis d'identifier 700 variants non signalés auparavant et de reclasser des variants non délétères qui avaient été précédemment signalés comme causaux [57].

Les variants F8 courants sont illustrés dans la figure (figure 18) et comprennent les éléments suivants :

#### **a) L'inversion de l'intron 22 :**

C'est le type le plus courant des mutations causales de l'hémophilie A. Environ 40 à 45 % des hémophilies A sévères sont causées par une inversion majeure d'une section de l'extrémité du bras long du chromosome X, dont un point de rupture est situé dans l'intron 22 du gène F8. [49]. Ces mutations se produisent à la suite de recombinaisons homologues intrachromosomiques entre des duplicons semi-identiques inversement dirigés, principalement au cours de la gamétogenèse masculine. Inv22 se produit lorsqu'une région de 9,5 kb de l'intron 22 - désignée *int22h-1* (région homologue de l'intron 22 1) et

positionnée dans le locus du gène FVIII - se recombine avec l'une des 2 copies dans cette région. Les exemples sont *int22h-2* (conduisant à Inv22 de type 2 ou de type proximal) et *int22h-3* (conduisant à Inv22 de type 1 ou de type distal). Celles-ci se trouvent à environ 400 kb en amont du gène FVIII. [58]

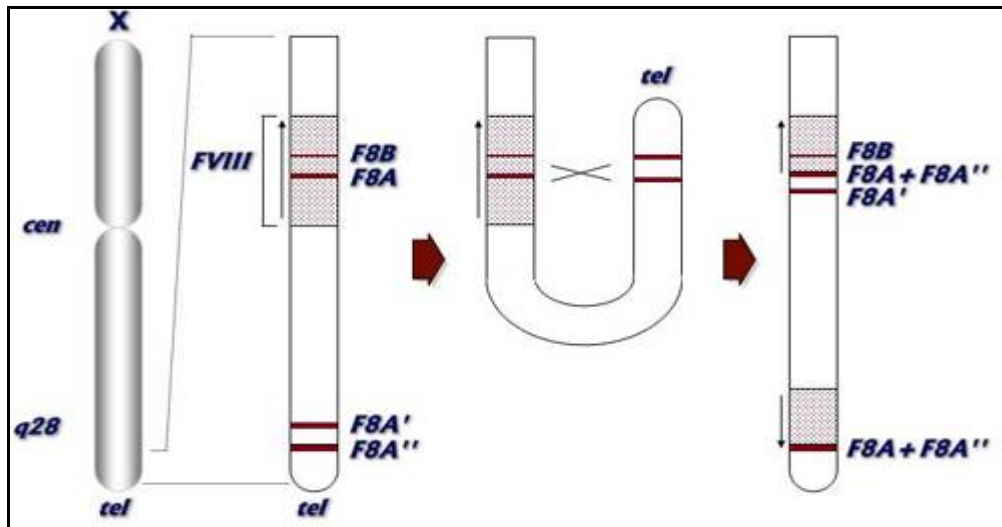


Figure 18: Mécanisme de formation de l'inversion de l'intron 22 du gène FVIII. [47]

### b) L'inversion de l'intron 1 :

L'inversion de l'intron 1 (Inv1) est également un défaut moléculaire important et se retrouve chez 2% à 5% des patients atteints d'HA sévère [59]. L'intron 1 du gène FVIII implique une région de 1041 pb (*Int1h-1*) qui possède une copie extragénique (*Int1h-2*; 140 kb télomériquement). Une recombinaison intrachromosomique entre *Int1h-1* et sa copie extragénique, *Int1h-2*, provoque le FVIII Inv1. Les 2 mutations d'inversion empêchent la formation d'ARN messager du FVIII (ARNm) de pleine longueur et conduisent à l'absence de la protéine FVIII provoquant ainsi une HA sévère [60].

Il a été rapporté que les mutations Inv22 et Inv1 peuvent augmenter le risque de formation d'inhibiteurs qui interfèrent avec le traitement [61].

### **c) Mutations ponctuelles et petites délétions/insertions : [49]**

Les mutations ponctuelles (y compris les mutations non-sens) et les petites délétions représentent environ 60 % de l'hémophilie A, mais aucune mutation ou délétion spécifique ne prédomine. Des points chauds de mutation ont été identifiés dans les sites CpG (au nombre de 70) et dans l'une des deux séries d'adénines multiples de l'exon 14. La méthylation des îlots CpG et le glissement transcriptionnel dans les séries d'adénines sont deux mécanismes bien caractérisés pour l'introduction de nouvelles mutations.

Les mutations ponctuelles qui entraînent un changement d'acide aminé (c'est-à-dire les mutations faux-sens) sont fréquentes dans les maladies légères à modérées alors que les mutations non-sens sont habituellement sévères.

Dans certains cas, ces modifications d'acides aminés interfèrent avec l'activité du facteur mais ne réduisent pas les taux de protéines. Par conséquent, l'antigène du facteur VIII est normal (on parle aussi de matériel à réaction croisée [MRC] positif). Cette désignation est moins importante puisque les tests cliniques mesurent l'activité du facteur VIII plutôt que l'antigène du facteur VIII. Un grand nombre de ces modifications affectent le domaine A2 du gène F8, et il a été démontré que certaines interfèrent avec la liaison du facteur VIII au facteur IXa.

### **2) Les mutations du gène du facteur IX de l'hémophilie B : [49]**

Les mutations de F9 sont très hétérogènes. Ils comprennent des délétions, des duplications, des insertions, des variants de site d'épissage, des variants faux sens (qui provoquent une substitution d'acide aminé) et des variants non-sens (qui introduisent un codon stop prématuré), comme l'illustre la figure 18. La plupart des familles touchées présentent un variant unique, et le séquençage de nouvelle génération continue d'identifier de nouveaux variants.

### **a) Les mutations manquantes :**

Les mutations manquantes sont le type de variants le plus courant, représentant 47 % des variants dans une analyse de la base de données MLOF [56]. La première personne à qui l'on a diagnostiqué une déficience en facteur IX, M. Christmas, présentait une mutation ponctuelle F9 qui entraînait une modification d'un seul acide aminé (C206S) et provoquait une grave déficience en facteur IX [62].

Comme pour l'hémophilie A, certaines familles d'hémophiles B présentent des variantes antigéniques positives (matériel à réaction croisée positif [CRM+]), dont la gravité clinique varie de légère à sévère. Ces patients ont des niveaux antigéniques de facteur IX proches de la normale, mais ils ont des niveaux d'activité du facteur IX beaucoup plus faibles. Environ un tiers des cas d'hémophilie B font partie de ce groupe.

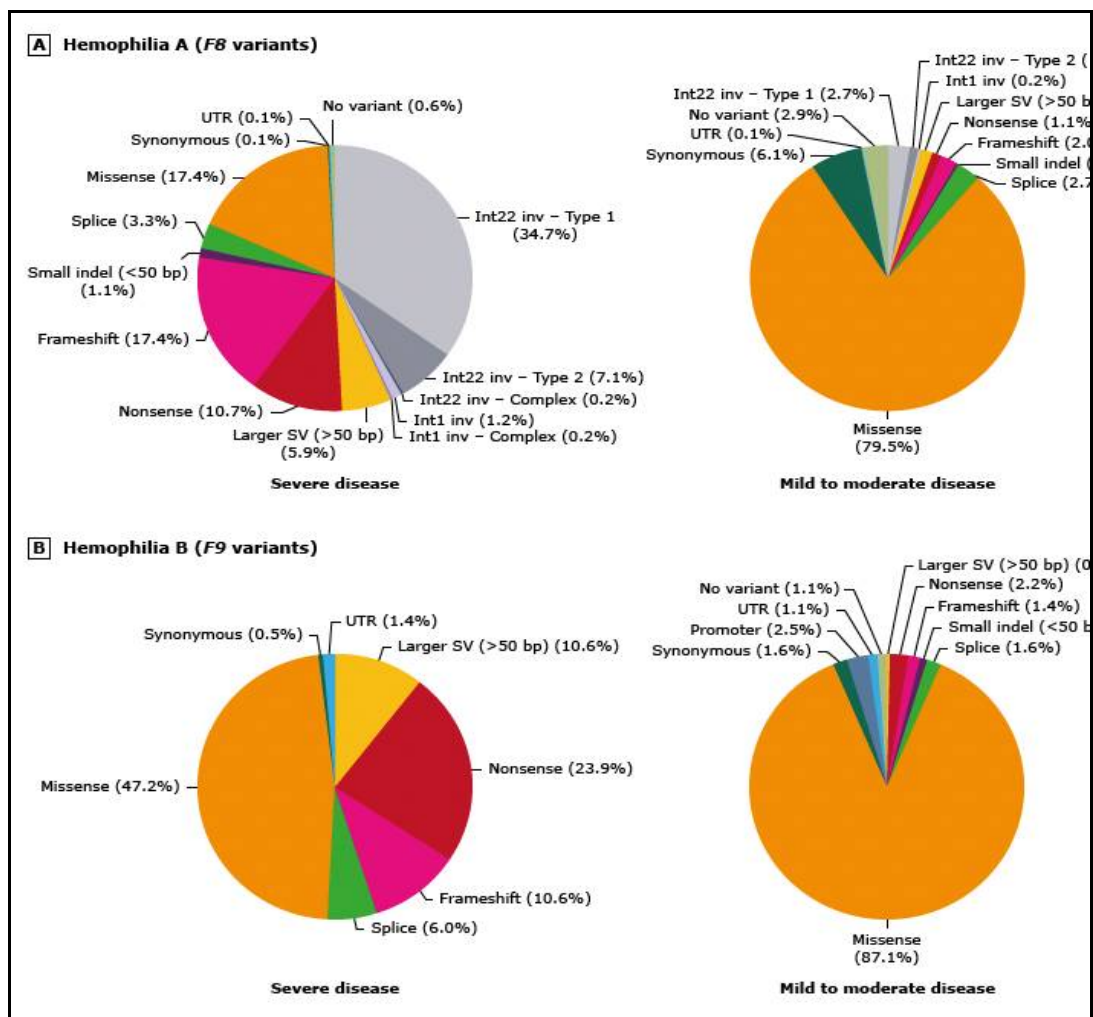
### **b) Délétions génétiques :**

Des délétions génétiques complètes ont été décrites mais sont rares. Dans une étude portant sur 70 familles en France, seules deux d'entre elles présentaient des délétions génétiques complètes [63].

### **c) Phénotype de Leyden :**

Hémophilie B Leyden est une forme rare d'hémophilie B causée par une mutation dans le promoteur F9 plutôt que dans la région codante. Une douzaine de mutations ponctuelles différentes à l'origine de l'hémophilie B Leyden ont été décrites [64]. Ces mutations du promoteur perturbent la liaison des facteurs de transcription qui augmentent l'expression du facteur IX après la puberté. Chez les personnes présentant le phénotype de Leyden, les taux de facteur IX augmentent après la puberté, et ces personnes passent souvent d'un phénotype clinique plus sévère à un phénotype plus léger à l'âge adulte [65].

**Fréquences des différents types de variants d'ADN F8 et F9 dans l'hémophilie A et B : [49]**



**Figure 19:** Les diagrammes circulaires montrent la distribution des types de variants dans le gène F8 chez les hommes atteints d'hémophilie A et dans le gène F9 chez les hommes atteints d'une maladie grave (côté gauche) et d'une maladie légère à modérée (côté droit). Pour l'hémophilie A et B, les variants structuraux et non sens alors que les variants faux sens sont les plus fréquents dans les maladies légères à modérées.

(A) Hémophilie A ; variants F8

(B) Hémophilie B ; variants F9

Int : intron ; inv : inversion ; SV : variante structurale ; bp : paires de bases ; indel : insertion-délétion ; UTR : région non traduite.

### **3) Risque d'inhibiteur et défaut moléculaire : [41]**

Le risque d'inhibiteur est associé au type de mutation présent. Dans l'hémophilie A, les patients présentant des mutations qui tronquent gravement ou empêchent la production de facteur VIII (inversion de l'intron 22, grandes délétions, mutations non-sens) ont une fréquence beaucoup plus élevée (environ 35%) de développement d'inhibiteurs que ceux porteurs de mutations mal-sens et petites délétions (environ 5%) dans lesquelles certaines protéines peuvent être produites. Dans l'hémophilie B, les patients présentant des délétions ou des réarrangements géniques ont un risque de développement d'inhibiteurs d'environ 50%, tandis que pour les mutations de décalage de cadre, d'arrêt prématuré ou de site d'épissage, le risque est d'environ 20%. Pour ceux qui ont des mutations de mauvais sens, le risque de développement d'inhibiteurs est presque nul.

## **C- Transmission et hérédité de l'hémophilie :**

### **1) La transmission congénitale : [49]**

Les hémophilies A et B sont des maladies récessives liées au chromosome X (figure 19). Les gènes du facteur VIII et du facteur IX (F8 et F9) sont tous deux situés sur le chromosome X et les hommes sont hémizygotés pour la plupart des gènes liés au chromosome X. Les hommes présentant une variante (mutation, délétion, inversion) qui interfère avec l'activité du facteur sont les plus susceptibles d'être affectés.

- Les hommes : sont majoritairement atteints parce qu'ils possèdent un chromosome X lacunaire contenant le gène défectueux (c'est-à-dire qu'ils sont hémizygotés pour le variant). Les mâles atteints ne peuvent transmettre la variante responsable de la maladie qu'à leurs filles, qui sont des porteuses obligatoires. En effet, un homme atteint transmettra un chromosome Y à tous ses fils et le chromosome X atteint à toutes ses filles.

- Les femmes : Bien que les porteuses féminines aient typiquement un allèle de facteur normal, elles peuvent présenter des symptômes hémorragiques similaires à ceux observés chez un patient présentant une déficience en facteur légère (par exemple, en raison d'une inactivation du X partiellement asymétrique [lyonisation asymétrique]).

Rarement, les femmes peuvent présenter une hémophilie plus symptomatique [66]. Parmi les explications possibles, citons la co-hérédité de variantes pathogènes des deux parents ou une inactivation du chromosome X plus fortement asymétrique [67].

Les autres causes de la maladie plus symptomatique chez les femmes sont les suivantes :

- Perte d'une partie du chromosome X normal, comme dans le syndrome de Turner.
- Inactivation du X asymétrique
- Hérité conjointe de mutations de l'hémophilie d'un père affecté et d'une mère porteuse
- Autres événements génétiques rares

Les femmes porteuses peuvent transmettre la variante responsable de la maladie à environ la moitié de leurs fils, qui seront atteints, et à environ la moitié de leurs filles, qui seront porteuses. L'autre moitié des fils et des filles recevra le chromosome X non affecté.

