



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N° 259

Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE03/12/2019

PAR

Mlle. Sara KECHNAOUI

Née Le 17 Novembre 1994 à Fquih Ben Salah

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hémophilie - Epidémiologie - Facteurs antihémophiliques
Complications - Marrakech

JURY

Mr.	M. BOURROUSS Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
Mr.	I. TAZI Professeur d'Hématologie clinique	RAPPORTEUR
Mr.	M.A BENHIMA Professeur de Traumatolo-orthopédie	} JUGES
Mme.	M. ZAHLANE Professeur de Médecine interne	
Mme.	A. BELKHOU Professeur de Rhumatologie	} MEMBRE ASSOCIE
Mr.	L. MAHMAL Professeur d'Hématologie clinique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

سورة النمل الآية 19

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.

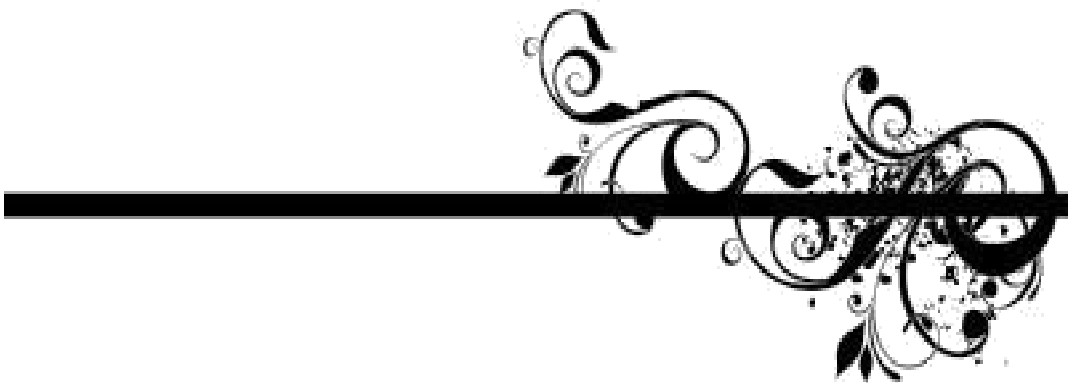
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

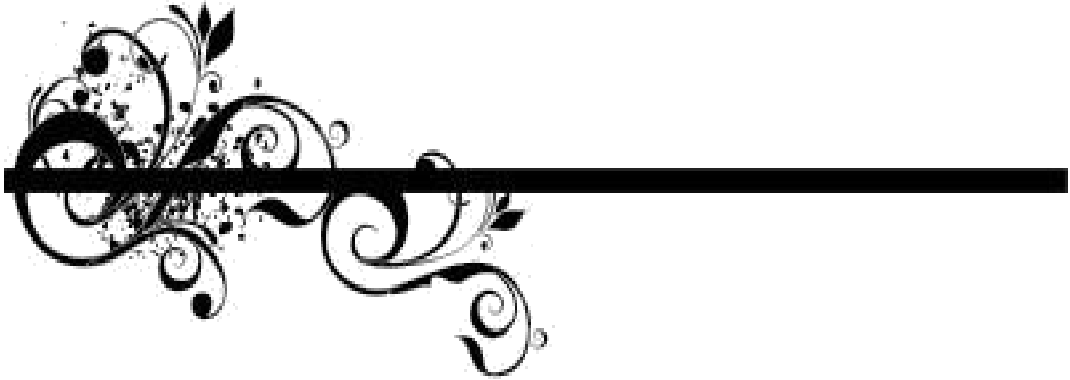
Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. BadieAzzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr.Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignementsupérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgiepédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie

AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculairepéripherique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-ptisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie– réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie–chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique

EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie

BELBARAKA Rhizlane	Oncologiemédicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologiecytogénétique	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésieréanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELOATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	ChirurgieThoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgiegénérale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologieclinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologiemédicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgiegénérale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	MédecineLégale	RAISSI Abderrahim	Hématologieclinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation

EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio- organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologiemédicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologiemycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésieréanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019



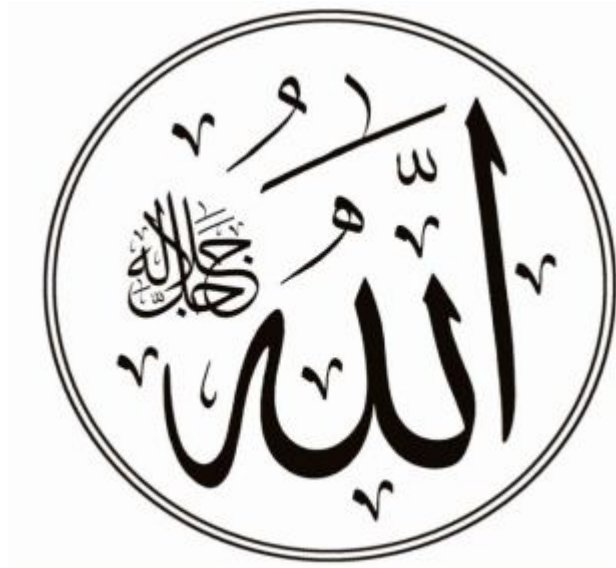
DÉDICACES



A ALLAH

*Le très Haut, le très Grand, L'Omniscient, l'Omnipotent,
le Tout Puissant, l'Eternel d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son
terme.*

Au PROPHETE MOHAMED



*« Gloire à Toi ! Nous n'avons du savoir que ce que Tu nous as appris.
Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage » [Sourate 2 versé : 32.]*

*Oh DIEU Clément et Miséricordieux, source divine de tout ce que
j'étais et ce que je suis devenue, vous avez toujours guidé mon chemin,
accorde moi votre clémence et soutient parce que tu sais tout ce que je
veux et me l'obtient à l'instant.*

« وَلَئِن شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ »

A mes très chers parents,

Je vous remercie pour m'avoir transmis les valeurs de la vie, pour votre présence, votre amour inconditionnel, vos sacrifices, votre soutien et pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans jamais manquer de rien.

Je vous dois tout ce que je suis. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

A mon cher Papa Mustapha,

De tous les pères, tu as été le meilleur, 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.

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Que dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

Tu es un homme merveilleux, un homme de qualité aux horizons illimités.

A ma chère maman Meryam,

La plus douce et la plus aimante. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement.

À l'indispensable et merveilleuse compagne, confidente, complice, éducatrice et collaboratrice que tu réussis à être chaque jour, je te remercie pour tous les sacrifices que tu fais depuis ma naissance.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer tout ce que tu mérites.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour et le respect que je porte pour toi.

Ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

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 frère Ahmed et son épouse Sadia A ma sœur Naoual et son mari Mostafa A ma sœur Mounia et son mari Ahmed A mon frère Amine et son épouse Sara

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, tout au long de mes études.

Votre soutien, votre amour, votre respect et votre aide m'ont toujours touchée et m'ont donné force et énergie. Je vous dois en grande partie mon succès.

Je ne pourrai d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous vos efforts consentis et votre générosité extrême.

Trouvez ici ma reconnaissance et ma grande estime. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

Aux fleurs de la famille, mes adorables nièces Nouha, Bouchra, Hiba et Bassma et mes aimables neveux Youssef, Adam, Ayman, Abd Samad et Ayoub

Vous êtes des petits lustres qui ornent le ciel de notre famille. Que dieu vous protège et vous trace un chemin plein de réussite.

A ma grand-mère maternelle

Pour ton amour, tes prières et tes encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'implore Dieu pour qu'il te garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de ta présence à nos côtés.

A ma cousine Sanae

Pour tes conseils et ton soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru, pour être toujours là dans les moments qui comptent pour moi. Tu es pour moi une source inépuisable de sagesse. Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement et de ma grande considération. Je t'aime énormément.

*A tous les membres de ma famille petits et grands
Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond
et mon affection la plus sincère.*

*A mes sœurs de cœur Loubna et Aziza
Pour votre amitié de longue date et pour les bons moments passés en votre
compagnie.*

*Vous êtes toujours présentes pour me soutenir et m'encourager, vous êtes
mon meilleur antidépresseur ! Vous avez beaucoup participé à ce travail
avec le mérite de me supporter dans mes moments de doute et de stress.*

Merci tout simplement.

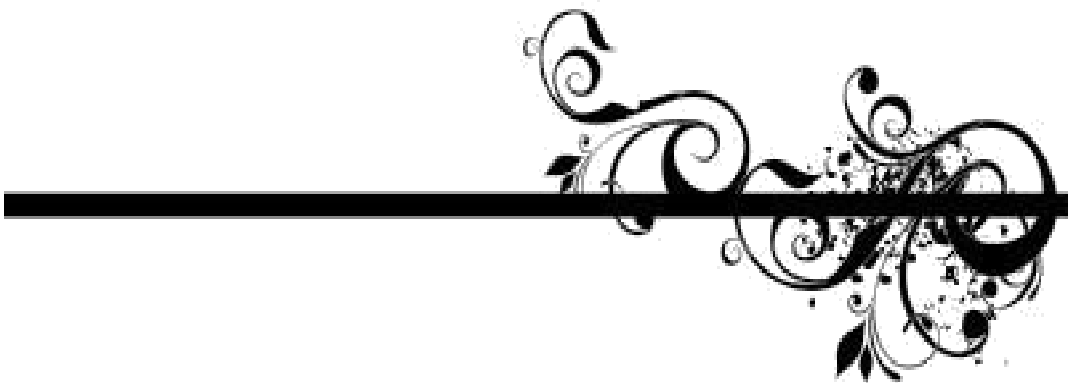
*J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes
sentiments les plus chaleureux.*

*A mes chères Ihsane Asrir et Fatima Ez-zahra Bejjou
Pour votre amitié, votre soutien moral, votre gentillesse et vos précieux
conseils. Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance
et de mes remerciements.*

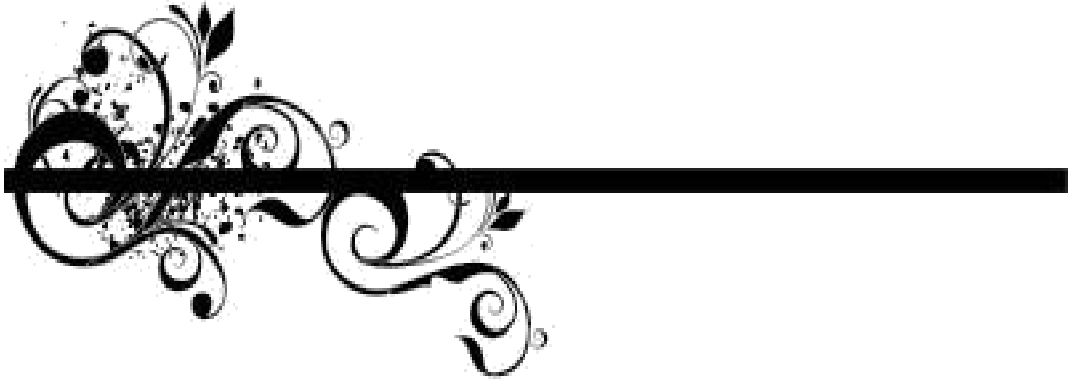
*A tous mes amis : fatimaezzahra kdarri, Hafida Bara, Ichrak
Harmouchi, Houda Khaya, Samira Lamari, Aziza Lamari, Soukaina
Noubayl, Meryam El Hassnaoui, Aya Mouhsine, Nassima Kadri,
Soukaina Karimi, Oumayma Bounid, Asmae Zahid...*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié
et des moments agréables que nous avons passés ensemble.
Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection et mon
amour, je vous souhaite une vie pleine de succès et un avenir brillant.*

*A toutes les personnes que j'ai omis
de mentionner mais qui me sont chères
Que cette thèse qui vous est dédiée soit le gage de mes profonds sentiments
de respect, de remerciements et l'expression de mes sincères souhaits de
bonheur.*



REMERCIEMENTS



A Monsieur Professeur TAZI Illias

Rapporteur de thèse

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A Monsieur Professeur BOURROUS Mounir,

Président de thèse

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Soyez assuré de mes sincères remerciements pour votre disponibilité, votre soutien, vos encouragements et pour le partage de votre expérience professionnelle lors de vos enseignements.

Veillez trouver dans ce travail cher maître, l'expression de ma gratitude, ma reconnaissance et mon infini respect.

A Monsieur Professeur MAHMAL Lahoucine,

Juge de thèse

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, je vous ai toujours considéré comme un exemple de rigueur scientifique et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon grand respect.

A Madame Professeur BELKHOU Ahlam,

Juge de thèse

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon grand respect.

A Monsieur Professeur BENHIMA Mohamed Amine,

Juge de thèse

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon grand respect.

A Madame Professeur ZAHLANE Mouna,

Juge de thèse

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon grand respect.

*A Madame TISSIR Rajae,
Spécialise en Hématologie clinique*

A qui j'exprime ma très sincère reconnaissance pour son aide. Tous vos conseils, vos remarques, votre disponibilité, votre grande générosité et votre soutien sans faille ont rendu cette thèse possible.

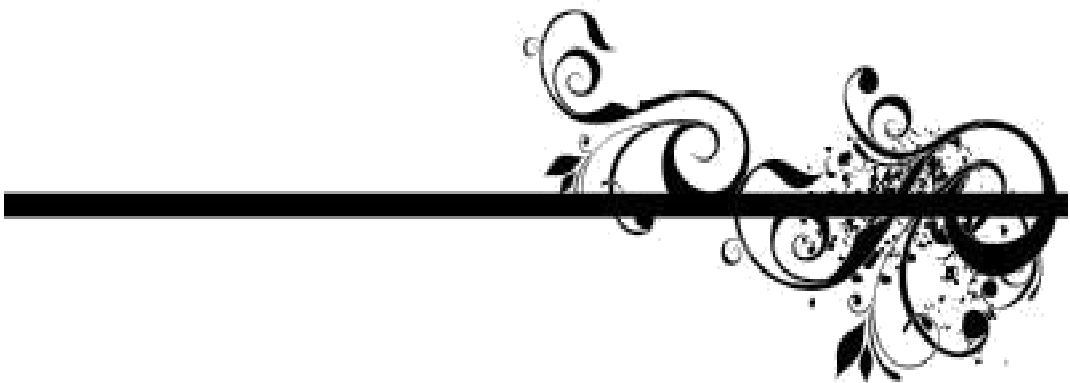
Veillez trouver ici le témoignage de mon affection et de ma profonde estime.