## 2) Cas sporadiques :

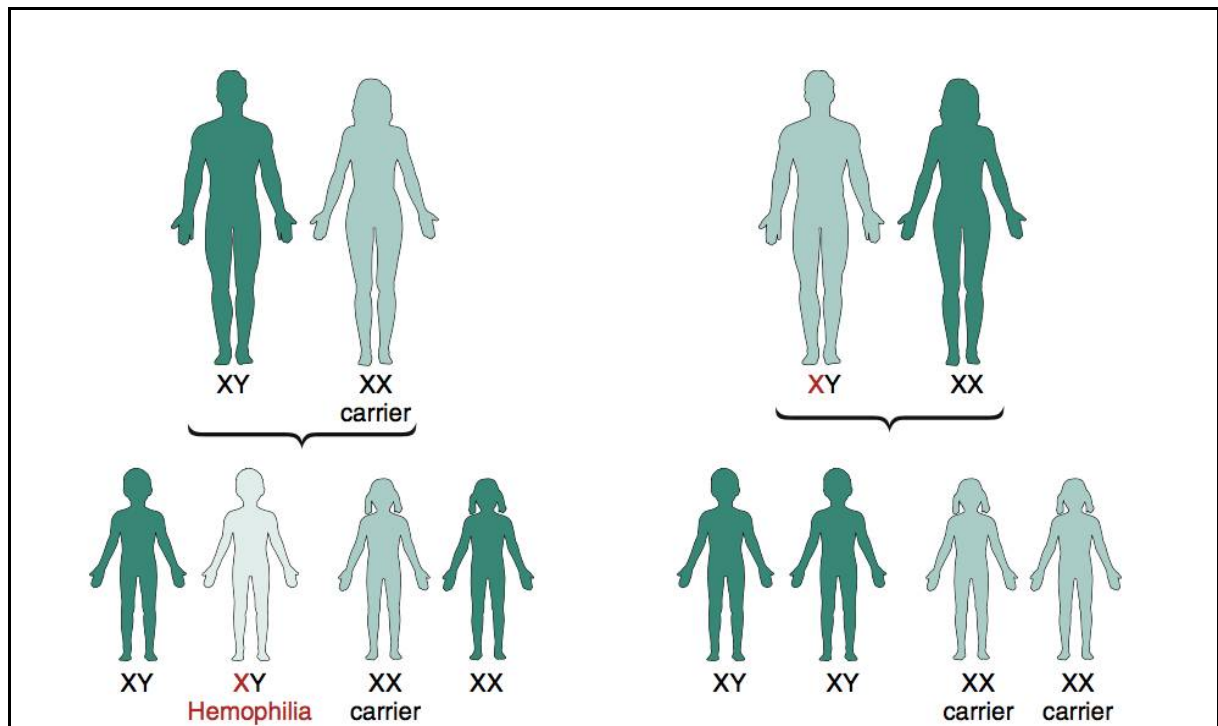
On rencontre parfois des cas sporadiques d'hémophilie, dans lesquels un homme atteint est né d'une femme non porteuse dont les antécédents familiaux sont négatifs.

La prévalence de l'hémophilie sporadique était auparavant estimée à environ un tiers des cas. Cependant, des études ultérieures ont montré que la fréquence de la maladie sporadique varie en fonction de la population testée et de la gravité de la maladie [68].

- Les cas d'hémophilie A-Sporadique représentent environ 55 % de la maladie sporadique et environ 30 % de la maladie légère à modérée.
- Les cas d'hémophilie B-Sporadique représentent environ 40 % de la maladie disséminée et environ 30 % de la maladie légère à modérée.

## 3) Hérité de l'hémophilie : [69]

Il y a 50% de chances qu'une mère porteuse transmette le gène défectueux lié au chromosome X à l'enfant mâle ou femelle. Tous les enfants de sexe féminin nés d'un père hémophile sont obligatoirement porteurs (Figure 19). Pour identifier les femmes à risque d'être porteuses, il est important de comprendre l'hérité. Les cas sporadiques résultent de mutations de novo. Outre l'évaluation des niveaux de FVIII coagulant (FVIII:C), une analyse génétique moléculaire est nécessaire pour déterminer de manière fiable le statut de porteur. Cependant, il faut tenir compte du risque potentiel de mosaïcisme somatique dans les familles d'hémophiles sporadiques (10 %), car il entraîne une incertitude quant au risque de récurrence chez les parents qui semblent non porteurs. Dans cette situation, les procédures conventionnelles de détection de mutation peuvent échouer à détecter le défaut génétique sous-jacent si la proportion d'allèles mutés est <5% du fond d'allèles de type sauvage.



**Figure 20:** L'hérédité de l'hémophilie est liée au sexe. Un mâle non affecté et une femelle porteuse peuvent produire des enfants non affectés ainsi que des fils hémophiles et des filles porteuses. Si le père est hémophile et la mère non, les fils ne seront pas affectés mais les filles seront obligatoirement porteuses.

#### **D- Degré de gravité de l'hémophilie :**

La gravité de la maladie dans l'hémophilie est classée en fonction du taux plasmatique de l'activité FVIII ou FIX. La forme sévère est définie comme un niveau de facteur <1% de la normale, la forme modérée comme un niveau de facteur de 1 à 5% et la forme légère avec un niveau de facteur > 5 et <40% [98].

Les patients atteints d'hémophilie sévère développent fréquemment dans les articulations, les hémorragies musculaires ou des tissus mous, sans cause apparente. Ils peuvent également souffrir d'épisodes hémorragiques potentiellement mortels tels que des hémorragies intracrâniennes. Les personnes

présentant un déficit en facteur léger et modéré présentent rarement des hémorragies spontanées, et les saignements excessifs ne surviennent le plus souvent qu'après un traumatisme ou en association avec des procédures invasives. [99]

**Tableau II : Degrés de sévérité d'hémophilie en fonction de l'activité coagulante du facteur de coagulation [100]**

<b>Classification</b>	<b>Activité coagulante</b>	<b>Manifestations hémorragiques</b>
Sévère	<1% de l'activité normale	Hémorragies fréquentes, parfois spontanées, à localisations principalement articulaires et musculaires
Modérée	1-5% % de l'activité normale	Hémorragies occasionnelles, notamment lors de traumatismes ou d'interventions chirurgicales
Mineure	>5-40% % de l'activité normale	Hémorragies lors de traumatismes importants ou d'interventions chirurgicales

# ***Diagnostic clinique de l'hémophilie***



## **6. Diagnostic clinique de l'hémophilie :**

Le tableau clinique des patients atteints d'hémophilie A et B sont largement similaires, et des données contradictoires sont rapportées dans la littérature. Certaines données suggèrent que les patients atteints d'hémophilie B ont une fréquence de saignement plus faible et de meilleurs résultats à long terme que ceux atteints d'hémophilie A [70], bien qu'une étude de 2014 [71] ait suggéré une sévérité similaire et une variation du phénotype de saignement.

Le risque d'hémorragie dépend à la fois de la gravité du déficit en facteurs de coagulation et de l'âge du patient.

Les hémorragies dans l'hémophilie sévère sont toujours secondaires à des traumatismes, souvent minimes ; ils sont la plupart du temps non identifiés. Dans les formes modérées, le saignement est plus rare et secondaire à des traumatismes plus importants. Dans les formes mineures, la découverte de l'hémophilie peut être secondaire à un bilan d'hémostase systématique ou à une complication hémorragique secondaire à un acte invasif.

Toutes les localisations du syndrome hémorragique sont possibles, mais les plus caractéristiques et les plus fréquentes sont les localisations articulaires et musculaires. [72]

### **A- Circonstance de découverte :**

Le diagnostic de l'hémophilie est établi plus tôt que dans le passé par les pays qui sont développés. Néanmoins, il ne se fait pas forcément lorsque des antécédents familiaux d'hémophilie sont connus ou lors de l'apparition des premiers saignements [73]. Plus l'hémophilie est grave ou plus il y a d'antécédents familiaux d'hémophilie, plus l'intervention est rapide [74].

### **1) Symptomatologie hémorragique :**

La manifestation de symptômes à caractère hémorragique est la cause essentielle de tout diagnostic de la maladie, que ce soit dans sa forme familiale ou dans sa forme sporadique [75]. Les manifestations à caractère hémorragique révélatrices de la présence d'une hémophilie sont nombreuses et diversifiées et ont été décrites dans de très nombreuses études. Typiquement, ce sont les hémarthroses ainsi que les hématomes musculaires ; ces manifestations peuvent survenir depuis la naissance, notamment dans les cas graves. Ces manifestations sanguines sont identiques peu importe le genre et la gravité de cette hémophilie (sévère, modérée ou mineure). En effet, la fréquence et les modalités des saignements diffèrent en regard de la sévérité de ce déficit. [76].

### **2) Dépistage familial avec antécédents familiaux connus :**

Il s'agit du deuxième motif le plus fréquent de diagnostic de l'hémophilie [77]. Plus la mère sait tôt qu'elle est porteuse ou qu'elle a un enfant hémophile, plus elle a de chances d'être diagnostiquée [78], ce qui explique la nécessité de génotyper de manière systématique et précoce les femmes qui sont ou peuvent être porteuses de l'hémophilie en raison de leurs antécédents familiaux, et de procéder à la recherche de parenté de sexe masculin.

### **3) Découverte fortuite :**

Un test d'hémostase perturbé réalisé de manière fortuite peut parfois conduire au diagnostic de l'hémophilie, mais c'est le mode de dépistage le plus rare. Il correspond le plus fréquemment à un test d'hémostase dont la réalisation, suivant les préconisations officielles des spécialistes de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) relatives aux examens préopératoires classiques, devrait être effectuée auprès d'enfants qui n'ont pas encore acquis la

possibilité de marcher [79]. Le diagnostic devrait être posé lorsqu'il existe un allongement isolé du temps de céphaline (TCA). Le temps de prothrombine (PT) ou le temps de Quick (TQ) et la concentration en fibrinogène restent inchangés.

#### **4) Circoncision :**

L'hémorragie après circoncision est une constatation très importante dans notre société, car elle constitue un rite religieux pratiqué par les membres de notre population auprès des jeunes garçons.

### **B- Manifestations cliniques :**

Les manifestations cliniques de l'hémophilie sont liées à des saignements dus à une hémostase altérée, à des séquelles d'hémorragie ou à des complications de la perfusion de facteurs de coagulation. [80]

#### **1) Les formes cliniques :**

##### **a) L'hémophilie sévère :**

Les patients atteints d'hémophilie sévère sont plus susceptibles d'avoir des saignements spontanés, des saignements sévères et un âge plus précoce du premier épisode hémorragique, qui peut commencer dès la naissance [81]. Les saignements immédiats et différés après un traumatisme sont courants ; il peut être massif ou persister sous forme de suintement continu pendant des jours ou des semaines. En revanche, les saignements dus à de petites coupures sont rares. La fréquence globale des saignements a diminué avec une plus grande utilisation de l'administration de facteur prophylactique, de sorte que certains patients atteints d'une maladie grave peuvent ne pas présenter d'événement hémorragique grave. Rarement, les patients atteints d'hémophilie sévère ont une évolution clinique plus modérée que prévu [82].

### **b) L'hémophilie modérée :**

Les patients atteints d'hémophilie modérée saignent souvent en réponse à des blessures intercurrentes mineures et à des procédures invasives. Les saignements sont moins fréquents que dans l'hémophilie sévère et surviennent généralement quatre à six fois par an. Cependant, des saignements plus fréquents peuvent survenir si une articulation cible se développe. Certains patients atteints d'hémophilie modérée peuvent exprimer un phénotype plus sévère nécessitant l'utilisation de schémas thérapeutiques prophylactiques. [80].

### **c) L'hémophilie légère :**

Les personnes atteintes d'hémophilie légère n'ont généralement des saignements qu'en réponse à une blessure / un traumatisme ou à une intervention chirurgicale, et les saignements peuvent ne devenir cliniquement apparents que plus tard dans la vie [83]. Un saignement retardé peut survenir après des interventions chirurgicales mineures telles que l'extraction dentaire, même chez les patients atteints d'une maladie bénigne. Contrairement à une maladie grave, l'hémophilie légère peut ne pas être détectée pendant de longues périodes en l'absence d'antécédents familiaux informatifs ; la maladie peut n'apparaître qu'en cas d'un événement hémostatique important (p. ex. traumatisme, chirurgie). Dans un rapport portant sur 10 patients, l'âge du diagnostic d'hémophilie légère variait de 14 à 62 ans [84]. Jusqu'à un tiers des patients atteints d'hémophilie légère ont des saignements inexistantes ou très limités (p. Ex., Uniquement en cas de traumatisme ou de chirurgie)

## 2) Les hémorragies spécifiques :

### a) L'hémarthrose :

Le saignement dans une articulation est appelé hémarthrose c'est une cause importante de douleur et de gonflement des articulations mono-articulaires [85]. Les hémarthroses sont la cause la plus fréquente de morbidité progressive dans l'hémophilie [86].

Les hémarthroses touchent les genoux, les coudes, les chevilles, les épaules et les hanches, dans cet ordre ; des saignements dans les petites articulations des mains et des pieds sont inhabituels. Les épisodes de saignement articulaire commencent lorsque l'enfant commence à ramper ou à marcher et sont presque uniques aux personnes atteintes d'un déficit en FVIII ou en FIX. Ils sont plus fréquents chez les patients avec des taux de FVIII  $\leq 0,02$  U / mL et très rares avec des niveaux  $\geq 0,12$  U / mL [87]. Jusqu'à 35% des hémophiles sévères déclarent avoir  $\geq 5$  hémorragies articulaires sur une période de 6 mois [88].

Les hémorragies articulaires sont associées à une douleur intense ; d'autres descripteurs sont des brûlures, des bulles et des picotements si les nerfs sont comprimés. *La figure 20* montre une hémarthrose aiguë du genou droit ; l'articulation est enflée, sensible et douloureuse.

Des douleurs articulaires sont rapportées par la majorité des hémophiles, principalement au niveau des genoux, des chevilles et des coudes, et peuvent persister pendant des semaines malgré l'administration de concentré de facteur de coagulation pour contrôler les saignements [89]. Une enquête récente a révélé que la douleur était toujours présente chez plus de la moitié des hémophiles âgés de 18 à 30 ans [90]. La douleur était d'intensité modérée dans 68% des cas et

sévère dans 5%, et interférait généralement avec les activités quotidiennes. De plus, un tiers des personnes interrogées ont signalé une anxiété ou une dépression modérées. La douleur réduit les possibilités d'emploi, en particulier chez les hémophiles âgés à mobilité réduite [91].



**Figure 21: Hémarthrose aiguë. [72]**

### **b) Hématomes : [92] [93]**

Les hématomes musculaires se développent spontanément ou après un traumatisme, et peuvent même être provoqués par des injections intramusculaires. Les hématomes sont douloureux et peuvent devenir assez gros, comme le montre *la figure 21*

Si un saignement se produit dans le compartiment myofascial, la pression à l'intérieur du compartiment s'élève et les structures neurovasculaires sont comprimées. Si les pressions élevées ne sont pas soulagées dans les 6 heures, cela peut entraîner une paralysie et une gangrène du membre [94].



**Figure 22: Hématome. [72]**

### 3) Les hémorragies non spécifiques :

#### a) Appareil génito-urinaire :

L'hématurie est une manifestation fréquente de l'hémophilie sévère ; il est généralement bénin et non associé à une perte progressive de la fonction rénale [95]. Le saignement peut provenir des reins ou de la vessie et peut persister pendant des jours ou des semaines. Une obstruction urétérale accompagnée de coliques peut survenir lors de la formation de caillots. D'autres étiologies doivent être exclues si un épisode particulier est associé à la douleur ou de la fièvre, ou ne répond pas à une intervention thérapeutique.

#### b) Épistaxis, saignements buccaux, gastro-intestinaux :

Des saignements peuvent survenir à partir de nombreux sites oropharyngés tels que le nez, la muqueuse buccale et la gencive ; parfois, ce type de saignement fait suite à un traumatisme mineur ou à des interventions dentaires. De plus, la toux ou les vomissements peuvent provoquer des saignements dans le pharynx postérieur, ce qui peut entraîner une altération des voies respiratoires ou une obstruction des voies respiratoires [96].

Diverses lésions du tractus gastro-intestinal, telles que l'œsophagite, la gastrite, les polypes et les diverticules et le sang avalé par épistaxis, peuvent se présenter avec du sang dans les selles ou une hématomèse. De plus, un saignement dans la paroi abdominale peut produire une douleur intense qui est souvent diagnostiquée à tort comme un abdomen aigu. Une tomographie par densitométrie (TDM) peut être nécessaire pour distinguer un hématome intra-abdominal des autres affections.

### **c) Hémorragie intracrânienne :**

L'hémorragie intracrânienne (HIC) est relativement rare par rapport aux autres sites de saignement, mais elle est l'un des événements les plus dangereux et les plus susceptibles de mettre la vie en danger chez les personnes atteintes d'hémophilie [97]. L'HIC peut survenir chez des personnes de tous âges, spontanément ou après un traumatisme.

### **d) Per-opératoire :**

Pour les hémophiles minimales et modérées, c'est un mode très révélateur (extraction dentaire, circoncision, amygdalectomie...)

# ***Diagnostic biologique de l'hémophilie***



## **7. Diagnostique biologique de l'hémophilie :**

Le diagnostic d'hémophilie est suspecté sur des arguments cliniques ou sur l'hérédité, mais sa confirmation relève d'un bilan biologique. Le diagnostic biologique repose sur des tests d'orientation et d'autres de confirmation :

-Le bilan biologique d'orientation permet de suspecter l'hémophilie devant **[101]** :

- ❖ Une hémostase primaire, explorée par le Temps de Saignement normal (avec une numération plaquettaire normale).
- ❖ Un TQ normal.
- ❖ Un TCA allongé.

-Il sera affirmé par le dosage des facteurs VIII et IX qui permet de préciser:

- ❖ Le type de l'HA (déficit en FVIII) ou HB (déficit en FIX).
- ❖ Le degré ou la sévérité de l'hémophilie :
  - Hémophilie sévère : FVIII ou FIX < 1 %
  - Hémophilie modérée : FVIII ou FIX compris en 1 et 5 %
  - Hémophilie mineure : FVIII ou FIX > 5 % - < 40 %

### **A- Dépistage de l'hémophilie par la mesure du TCA :**

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

Le seuil habituellement retenu pour définir un TCA normal est un rapport TCA malade/témoin  $< 1,2$ . L'allongement du TCA peut également être observé dans de nombreuses autres situations cliniques ou thérapeutiques (traitement anticoagulant, présence d'anticoagulant circulant). Par ailleurs, la sensibilité du TCA au dépistage de l'hémophilie est très variable selon la méthode utilisée ainsi un résultat de TCA normal n'exclut pas le diagnostic [102]. Il est donc recommandé de doser les taux de facteurs VIII, IX même en l'absence d'allongement du TCA, si le contexte clinique le justifie. Compte tenu de la multiplicité des situations au cours desquelles le TCA est allongé, il appartient également au biologiste de définir une stratégie d'exploration permettant de poser le diagnostic d'hémophilie de la façon la plus efficace possible.

**Tableau III : Causes d'un temps de prothrombine (PT) prolongé et / ou d'un temps de céphaline activée (TCA) prolongé [103]**

Résultat du test		Causes du modèle de résultat de test
PT	TCA	
Prolongé	Normal	<b>Hérité</b>
		Déficit en facteur VII
		<b>Acquis</b>
		Carence légère en vitamine K
		Maladie du foie
		Warfarine *
		DIC
Normal	Prolongé	<b>Hérité</b>
		Carence en facteur VIII, IX ou XI
		Déficit en facteur XII, prékallikréine ou kininogène HMW (non associé à une diathèse hémorragique)
		Maladie de von Willebrand (variable)
		<b>Acquis</b>
		Héparine, dabigatran, argatroban, inhibiteurs directs du facteur Xa (variable) *
		Inhibiteur acquis du facteur VIII, IX, XI ou XII
		Syndrome de von Willebrand acquis
Anticoagulant lupique (plus susceptible d'être associé à une thrombose qu'à un saignement)		
Prolongé	Prolongé	<b>Hérité</b>
		Carence en prothrombine, fibrinogène, facteur V ou facteur X
		Carences factorielles combinées
		<b>Acquis</b>
		Maladie du foie
		CIVD
		Carence sévère en vitamine K
		Anticoagulants (doses supratherapeutiques de nombreux anticoagulants, héparine et warfarine combinées, inhibiteurs directs de la thrombine, intoxication par un rodenticide anticoagulant) *
Inhibiteur acquis de la prothrombine, du fibrinogène, du facteur V ou du facteur X		
Déficit en facteur X associé à l'amylose		

PT: temps de prothrombine; TCA: temps de céphaline activée; CIVD: coagulation intravasculaire disséminée; HMW: poids moléculaire élevé.

\* En principe, de nombreux anticoagulants affectent les facteurs de la voie commune et peuvent prolonger à la fois le PT et TCA s'ils sont présents à des niveaux suffisamment élevés. A titre d'exemples:

- La warfarine prolonge généralement le PT seul, mais à des niveaux élevés, la warfarine peut prolonger les deux tests.

- L'héparine prolonge généralement TCA seul (car les réactifs PT contiennent des agents liant l'héparine qui bloquent l'effet de l'héparine), mais à des niveaux élevés, l'héparine peut prolonger les deux tests.

- Les inhibiteurs directs de la thrombine (argatroban, dabigatran) prolongent généralement les deux tests, mais à de faibles niveaux, le dabigatran peut ne pas prolonger la PT.

- Les inhibiteurs directs du facteur Xa (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) peuvent prolonger la PT et TCA, bien que ces effets soient variables.

## **B- Diagnostic biologique de l'hémophilie :**

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la mise en évidence d'un déficit en FVIII ou IX inférieur à 40 %. La démarche diagnostique est superposable s'agissant du diagnostic d'hémophilie A ou B. Il existe, néanmoins, des différences majeures liées à la biologie du FVIII très différente de celle du FIX. Ainsi, la concentration du FVIII est augmentée à la naissance par rapport à l'adulte et étroitement dépendante de la concentration en facteur Willebrand. De plus, le FVIII se comporte comme une protéine de l'inflammation et s'élève physiologiquement dans les contextes d'inflammation et pendant la grossesse. Le FIX est une protéine de synthèse hépatique nécessitant des modifications post-traductionnelles dépendant de la vitamine K. La concentration en FIX est donc physiologiquement basse chez le nouveau-né. Si un diagnostic précoce de l'hémophilie est souhaité, le FVIII peut être dosé sur le sang du cordon à la naissance. Un FVIII normal n'exclut pas le diagnostic d'hémophilie A mineure. Le dosage du FIX est également réalisable dans ces conditions mais difficilement interprétable surtout en cas de recherche d'une hémophilie mineure.

## a-Diagnostic biologique de l'hémophilie A

Le diagnostic d'une hémophilie A repose sur la mise en évidence d'un déficit isolé en FVIII. Le dosage du FVIII peut être réalisé selon deux méthodes biologiques : une méthode dite « **chronométrique** » et une méthode dite « amidolytique » ou « **chromogénique** ». Ces deux méthodes sont très différentes et complémentaires. Le dosage chronométrique du FVIII repose sur la mesure d'un TCA. Ce test est effectué sur le plasma du malade dilué mélangé à un plasma déficient en FVIII. Il présente des performances variables, selon les réactifs utilisés. Outre les caractéristiques de l'activateur utilisé pour le TCA, la nature des phospholipides et plasma déficient en FVIII sont des paramètres déterminant dans les performances de l'analyse. Le dosage chromogénique du FVIII est fondé sur la mesure de l'activité enzymatique d'un facteur de la coagulation sur un substrat chromogène.

Les deux méthodes, **chronométriques et chromogéniques**, sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances notamment dans les formes modérées et mineures d'hémophilie A (30 % des cas) [104]. La discordance la plus fréquemment observée est un taux de FVIII, au moins 2 fois supérieur par méthode chronométrique que par méthode chromogénique. Plus rarement (30 % des cas discordants), une discordance inverse peut être observée. L'activité du FVIII déterminée par méthode chromogénique semble la mieux corrélée aux phénotypes hémorragiques des patients, hémophiles modérés ou mineurs. Au moment du diagnostic de l'hémophilie A, il est donc intéressant de disposer de ces deux méthodes de dosage du FVIII.

Le **dosage immunologique** du FVIII est également réalisable mais peu fait en pratique courante. La méthode a été classiquement décrite pour différencier les déficits quantitatifs (Cross Reacting Material negative ou CRM-) des déficits qualitatifs (Cross Reacting Material positive ou CRM+). Actuellement, peu de laboratoires d'analyse réalisent ce dosage.

Quelle que soit la méthode de dosage, les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, notamment un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent masquer un déficit en FVIII. D'autres circonstances peuvent entraîner des variations et les tests doivent donc être répétés en cas de forte suspicion clinique.

### **b-Diagnostic biologique de l'hémophilie B :**

En l'absence d'antécédent familial bien établi, le diagnostic d'hémophile B est porté devant un allongement du TCA et un déficit isolé en FIX. Le dosage chromométrique du FIX repose sur la mesure du TCA d'un mélange du plasma du malade dilué et d'un plasma déficient en FIX. Il existe une méthode chromogénique de dosage du FIX. Comme pour le FVIII, les deux méthodes chromométrique et chromogénique sont complémentaires et peuvent faire apparaître des discordances [105]. Néanmoins, le développement des méthodes chromogéniques pour le dosage du FIX est à la fois plus récent et leur utilisation plus restreinte que pour le FVIII. Nous disposons donc de peu de données concernant l'analyse de ces discordances et par conséquent, sur l'intérêt de coupler les 2 méthodes au moment du diagnostic. Le dosage immunologique du FIX est possible.

### **C- Diagnostic différentiel de l'hémophilie :**

En général, le diagnostic de l'hémophilie n'est pas difficile, mais pour différencier **l'hémophilie A de l'hémophilie B**, il faut effectuer un dosage spécifique du FVIII et du FIX. Les taux de FVIII restent constants tout au long de la vie chez les personnes atteintes d'hémophilie modérée ou sévère, mais une augmentation liée à l'âge (médiane, 8%) se produit chez les personnes atteintes d'hémophilie légère. Chez ces patients, les taux de FVIII doivent toujours être vérifiés avant les procédures invasives et la gestion préopératoire doit être modifiée en conséquence.

**La maladie de Von Willebrand (VWD)** est parfois diagnostiquée à tort comme une hémophilie. Les patients atteints de la maladie de von Willebrand sévère de type 1 ou 3 présentent non seulement des saignements des muqueuses mais aussi des hémorragies articulaires, et leur taux de FVIII peut être aussi bas que 0,01 U/ml. Elles peuvent être distinguées de l'hémophilie sur la base des antécédents familiaux (elles touchent aussi bien les hommes que les femmes car elles ne sont pas liées au chromosome X), par une diminution des taux d'antigène ou d'activité du facteur Von Willebrand (FVW) et par une augmentation du rapport FVIII/FVW . La maladie de von Willebrand de type 2N se caractérise par une incapacité du VWF à se lier au FVIII et à le stabiliser ; en conséquence, les taux de FVIII sont réduits et la maladie est facilement confondue avec une hémophilie légère à modérée . Cependant, le mode de transmission est autosomique récessif, l'augmentation du taux de FVIII persiste après la perfusion de concentrés de FVIII/FVW, et la liaison du FVIII au FVW mutant est réduite.

**la déficience combinée en FV et FVIII** est un autre trouble congénital qui peut être confondu avec l'hémophilie. Les patients atteints de ce rare trouble de la coagulation autosomique récessif (1:1 000 000) ont toute leur vie des antécédents de pertes sanguines excessives après une intervention chirurgicale ou un traumatisme .

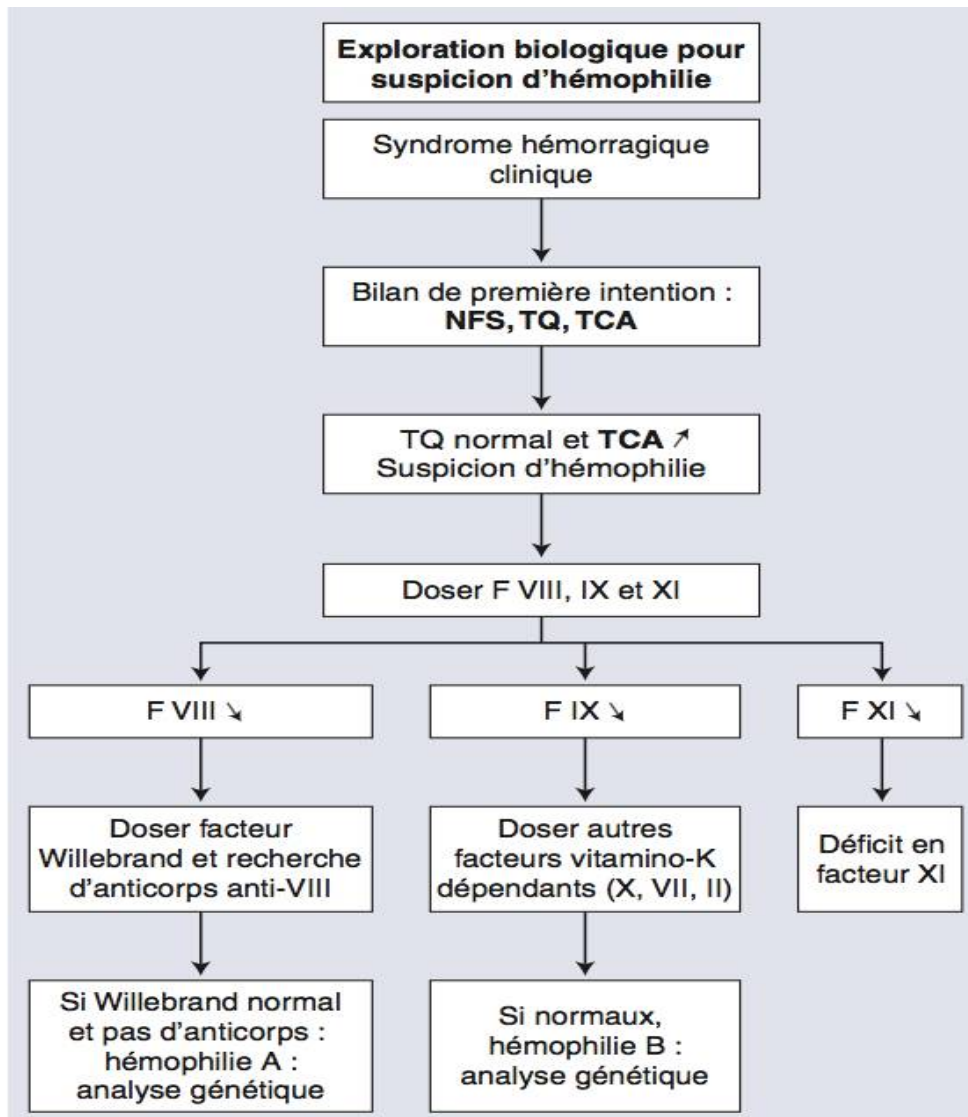
Le TCA est prolongé et les taux de FVIII sont généralement compris entre 5 et 20 % , mais contrairement à l'hémophilie, le TCA est également prolongé et le FV est diminué. Ces patients présentent un défaut génétique affectant les protéines qui chaperonnent les facteurs V et VIII du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi ; la protéine 1 de liaison au mannose et à la lectine (LMAN1) est mutée chez 70 % des patients, principalement ceux du Moyen-

Orient, et la mutation MCFD2 est présente chez les personnes originaires d'Inde et d'Europe. Le traitement des épisodes hémorragiques légers peut être tenté avec la desmopressine, bien que cet agent n'augmente pas les taux de facteur V ; la gestion des hémorragies plus graves nécessite un concentré de FVIII ainsi que du plasma frais congelé pour augmenter les taux de FV et de FVIII .