*Au Personnel du Service de Santé Publique, Médecine Communautaire et
Épidémiologie, particulièrement :*

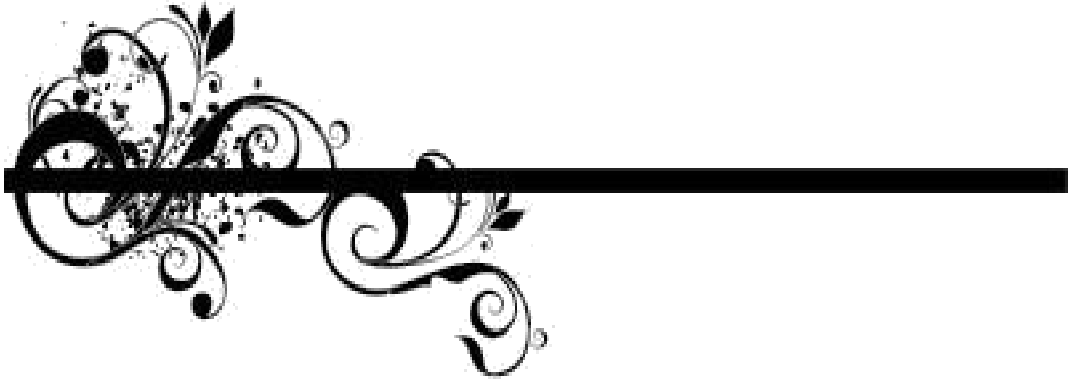
*Madame le Professeur Sebbani Majda, Professeur assistante en Médecine
Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)*

*Et Monsieur Mansouri Adil résident en Médecine Communautaire
(médecine préventive, santé publique et hygiène)*

*Nous vous remercions sincèrement pour l'aide précieuse et incomparable
que vous nous avez prodigué.*



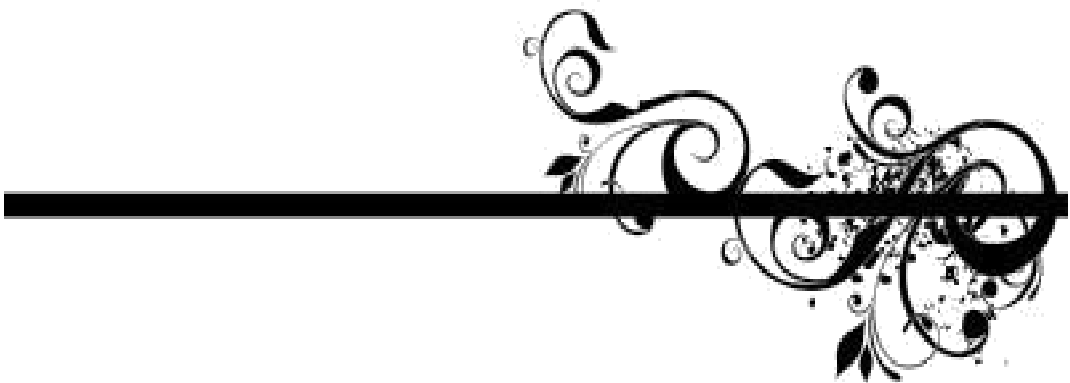
ABBREVIATIONS



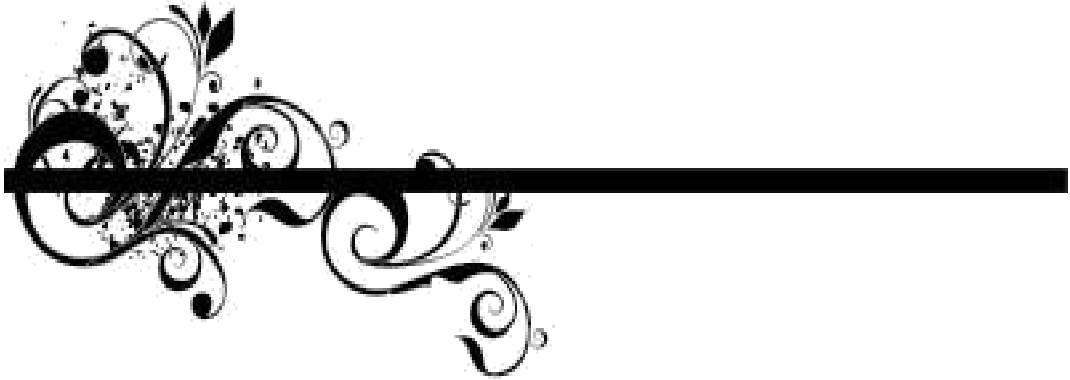
Liste des abbreviations

ABR	:	Annualized Bleeding Rate
AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMH	:	Association marocaine des hémophiles
ARNm	:	Acide Ribonucléique Messenger
Ca++	:	Calcium
CDC	:	The Center for Disease Control and Prevention
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
CNOPS	:	Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	:	Caisse Nationale de Sécurité Sociale
COX-2	:	Cyclo-oxygénase 2
CTH	:	Centre de traitement de l'hémophilie
FAR	:	Forces Armées Royales
FMH	:	Fédération Mondiale de l'Hémophilie
FT	:	Facteur tissulaire
FvW	:	Facteur de willebrand
FVIIIc	:	Activité coagulante du facteur VIII
FIXc	:	Activité coagulante du facteur IX
HIV	:	The Human Immuno deficiency Viruses
HVB	:	Hépatite virale B
HVC	:	Hépatite virale C
ITI	:	Immuno Tolérance Immune
NFS	:	Numération formule sanguine

PFC	:	Plasma frais congelé
RAMED	:	Régime d'Assistance Médicale aux Economiquement Démunis
SPSS	:	Statistical Package for the Social Sciences
TCA	:	Temps de céphaline activée
TP	:	Taux de prothrombine



LISTE DES ILLUSTRATIONS

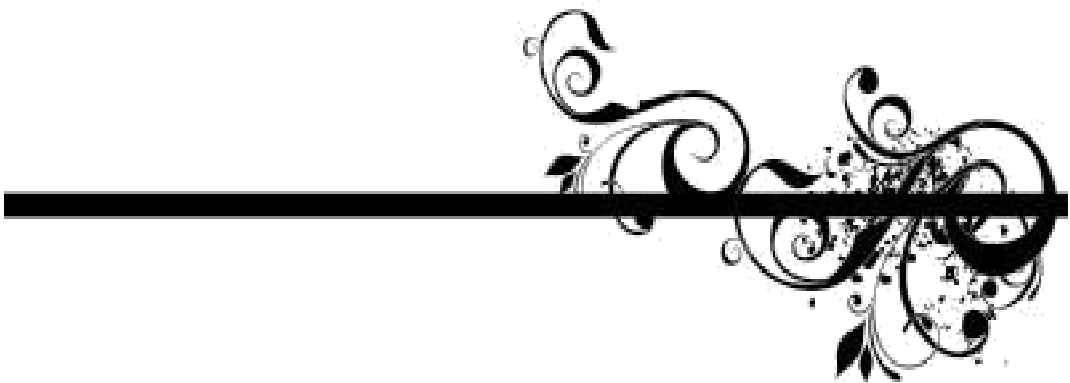


Liste des figures

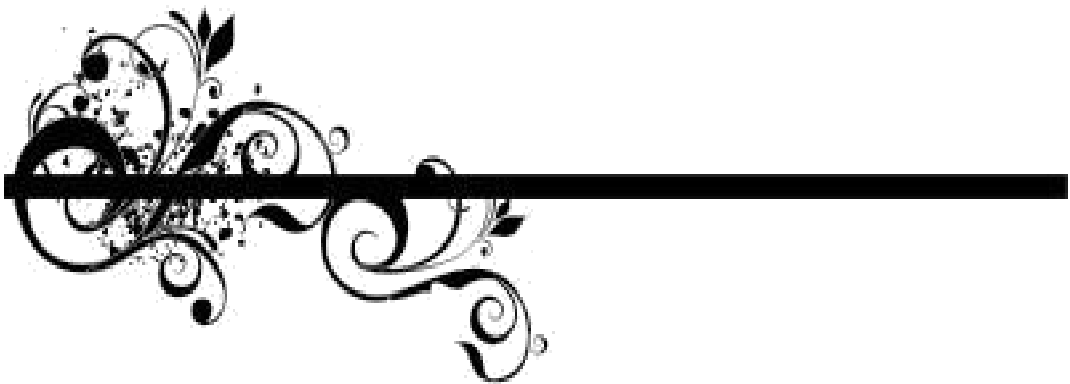
Figure 1 : Différentes tranches d'âge des patients.....	8
Figure 2 : Différentes villes de provenance des patients.	9
Figure 3 : Milieu d'origine des patients.....	9
Figure 4 : Couverture sociale des patients.	10
Figure 5 : Scolarisation des patients 10	10
Figure 6 : Statut vaccinal des patients.....	11
Figure 7 : Type d'hémophilie 11	11
Figure 8 : Sévérité de l'hémophilie.....	12
Figure 9 : Répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie.	12
Figure 10 : Présence de cas similaire dans la famille.	13
Figure 11 : Age au diagnostic des patients.	13
Figure 12 : Circonstances de découverte de l'hémophilie.	14
Figure 13 : Moyenne d'accidents hémorragiques par mois.	15
Figure 14 : Circoncision des patients.....	16
Figure 15 : Répartition des traitements utilisés.....	17
Figure 16 : Transfusion par des culots globulaires.	18
Figure 17 : Suivi des patients.....	19
Figure 18 : Répartition des patients selon le développement des inhibiteurs.....	20
Figure 19 : Différentes localisations de l'arthropathie post-hémophilique.	20
Figure 20 : Diagramme objectivant l'évolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères (5).	24
Figure 21 : Phase d'initiation (7).	25
Figure 22 : Phase d'amplification (7).....	26
Figure 23 : Phase de propagation (7).	27
Figure 24 : Gène du facteur VIII (FVIII) (8).	28
Figure 25 : Représentation schématique de la structure du facteur FVIII et FVIIIa (8).	28
Figure 26 : Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIXa (8).	29
Figure 27 : Transmission de l'hémophilie (12).....	31
Figure 28 : Image montrant une hémarthrose du genou gauche.....	36
Figure 29 : Une radiographie montrant une arthropathie de la cheville au stade d'ankylose + une fracture de l'extrémité inférieure de la fibula.....	53
Figure 30 : Une radiographie d'une arthrodèse de la cheville.	54
Figure 31 : Patient se tenant sur la plante du pied après correction de l'équin par ostéotomie arthrodèse.	54

Liste des tableaux

Tableau I : Localisation des accidents hémorragiques.....	15
Tableau II : Répartition selon la sévérité et la moyenne d'accidents hémorragiques.	16
Tableau III : Répartition selon le type du traitement reçu.....	18
Tableau IV : Différents régimes de prophylaxie.	21
Tableau V : Comparaison selon les résultats épidémiologiques.	33
Tableau VI : Comparaison selon les circonstances de découverte	34
Tableau VII : Comparaison selon les types d'épisodes hémorragiques.....	35
Tableau VIII : Comparaison selon le type et la sévérité de l'hémophilie.....	38
Tableau IX : Classification de Pettersson.....	49



PLAN



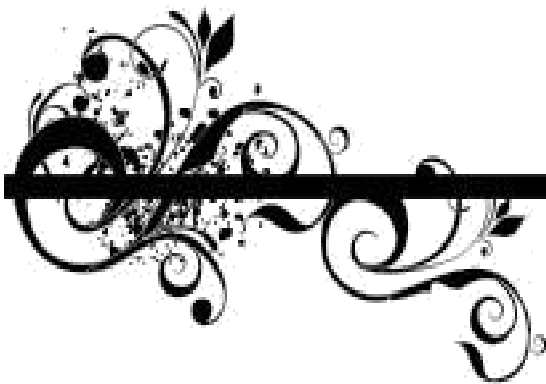
INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Type d'étude	5
II. Population cible	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	5
III. Méthodologie	5
IV. Analyse statistique des données	5
V. Considérations éthiques	6
RESULTATS	7
I. Caractéristiques épidémiologiques	8
1. Sexe et âge actuel	8
2. L'origine	8
3. Couverture sociale	10
4. Scolarité	10
5. Vaccination	11
II. Caractéristiques cliniques	11
1. Type et sévérité de l'hémophilie	11
1.1. Type d'hémophilie	11
1.2. Sévérité de l'hémophilie	12
1.3. Répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie :	12
2. Présence de cas similaires dans la famille	13
3. Circonstances de découverte de la maladie	13
3.1. L'âge au diagnostic	13
3.2. Les circonstances de découverte	14
4. Les épisodes hémorragiques	14
4.1. La localisation des accidents hémorragiques	14
4.2. La moyenne d'accidents hémorragiques par mois	15
5. La circoncision	16
III. Traitement	16
1. Traitement des épisodes hémorragiques	17
1.1. Traitement substitutif	17
1.2. Sang total	18
1.3. Traitement adjuvant	18
2. Suivi	19
IV. Complications	19
1. Complications liées au traitement substitutif	19
2. Complications liées à la maladie	20
2.1. Arthropathie post hémophilique.	20

2.2. Pseudo-tumeur hémophilique	21
2.3. Traitement de l'arthropathie post-hémophilique	21
V. Mesures préventives	21
DISCUSSION	22
I. Rappel	23
1. Histoire de l'hémophilie	23
2. Physiopathologie de l'hémophilie	24
2.1. Physiologie de la coagulation	24
2.2. Conséquence du déficit en facteurs antihémophiliques sur l'hémostase	27
3. Génétique de l'hémophilie	27
3.1. Description des gènes de l'hémophilie et des facteurs de coagulation	27
3.2. Mécanismes génétiques en causes	30
3.3. Mode de transmission de l'hémophilie	30
II. Epidémiologie	32
1. Prévalence	32
2. Age	32
2.1. Age moyen des patients :	32
2.2. Age au diagnostic	32
3. Sexe	33
III. Aspects cliniques	33
1. Circonstances de découverte	33
2. Présence de cas similaires dans la famille	34
3. Signes cliniques	34
4. La moyenne d'accidents hémorragiques	36
IV. Aspects biologiques	37
V. Aspects thérapeutiques	39
1. Mesures générales :(22)	39
2. Traitement substitutif : (6)	40
3. Traitement non substitutif	43
3.1. Desmopressine	43
3.2. Acide tranexamique	44
3.3. Traitement de la douleur	44
3.4. Traitement local	45
3.5. Kinésithérapie	46
VI. Evolutions et complications	47
1. Complications liées à la maladie	47
1.1. L'arthropathie post-hémophilique	47
1.2. Hémorragies sévères	50
1.3. Pseudo-tumeur hémophilique	50
2. Complications liées au traitement	51

2.1. Complications infectieuses	51
2.2. Développement d'inhibiteur	51
3. Traitement des complications	52
3.1. Traitement de l'arthropathie post-hémophilique	52
3.2. Traitement de la pseudo-tumeur	55
3.3. Traitement de l'hémophilie avec inhibiteur	55
VII. Surveillance	56
CONCLUSION	57
ANNEXES	61
RESUMES	65
BIBLIOGRAPHIE	73



INTRODUCTION



L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire à transmission liée à l'X. Elle touche essentiellement les hommes, et les femmes sont des conductrices. Elle est caractérisée par un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation(1). Il s'agit d'une affection relativement rare avec une incidence de 1/5000 naissances pour l'hémophilie A et 1/20000 naissances pour l'hémophilie B(2). L'hémophilie reste une maladie sous-diagnostiquée. Sur 1 125 000 personnes estimées atteintes d'hémophilie à travers le monde, seulement 196 706 cas ont été déclarés (3). La symptomatologie clinique est dominée par les saignements intra-articulaire ou hémarthroses, Les saignements profonds sont plus rares mais graves et doivent être pris en charge en urgence. Les saignements muqueux ou cutanés ne doivent pas non plus être négligés chez ces patients.