Parmi les maladies acquises qui entraînent une diminution du taux de FVIII, mentionnons l'hémophilie auto-immune, la maladie de von Willebrand acquise et la coagulation intravasculaire disséminée (coagulopathie de consommation). **L'hémophilie auto-immune** est due à des anticorps dirigés contre le FVIII qui apparaissent parfois spontanément chez des personnes âgées ou chez des patients atteints de cancer (surtout d'origine lymphoïde), de lupus ou de polyarthrite rhumatoïde, ou encore pendant le traitement par certains médicaments comme la pénicilline, les sulfamides ou les interférons.

La maladie de von Willebrand acquise est une autre entité rare aux étiologies multiples ; elle peut être d'origine auto-immune ou secondaire chez les patients atteints de certains troubles cardiaques (syndrome de Heyde).

La coagulation intravasculaire aiguë disséminée survient dans le cadre d'une infection, d'un accident obstétrical ou d'un traumatisme majeur, et est associée à une hypotension, une ischémie microvasculaire et un dysfonctionnement des organes. Les études de laboratoire révèlent une thrombocytopénie, une hypofibrinogénémie et une diminution des protéines anticoagulantes. Les taux de FVIII sont également affectés ; cependant, les faibles taux de fibrinogène associés à ces troubles affectent les temps de coagulation de la plupart des tests de coagulation et doivent être pris en compte lors de l'interprétation des données du test. Une diminution du FVIII est également observée lorsque la fibrinolyse est excessive, comme dans la leucémie aiguë pro- myélocytaire.



**Figure 23:** Arbre décisionnel d'une suspicion d'hémophilie. Le temps de céphaline activée (TCA) permet d'explorer l'intégralité de la voie intrinsèque de la coagulation, mais un allongement isolé du TCA doit faire explorer plus précisément les facteurs VIII, IX et XI qui sont les trois facteurs qui l'allongent spécifiquement en cas d. NFS : numération formule sanguine ; TQ : temps de Quick ; F : facteur. [106]

# ***Diagnostic moléculaire et génétique***



## 8. Diagnostic moléculaire et génétique : [107]

La connaissance de la base génétique de l'hémophilie est devenue un outil précieux non seulement pour le diagnostic clinique, mais également à des fins thérapeutiques et la prévision des complications de la maladie telles que le développement d'inhibiteurs. Les phénotypes hémorragiques chez les patients hémophiles A (HA) et B (HB) sont le résultat de variants pathogènes hétérogènes dans les gènes *F8* et *F9*, respectivement [108] [109]. La variation phénotypique peut être liée au type de variant du gène *F8* mais aussi à l'association d'autres gènes prothrombotiques [110]

Le diagnostic de l'hémophilie repose sur les caractéristiques cliniques et la gravité de la maladie est définie par les activités coagulantes des facteurs VIII ou IX. Les anomalies génétiques (*tableau 4*) les plus courantes du gène *F8* chez les patients atteints d'HA sévère (FVIII: C <1%) sont les inversions des introns 1 et 22, qui surviennent respectivement chez 1 à 5% et 45 à 50% des patients. Les autres patients atteints d'HA sévère hébergent divers variants de nucléotides uniques (SNV). En revanche, les phénotypes modérés (FVIII: C 1–5%) et légers (FVIII: C 5–39%) résultent généralement de substitutions faux-sens. Les variants pathogènes *F9* sont des SNV dans > 90% des cas; 5 à 10% sont des suppressions, et de petites suppressions et insertions ont également été signalées [109]. La détection de ces variantes génétiques est importante pour un diagnostic génétique précis et pour étudier la corrélation génotype-phénotype dans cette maladie [111].

Les résultats immunologiques du traitement substitutif et le risque de développer des anticorps neutralisants (inhibiteurs) sont déterminés par des facteurs génétiques liés au patient. Le facteur de risque génétique le plus étudié

pour les inhibiteurs est les variants pathogènes *F8*. Les patients présentant certains types de variantes courent un risque plus élevé de développer des inhibiteurs [112].

L'approche pour l'analyse moléculaire des gènes *F8* et *F9* , pour identifier les variantes génétiques comprend, le séquençage de Sanger des exons et la séquence intronique flanquante pour détecter de petits défauts; amplifications PCR à longue portée, pour détecter les inversions; analyse d'amplification par sonde de ligature multiplex (MLPA), pour détecter les indels bruts et plus récemment le séquençage de nouvelle génération (NGS) [113] [114] .

Le séquençage de Sanger a été utilisé pour identifier des variantes génétiques spécifiques dans les gènes *F8* et *F9* , ce qui a facilité le développement d'approches optimales, y compris le conseil génétique et l'évaluation des risques pour le développement d'inhibiteurs et il est également responsable de progrès significatifs dans notre compréhension de l'hémophilie, permettant aux chercheurs d'identifier des variantes dans *F8* et *F9* ; cependant, 5 à 10% des patients atteints n'ont aucun défaut génétique identifié [115].

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) a révolutionné la recherche en génomique et mis en place des stratégies améliorées de séquençage. Des analyses récentes de HA et HB par NGS ont révélé les relations complexes entre les phénotypes cliniques et les variants génétiques dans les gènes *F8* et *F9* et d'autres loci fonctionnellement liés [116] [117].

Enfin, le diagnostic moléculaire de l'hémophilie est essentiel pour le conseil génétique. Surtout dans les cas sporadiques, sans antécédents familiaux de la maladie, seule la connaissance de la mutation, qui lui est associée, peut reconnaître la condition porteuse et prédire avec précision le risque de récurrence

de la maladie chez les futurs descendants. En outre, la connaissance du génotype peut apporter des avantages pour prédire le risque de développer des inhibiteurs, éventuellement le succès de l'immunotolérance et, à l'avenir, pour la thérapie génique. Il est recommandé que le diagnostic moléculaire de l'hémophilie soit réalisé chez tous les patients atteints de la maladie [118].

Dans les pays développés, le test est proposé à tous les patients atteints d'hémophilie au moment du diagnostic, bien qu'il ne soit pas encore systématique au Maroc.

**Tableau IV: Caractéristiques génétiques des sous-types d'hémophilie A et B.**

Désordre	Prévalence	Mécanisme	Localisation de la variante par domaine protéique	Localisation de la variante par exon	Types de variantes	Modèle d'héritage
<b>Hémophilie A</b>	1/5000 mâles	Déficit quantitatif et qualitatif en FVIII	Gène entier <i>F8</i>	1–26	Mutations ponctuelles, insertions, suppressions, inversions	Récessif lié à l'X
<b>Hémophilie B</b>	1/30 000 hommes	Déficit quantitatif et qualitatif de FIX	Gène entier <i>F9</i>	1–8	Mutations ponctuelles, insertions, suppressions	Récessif lié à l'X

# ***Diagnostic prénatal d'hémophilie***



## 9. Diagnostic prénatal d'hémophilie :

Les hémophilies A et B sont causées par des mutations hétérogènes dans les gènes du chromosome X qui codent respectivement pour le facteur de coagulation VIII ( F8 ) et le facteur de coagulation IX ( F9) . Il y a 25% de chances pour une porteuse d'hémophilie enceinte d'avoir un fœtus de sexe masculin atteint à chaque grossesse.

Le diagnostic prénatal est un aspect important des choix reproductifs des femmes hémophiles [119]. En outre, il est également bénéfique pour la gestion appropriée en obstétrique pendant l'accouchement parce que le travail prolongé, les techniques de surveillance invasives, et les livraisons instrumentales doivent être évités chez les fœtus atteints pour minimiser les complications hémorragiques fœtal et néonatal potentiel.

Par conséquent, le développement d'une approche diagnostique prénatale non invasive de l'hémophilie est bénéfique tant pour les obstétriciens que pour les familles hémophiles [120].

La détermination non invasive du sexe fœtal par l'utilisation d'ADN fœtal circulant a fourni une alternative sûre pour gérer de telles grossesses [121]. Grâce à la détection des séquences d'ADN du chromosome Y dans le plasma maternel, les fœtus mâles ont pu être identifiés avec une précision supérieure à 97% à partir de la 7e semaine de gestation [122].

# ***Complications de l'hémophilie***



## **10. Complications de l'hémophilie :**

### **A. Complications musculo-squelettiques :**

Les arthropathies hémophiliques dues à des saignements musculo-squelettiques répétés sont une complication critique de l'hémophilie. Environ 90% des patients atteints d'hémophilie sévère qui ont eu des saignements musculo-squelettiques répétés finissent par présenter des changements dégénératifs chroniques.

Les articulations touchées par une hémarthrose fréquente sont les plus susceptibles d'évoluer vers une arthropathie, en particulier le genou, la cheville et le coude

L'arthropathie se développe généralement avec le temps avec des hémarthroses récurrentes, une arthropathie plus avancée se développant généralement à la fin de l'adolescence [123]. À l'âge adulte, l'arthropathie peut représenter une cause majeure de morbidité et interférer avec de nombreuses activités et la qualité de vie.

Le mécanisme de l'arthropathie hémophile est multifactoriel et comprend une synovite chronique ou épisodique, avec perte de cartilage, formation de kystes sous-chondraux, kystes osseux, érosion et rétrécissement de l'espace articulaire [124].

Le dépôt de fer peut contribuer à l'inflammation synoviale et une fibrose dense de l'articulation peut entraîner des contractures, des douleurs et une limitation des mouvements [125].

La seule façon de prévenir ces arthropathies est de prévenir l'hémorragie intra-articulaire spontanée en fournissant un traitement prophylactique ; cependant, des hémorragies infra-cliniques peuvent encore survenir malgré un traitement prophylactique. [126]

## **B. Pseudotumeurs :**

La pseudotumeur est une maladie mortelle et menaçante pour les membres en raison de saignements des tissus mous mal traités, généralement dans les muscles adjacents aux os. Il est le plus souvent observé dans les os longs ou le bassin. Si elles ne sont pas traitées en temps opportun et de manière adéquate, les pseudotumeurs peuvent rapidement grossir et conduire à un compromis neurovasculaire par pression sur les structures adjacentes. Il peut également provoquer des fractures pathologiques et créer des fistules à travers la peau. L'examen clinique et les études d'imagerie sont essentiels au diagnostic. Les petites pseudotumeurs peuvent être surveillées, tandis que les plus grandes peuvent recevoir une aspiration ou une ablation chirurgicale. Une perfusion de concentré de facteur est nécessaire et doit avoir lieu pendant au moins six semaines, suivie d'une nouvelle imagerie pour documenter une diminution de la taille. Les pseudotumeurs volumineuses qui ont échoué à la prise en charge conservatrice et celles qui se développent rapidement peuvent nécessiter des amputations de membres. [127]

## **C. Fractures :**

Des fractures peuvent survenir chez les patients atteints d'arthropathie hémophile. Le traitement immédiat d'une fracture est le remplacement par un concentré de facteur pour élever les niveaux à près de 50% et les maintenir à ce niveau pendant au moins 3 à 5 jours. La prise en charge chirurgicale dépend de l'emplacement et de la gravité de la fracture, et des attelles ou des fixateurs externes peuvent être nécessaires. L'immobilisation pendant une durée nécessaire avec une initiation précoce de la physiothérapie est cruciale. [128]

## **D. Complications liées aux infections transmises par le sang**

Dans les années 1980, les concentrés de facteurs ont été contaminés par des virus comme le VIH et le VHC, et les patients qui en ont reçu ont été infectés par le VIH et l'hépatite C. Cela a entraîné des taux de mortalité élevés chez les patients hémophiles dans les années 1980 et au début des années 1990. Aujourd'hui, de nombreuses études montrent que la transmission du VIH et du VHC par le concentré de facteur a été presque éliminée grâce à une sélection rigoureuse des donneurs, des techniques de dépistage, le processus d'élimination virale pendant la fabrication et l'avancement des procédures de diagnostic pour détecter ces virus à un stade précoce. Une utilisation accrue des facteurs recombinants a considérablement réduit le risque d'infection. Cependant, de nouveaux défis liés aux virus à enveloppe non lipidique et aux maladies à prions font leur apparition. En outre, les médicaments anti-VIH actuellement disponibles sont tous sans danger pour les patients, sans contre-indications. **[129]**

## **E. Développement d'inhibiteurs :**

La principale complication du traitement chez les patients hémophiles est le développement d'inhibiteurs **[130]**. Les inhibiteurs sont des alloanticorps (IgG) dirigés contre les facteurs VIII et IX qui neutralisent son action. Il s'agit de la complication la plus grave de l'hémophilie liée au traitement. La présence d'inhibiteurs doit être suspectée si le saignement ne s'arrête pas après la perfusion de facteurs de coagulation chez un patient qui a répondu par le passé. Les inhibiteurs raccourcissent encore la demi-vie du concentré de facteur infusé et diminuent ainsi leur efficacité. Les inhibiteurs sont plus fréquents dans l'hémophilie A que l'hémophilie B, ainsi que dans l'hémophilie sévère avec une

incidence de 20% à 30% par rapport à l'hémophilie légère avec une incidence de 5% à 10%. L'âge médian de développement des inhibiteurs est de trois ans ou moins dans l'hémophilie sévère, alors qu'il est plus proche de 30 ans dans l'hémophilie légère ou modérée. Les inhibiteurs de l'hémophilie légère ou modérée provoquent principalement des saignements au niveau des sites mucocutanés. La confirmation de la présence d'un inhibiteur se fait via le test Bethesda modifié par Nimègue.

Le traitement des épisodes hémorragiques aigus chez les patients en présence d'inhibiteurs commence par une consultation avec le centre d'hémophilie dans les plus brefs délais. Certaines modalités de traitement comprennent, mais sans s'y limiter, une dose plus élevée de concentrés de complexe de facteur VIII porcin, de facteur VII recombinant activé et de facteur prothrombique.

L'éradication des inhibiteurs chez un patient atteint d'hémophilie A est également possible par induction de la tolérance immunitaire.**[131]** Jusqu'à présent, l'induction de la tolérance immunitaire s'est avérée être une thérapie éprouvée pour éradiquer les inhibiteurs. Ce protocole implique des perfusions répétées et fréquentes de facteur VIII.