Selon le taux sanguin du facteur, l'hémophilie peut être mineure, modérée ou sévère. Le diagnostic se fait par dépistage dans les familles à risque ou à l'occasion de signes hémorragiques pour les cas sporadiques. Il est habituellement posé dans la petite enfance pour les formes sévères mais peut être fait à l'âge adulte dans les formes modérées et mineures.

La complication principale et redoutée de l'hémophilie est l'arthropathie post-hémophilique, parfois très invalidante, résultant de la répétition d'hémarthroses.

Le traitement de l'hémophilie repose essentiellement sur la substitution du facteur antihémophiliques déficitaire. L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille avec la formation du personnel médical et paramédical constituent les éléments clés de la prise en charge.(1)

Il existe plusieurs obstacles au traitement de l'hémophilie surtout dans les pays en développement : principalement le manque de centres de traitement de l'hémophilie (CTH), de concentrés de facteur de coagulation, le coût relativement élevé des facteurs de substitution et l'absence de couverture médicale, ce qui rend le traitement de l'hémophilie inaccessible pour la plupart des patients .(3)

Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech

Ce travail mené au niveau du centre de l'hémophilie du service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, a pour objectif d'une part, d'analyser le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, évolutif et thérapeutique des hémophiles suivis au sein de cette formation et d'autre part, de déceler les insuffisances de leurs prise en charge.



PATIENTS ET METHODES



I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique menée au sein du centre d'hémophilie du service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de dix ans allant de mars 2009 au juin 2019.

II. Population cible

Il s'agit de 164 cas d'hémophilie colligés au service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

1. Critères d'inclusion :

Les patients porteurs d'hémophilie congénitale avec ses deux types A et B et ses différents stades de sévérité avec une confirmation du diagnostic par le dosage biologique du facteur antihémophilique.

2. Critères d'exclusion :

Les patients atteints d'hémophilie acquise et les dossiers incomplets (qui ne contiennent pas le dosage biologique du facteur antihémophilique et ou l'âge du patient).

III. Méthodologie

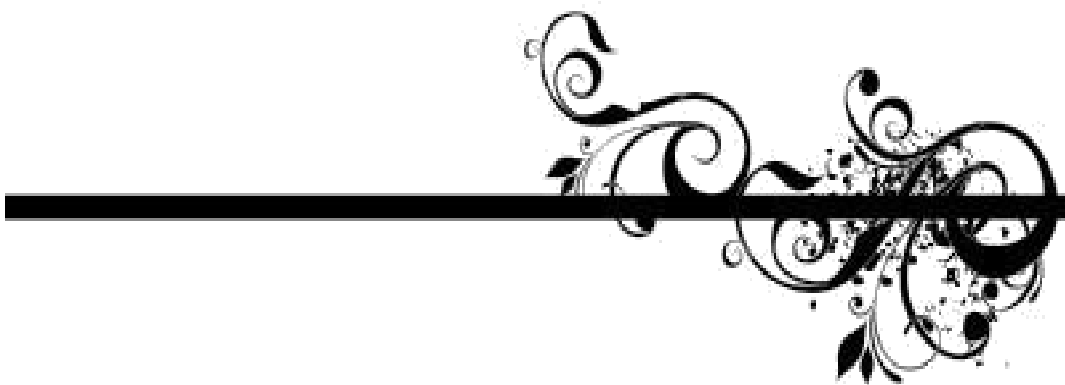
Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), analysant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de l'hémophilie.

IV. Analyse statistique des données

Les données récoltées ont initialement été colligées dans un tableur Excel, puis analysées sur un logiciel SPSS15 en collaboration avec le service d'épidémiologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

V. Considérations éthiques

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RESULTATS



I. Caractéristiques épidémiologiques

1. Sexe et âge actuel

Pendant la période d'étude, nous avons accueilli 164 patients atteints d'hémophilie congénitale, et qui ont été admis dans le centre d'hémophilie du service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, dont trente-trois dossiers médicaux ne sont pas exploitables. Par conséquent, l'étude a été réalisée sur 131 hémophiles, qui sont tous de sexe masculin, leur âge moyen était de 18 ans avec des extrêmes de 1 an et 61 ans, 50% des patients appartenait à l'âge pédiatrique 0-15 ans, 33% appartenait au groupe adulte jeune 15-30 ans et 17% appartenait au groupe adulte 30-61 ans (Figure 1).

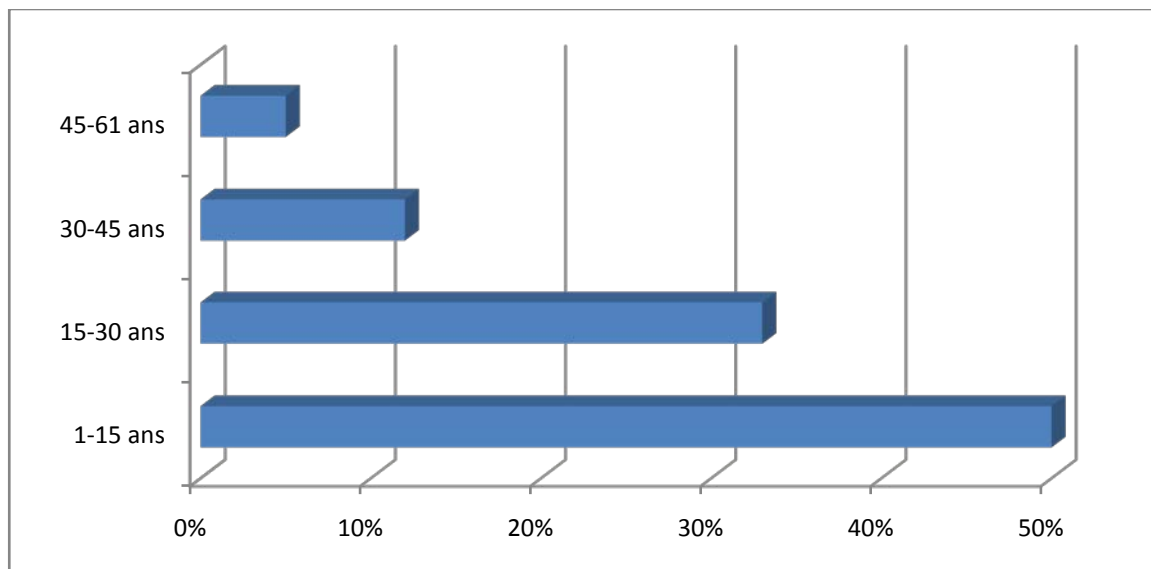


Figure 1 : Différentes tranches d'âge des patients.

2. L'origine

Les patients provenaient des différentes villes du Maroc avec une prédominance de la ville de Marrakech et ses environs. 56% d'entre eux sont issus du milieu rural et 44% du milieu urbain (figure 2 et 3).

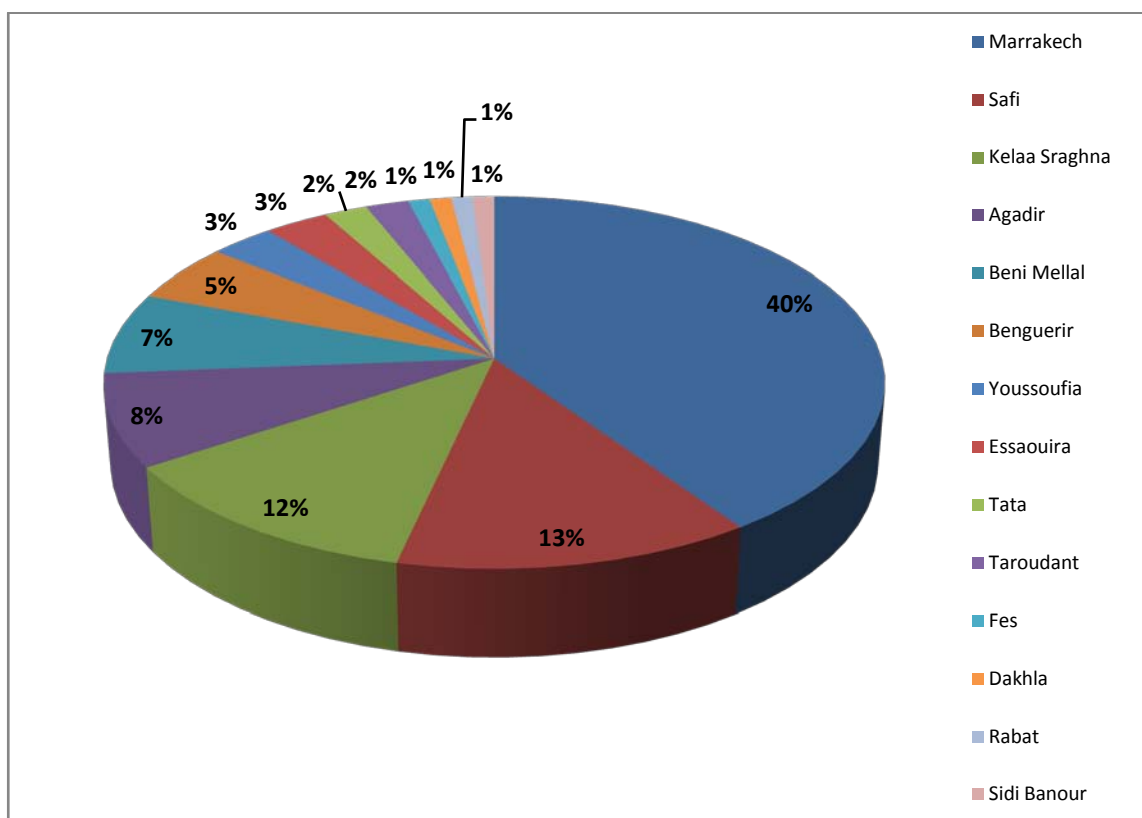


Figure 2: Différentes villes de provenance des patients.

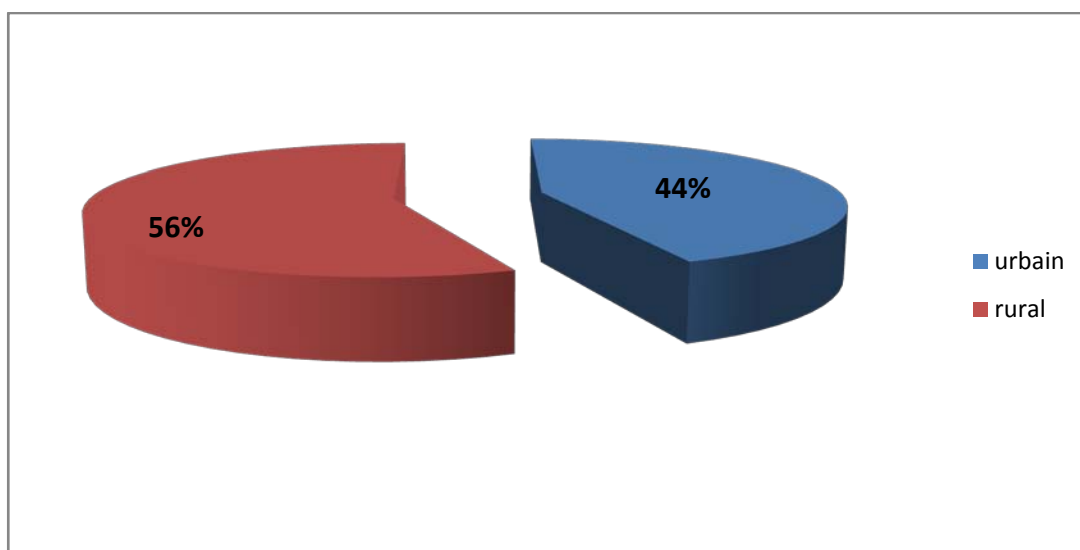


Figure 3 : Origine des patients.

3. Couverture sociale

Seulement 14% des hémophiles adhéraient à un système de sécurité sociale (CNOPS, CNSS ou FAR) et 60% bénéficiaient d'un Régime d'Assistance Médicale «RAMED», qui leur permettait une prise en charge des soins dispensés dans les structures relevant de l'Etat (figure 4).