Les patients qui suivent un traitement de tolérance immunitaire reçoivent généralement des doses quotidiennes de concentré de facteur pendant des semaines, voire des années, dans certains cas. Certains patients peuvent également recevoir des médicaments immunosuppresseurs pendant le traitement, ce qui peut les rendre plus sujets aux infections.

Le but de cette thérapie est de s'assurer que le corps tolère les perfusions de facteurs et n'élève pas de réponse immunitaire en régulant à la baisse une réponse anticorps déjà établie. L'induction de la tolérance immunitaire peut éliminer les inhibiteurs chez environ 70% des patients atteints d'hémophilie A et 30% des patients atteints d'hémophilie B. [132] Une autre thérapie prometteuse est les anticorps monoclonaux, qui sont actuellement à l'étude et se sont révélés très prometteurs dans le traitement des patients avec des inhibiteurs. Cet avantage potentiel est dû au fait que les anticorps monoclonaux comme l'émicizumab imitent la fonction de la molécule de facteur VIII activée mais ne ressemblent pas structurellement ou immunologiquement au facteur VIII et, par conséquent, ne sont pas affectés par les inhibiteurs. [133]

# ***Attitude thérapeutique de l'hémophilie***



## **11. Attitude thérapeutique de l'hémophilie :**

L'histoire du succès du traitement de l'hémophilie a commencé dans les années 1970, lorsque la disponibilité de concentrés de facteurs de coagulation VIII (FVIII) et IX (FIX) dérivés du plasma a permis de traiter efficacement les hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A et B. Ce scénario positif a été consolidé en termes de sécurité et de disponibilité dans les années 1990, lorsque les premiers facteurs de coagulation recombinants ont été produits. Cela signifiait qu'au lieu de traiter uniquement les événements hémorragiques épisodiques, les régimes prophylactiques pouvaient être mis en œuvre à titre préventif. Après la démonstration de sa supériorité dans le cadre de deux essais cliniques randomisés, la prophylaxie est devenue une norme de soins fondée sur des preuves. Dans les pays à revenu élevé, ces progrès ont permis d'allonger l'espérance de vie des patients pour la rapprocher de celle de la population masculine générale. Parallèlement, la dernière décennie a été marquée par d'autres progrès thérapeutiques spectaculaires, comme la mise à disposition de facteurs de coagulation ayant une demi-vie plasmatique plus longue qui permet d'espacer les traitements. De plus, de nouveaux produits thérapeutiques basés sur de nouveaux mécanismes autres que le remplacement du facteur déficient, sont devenus disponibles (emicizumab) ou sont à un stade avancé de développement. [134]

### **1. Les traitements conventionnels de l'hémophilie :**

#### **a- Desmopressine (DDAVP) :**

La desmopressine est une hormone qui induit une augmentation de la production du facteur VIII de l'organisme. Cependant, elle n'est pas acceptable chez les patients atteints d'hémophilie A et B aiguë. Un traitement de

substitution approprié est généralement recommandé pour atteindre l'hémostase chez les patients atteints d'hémophilie A aiguë ou modérée [135].

La DDAVP est le traitement de choix pour les patients atteints de la maladie de von Willebrand de type 1 (VWD) et d'hémophilie A légère. La desmopressine est administrée par voie i.v., sous-cutanée ou intranasale. La DDAVP augmente les taux de FVIII de 2 à 6 fois par rapport aux valeurs de base. Cependant, il existe des inconvénients majeurs associés au traitement par DDAVP, il produit une réponse variable. Par conséquent, les données dose-réponse ou concentration-réponse de la perfusion/injection test doivent être réalisées avant le traitement par DDAVP [136].

#### **b- RICE (repos, glace, compression, élévation) :**

RICE est un traitement recommandé par de nombreux professionnels de santé pour les saignements articulaires. Lorsqu'il est utilisé avec l'association de concentré de facteur de coagulation, il déprécie le gonflement et les lésions tissulaires. Le médicament est injecté directement dans une veine, généralement dans le dos de la main ou dans le creux du coude. À l'hôpital, les traitements préliminaires sont généralement dirigés par un médecin ou une infirmière. La plupart des jeunes patients peuvent recevoir leur traitement à domicile. Si un patient éprouve des difficultés à accéder à une veine appropriée, ou si un traitement intensif est nécessaire, un cathéter externe appelé Broviac ou Hickman peut être placé dans une veine par voie chirurgicale, ce qui permet d'administrer des thérapies de remplacement des facteurs et de prélever facilement des échantillons de sang pour des tests de routine. Ces cathéters doivent être utilisés avec beaucoup de précautions, sinon ils peuvent être compliqués par des infections et des blocages [135].

### **c- Administration de concentrés de facteurs de coagulation :**

Deux types de concentrés de facteurs de coagulation peuvent généralement être utilisés pour le traitement de l'hémophilie. Il s'agit du facteur de coagulation dérivé du plasma et du facteur de coagulation recombinant. Les facteurs de coagulation dérivés du plasma sont développés à partir du plasma sanguin humain, tandis que les facteurs de coagulation recombinants sont divisés en trois générations. Les facteurs de coagulation de première génération contiennent deux produits (c'est-à-dire des produits animaux et de l'albumine humaine) comme stabilisateur dans le milieu de culture [137]. Les produits de deuxième génération contiennent des produits d'origine animale dans le milieu de culture et, au lieu de l'albumine, ils contiennent du saccharose comme stabilisateur du milieu de culture. Les facteurs de coagulation de troisième génération ne contiennent pas d'albumine dans leur préparation.

### **2. Progrès dans le traitement de l'hémophilie :**

Le traitement prophylactique avec des concentrés de facteurs de coagulation est recommandé dans le traitement de l'arthropathie hémophilique, ce qui constitue la norme de soins pour l'hémophilie A et B [138]. L'idéal est de commencer par une prophylaxie primaire, mais la prophylaxie secondaire chez les jeunes et les adultes a également été considérée comme un succès majeur. La prophylaxie est aujourd'hui plus courante et est censée être présente dans tous les environnements cliniques, y compris les soins gérés, car les soins standard consistent en une prophylaxie avec remplacement du concentré de facteur pour éviter les lésions articulaires chez les patients hémophiles [139].

Le traitement de l'hémophilie sévère comprend aujourd'hui des perfusions prophylactiques de concentrés de facteurs (surtout chez les enfants), ce qui permet d'inhiber la maladie articulaire. La cohorte suédoise, qui a reçu une prophylaxie constante dès le plus jeune âge, pendant plus de 30 ans, a montré que la prophylaxie peut inhiber totalement non seulement la maladie articulaire mais aussi d'autres problèmes de saignement, aidant ainsi les patients à avoir une vie productive de haute qualité [140]. Cependant, le principal progrès a été la purification des protéines et la technologie des gènes recombinants, qui ont permis la production de produits FVIII recombinant (rFVIII) et FIX très purifiés [141].

#### **a- Traitement prophylactique :**

Pour les patients hémophiles, la prophylaxie comprend l'administration de concentrés de facteur de coagulation de remplacement dans l'attente d'un saignement ou pour l'arrêter [142]. En 1992, une prophylaxie sûre a été mise en place et le premier facteur recombinant pour le traitement de remplacement a été approuvé. L'idée de la prophylaxie est apparue après avoir observé que les patients souffrant d'hémophilie moyenne ou légère ont moins de risques de saignement spontané et d'arthropathie articulaire chronique et ont une bonne fonction articulaire que ceux atteints d'hémophilie plus aiguë [143]. Les objectifs de la prophylaxie visant à réduire l'occurrence des saignements sont généralement choisis dans les cas d'hémophilie grave à modérée/légère en administrant le facteur de coagulation sur une base régulière (souvent 2 à 3 fois par semaine). De nos jours, les produits de coagulation à demi-vie peuvent diminuer la fréquence d'administration de la prophylaxie. Les schémas de traitement de substitution dans l'hémophilie sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau V: Schéma thérapeutique de remplacement dans l'hémophilie : [144]**

<p><b>Prophylaxie primaire A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement à long terme</li> <li>• Commencé après le premier saignement articulaire</li> </ul>
<p><b>Prophylaxie primaire B</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement à long terme</li> <li>• Commencé lorsque le saignement articulaire est absent.</li> </ul>
<p><b>Prophylaxie secondaire A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement continu à long terme mais ne répondant pas aux critères de la prophylaxie primaire</li> <li>• Commencé après au moins deux saignements articulaires</li> </ul>
<p><b>Prophylaxie secondaire B (prophylaxie à court terme)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement à court terme</li> <li>• Commencé en raison de saignements continus.</li> </ul>
<p><b>Thérapie à la demande ou épisodique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement est administré aux patients uniquement lorsque le saignement se produit.</li> </ul>

### **b- Thérapie génique :**

L'hémophilie est considérée comme l'un des meilleurs candidats pour une maladie qui peut être traitée par thérapie génique car l'efficacité thérapeutique est assez simple et facile à mesurer à la fois cliniquement et avec des dosages en laboratoire des taux de facteurs. Les progrès dans l'application du transfert de gène permettent d'améliorer les niveaux de protéines circulantes, aident à raccourcir le temps de coagulation. [145]

La thérapie génique offre aux patients hémophiles la possibilité de recevoir un traitement unique et d'avoir des taux de facteur durables pendant des années, voire des décennies, au lieu de dépendre d'administrations répétées à intervalles rapprochés et d'un approvisionnement continu en médicaments. De grands progrès ont été réalisés dans le développement de la thérapie génique pour l'hémophilie au cours de la dernière décennie. Le transfert de gènes par vecteur adéno-associé (AAV) dans l'hémophilie A et B est entré dans la phase III des essais. Le transfert de gènes par vecteur lentiviral ou les technologies d'édition de gènes utilisant les gènes du facteur VIII (FVIII) ou IX (FIX) font maintenant l'objet d'une évaluation clinique. On s'attend à ce que les premiers produits de thérapie génique du FVIII et du FIX soient bientôt approuvés et distribués sur les principaux marchés. L'accès mondial à la thérapie génique est un objectif crucial. [146]

### **c- Bio-ingénierie de molécules de facteur améliorées :**

Des études précliniques ont montré que la bio-ingénierie du facteur VIII et du facteur IX par plusieurs groupes pour produire une molécule ayant des propriétés biologiques améliorées et une immunogénicité réduite a donné des résultats prometteurs [147]. Les modifications de la molécule ont été établies

pour améliorer la production et l'activité biologique. Les améliorations de l'expression ont permis d'augmenter le rendement du produit, de maintenir une pureté élevée du produit et, par conséquent, de réduire le coût du produit. Un concentré de rFVIII dont l'activité est améliorée peut permettre une meilleure formation du caillot, et donc réduire le besoin de doses supplémentaires pour traiter les hémorragies. Une autre stratégie pour augmenter l'action du FVIII consiste à former un agoniste résistant à la protéolyse par la protéine C stimulée ou une molécule dans laquelle la séparation du domaine A2 est empêchée. Cela permettrait d'augmenter la formation de thrombine à partir d'une dose similaire de facteur perfusé, ce qui améliorerait l'hémostase. Une autre approche pour améliorer la fonction physiologique du FVIII consiste à augmenter la demi-vie du FVIII dans la circulation. [148]. De telles molécules pourraient avoir des implications importantes pour la prophylaxie en améliorant l'observance et en réduisant les problèmes liés au DAVC (dispositif d'accès veineux central), ce qui entraînerait une diminution des maladies articulaires chroniques. Une autre approche encore permet de prévenir le développement d'anticorps anti-facteur (F)VIII inhibiteurs, ce qui est crucial pour obtenir une activité anticoagulante optimale du facteur VIII. Une des préoccupations concernant l'amélioration du FVIII est la survenue de complications thrombotiques, car un taux élevé de FVIII est désormais reconnu comme un élément de risque pour la survenue de thromboses [149]. Outre l'apparition de produits de facteur aux propriétés pharmacocinétiques améliorées, des molécules de FIX et de FVIII issues de la bio-ingénierie peuvent être utilisées en thérapie génique pour faciliter l'obtention de l'étendue thérapeutique du facteur non immunogène.

#### **d- Approches de l'inhibiteur du facteur VIII :**

L'un des principaux objectifs de la prise en charge de l'hémophilie est de réduire l'apparition d'inhibiteurs. Jusqu'à présent, tous les nouveaux produits de FVIII recombinant ont montré une incidence similaire de formation d'inhibiteurs d'environ 30%. Bien que la plupart de ces inhibiteurs soient transitoires, de nombreux patients doivent être traités par une thérapie de tolérance immunitaire coûteuse et peu pratique. Cette technique, bien qu'elle donne de bons résultats chez ~70% des patients, nécessite toutefois l'administration fréquente de facteurs neutralisants pendant des mois, voire des années [150]. Parmi les approches visant à réduire la formation d'inhibiteurs, on peut citer la bio-ingénierie des facteurs, comme indiqué ci-dessus, le report de l'utilisation des concentrés ou l'administration de concentrés de facteurs avec des médicaments immunosuppresseurs. Quelques études ont montré que la production d'inhibiteurs est fréquente chez les patients qui reçoivent d'énormes quantités de concentrés de facteur au début de leur vie [151]. Si de telles données sont confirmées à l'avenir, retarder l'utilisation des concentrés de facteurs pourrait être une façon de prévenir les inhibiteurs, et cela pourrait être envisagé chez les patients à risque particulièrement élevé, comme ceux qui ont des mutations qui prédisposent aux inhibiteurs ou les personnes ayant des antécédents familiaux d'inhibiteurs. Il faudrait toutefois que le gain potentiel d'une prophylaxie précoce soit équivalent. Certaines expériences chez la souris, dans lesquelles les concentrés de facteurs ont été administrés en même temps que le ligand anti-CD40 ou l'anti-CTLA4 (pour bloquer la voie B7-CD28), ont presque éliminé le développement des inhibiteurs ; toutefois, les études chez l'homme n'ont pas indiqué de bénéfice à long terme. D'autres études chez l'animal ont montré qu'il

est possible de produire efficacement une tolérance contre le facteur, s'il est administré à un âge précoce. Bien que la technique décrite ci-dessus semble prometteuse, d'autres études sont nécessaires pour déterminer les méthodes permettant d'arrêter la formation d'inhibiteurs, et cet aspect doit rester au centre de la recherche sur l'hémophilie jusqu'à ce que des réductions substantielles de la formation d'inhibiteurs soient obtenues [152].