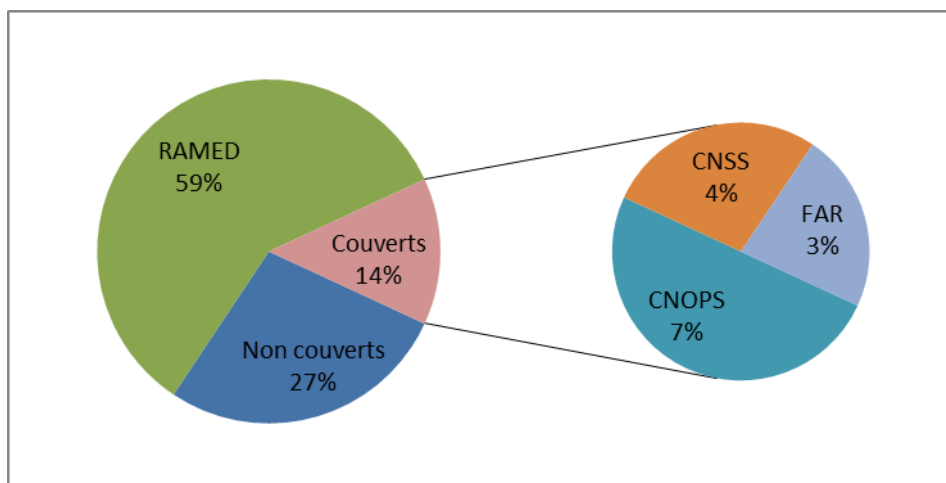


Figure 4 : Couverture sociale des patients.

4. Scolarité

Trente pour cent des patients n'étaient pas scolarisés (figure 5).

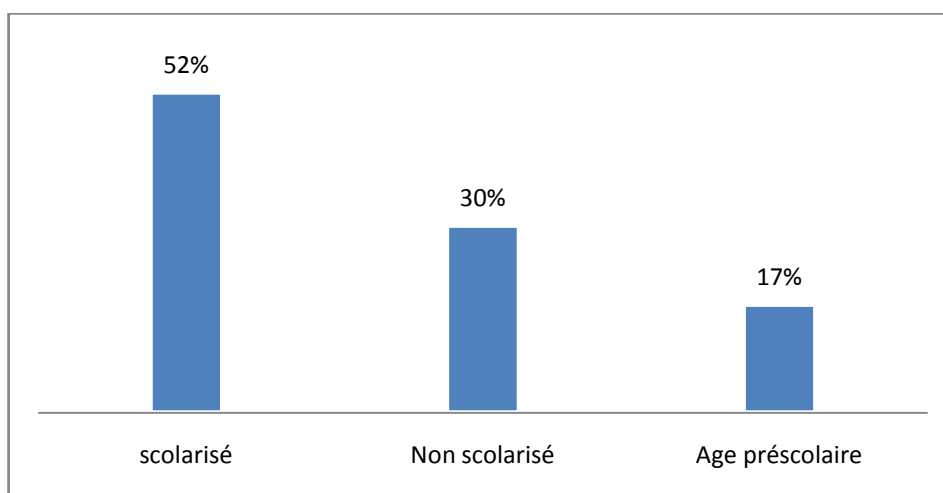


Figure 5 : Scolarisation des patients

5. Vaccination

Le statut vaccinal des patients est en majorité inconnu (81%) (figure 6).

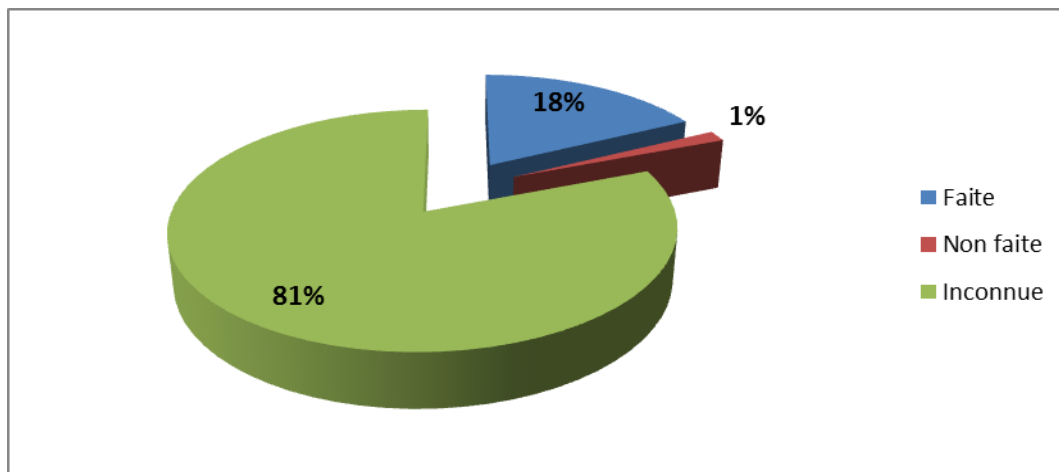


Figure 6 : Statut vaccinal des patients.

II. Caractéristiques cliniques

1. Type et sévérité de l'hémophilie

1.1. Type d'hémophilie

Les patients ont été répartis en 93% (122/131) hémophiles A et 7%(9/131) hémophiles B (figure 7).

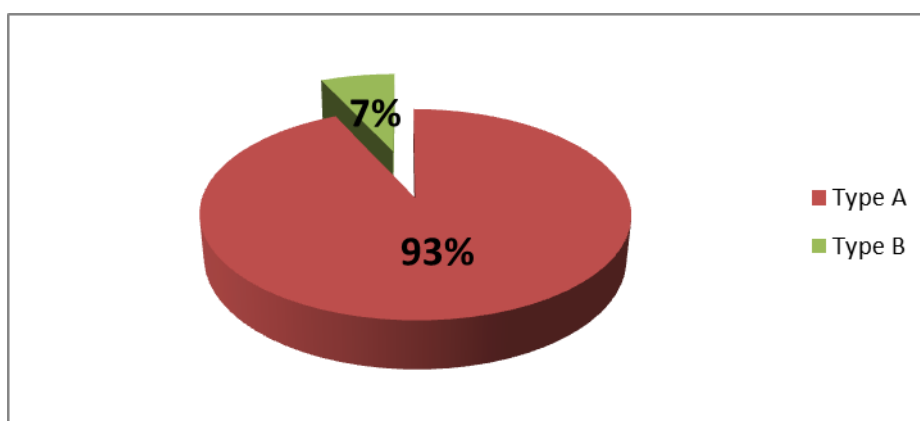


Figure 7 : Type d'hémophilie

1.2. Sévérité de l'hémophilie

Les patients ont été répartis selon le degré de sévérité de l'hémophilie en 59 hémophiles sévères, 51 hémophiles modérés et 21 hémophiles mineurs (figure8).

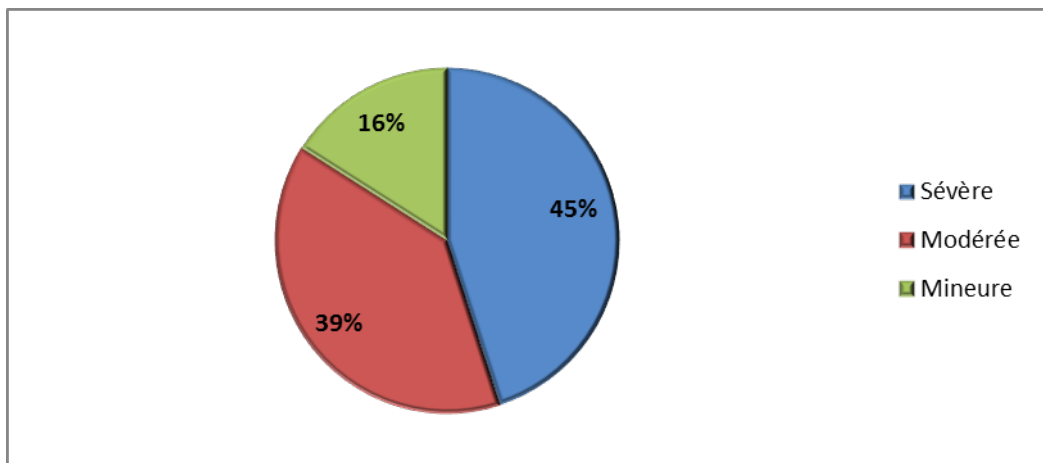


Figure 8 : Sévérité de l'hémophilie

1.3. Répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie :

D'après le type et la sévérité de l'hémophilie, les patients étaient répartis comme suit (figure 9) :

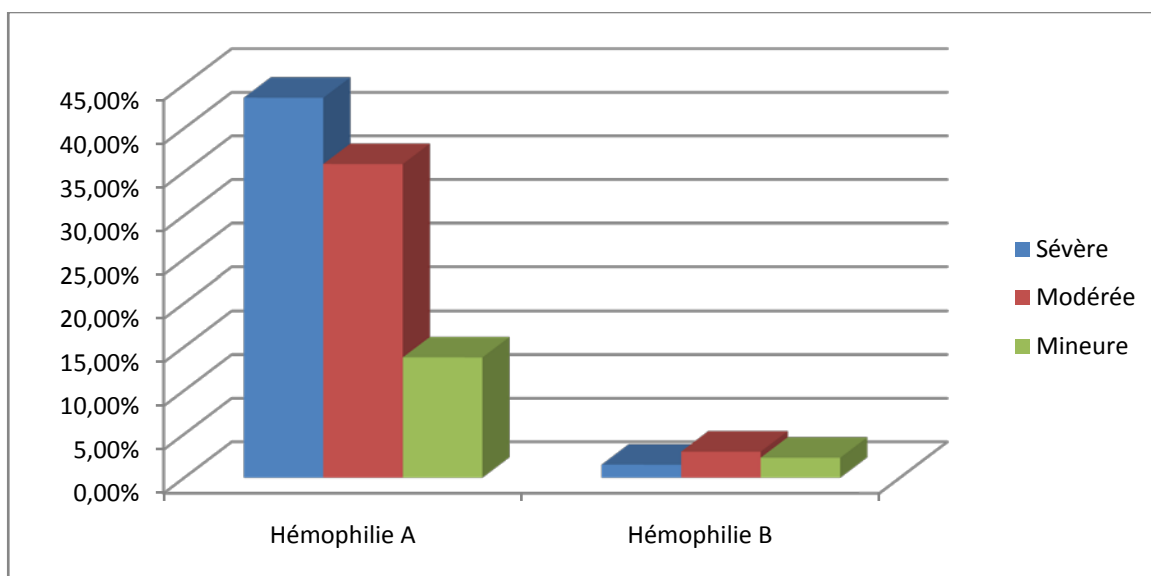


Figure 9 : Répartition selon le type et la sévérité de l'hémophilie.

2. Présence de cas similaires dans la famille

Parmi les 131 cas étudiés, le caractère familial de l'hémophilie a été trouvé chez 60% des patients (figure 10).

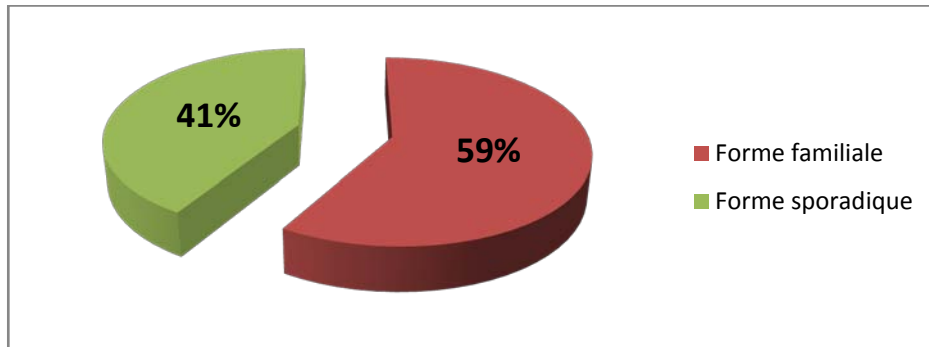


Figure 10 : Présence de cas similaire dans la famille.

3. Circonstances de découverte de la maladie

3.1. L'âge au diagnostic

La moyenne d'âge au diagnostic des patients est de 3 ans et demi avec des extrêmes de 1 mois et 60 ans. 50% des patients ont été diagnostiqués à la 1ère années de vie (figure 11).

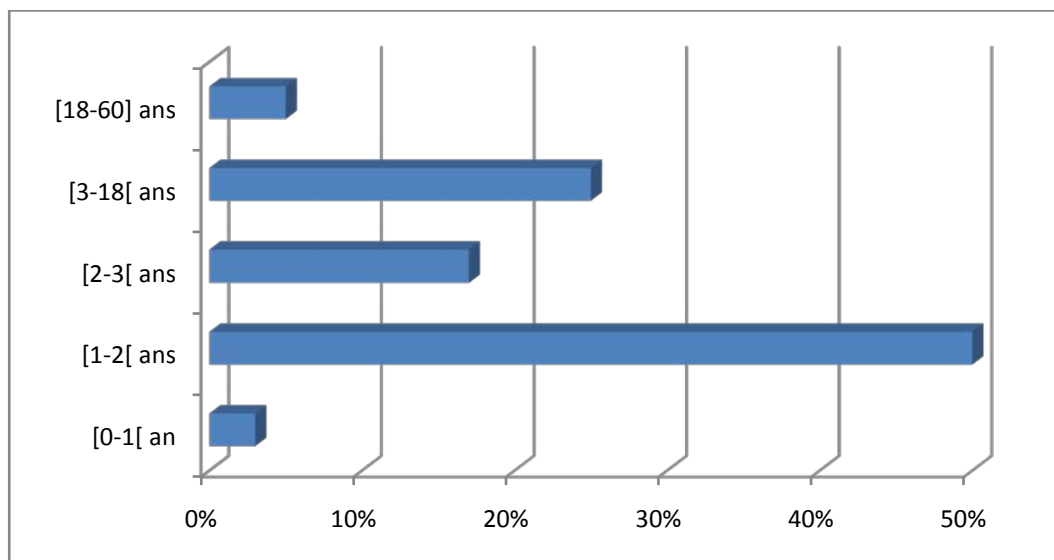


Figure 11 : Age au diagnostic des patients.

3.2. Les circonstances de découverte

Les patients ont été diagnostiqués suite à des accidents hémorragiques post traumatisme minime dans 36% des cas, hémorragie post circoncision dans 23% des cas, hémorragie spontanée dans 19% des cas, fortuitement lors d'un bilan systématique dans 11% des cas, hémorragie post vaccination dans 5% des cas et dans un contexte d'enquête familiale dans 6% des cas (figure 12).

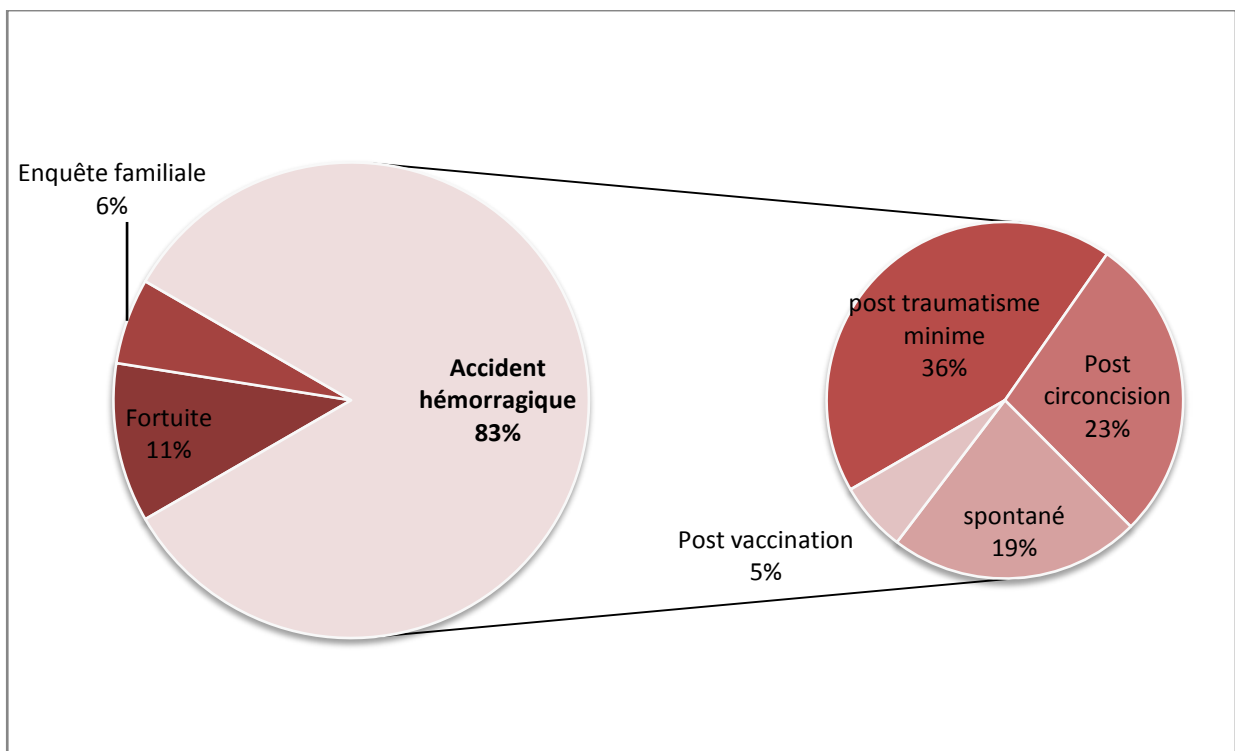


Figure 12 : Circonstances de découverte de l'hémophilie.

4. Les épisodes hémorragiques

4.1. La localisation des accidents hémorragiques

La manifestation clinique du syndrome hémorragique la plus répandue était l'hémarthrose (72,5%), suivie par l'hématome (55,7%) puis les hémorragies extériorisées (37,4%) (tableau I).

Tableau I : Localisation des accidents hémorragiques.

Localisation des accidents hémorragiques	Pourcentages
Hémarthrose	72,5%
- Genou	58,8%
- Coude	38,2%
- Cheville	38,2%
- Autres	13,8%
Hématomes	55,7%
Hémorragies extériorisées	37,4%
- Gingivorragies	22,1%
- Epistaxis	10,7%
- Hématurie	5,3%
- Hémoptysie	1,5%
- Autres	5,3%

4.2. La moyenne d'accidents hémorragiques par mois

Quatre-vingt-sept pour cent des patients présentaient au moins un accident hémorragique par mois (1 fois/mois chez 41%, 2 fois/mois chez 29% et 3fois/mois chez 17%) (figure 13). Avec une moyenne de 2 à 3 fois/mois pour les formes sévères, 1 fois/mois pour les formes modérés et moins d'une fois/mois pour les formes mineures (tableau II).

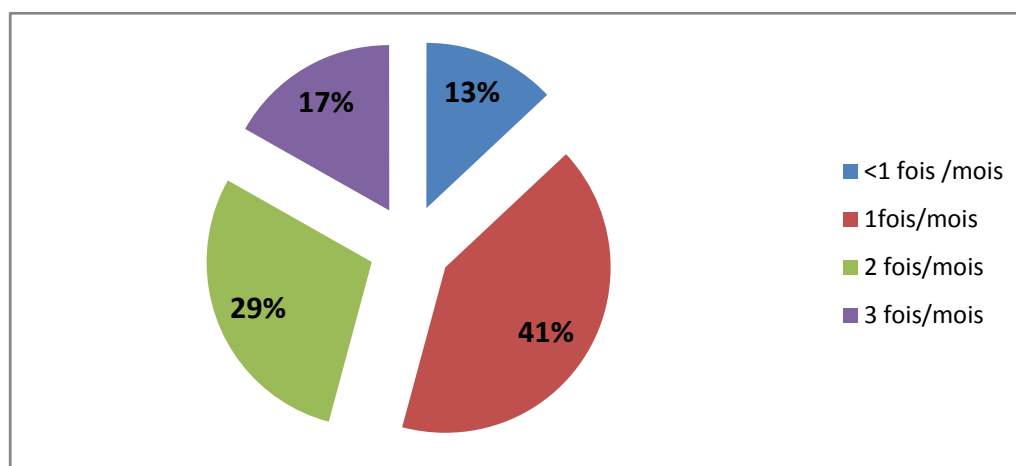


Figure 13 : Moyenne d'accidents hémorragiques par mois.

Tableau II : Répartition selon la sévérité et la moyenne d'accidents hémorragiques.

Sévérité de l'hémophilie	Moyenne d'accidents hémorragiques par mois
Sévère	2 à 3 fois
Modérée	1 fois
Mineure	≤ 1 fois

5. La circoncision

Parmi les 131 cas étudiés, 40% des patients ont été circoncis (figure 14).

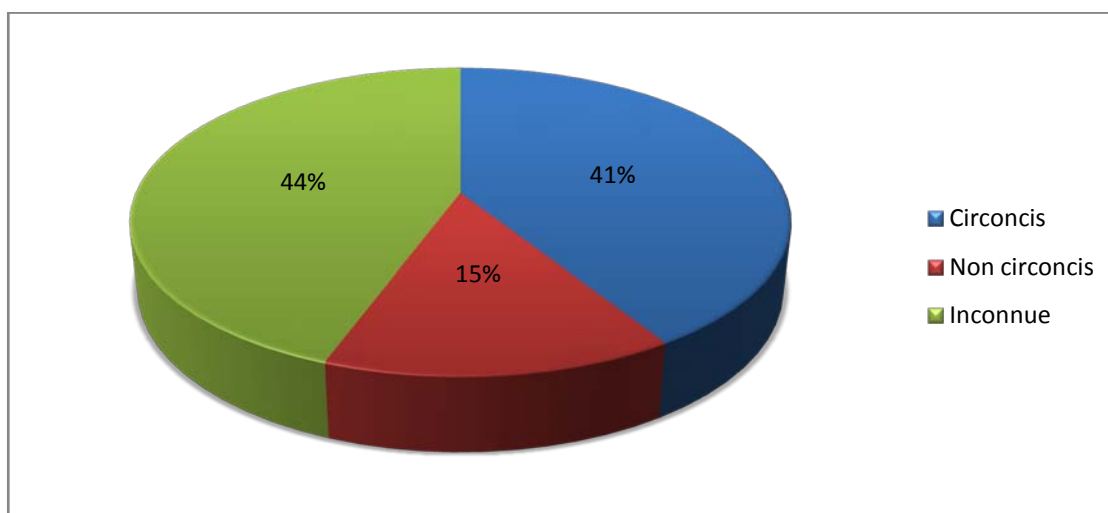


Figure 14 : Circoncision des patients.

III. Traitement

La prise en charge des patients hémophiles était assurée par des consultations externes et des séances d'éducation organisées au sein du centre d'hémophilie du service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Le traitement des épisodes hémorragiques était réalisé en ambulatoire, seulement deux cas ont été hospitalisés pendant la période d'étude, pour les motifs suivants : un hématome cérébral et une fracture de la jambe post traumatique.

1. Traitement des épisodes hémorragiques

1.1. Traitement substitutif

Pendant la période d'étude, le traitement plasmatique a été utilisé chez 80% des patients, le recombinant chez 65% et le PFC chez 50% (figure 15). Avec l'utilisation de 2 traitements substitutifs ou plus chez 67% des patients (tableau 3) :

- Facteur plasmatique + facteur recombinant + PFC : 32% des patients.
- Facteur plasmatique seul : 23% des patients.
- Facteur plasmatique + facteur recombinant : 19% des patients.
- Facteur recombinant seul : 10% des patients.
- Facteur plasmatique + PFC : 9% des patients.
- Facteur recombinant + PFC : 7% des patients.

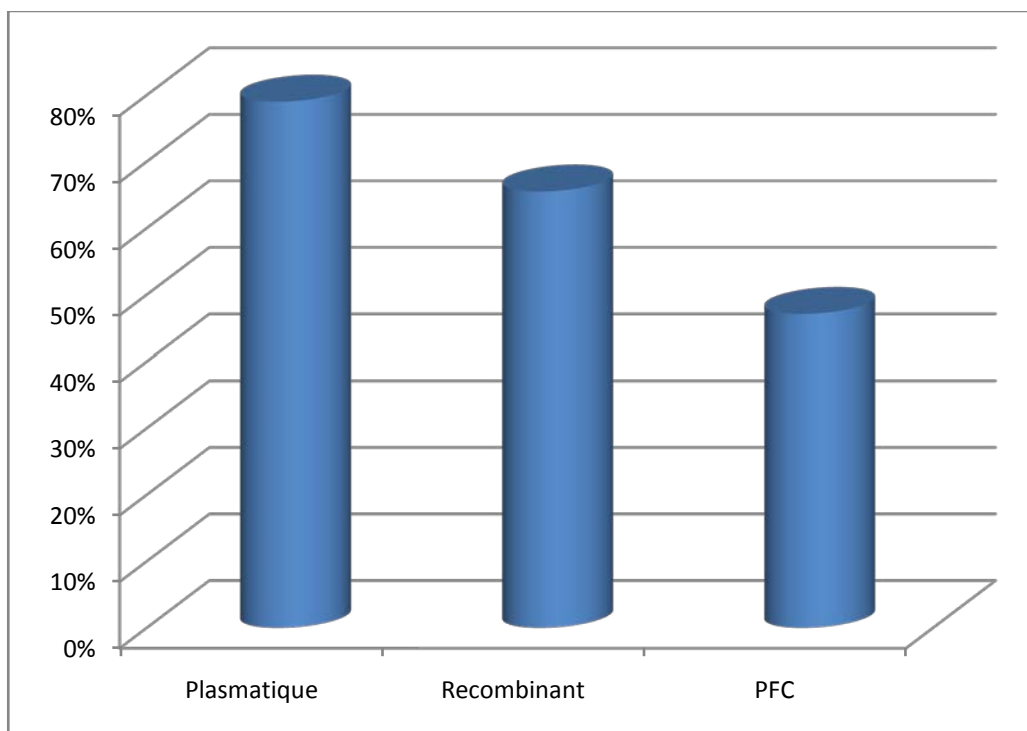


Figure 15 : Répartition des traitements utilisés.

Tableau III : Répartition selon le type du traitement reçu.

Facteurs de substitution	Plasmatique	Recombinant	Plasmatique + Recombinant
Facteurs de substitution seuls	22,8%	10,5%	19,2%
Facteurs de substitution + PFC	8,9%	7%	31,6%

1.2. Sang total

La transfusion en culots globulaire a été indiquée chez douze patients (9%), pour une déglobulisation compliquant des syndromes hémorragiques sévères (figure 16).

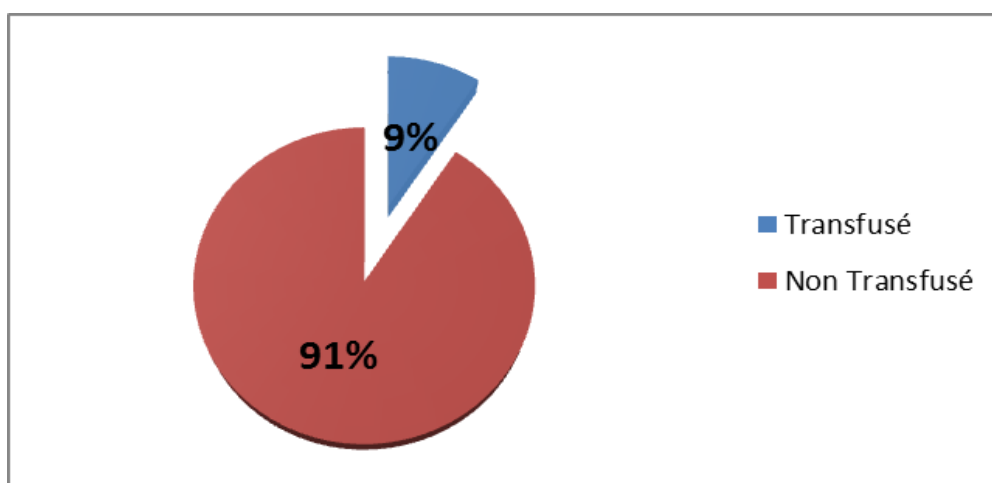


Figure 16 : Transfusion par des culots globulaires.