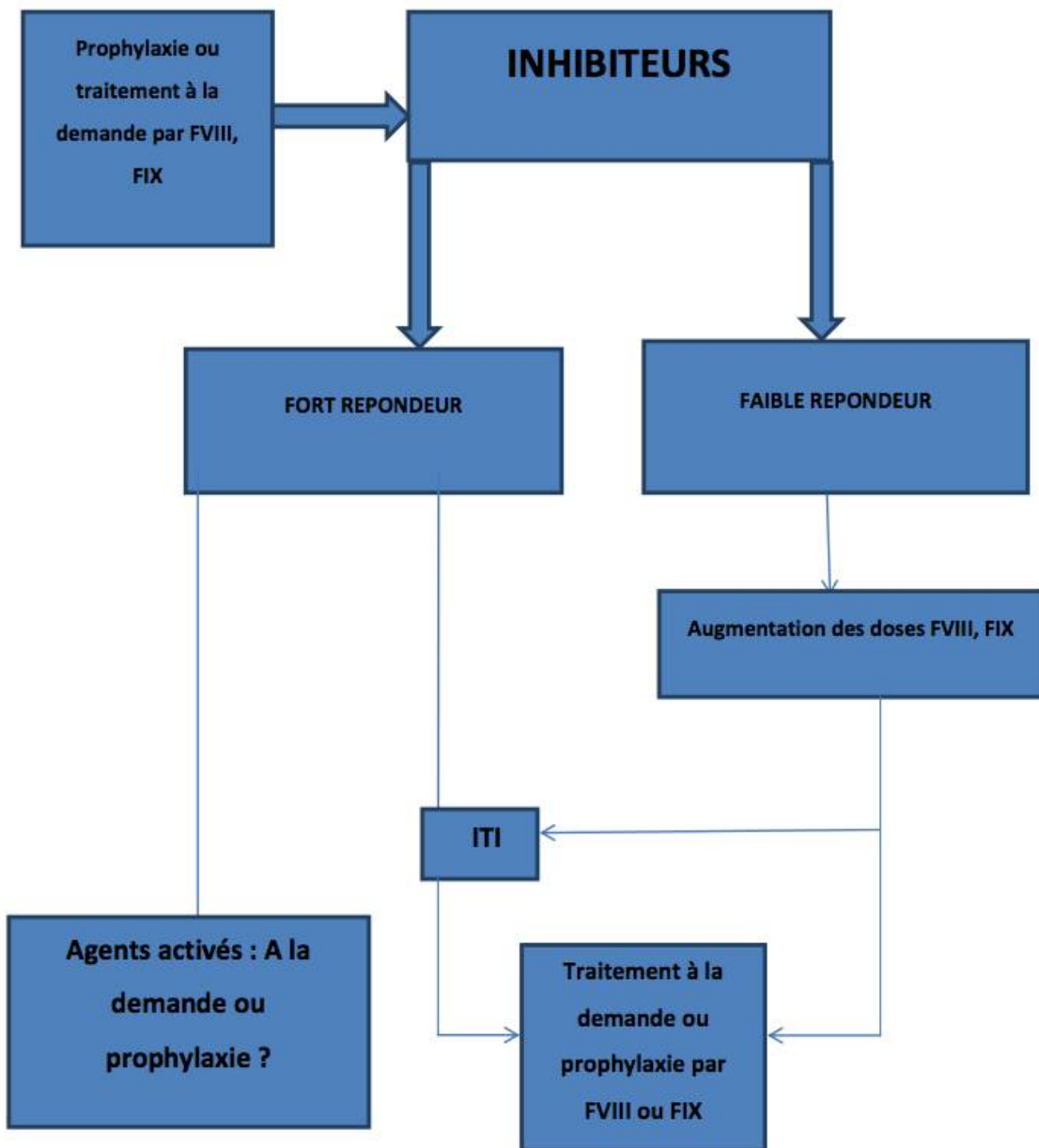


Figure 24 : Schéma montrant la PEC thérapeutique des patients avec inhibiteurs [153].

### 3. Hémophilie et COVID-19 :

Les personnes hospitalisées pour une maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) ou une autre maladie grave peuvent avoir besoin d'une anticoagulation, soit à titre prophylactique, soit pour traiter une thrombose aiguë.

Si une personne hémophile est hospitalisée pour une maladie à coronavirus 2019, nous favorisons le traitement par anticoagulation (dose prophylactique ou thérapeutique, selon le scénario clinique). Nous utilisons les recommandations provisoires de la Fédération mondiale de l'hémophilie et celles d'autres experts pour le traitement des personnes atteintes d'hémophilie et de COVID-19 [154 - 155]. La prophylaxie par perfusion de facteur ou autre traitement (comme l'emicizumab dans l'hémophilie A) doit être poursuivie, avec une intensification du traitement pour permettre l'anticoagulation et réduire le risque d'hémorragie chez les patients hospitalisés, comme indiqué. Les personnes recevant de l'emicizumab à une dose stable n'ont pas besoin de perfusions de facteur VIII si elles ne sont pas hospitalisées et si leur état est stable à domicile.

D'autres considérations sont à prendre en compte [156] :

- Les niveaux de facteur cibles chez les personnes hémophiles hospitalisées avec COVID-19 sont individualisés ; pour celles qui reçoivent une anticoagulation à dose prophylactique, nous incluons généralement un niveau minimal d'au moins 30 pour cent et l'évitement de niveaux maximaux supérieurs à 100 pour cent.
- Si une anticoagulation complète (à dose thérapeutique) est nécessaire pour le traitement d'une thrombose, le taux minimal de facteur peut être maintenu entre 50 et 100 pour cent pour l'hémophilie A et entre 50 et 80 pour cent pour l'hémophilie B.

- La surveillance de l'anticoagulation est importante, avec le ou les dosages appropriés à l'anticoagulant.
- Les taux de facteur VIII chez les personnes atteintes d'hémophilie B ou d'hémophilie A légère peuvent être augmentés en raison d'une inflammation aiguë. La surveillance des taux de facteur avant et pendant le traitement est essentielle chez tous les individus atteints d'hémophilie.
- L'hémophilie en elle-même n'affecte pas les taux de D-dimères ; les D-dimères, le fibrinogène et la numération plaquettaire peuvent être utilisés pour l'évaluation de la gravité de la maladie, comme chez les individus non hémophiles.

#### **4. Prise en charge psychologique : [159]**

L'hémophilie ne prédispose à aucune maladie mentale, mais la personne hémophile et son entourage peuvent grandement bénéficier de l'aide de professionnels qui les aident à s'adapter à la maladie, à faire face à l'expérience de la souffrance et à surmonter les difficultés causées par la chronicité, en atteignant la meilleure qualité de vie possible [160]. Les facteurs psychosociaux et culturels exercent une influence sur la qualité de vie des patients et le contexte culturel joue un rôle important. Les facteurs psychosociaux qui influent sur la qualité de vie comprennent la capacité d'adaptation, le soutien social et le locus de contrôle, qui peuvent être des ressources et des facteurs de stress.

Lorsqu'un enfant est diagnostiqué pour la première fois, le choc, le déni, la colère et la dépression sont des réactions émotionnelles courantes chez les parents qui jouent un rôle important dans les soins apportés à un enfant hémophile et qui assument une grande responsabilité dans la gestion de l'hémophilie à la maison [161]. Les parents doivent faire face non seulement à des sentiments d'anxiété, de culpabilité et d'inquiétude concernant l'état de leur enfant, mais aussi à l'impact de la douleur pendant la perfusion.

# ***Dépistage des inhibiteurs***



## **12. Dépistage des inhibiteurs :**

Un inhibiteur est un anticorps neutralisant qui interfère avec la fonction du facteur contre lequel il est dirigé.

Dans l'hémophilie A et B, les inhibiteurs sont des allo-anticorps dirigés contre le facteur perfusé. Tous les anticorps dirigés contre le facteur n'agissent pas comme des inhibiteurs. Des anticorps non neutralisants dirigés contre les facteurs de coagulation peuvent être observés chez les personnes atteintes d'hémophilie et dans la population générale [162].

Les inhibiteurs se forment lorsque le système immunitaire reconnaît le facteur perfusé comme étranger et génère des anticorps neutralisants.

Plusieurs méthodes de détection et de titrage des anti-FVIII ou anti-FIX ont été décrites dans la littérature. Les méthodes immunoenzymatiques ne doivent pas être utilisées dans la mesure où elles détectent à la fois des anticorps neutralisants et non neutralisants. Seule la recherche d'un inhibiteur par un test fonctionnel mettant en évidence l'effet neutralisant de l'anticorps vis-à-vis de l'activité procoagulante du FVIII ou du FIX présent dans un plasma témoin tamponné est recommandée. Le principe dérive de la méthode Bethesda/Nijmegen.

L'activité neutralisante est mesurée en Unités Bethesda (UB/ml) où 1 UB correspond à la quantité d'anticorps capable de neutraliser 50 % d'activité du FVIII ou FIX présent dans 1 ml de plasma témoin. Une activité résiduelle inférieure à 25 % témoigne d'un titre d'inhibiteur supérieur à 2 UB/ml et une activité résiduelle supérieure à 75 % confirme l'absence d'inhibiteur (< 0,4 UB/ml). Le seuil de positivité de cette méthode est à 0,6 UB/ml ce qui

correspond à une activité résiduelle de 66 %. Une zone de doute existe entre 0,4 et 0,6 UB/ml et la recherche d'inhibiteur devra être contrôlée sur un nouveau prélèvement.

Le plasma du malade utilisé pour la recherche ou le titrage ne doit pas contenir le facteur VIII ou IX contre lequel l'inhibiteur recherché est dirigé. Si le taux du facteur concerné est supérieur à 5 %, le plasma du malade doit être chauffé préalablement à 58° C pendant 30 minutes pour la recherche d'un anti-FVIII ou 90 minutes pour celle d'un anti-FIX. Lors d'une recherche d'inhibiteur, le plasma du malade est mélangé à volume égal avec un plasma témoin tamponné (contenant 100 % du facteur déficient chez le malade). L'inhibition du facteur apporté par le plasma témoin dans le mélange est appréciée par la mesure du taux résiduel de facteur après incubation à 37° C pendant 2 h (pour l'anti-FVIII) ou 30 mn (pour l'anti-FIX). Lors du titrage d'un inhibiteur, le taux résiduel est déterminé après dilution du plasma du malade en tampon imidazole. Les dilutions réalisées sont déterminées afin d'obtenir une activité résiduelle proche de 50 %. Le dosage de l'activité du FVIII ou du FIX est classiquement réalisé par une méthode chromométrique en un temps mais peut également être effectué par une méthode chromogénique. Cette dernière méthode est recommandée lorsqu'un titre faible est mesuré lors du diagnostic de l'inhibiteur [163].

Pour un patient sous emicizumab, cette technique peut être utilisée mais sous réserve d'utiliser exclusivement une technique chromogénique avec des réactifs d'origine bovine [164].

# ***Conclusion***



### **13. Conclusion :**

L'hémophilie est une maladie héréditaire de la coagulation due à un déficit en facteur VIII pour ce qui concerne l'hémophilie A ou à un déficit en facteur IX dans le cas de l'hémophilie B . La maladie se transmet selon le mode récessif relié au chromosome X, ce qui signifie que, généralement, les hommes sont affectés par la maladie et que les femmes en sont porteuses.

La prévalence de la maladie est globalement d'un cas pour 5000 garçon de naissances pour l'hémophilie A et d'un cas pour 30 000 garçon de naissances pour l'hémophilie B, répartis de manière similaire dans le monde.

Le FVIII et le FIX étant des glycoprotéines plasmatiques essentielles au processus de coagulation, un déficit de l'un ou l'autre de ces facteurs est responsable d'une diminution et d'un retard de la génération de thrombine, les anomalies de la formation du caillot de fibrine expliquant le syndrome clinique de saignement. La gravité de la maladie est directement proportionnelle à la sévérité du déficit.

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur la mise en évidence d'un déficit en FVIII ou IX inférieur à 40 %. Un bilan de coagulation standard permet d'orienter le diagnostic par l'allongement du temps de céphaline activée (TCA).

La principale et la plus redoutable complication de l'hémophilie sont les arthropathies chroniques, qui sont parfois très handicapantes et qui résultent d'hémarthroses répétées.

Le traitement est basé sur l'utilisation de concentrés de FVIII ou FIX soit à titre curatif, au cas par cas, à chaque accident hémorragique, soit à titre préventif, par l'administration régulière et systématique de ces médicaments. Ces derniers peuvent causer une apparition des inhibiteurs anti-Facteur VIII ou anti-Facteur IX, qui sont une complication la plus redoutée du traitement.

# ***Résumés***



## Résumé

**Titre :** Diagnostic biologique de l'hémophilie

**Auteur :** El ALAMI Imane

**Mots clés :** Hémophilie -Facteurs anti hémophiliques - Diagnostic biologique.

L'hémophilie est une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc touchant quasi-essentiellement les garçons. Elle implique une diminution, voire un déficit total en facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A (HA) ou en facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B (HB) ce qui entraîne un trouble de la coagulation.

L'hémophilie A touche environ 1 homme sur 5 000, tandis que l'hémophilie B est moins fréquente, environ 1 homme sur 20 000. Son incidence exacte au Maroc est inconnue en raison d'absence de données épidémiologiques nationales concernant le nombre de malades, leurs lieux de résidence, le suivi et les traitements reçus.

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur une Numération Formule Sanguine (NFS) et un bilan de coagulation standard. Le bilan de coagulation, lui, comporte deux tests globaux : Temps de Quick (TQ) et Temps de Céphaline avec Activateur (TCA). L'allongement de ce dernier oriente vers le dosage des différents facteurs du TCA (notamment FVIII et FIX).

Le diagnostic est une étape fondamentale dans la prise en charge de l'hémophilie. On considère que le diagnostic précoce de cette maladie conditionne l'efficacité de la prise en charge ainsi que le suivi futur. En cas de prise en charge retardée, les hémorragies, selon leur localisation, peuvent engager le pronostic vital du patient ou donner lieu à des séquelles invalidantes avec une détérioration du muscle ou de l'articulation.

## Abstract

**Title:** Biological diagnosis of hemophilia

**Author:** El ALAMI Imane

**Key words:** Hemophilia - Antihemophilic factors - Biological diagnosis.

Hemophilia is a recessive hereditary disease linked to the X chromosome, thus affecting almost exclusively boys. It involves a decrease or even a total deficiency in factor VIII (FVIII) for hemophilia A (HA) or in factor IX (FIX) for hemophilia B (HB), which leads to a coagulation disorder.

Hemophilia A affects about 1 in 5,000 men, while hemophilia B is less common, about 1 in 20,000 men. Its exact incidence in Morocco is unknown due to the lack of national epidemiological data on the number of patients, their place of residence, follow-up and treatment received.

The biological diagnosis of hemophilia is based on a blood count and a standard coagulation test. The coagulation work-up includes two global tests: Prothrombin Time (PT) and Activated partial thromboplastin time (APTT). Prolongation of the latter leads to the determination of the different factors of the APTT (in particular FVIII and FIX).

Diagnosis is a fundamental step in the management of hemophilia. Early diagnosis of this disease is considered to be the key to effective management and future follow-up. In the event of delayed management, bleeding, depending on its location, may be life-threatening or result in disabling sequelae with muscle or joint deterioration.

## ملخص

**العنوان:** التشخيص البيولوجي للهِيموفيليا

**المؤلف:** إيمان العلمي

**الكلمات الأساسية:** الهيموفيليا - العوامل المضادة للهِيموفيليا - التشخيص البيولوجي.

الهيموفيليا أو الناعورية هي مرض وراثي متنحي مرتبط بالصبغي X، بالتالي تقتصر على الذكور فقط في أغلب الحالات. وتتميز بنقص عامل التخثر الوظيفي الثامن VIII بالنسبة للهيموفيليا (أ) أو نقص عامل التخثر الوظيفي التاسع IX بالنسبة للهيموفيليا (ب) مما يؤدي إلى اضطراب التخثر.