1.3. Traitement adjuvant

En parallèle des traitements substitutifs, les patients recevaient différents traitements adjuvants en fonction des besoins :

- Anti-fibrinolytiques
- Corticoïdes
- Colle biologique pour les gingivorragies
- Immobilisation, décharge articulaire et vessie de glace pour les hémarthroses

- Kinésithérapie pour prévenir les arthropathies post hémophiliques

2. Suivi

Pendant la période de l'étude, 80% des patients avaient un suivi non régulier (figure 17).

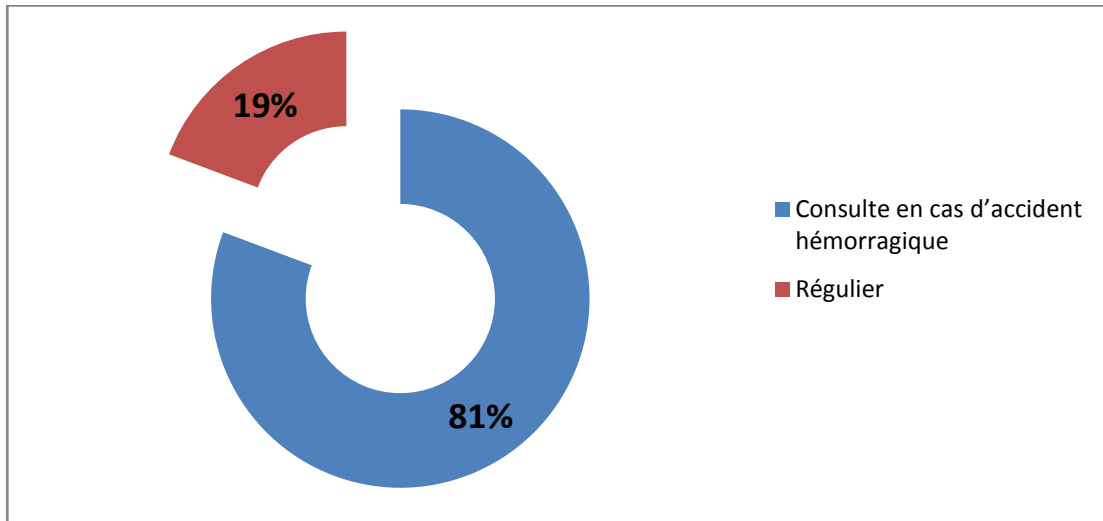


Figure 17 : Suivi des patients.

IV. Complications

Les complications de l'hémophilie sont réparties en complications liées au traitement et celles liées à la maladie.

1. Complications liées au traitement substitutif

Les complications liées au traitement sont représentées principalement par : le développement des inhibiteurs des facteurs anti-hémophiliques et les infections transmises par les produits de substitution dérivés du sang.

Dans cette étude, vingt cas ont développé des inhibiteurs contre les facteurs de substitution dont quatre patients sont des forts répondeurs (figure 18). Et sur les 7% des patients qui ont fait des sérologies, on n'a pas trouvé de cas porteurs d'hépatite B ni d'HIV, par contre un seul patient avait une hépatite C.

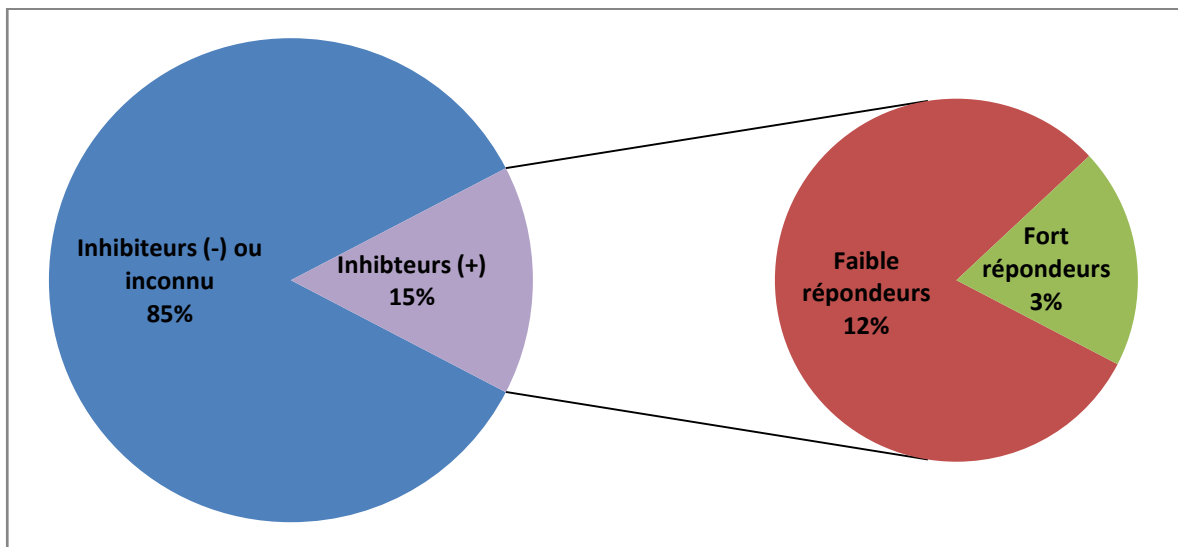


Figure 18 : Répartition des patients selon le développement des inhibiteurs.

2. Complications liées à la maladie

2.1. Arthropathie post hémophilique.

L'arthropathie post-hémophilique, complication handicapante de l'hémophilie, a été notée chez plus de la moitié des patients (60,3%). Les articulations touchées étaient par ordre décroissant : genou, coude puis cheville (figure 19).

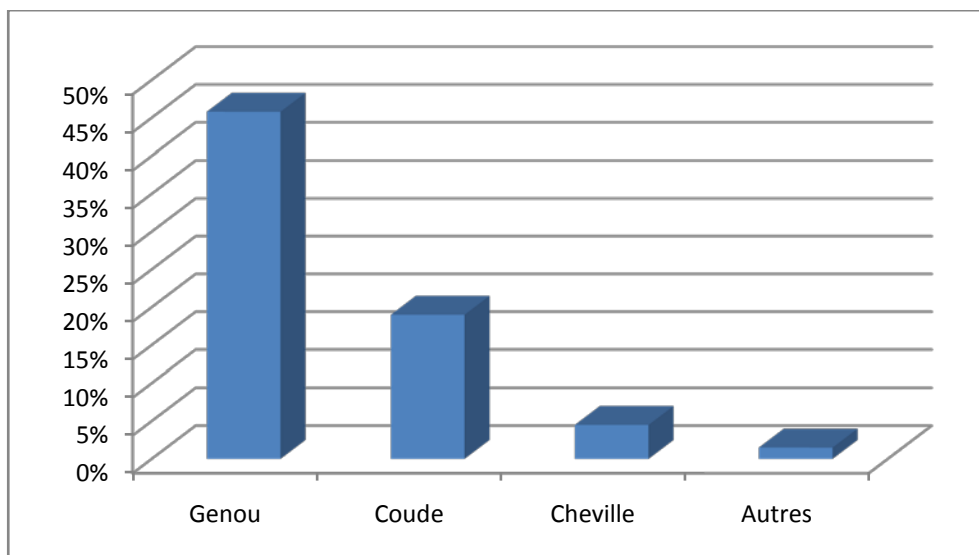


Figure 19 : Différentes localisations de l'arthropathie post-hémophilique.

2.2. Pseudo-tumeur hémophilique

Dans la période d'étude aucun patient n'a présenté une pseudo-tumeur hémophilique.

2.3. Traitement de l'arthropathie post-hémophilique

La prise en charge de l'arthropathie post hémophilique a consisté chez 44 % des patients à une kinésithérapie. Deux patients ont été traités par chirurgie : une mise en place d'une prothèse de la hanche à l'étranger chez un patient mutualiste et une ostéotomie arthrodèse au niveau de la cheville au sein du service de traumatologie-orthopédie de CHU Med VI de Marrakech.

V. Mesures préventives

Les mesures préventives entreprises chez les patients étudiés comprenaient :

- L'éducation et l'hygiène de vie, systématiquement après l'annonce du diagnostic
- La desmopressine: chez deux patients sur dix-huit hémophiles A mineurs.
- Le traitement prophylactique : quatre patients étaient sous prophylaxie primaire et un patient était sous prophylaxie secondaire.
- La kinésithérapie, systématiquement chez tout patient présentant une hémarthrose.

Tableau IV : Différents régimes de prophylaxie.

Type de mesures préventives entreprises	Pourcentages
Prophylaxie primaire	3%
Prophylaxie secondaire	0.8%
Desmopressine	1,5%



DISCUSSION



I. Rappel

1. Histoire de l'hémophilie

Les premières références à un état hémorragique très évocateur d'hémophilie remontent au II^e siècle avant J.-C. Le Talmud babylonien indique que si une femme a perdu ses deux premiers fils suite à la circoncision, elle est exemptée de l'obligation de faire circoncire le troisième fils. La première description moderne de l'hémophilie est apparue plusieurs siècles plus tard, en 1803, lorsque le médecin américain Dr John Conrad Otto, a décrit un trouble héréditaire de la coagulation dans plusieurs familles dans lesquelles seuls les hommes étaient touchés, et où la transmission s'est produite par des femmes non affectées.

L'hémophilie a été souvent appelée "la maladie des rois", car la reine Victoria qui a régné sur l'Angleterre de 1837 à 1901 était porteuse du gène de la maladie, et deux de ses filles «conductrices» de la pathologie ont transmis l'hémophilie aux familles royales d'Espagne, d'Allemagne et de Russie.

Au début du XX^e siècle, Patek et Taylor, ont découvert une substance dérivée du plasma sanguin, qui peut réduire le temps de coagulation d'un hémophile et qui a porté le nom de globuline antihémophile ouvrant ainsi la voie à l'introduction du cryoprécipité et puis des premiers concentrés de facteur de coagulation pour le traitement des hémophilies A et B. Ces concentrés ont été découverts vers le début des années 1970 et ils ont révolutionnés le traitement de l'hémophilie. Par la suite le drame de culots globulaires contaminés par des virus a été déclaré et plusieurs hémophiles ont été infectés. En 1981, des concentrés pasteurisés ont été introduits sur le marché, puis d'autres techniques d'inactivation des virus pour les facteurs de coagulation dérivés du plasma ont été découvertes.

Les facteurs recombinants VIII et IX ont été approuvés respectivement en 1992 et 1997 venant couvrir les besoins des patients non satisfaits par les facteurs plasmatiques. Depuis, des enfants nés hémophiles peuvent espérer vivre longtemps, être en bonne santé et mener une vie normale(4). (figure 20)

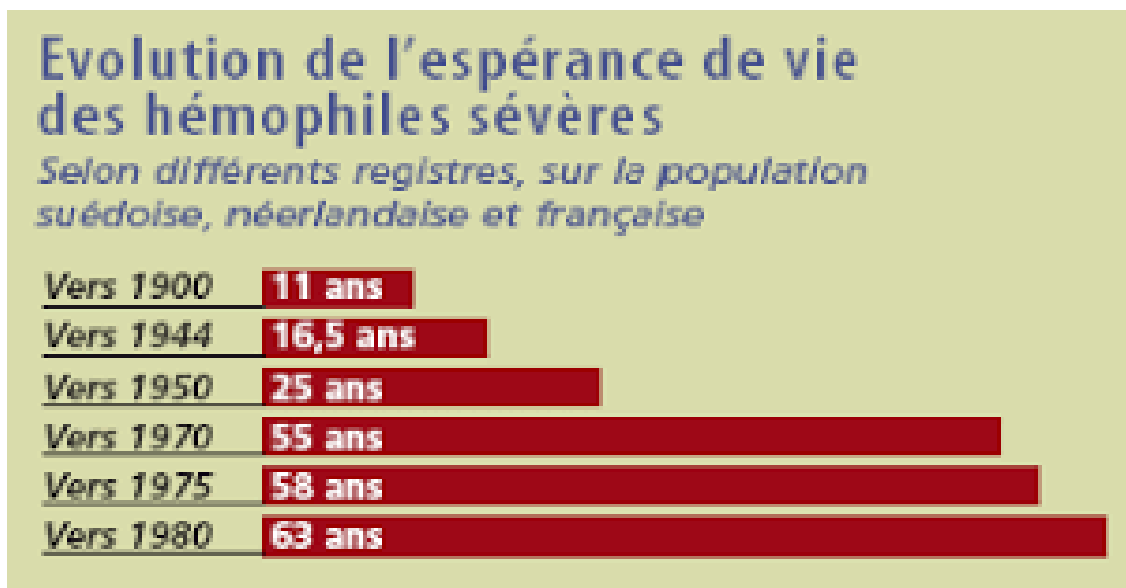


Figure 20 : Diagramme objectivant l'évolution de l'espérance de vie des hémophiles sévères (5).

Les travaux sur l'amélioration des concentrés de facteur se poursuivent, avec des efforts visant à prolonger leur demi-vie en utilisant des protéines fusionnées d'albumine recombinante de même que d'autres technologies modernes comme la thérapie génique visant à réduire la gravité de la maladie d'un phénotype sévère à un phénotype modéré ou minime par la production continue de facteur VIII ou IX après une administration d'un vecteur génique (6).

2. Physiopathologie de l'hémophilie

2.1. Physiologie de la coagulation

La coagulation plasmatique est un processus physiologique qui permet grâce à un ensemble de réactions enzymatiques la génération de grande quantité de thrombines permettant la transformation du fibrinogène en fibrine dont la polymérisation permet la consolidation du thrombus plaquettaire formé lors de l'étape d'hémostase primaire.

La théorie classique faisant intervenir deux voies indépendantes (intrinsèque et extrinsèque) s'est récemment substituée par une vision moderne caractérisée par trois phases : initiation, amplification et propagation.

Lors de l'étape d'initiation, le facteur tissulaire (FT) provenant de la cellule endothéliale lésée lors de la brèche vasculaire, se lie au facteur VII activé (FVIIa). Le complexe ainsi formé (FT - FVIIa) permet l'activation des facteurs X (FX) et IX (FIX) en FX activé (FXa) et FIX activé (FIXa) respectivement. L'activation de ces facteurs permet ensuite la génération de quelques traces de thrombine en présence de calcium et des phospholipides représentés par la surface plaquettaire.(7).(figure 21)

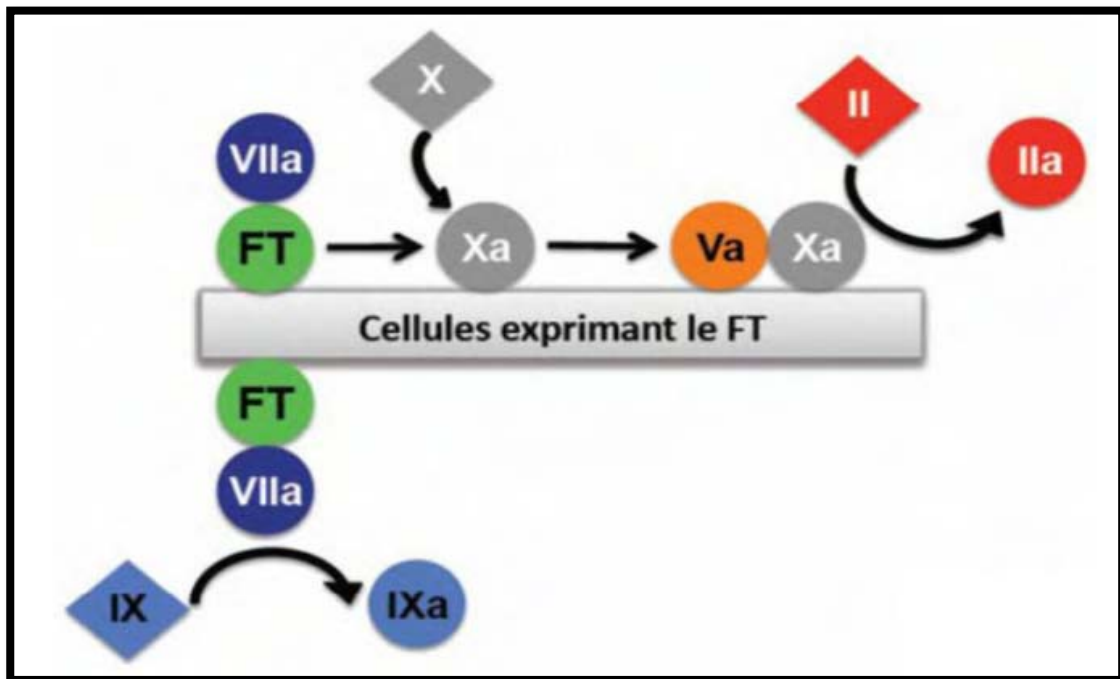


Figure 21 : Phase d'initiation (7).

Lors de l'étape d'amplification, les traces de thrombine générées à la surface des cellules exprimant le FT vont permettre d'activer le facteur VIII (FVIII), le facteur XI (FXI) et le facteur V (FV), qui se retrouvent concentrés à la surface des plaquettes activées. A la fin de cette étape(7).(figure 22)

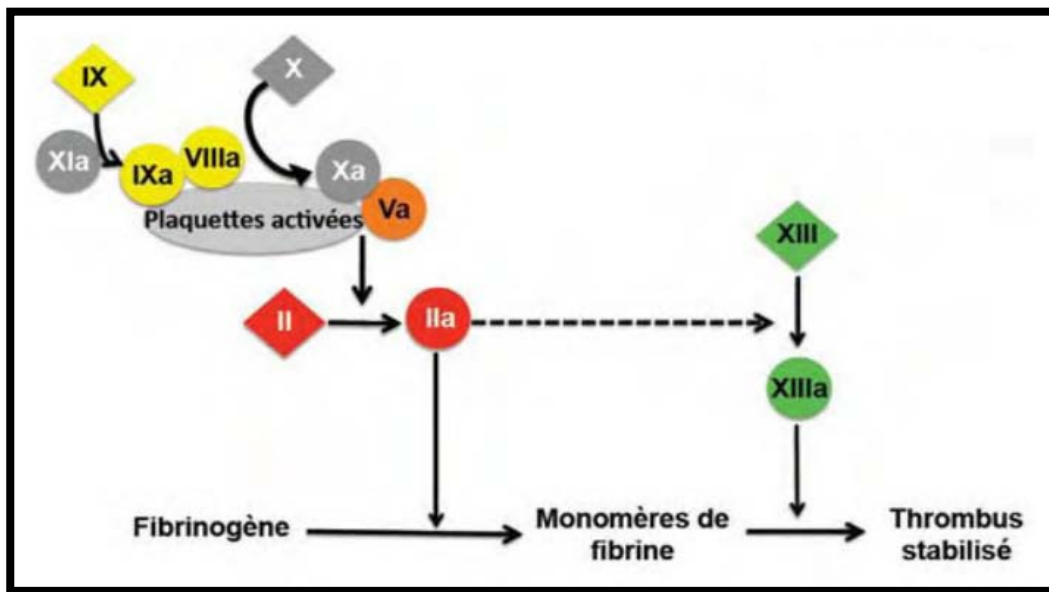


Figure 23 : Phase de propagation (7).

2.2. Conséquence du déficit en facteurs antihémophiliques sur l'hémostase

En l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, due soit au d'un déficit de l'enzyme FIXa, soit à un déficit du cofacteur FVIIIa, ne permettant pas une activation importante du FX à la surface des plaquettes. Il ne peut pas y avoir cette « explosion de thrombine » nécessaire à la phase de propagation et indispensable pour conférer une structure stable au caillot. L'hémophilie apparaît ainsi essentiellement comme un défaut de la génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée, qui va être responsable d'un syndrome hémorragique dont l'importance dépend de la quantité résiduelle de facteur antihémophilique(8).

3. Génétique de l'hémophilie

3.1. Description des gènes de l'hémophilie et des facteurs de coagulation

a. Hémophilie A

Le facteur VIII est une protéine de 2332 acides aminés, codée par un gène de 186 kb situé sur l'extrémité du bras long du chromosome X (Xq28), comportant 26 exons et codant un acide ribonucléique messenger (ARNm) de 9 kb. Le FVIII est un hétérodimère composé d'une

**Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques
de l'hémophilie dans la région de Marrakech**

chaîne lourde et d'une chaîne légère, reliées entre elles par un ion divalent et organisées en domaines. La chaîne lourde est composée des domaines A1, A2 et d'un domaine de longueur variable : le domaine B. Ce domaine B est clivé lors de l'activation du FVIII et n'intervient pas dans les fonctions procoagulantes du FVIII. La chaîne légère est composée des domaines A3, C1 et C2. Lors de son activation par la thrombine, le FVIII est transformé en un hétérotrimère A1-A2-A3C1C2. Il intervient en tant que cofacteur du FIXa dans le complexe ténase (7) (figure 24 et 25).

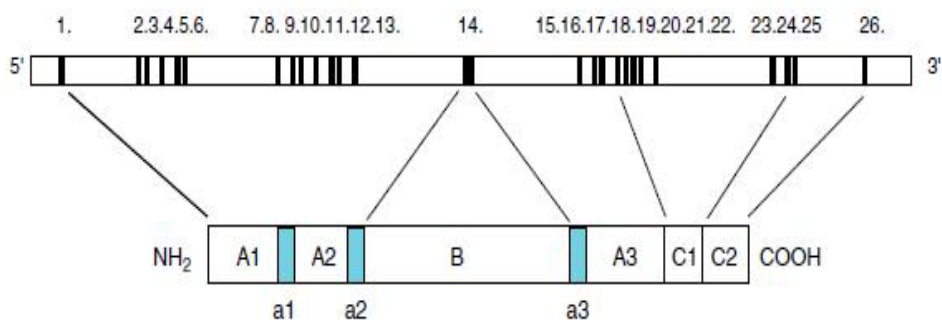


Figure 24: Gène du facteur VIII (FVIII) (8).

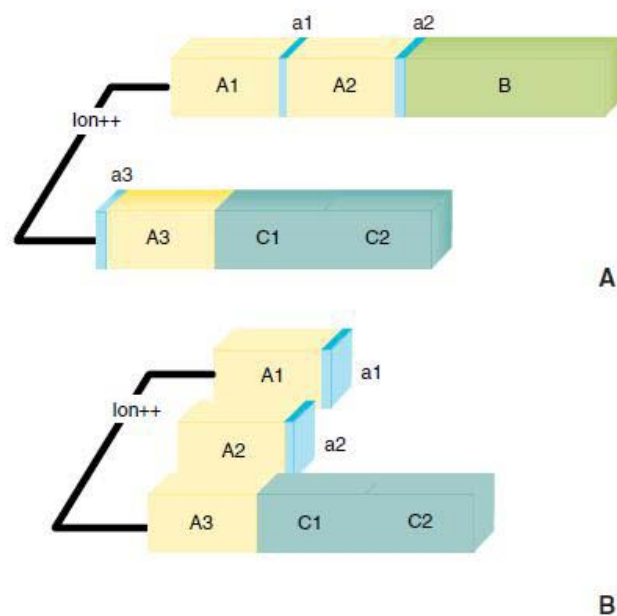


Figure 25: Représentation schématique de la structure du facteur FVIII et FVIIIa(8).

b. Hémophilie B

Le FIX est une sérine protéase de 415 acides aminés codée par un gène situé sur le chromosome X(Xq29). Il est constitué de 9 exons, l'ARN messager correspondant de 2,8 kb. Le FIX est organisé en plusieurs domaines. À l'extrémité N-terminale se trouve le domaine GLA comportant de nombreux résidus d'acide glutamique, permettant la liaison aux phospholipides électro-négatifs par l'intermédiaire d'un ion calcium. Ce domaine est commun à tous les facteurs vitamine K dépendant car il nécessite une gamma carboxylation vitamine K dépendante pour être fonctionnel. Le FIX possède également 2 domaines de type EGF (epidermalgrowth factor) : EGF1 et EGF2. Vers l'extrémité C-terminale, se trouve le domaine d'activation puis le domaine catalytique. Lors de son activation en FIXa, le domaine d'activation est clivé, individualisant ainsi une chaîne lourde et une chaîne légère reliées par un pont disulfure.

Le FIXa est une sérine protéase permettant l'activation du FX en FXa au niveau du domaine catalytique. Cette réaction est augmentée d'un facteur 50 en présence de FVIIIa (7) (figure 26).

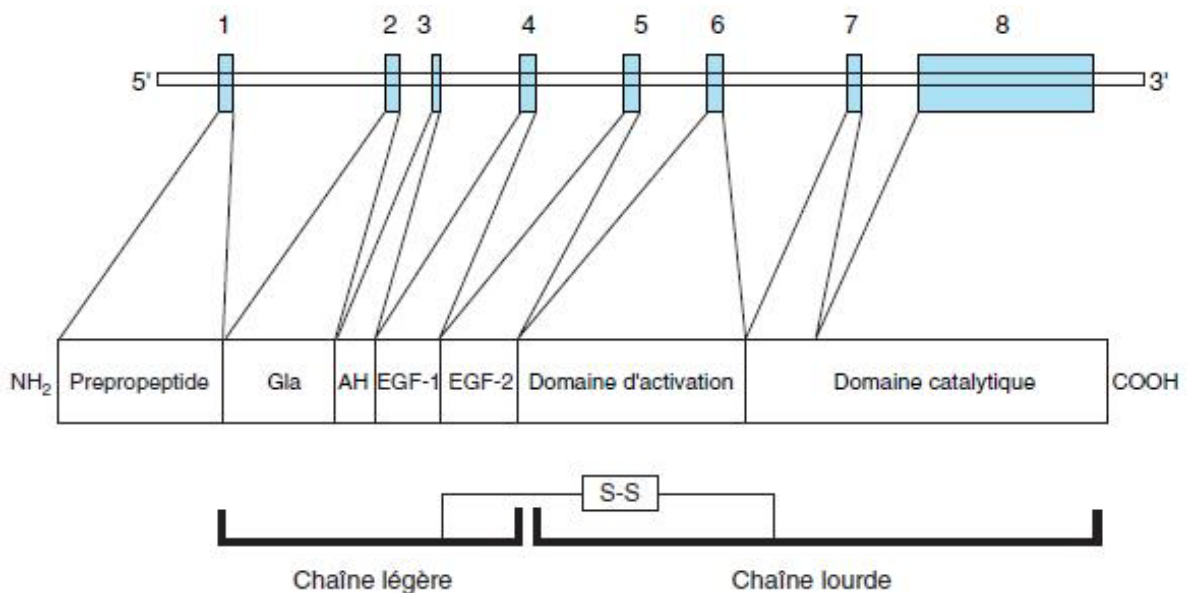


Figure 26: Gène du facteur IX (FIX), FIX et FIXa (8).

3.2. Mécanismes génétiques en causes

a. Hémophilie A

Le mécanisme à l'origine de l'hémophilie A est complexe et résulte de diverses mutations du gène Xq28. Six mécanismes mutationnels ont été identifiés: la délétion, la duplication, l'insertion, l'inversion, l'insertion/délétion ainsi que la substitution. Ils sont à l'origine de différents types de mutations, comme le décalage de la séquence de lecture, le remplacement d'un acide aminé par un autre (mutation faux-sens), ou l'insertion d'un codon stop à la place d'un acide aminé (mutation non-sens). D'après les derniers résultats de la liste des mutations issue du CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP) 2 537 types de mutations isolées sont répertoriés, avec en tête de liste les mutations faux-sens (49%), suivies des décalages (24%) et des mutations non-sens (11%). La composante génétique de la maladie représente aujourd'hui un véritable enjeu puisque la caractérisation de la mutation apporte des informations tant sur le volet diagnostique que sur l'évolution de la pathologie. Ainsi, des travaux récents ont mis en exergue la relation de causalité entre certaines mutations et le développement d'inhibiteurs, complication majeure de la maladie. (9)

b. Hémophilie B

Les déficits congénitaux en FIX relèvent dans plus de 95 % des cas de mutations ponctuelles. Les lésions moléculaires du gène FIX sont très nombreuses et hétérogènes. Dans de nombreux cas, chaque famille possède sa propre mutation. Les mutations sont colligées dans une base de données accessible par internet (<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>) qui, dans sa treizième version, comportait 2 891 entrées patients, 211 délétions courtes (moins de 30 nucléotides) et/ou insertions, 91 larges délétions et 962 mutations ponctuelles.(8)

3.3. Mode de transmission de l'hémophilie

L'hémophilie est une maladie récessive liée à l'X, avec une probabilité de transmission du gène muté de 50%. Un garçon né d'une mère conductrice aura ainsi une chance sur deux d'être

atteint de la maladie. Concernant les filles, il existe deux cas différents en fonction du parent porteur de la mutation. Une fille née d'un père hémophile sera forcément conductrice de l'hémophilie(10), mais en héritant tout de même du chromosome X normal de la mère, sa production de FVIII sera assurée la majorité du temps. En revanche, une fille née d'une mère conductrice aura 50% de chance d'être conductrice à son tour. On distingue ainsi les filles conductrices obligatoires (fille née d'un père hémophile) des filles conductrices possibles (fille née d'une mère conductrice) par généalogie. Distinction importante pour le diagnostic du statut de porteuse de la maladie, établi notamment pour les couples désireux d'enfants lors d'antécédents familiaux d'hémophilie(11) (figure 27).