الهيموفيليا (أ) تصيب حوالي 1 من كل 5000 رجل، في حين أن الهيموفيليا (ب) تعد أقل شيوعاً، بحوالي 1 من كل 20,000 رجل. أما أثرها الدقيق في المغرب فهو غير معروف بسبب عدم وجود بيانات وبائية وطنية عن عدد المرضى، أماكن إقامتهم، متابعتهم وعلاجهم.

ويستند التشخيص البيولوجي للهيموفيليا إلى صيغة التعداد الكامل لعناصر الدم وتقييم التخثر القياسي. ويتضمن فحص التخثر اختبارين أساسيين: زمن البروثرومبين (PT) وزمن الثرومبوباتستين الجزئي المنشط (TCA). طول زمن هذا الأخير يقودنا إلى إجراء اختبار لمختلف عوامل TCA (لا سيما العامل VIII والعامل IX).

التشخيص هو خطوة أساسية في تدبير مرض الهيموفيليا. ويعتبر التشخيص المبكر لهذا المرض شرط فعالية الإدارة العلاجية وكذلك المتابعة في المستقبل. في حال تأخر العلاج، يمكن أن يكون النزيف، اعتماداً على موقعه، مهدداً لحياة المريض أو يؤدي إلى عواقب معيقة بسبب تدهور العضلات أو المفاصل.

# ***Bibliographie***



- [1] P. Mehta et A. K. R. Reddivari, « Hemophilia », in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [2] B. Evatt, « World Federation of Hemophilia Guide to Developing a National Patient Registry », p. 40.
- [3] D. N. Mbanya, S. Diop, A. N. Ndoumba Mintya, et M. El Kiaby, « Hemophilia care in Africa: Status and challenges », *Transfusion Clinique et Biologique*, janv. 2021, doi: 10.1016/j.tracli.2021.01.008.
- [4] H. Kizilocak et G. Young, « Diagnosis and treatment of hemophilia », *Clin Adv Hematol Oncol*, vol. 17, n° 6, p. 344-351, juin 2019.
- [5] L. Teixeira, C. Ferreira, et B. S. Santos, « Characterization of Portuguese Haemophilia patients based on the National Registry Data », *Procedia Computer Science*, vol. 181, p. 995-1001, 2021, doi: 10.1016/j.procs.2021.01.273.
- [6] J. Hay, « Account of a Remarkable Hæmorrhagic Disposition, Existing in Many Individuals of the Same Family », *The New England Journal of Medicine, Surgery and Collateral Branches of Science*, vol. 2, n° 3, p. 221-225, juill. 1813, doi: 10.1056/NEJM181307010020302.
- [7] I. M. Nilsson, « [Haemophilia--then and now] », *Sydsven Medicinhist Sallsk Arsskr*, vol. 31, p. 33-52, 1994.
- [8] « DIGITISED EARLY PAPERS AND BOOKS ON HUMAN AND MEDICAL GENETICS » Genetics and Medicine Historical Network, Cardiff University.

- [9] « Hay J (July 1813). "Account of a remarkable hæmorrhagic disposition, existing in many individuals of the same family". *N Engl J Med Surg* 2 (3): 221–5. doi:10.1056/NEJM181307010020302
- [10] "The History of hemophilia". Retrieved 5 June 2009.
- [11] Chapter 38 Coagulation Factors V and VIII by GC White and GE Gilbert in "Blood: principles and practice of hematology: 2nd edition" 2003. Eds. Robert I. Handin, Samuel E. Lux, Thomas P. Stossel. ISBN 978-0-7817-1993-3
- [12] Michael Price (8 October 2009). "Case Closed: Famous Royals Suffered From Hemophilia". *ScienceNOW Daily News (AAAS)*. Retrieved 9 October 2009.
- [13] Evgeny I. Rogaev; et al. (8 October 2009). "Genotype Analysis Identifies the Cause of the "Royal Disease"". *Science*. Retrieved 9 October 2009.
- [14] Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler EL, Moliaka YK (November 2009). "Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease"". *Science* 326 (5954): 817. doi:10.1126/science.1180660. PMID 19815722
- [15] Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1447-56. [PubMed: 22456059]
- [16] Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*. 2010 Jan;16(1):20-32. [PubMed: 19845775]

- [17] Llinás A. Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010 Jul;16 Suppl 5:121. [PubMed: 20590868]
- [18] Tonbary YA, Elashry R, Zaki Mel S. Descriptive epidemiology of hemophilia and other coagulation disorders in mansoura, egypt: retrospective analysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010 Aug 13;2(3):e2010025. [PMC free article: PMC3033150] [PubMed: 21415978]
- [19] Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev*. 2013 Jul;34(7):289-94; quiz 295. [PubMed: 23818083]
- [20] Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016 Jul 09;388(10040):187-97. [PubMed: 26897598]
- [21] A. LaPelusa et H. D. Dave, « Physiology, Hemostasis », in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [22] S. A. Smith, R. J. Travers, et J. H. Morrissey, « How it all starts: initiation of the clotting cascade », *Crit Rev Biochem Mol Biol*, vol. 50, n° 4, p. 326-336, 2015, doi: 10.3109/10409238.2015.1050550.
- [23] ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE. Dictionnaire médical de l'académie de médecine. Hémostase et coagulation ©Académie nationale de médecine, 2016. <http://dictionnaire.academie-medecine.fr>
- [24] «Primary hemostasis (Proceedings) », DVM 360. <https://www.dvm360.com/view/primary-hemostasis-proceedings> (consulté le mars 12, 2021).

- [25] C. Garmo, T. Bajwa, et B. Burns, « Physiology, Clotting Mechanism », in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- [26] « L'hémostase, une incroyable mosaïque de réactions ordonnées ! », Actusoins - infirmière, infirmier libéral actualité de la profession, mai 24, 2019. <https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-incroyable-mosaïque-de-reactions-ordonnees.html>
- [27] « Les médicaments de l'hémostase - <https://docplayer.fr/21294935-Les-medicaments-de-l-hemostase.html>.
- [28] « Primary hemostasis », eClinpath. <https://secureservercdn.net/72.167.25.126/a12.5bc.myftpupload.com/wp-content/uploads/primary-hemostasis-new.jpg?time=1591982387>
- [29] Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "Coagulation". Encyclopedia Britannica, 28 Mar. 2019, <https://www.britannica.com/science/coagulation-of-blood>.
- [30] S. W. Salyer, « Chapter 11 - Hematologic Emergencies », in Essential Emergency Medicine, S. W. Salyer, Éd. Philadelphia: W.B. Saunders, 2007, p. 555-574.
- [31] « Les facteurs de coagulation, leur rôle dans l'hémophilie », HémophiLink. <https://www.hemophilink.fr/hemophilie/facteurs-de-coagulation-role-dans-hemophilie/>
- [32] R. Chaudhry, S. M. Usama, et H. M. Babiker, « Physiology, Coagulation Pathways », in StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

- [33] J. Sira et L. Eyre, « Physiology of haemostasis », *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, vol. 17, n° 2, p. 79-82, févr. 2016, doi: 10.1016/j.mpaic.2015.11.004.
- [34] W. B. Mitchell et C. Walsh, « Hemophilia », in *Atlas of Diagnostic Hematology*, Elsevier, 2021, p. 360-367.
- [35] A. Zaidi et L. Green, « Physiology of haemostasis », *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, vol. 20, n° 3, p. 152-158, mars 2019, doi: 10.1016/j.mpaic.2019.01.005.
- [36] S. Palta, R. Saroa, et A. Palta, « Overview of the coagulation system », *Indian J Anaesth*, vol. 58, n° 5, p. 515-523, 2014, doi: 10.4103/0019-5049.144643.
- [37] Schved JF (2007) *Physiologie de l'hémostase*. *Hématologie* 1-6
- [38] Classic representation of the coagulation cascade, including its... », ResearchGate. [https://www.researchgate.net/figure/Classic-representation-of-the-coagulation-cascade-including-its-four-pathways\\_fig1\\_299641621](https://www.researchgate.net/figure/Classic-representation-of-the-coagulation-cascade-including-its-four-pathways_fig1_299641621)
- [39] Moerloose P, Reber G, Pugin J (2002) Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ?. *Réanimation* 11:584-590
- [40] D. Nance, « Hemophilia », in *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*, S. Maloy et K. Hughes, Éd. San Diego: Academic Press, 2013, p. 426-429.

- [41] P. H. Bolton-Maggs et K. J. Pasi, « Haemophilias A and B », *The Lancet*, vol. 361, n° 9371, p. 1801-1809, mai 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13405-8.
- [42] Loomans JI, Lock J, Peters M, Leebeek FW, Cnossen MH, Fijnvandraat K. Hemofilie [Haemophilia]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2014;158:A7357. Dutch. PMID: 25351381.
- [43] Monroe DM, Hoffman M. what does it take to make the perfect clot? *Arteriosclerthrombvascbiol* 2006; 26:41\_8.
- [44] « Ch01\_i11568 Hemo FR ». <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:XfwLBq3uRVUJ:https://www.hemophilia.ca/files/Chapitre%252001.pdf+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=ma>
- [45] J. M. Johnsen et al., « Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative », *Blood Advances*, vol. 1, n° 13, p. 824-834, mai 2017, doi: 10.1182/bloodadvances.2016002923.
- [46] Swystun LL, James P. Using genetic diagnostics in hemophilia and von Willebrand disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:152-159.
- [47] « Bases Moleculares de la Hemofilia ». [http://www.hemobase.com/Molecular\\_Hemofilia/Index.htm](http://www.hemobase.com/Molecular_Hemofilia/Index.htm) (consulté le mars 16, 2021).
- [48] Oldenburg J, Ananyeva NM, Saenko EL. Molecular basis of haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10 Suppl 4:133.

- [49] W. K. Hoots, A. D. Shapiro, et M. Heiman, « Genetics of hemophilia A and B », p. 26, 2019.
- [50] Hollestelle, M.J., T. Thinnis, K. Crain, A. Stiko, J.K. Kruijt, T.J.C. van Berkel, D.J. Loskutoff, and J.A. van Mourik, *Thromb Haemost*, 2001. 86(3): p. 855-61.
- [51] Figueiredo, M.S., D.J. Bowen, W.A. Silva Junior, and M.A. Zago, *Br. J. Haematol.*, 1994. 87(4): p. 789-96.
- [52] Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. J F Shved. . Elsevier Masson 2008.
- [53] Chance, P.F., K.A. Dyer, K. Kurachi, S. Yoshitake, H.H. Ropers, P. Wieacker, and S.M. Gartler, *Hum Genet*, 1983. 65(2): p. 207-8.
- [54] Yoshitake, S., B.G. Schach, D.C. Foster, E.W. Davie, and K. Kurachi, *Biochemistry*, 1985. 24(14): p. 3736-50.
- [55] J.-F. Schved, « Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires », *EMC - Hématologie*, vol. 3, n° 2, p. 1-14, janv. 2008, doi: 10.1016/S1155-1984(08)40043-2
- [56] Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv* 2017; 1:824.
- [57] Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, et al. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: Approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia* 2018; 24 Suppl 6:87.

- [58] A. M. R. Abdulqader, A. I. Mohammed, S. Rachid, P. Ghoraishizadeh, et S. N. Mahmood, « Identification of the Intron 22 and Intron 1 Inversions of the Factor VIII Gene in Iraqi Kurdish Patients With Hemophilia A », *Clin Appl Thromb Hemost*, vol. 26, janv. 2020, doi: 10.1177/1076029619888293.
- [59] Rossetti LC, Candela M, Bianco RP, et al. Analysis of factor VIII gene intron 1 inversion in Argentinian families with severe hemophilia A and a review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004;15(7):569–572. [PubMed] [Google Scholar]
- [60] Bagnall RD, Waseem N, Green PM, et al. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168–174. [PubMed] [Google Scholar]
- [61] Castaldo G, D'Argenio V, Nardiello P, et al. Haemophilia a: molecular insights. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(4):450–461. [PubMed] [Google Scholar]
- [62] Taylor SA, Duffin J, Cameron C, et al. Characterization of the original Christmas disease mutation (cysteine 206----serine): from clinical recognition to molecular pathogenesis. *Thromb Haemost* 1992; 67:63.
- [63] Attali O, Vinciguerra C, Trzeciak MC, et al. Factor IX gene analysis in 70 unrelated patients with haemophilia B: description of 13 new mutations. *Thromb Haemost* 1999; 82:1437.
- [64] Goodeve AC. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13:1184.

- [65] Hildyard C, Keeling D. Effect of age on factor IX levels in symptomatic carriers of Haemophilia B Leyden. *Br J Haematol* 2015; 169:448.
- [66] Pavlova A, Brondke H, Müsebeck J, et al. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost* 2009; 7:976.
- [67] Valleix S, Vinciguerra C, Lavergne JM, et al. Skewed X-chromosome inactivation in monozygotic diamniotic twin sisters results in severe and mild hemophilia A. *Blood* 2002; 100:3034.
- [68] Kasper CK, Lin JC. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13:90.
- [69] G. Jayandharan, A. Srivastava, et A. Srivastava, « Role of Molecular Genetics in Hemophilia: From Diagnosis to Therapy », *Semin Thromb Hemost*, vol. 38, n° 01, p. 64-78, févr. 2012, doi: 10.1055/s-0031-1300953.
- [70] Santagostino E, Fasulo MR. Hemophilia A and hemophilia B: different types of diseases? *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 697–701.
- [71] Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R; PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A and B: a cohort study. *Haemophilia* 2014; 20: 747–55.

- [72] C. Guérois, « L'hémophilie aujourd'hui: hemophilia today », Kinésithérapie, la Revue, vol. 9, n° 88, p. 32-36, avr. 2009, doi: 10.1016/S1779-0123(09)70804-6
- [73] Minhas HL, Giangrande PL. Presentation of severe haemophilia--a role for accident and emergency doctors? *Emerg Med J* 2001;18(4):246-9
- [74] Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009;15(3):665-75
- [75] Kenet G, Chan AK, Soucie JM, Kulkarni R. Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia* 2010;16 Suppl 5:168-75
- [76] Benson G, Auerswald G, Dolan G, et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus* 2017:1-9
- [77] Chambost H, Meunier S. [Relevance of early paediatric care for boys with severe haemophilia]. *Arch Pediatr* 2006;13(11):1423-30
- [78] Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002;141(4):548- 52
- [79] SFAR. Les examens préopératoires systématiques. <https://sfar.org/les-examens-preoperatoirossystematiques/> 1998.
- [80] Lawrence LK Leung, MD W Keith Hoots, MD Amy D Shapiro, MD, « Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia - UpToDate », sept. 27, 2019.

- [81] Franchini M, Favaloro EJ, Lippi G. Mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2010; 8:421.
- [82] Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *J Thromb Haemost* 2010; 8:737.
- [83] Venkateswaran L, Wilimas JA, Jones DJ, Nuss R. Mild hemophilia in children: prevalence, complications, and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:32.
- [84] Kitchens CS. Occult hemophilia. *Johns Hopkins Med J* 1980; 146:255.
- [85] P. A. N. MD, Simon M Helfgott, MD, et Paul L Romain, MD, « hemarthrosis - UpToDate », Overview of hemarthrosis, nov.2020.
- [86] S. Shusterman et C. S. Manno, « Chapter 34 - Transfusion of the Patient with Congenital Coagulation Defects », in *Blood Banking and Transfusion Medicine (Second Edition)*, C. D. Hillyer, L. E. Silberstein, P. M. Ness, K. C. Anderson, et J. D. Roback, Éd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2007, p. 467-481.
- [87] den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, Fischer K. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011;17:849–53.
- [88] Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood* 2016;127:3073–81.