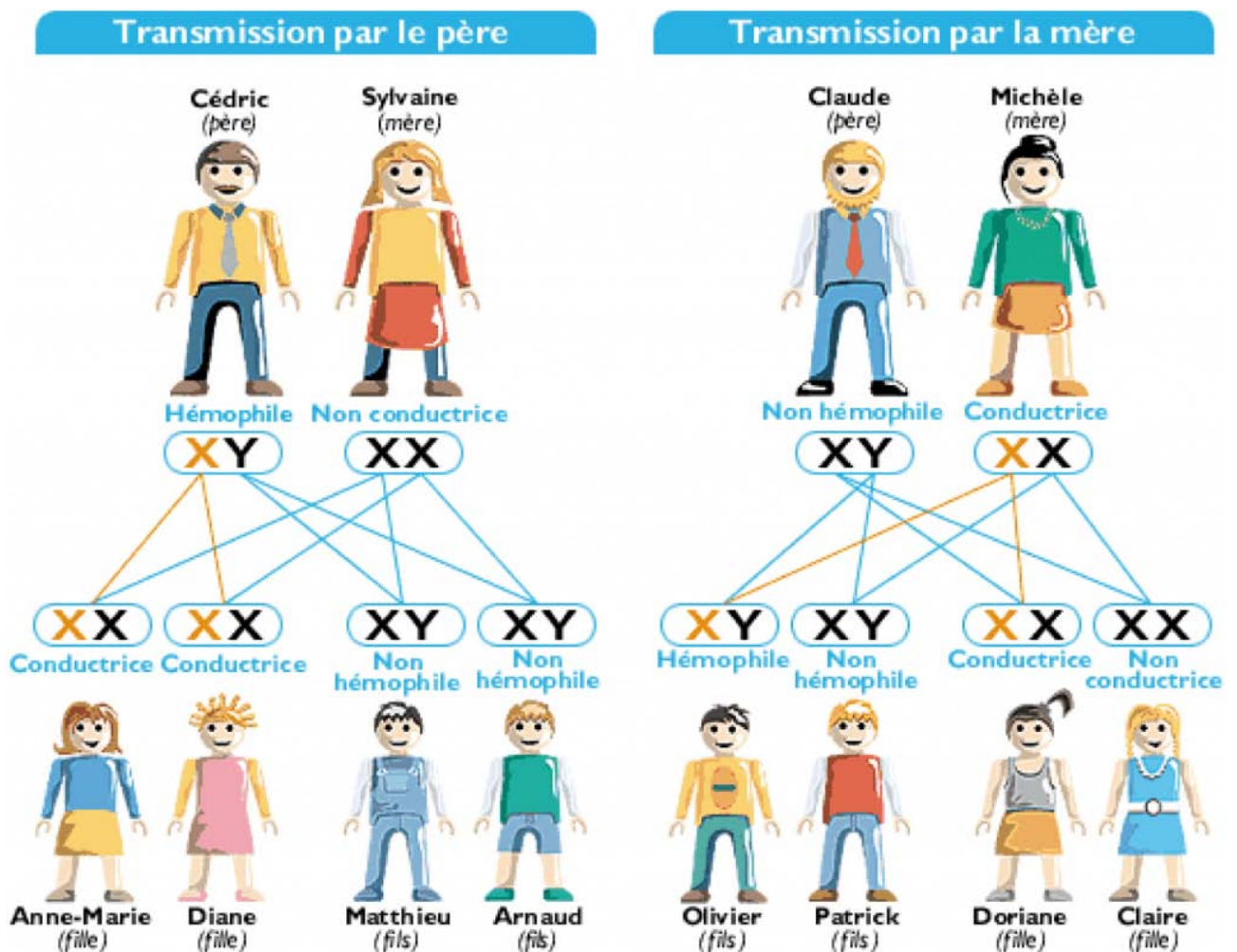


Figure 27: Transmission de l'hémophilie (12)

II. Epidémiologie

1. Prévalence

Au monde :

La prévalence de l'hémophilie à la naissance pour 100 000 hommes est de 29,6 cas dont 83% sont des hémophiles A et 17% sont des hémophiles B. Le Collège Américain des Médecins estime qu'il existe actuellement 1 125 000 cas d'hémophiles dans le monde, dont 418 000 cas atteints d'hémophilie sévère. (13)

Au Maroc :

On ne dispose pas à l'état actuel de données statistiques exactes sur l'hémophilie. Un projet de registre national sur l'hémophilie est en cours d'étude au niveau du ministère.

2. Age

2.1. Age moyen des patients :

Dans notre série l'âge moyen des patients était de 18 ans avec des extrêmes de 1 an et 61 ans, 50% d'entre eux appartiennent à une population pédiatrique (1-15 ans), 33% au groupe adulte jeune (15-30 ans) et 17% au groupe adulte (30-61 ans).

L'âge moyen des patients rapportés par les autres études était plus élevé : 24 ans dans la série de Laissouf et al. et 25 ans dans la série de Kang et al.(14,15).

2.2. Age au diagnostic

Le diagnostic de l'hémophilie est habituellement posé dans la petite enfance pour les formes sévères et peut être fait à l'âge adulte dans les formes mineures(1).

Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic était de 42 mois. Il est comparable à celui constaté dans la série de Rkain (5), alors que dans les séries de Borhany et Laissouf et al. il était de 24 mois (14,16).

Cinquante pour cent des patients ont été diagnostiqués à l'âge de 1 an, ce qui coïncide avec l'âge de la marche.

3. Sexe

Les hémophiles sont en majorité de sexe masculin du fait que l'hémophilie est une maladie héréditaire à transmission hétérozygote liée au chromosome X, les femmes sont dites conductrices, et elles n'expriment la maladie que dans certaines situations particulières où elles sont dites vraies hémophiles.(6)

Tous nos patients sont de sexe masculin, ce qui est pareil pour les autres études (5,14-16).

Tableau V : Comparaison selon les résultats épidémiologiques.

Série (%)	Rkain(5) Rabat	Laissouf et al.(14) Alger	Borhany et al. (16) Pakistan	Kang et al. (15) Chine	Notre série Marrakech
Nombre de cas	262	86	173	2453	131
Age moyen (ans)	-	24	-	25	18
Moyenne d'âge au diagnostic (mois)	43	24	24	-	42
Sexe (F/H)	0/262	0 /86	0/173	0/2453	0/131

III. Aspects cliniques

1. Circonstances de découverte

Le diagnostic se fait souvent par dépistage dans les familles à risque ou à l'occasion de signes hémorragiques pour les cas sporadiques (1).

Nos patients ont été diagnostiqués hémophiles suite à une hémorragie post circoncision dans 20% des cas, suite à d'autres accidents hémorragiques dans 63% des cas, fortuitement lors d'un bilan systématique dans 11% des cas, alors que seulement 6% des patients ont été

diagnostiqués dans un contexte d'enquête familiale. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature(14,17).

L'hémorragie post circoncision est une circonstance de découverte importante dans notre contexte, vu qu'elle représente un rituel religieux pratiqué par notre population chez les garçons de bas âge.

Tableau VI : Comparaison selon les circonstances de découverte

Séries	Service d'hématologie 20 aout(17) Casablanca	Laiouf et al. (14) Alger	Notre série Marrakech
Enquête familiale	5%	16%	6%
Fortuite	6%	9%	11%
Hémorragie post circoncision	20%	15%	20%
Autres accidents hémorragiques	66%	56%	63%

2. Présence de cas similaires dans la famille

Dans notre série, le caractère familial a été retrouvé chez 60% de nos patients, ces résultats sont comparables à ce qui est rapporté par la littérature : Kumar et al. (64%), Hafid et al. (55%), Borhany et al. et Salhi (40%) (16,18-20).

3. Signes cliniques

Les signes cliniques de l'hémophilie sont dominés par le saignement qui atteint préférentiellement les muscles (hématomes) et les articulations (hémarthroses) mais peut aussi se produire dans les viscères et engendrer des hémorragies internes et des hémorragies

**Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques
de l'hémophilie dans la région de Marrakech**

externes(21). Le saignement est souvent spontané dans les formes sévères, et post-traumatique dans les formes modérées et mineures.(6)

Dans notre étude, les manifestations cliniques du syndrome hémorragique ont été représentées essentiellement par les hémarthroses (72,5%), suivies par les hématomes (55,7%) puis les hémorragies extériorisées (37,4%). Ces valeurs se concordent avec ceux rapportées par les études de Borhany et al. et Laissouf et al.(14,16), alors que Kumar et al. ont rapporté des hémarthroses dans 40% des cas et des hématomes dans 30% des cas (18).

Les hémarthroses étaient localisées essentiellement au niveau du genou (59%) suivi par les articulations du coude et de la cheville chez 38% de nos patients. Dans les études de Rkain et Laissouf et al. (5,14), l'atteinte de l'articulation du genou prédominait aussi, mais la cheville et le coude étaient moins touchés.

Tableau VII : Comparaison selon les types d'épisodes hémorragiques.

Séries	Rkain(5) Rabat	Laissouf et al. (14) Alger	Borhany et al. (16) Pakistan	Kumar et al. (18) Inde	Notre série Marrakech
Hémarthrose :	-	-	72%	41,3%	72,5%
Genou	36,7%	47%	-	-	58,8%
Coude	8,8%	27%	-	-	38,2%
Cheville	11,8%	16%	-	-	38,2%
Autres	2,7%	9%	-	-	13,8%
Hématome	-	50%	54%	30,4%	55,7%
Hémorragie extériorisée :	-	19%	-	-	37,4%
Gingivorragie	-	-	8%	9%	22,1%
Epistaxis	-	-	-	8,7%	10,7%
Hématurie	-	-	14%	2,17%	5,3%
Autres	-	-	-	-	6,8%



Figure 28 : Image montrant une hémarthrose du genou gauche.

4. La moyenne d'accidents hémorragiques

La moyenne d'accidents hémorragiques dépend de la sévérité de l'hémophilie(6). Dans notre étude, 87% des patients présentaient au moins un accident hémorragique par mois. Avec une moyenne de 2 à 3 fois/mois pour les formes sévères, 1 fois/mois pour les formes modérées et moins d'une fois/mois pour les formes mineures.

Hafid et al ont rapporté moins d'épisodes hémorragiques chez leurs patients, de l'ordre de 4 fois/ans pour les formes sévères, 2 fois/ans pour les formes modérées et une fois/ans pour les formes mineures (19).

La fréquence élevée des accidents hémorragiques rapportés chez nos patients peut être expliquée par le faible pourcentage des patients mis sous traitement prophylactique (4%) ainsi que l'insuffisance thérapeutique liée à la non disponibilité des facteurs antihémophiliques.

IV. Aspects biologiques

Le bilan biologique d'orientation repose sur un bilan d'hémostase qui révèle un temps de céphaline activée (TCA) prolongé avec un temps de prothrombine (TP) normal et un taux de fibrinogène normal. La confirmation du diagnostic de l'hémophilie repose sur le dosage de l'activité coagulante du facteur VIII (FVIIIc) ou du facteur IX (FIXc) dans le sang.

- **FVIIIc** est dosé habituellement en un temps, sur le principe de la correction du temps de coagulation d'un plasma dépourvu de FVIII sous l'effet de l'apport de FVIII par le plasma du patient. Plus rarement, la méthode en deux temps (génération de la prothrombinase) est utilisée. En général les résultats des deux méthodes sont bien corrélés.
- **FIXc** est dosable par une méthode en un ou deux temps selon les mêmes principes que ceux utilisés pour le dosage du FVIIIc.

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

L'hémophilie est classée, selon le taux du facteur, en trois formes: sévère, modérée et mineure. Les patients dont le taux de facteur de coagulation est inférieur à 1% ont une hémophilie sévère. L'hémophilie modérée est définie par des taux de facteur de 1 à 5% et l'hémophilie mineure par des taux de 5 à 40% (6).

Dans notre étude, l'hémophilie A était retrouvée chez 93% (122/131) et l'hémophilie B était retrouvée chez 7% (9/131), ce qui est concordant avec les données de la littérature(14-16,18).

Quarante-six pour cent de nos patients hémophiles A sont sévères, 39% sont modérés et 15% sont mineurs. Dans l'étude de Kumar et al, 63%des hémophiles A sont sévères, 23% sont modérés et 14% sont mineurs(18). Dans l'étude de Borhany, 34% des hémophiles A sont sévères, 56% sont modérés et 10% sont mineurs(16).

Vingt-deux pour cent de nos patients hémophiles B sont sévères, 44% sont modérés et 34% sont mineurs. Dans l'étude de Kumar et al, 62% des hémophiles B sont sévères, 23% sont modérés et 15% sont mineurs(18). Dans l'étude de Borhany et al, 58%des hémophiles B sont sévères, 33% sont modérés et 9% sont mineurs(16).

Tableau VIII : Comparaison selon le type et la sévérité de l'hémophilie.

Séries	Kumar et al. (18) Inde	Laiouf et al. (14) Alger	Kang et al. (15) Chine	Borhanyet al. (16) Pakistan	Notre série Marrakech
Type d'hémophilie :					
A	86%	88%	85%	80%	93%
B	14%	12%	15%	20%	7%
Sévérité de l