- [89] Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia* 2016;22:65–71.
- [90] Witkop M, Guelcher C, Forsyth A, Hawk S, Curtis R, Kelley L, Frick N, Rice M, Rosu G, Cooper DL. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol* 2015;90:S3–S10.
- [91] Forsyth AL, Witkop M, Lambing A, Garrido C, Dunn S, Cooper DL, Nugent DJ. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1549–60.
- [92] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47
- [93] F. Peyvandi, I. Garagiola, et G. Young, « The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications », *The Lancet*, vol. 388, n° 10040, p. 187-197, juill. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
- [94] D. Green, *Hemophilia and Von Willebrand disease: factor VIII and Von Willebrand factor*. London: Elsevier/Academic Press, 2018.

- [95] Small S, Rose PE, McMillan N, et al. Haemophilia and the kidney: assessment after 11-year follow-up. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:1609.
- [96] Bogdan CJ, Strauss M, Ratnoff OD. Airway obstruction in hemophilia (factor VIII deficiency): a 28-year institutional review. *Laryngoscope* 1994; 104:789.
- [97] Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. *Blood Rev* 2013; 27:179
- [98] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935–1939. [PubMed] [Google Scholar]
- [99] G. Castaman et D. Matino, « Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences », *Haematologica*, vol. 104, n° 9, p. 1702-1709, sept. 2019, doi: 10.3324/haematol.2019.221093.
- [100] C. NOUGIER, « Methode de diagnostic d'anomalies de la coagulation sanguine », WO2017085058A1, mai 26, 2017.
- [101] Masrar A, Benkirane AN (2005) Aspects biologiques et moléculaires de l'hémophilie A. *Maroc Médical* 3:192-196
- [102] Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unnecessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol* 2011;33(2):212-8.

- [103] W Keith Hoots, MD Amy D Shapiro, MD, « Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia - UpToDate », Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia, sept. 27, 2019. [http://uptodate.searchbox.science/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=hemophilia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H21](http://uptodate.searchbox.science/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia?search=hemophilia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21)
- [104] Chambost H, Gaboulaud V, Coatmelec B, Rafowicz A, Schneider P, Calvez T. What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr* 2002;141(4):548-52.
- [105] Pouplard C, Trossaert M, A LEQ, Delahousse B, Giraudeau B, Gruel Y. Influence of source of phospholipids for APTT-based factor IX assays and potential consequences for the diagnosis of mild haemophilia B. *Haemophilia* 2009;15(1):365-8.
- [106] Théron A, Schved JF. , « Hémophilie », *EM-Consulte*, vol. 13, p. 4, *Traité de Médecine Akos* 2018;13(4):1-4 [Article 4-0195].Doi : 10.1016/S1634-6939(18)74032-5.
- [107] L. Villarreal-Martínez et al., « Molecular genetic diagnosis by next-generation sequencing in a cohort of Mexican patients with haemophilia and report of novel variants », *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, vol. 83, p. 102423, juill. 2020, doi: 10.1016/j.bcnd.2020.102423.

- [108] M.D. Carcao, H.M. Van Den Berg, R. Ljung, M. Elisa Correlation between phenotype and genotype in a large unselected cohort of children with severe hemophilia A *Blood*, 121 (2016), pp. 3946-3953
- [109] D.J. Bowen Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights *Mol. Pathol.*, 55 (2002), pp. 127-144
- [110] Azza A.G. Tantawy Molecular genetics of hemophilia A: clinical perspectives *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 11 (2) (2010), pp. 105-114 November
- [111] A. Coppola Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues *J Blood Med* (2010), p. 183
- [112] B. Pezeshkpoor, A. Pavlova, J. Oldenburg, O. El-Maarri F8 genetic analysis strategies when standard approaches fail *Hamostaseologie*, 34 (2014), pp. 167-173
- [113] Hiroshi Inaba, Keiko Shinozawa, Kagehiro Amano, Katsuyuki Fukutake The genetic analysis of hemophilia A: the application of next-generation sequencing in the analysis of causative variants deep inside the intron of the F8 gene *Blood*, 128 (2016), p. 1393
- [114] Giridhara Rao Jayandharan, Arun Srivastava, Alok Srivastava Role of molecular genetics in hemophilia: from diagnosis to therapy *Semin. Thromb. Hemost.*, 38 (2012), pp. 64-78
- [115] R.P. Schnekenberg, A.H. Németh Next-generation sequencing in childhood disorders *BMJ*, 99 (2014), pp. 284-291

- [116] F. Peyvandi, C.P.M. Hayward Genomic approaches to bleeding disorders *Haemophilia*, 22 (2016), pp. 42-45
- [117] H. Inaba, K. Shinozawa, K. Amano, K. Fukutake Identification of deep intronic individual variants in patients with hemophilia A by next-generation sequencing of the whole factor VIII gene *Res Pract Thromb Haemost*, 1 (2017), pp. 264-274
- [118] S. F. Pio, G. C. de Oliveira, et S. M. Rezende, « As bases moleculares da hemofilia A », *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 55, n° 2, p. 213-219, 2009, doi: 10.1590/S0104-42302009000200029.
- [119] N. B. Y. Tsui et al., « Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA », *Blood*, vol. 117, n° 13, p. 3684-3691, mars 2011, doi: 10.1182/blood-2010-10-310789.
- [120] CA Lee, C Chi, SR Pavord, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*, 12 (4) (2006), pp. 301-336
- [121] C Chi , JA Hyett , KM Finning , Californie Lee , RA Kadir Détermination non invasive du sexe du fœtus au premier trimestre: une nouvelle approche pour le diagnostic prénatal de l'hémophilie. *BJOG* , 113 ( 2 ) ( 2006 ) , pp. 239 – 242

- [122] CF Wright , H Burton L'utilisation d'acides nucléiques foétaux acellulaires dans le sang maternel pour un diagnostic prénatal non invasif. Hum Reprod Update , 15 ( 1 ) ( 2009 ) , pp. 139 - 151
- [123] Luck JV Jr, Silva M, Rodriguez-Merchan EC, et al. Hemophilic arthropathy. J Am Acad Orthop Surg 2004 ; 12:234.
- [124] Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. Br J Haematol 2008; 143:632.
- [125] Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, et al. Pathobiology of hemophilic synovitis I: overexpression of mdm2 oncogene. Blood 2004; 104:2060.
- [126] Acharya SS,Rule B,McMillan O,Humphries TJ, Point-of-care ultrasonography (POCUS) in hemophilia A: a commentary on current status and its potential role for improving prophylaxis management in severe hemophilia A. Therapeutic advances in hematology. 2017 Apr [PubMed PMID: 28491266]
- [127] Zhai J,Weng X,Zhang B,Peng HM,Bian YY,Zhou L, Surgical management of hemophilic pseudotumor complicated by destructive osteoarthropathy. Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis. 2015 Jun [PubMed PMID: 25629563]

- [128] Huang W,Wang TB,Zhang P,Dang Y,Chen JH,Xue F,Zhang PX,Yang M,Xu HL,Fu ZG,Jiang BG, [Characteristics and perioperative management of hemophilia patients with fractures]. Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences. 2015 Apr 18 [PubMed PMID: 25882945]
- [129] Rodriguez-Merchan EC, Musculoskeletal complications of hemophilia. HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery. 2010 Feb; [PubMed PMID: 19921342]
- [130] Berntorp E,Shapiro AD, Modern haemophilia care. Lancet (London, England). 2012 Apr 14; [PubMed PMID: 22456059]
- [131] Srivastava A,Brewer AK,Mauser-Bunschoten EP,Key NS,Kitchen S,Llinas A,Ludlam CA,Mahlangu JN,Mulder K,Poon MC,Street A, Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2013 Jan; [PubMed PMID: 22776238]
- [132] Schep SJ,Schutgens REG,Fischer K,Boes ML, Review of immune tolerance induction in hemophilia A. Blood reviews. 2018 Jul [PubMed PMID: 29482894]
- [133] Balkaransingh P,Young G, Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. Therapeutic advances in hematology. 2018 Feb [PubMed PMID: 29387330]

- [134] P. M. Mannucci, « Hemophilia therapy: the future has begun », *Haematologica*, vol. 105, n° 3, p. 545-553, mars 2020, doi: 10.3324/haematol.2019.232132.
- [135] H.H. Brackmann, G.C. White, E. Berntorp, T. Andersen, C. Escuriola-Ettingshausen Immune tolerance induction: what have we learned over time? *Haemophilia*, 24 (Apr 2018), pp. 3-14
- [136] J. Prasant, « Recent trends and advances in hemophilia – its management and new therapeutic outcomes », *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, vol. 2, n° 04, Art. n° 04, déc. 2014, doi: 10.30750/ijpbr.2.4.12.
- [137] M. Franchini, G. Lippi The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review *Blood Transfus.*, 9 (4) (Oct 2011), p. 377
- [138] S.B. Smith, I.M. Verhamme, M.F. Sun, P.E. Bock, D. Gailani Characterization of novel forms of coagulation factor XIa independence of factor XIa subunits in factor IX activation *J. Biol. Chem.*, 283 (11) (Mar 14 2008), pp. 6696-6705
- [139] S. Lobet, C. Hermans, C. Lambert Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas *J. Blood Med.*, 5 (2014), p. 207
- [140] S.S. Acharya Advances in hemophilia and the role of current and emerging prophylaxis *Am. J. Manag. Care*, 22 (5 Suppl) (Apr 2016), pp. s116-s125

- [141] G. Young, L. Aledort Therapy for haemophilia: recent advances and goals for the future *Expert Opin. Emerg. Drugs*, 10 (1) (Feb 1 2005), pp. 173-184
- [142] A. Coppola, M. Di Capua, M.N. Di Minno, M. Di Palo, E. Marrone, P. Ieranò, C. Arturo, A. Tufano, A.M. Cerbone Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues *J. Blood Med.*, 1 (2010), p. 183
- [143] M. Makris Prophylaxis in haemophilia should be life-long *Blood Transfus.*, 10 (2) (Apr 2012), p. 165
- [144] R. Bhardwaj, G. Rath, et A. K. Goyal, « Advancement in the treatment of haemophilia », *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 118, p. 289-295, oct. 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.084.
- [145] S.S. Acharya Exploration of the pathogenesis of haemophilic joint arthropathy: understanding implications for optimal clinical management *Br. J. Haematol.*, 156 (1) (Jan 1 2012), pp. 13-23
- [146] U. M. Reiss, L. Zhang, et T. Ohmori, « Hemophilia gene therapy—New country initiatives », *Haemophilia*, vol. 27, n° S3, p. 132-141, 2021, doi:<https://doi.org/10.1111/hae.14080>.
- [147] S.E. Raper, N. Chirmule, F.S. Lee, N.A. Wivel, A. Bagg, G.P. Gao, J.M. Wilson, M.L. Batshaw Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer *Mol. Genet. Metab.*, 80 (1) (Sep 1 2003), pp. 148-158

- [148] R.T. Barrow, J.F. Healey, D. Gailani, D. Scandella, P. Lollar Reduction of the antigenicity of factor VIII toward complex inhibitory antibody plasmas using multiply-substituted hybrid human/porcine factor VIII molecules *Blood*, 95 (2) (Jan 15 2000), pp. 564-568
- [149] N. Bovenschen, J. Herz, J.M. Grimbergen, P.J. Lenting, L.M. Havekes, K. Mertens, B.J. van Vlijmen Elevated plasma factor VIII in a mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency *Blood*, 101 (10) (May 15 2003), pp. 3933-3939
- [150] C.M. Kessler, J.C. Gill, G. White, A. Shapiro, S. Arkin, D.A. Roth, X. Meng, J.M. Lusher B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study *Haemophilia*, 11 (2) (Mar 1 2005), pp. 84-91
- [151] C. Witmer, G. Young Factor VIII inhibitors in hemophilia a: rationale and latest evidence *Ther. Adv. Hematol.*, 4 (1) (Feb 2013), pp. 59-72
- [152] G. Young New approaches in the management of inhibitor patients *Acta Haematol.*, 115 (3-4) (2006), pp. 172-179
- [153] 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.
- [154] Hermans C, Lambert C, Sogorb A, et al. In-hospital management of persons with haemophilia and COVID-19: Practical guidance. *Haemophilia* 2020; 26:768.

- [155] ISTH Academy: Management of a hemophilia patient with COVID-19 requiring prohemostatic agents <https://academy.isth.org/isth/2020/isth-2020-virtual-congress-ssc-sessions/303175>
- [156] P. Sw, K. R, S. A, P. Gf, M. M, et H. C, « Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia », *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, vol. 27, n° 1, janv. 2021, doi: 10.1111/hae.14191.
- [157] Forsyth AL, Rivard GE, Valentino LA, et al. Consequences of intra-articular bleeding in haemophilia: science to clinical practice and beyond. *Haemophilia* 2012;18 Suppl 4:112-9.
- [158] Elander J. A review of evidence about behavioural and psychological aspects of chronic joint pain among people with haemophilia. *Haemophilia* 2014;20(2):168-75.
- [159] M. Bertamino, F. Riccardi, L. Banov, J. Svahn, et A. C. Molinari, « Hemophilia Care in the Pediatric Age », *Journal of Clinical Medicine*, vol. 6, n° 5, Art. n° 5, mai 2017, doi: 10.3390/jcm6050054.
- [160] Garcia-Dasi, M.; Torres-Ortuno, A.; Cid-Sabatel, R.; Barbero, J. Practical aspects of psychological support to the patient with haemophilia from diagnosis in infancy through childhood and adolescence. *Haemophilia* 2016, 22, e349–e358. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

- [161] DeKoven, M.; Karkare, S.; Kelley, L.A.; Cooper, D.L.; Pham, H.; Powers, J.; Lee, W.C.; Wisniewski, T. Understanding the experience of caring for children with haemophilia: Cross-sectional study of caregivers in the United States. *Haemophilia* 2014, 20, 541–549. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
- [162] Cannavò A, Valsecchi C, Garagiola I, et al. Nonneutralizing antibodies against factor VIII and risk of inhibitor development in severe hemophilia A. *Blood* 2017; 129:1245.
- [163] Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia* 2018;24(2):186-197.
- [164] Adamkewicz JI, Schmitt C, Asikanius E. Factor VIII (FVIII) inhibitor testing using a validated chromogenic Bethesda assay (CBA) in HAVEN 1 (BH29884), a phase 3 trial of emicizumab in persons with hemophilia A (PwHA) with inhibitors. . *RPTH* 2017;1((Suppl 1)):724-725.

# Serment d'Hippocrate



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

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



# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 211

سنة: 2021

# التشخيص البيولوجي للهموفيليا

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / /

## من طرفه

السيدة إيمان العلمي

المزودة في 09 يوليوز 1993 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات المفتاحية: الهموفيليا؛ العوامل المضادة للهموفيليا؛ التشخيص البيولوجي

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي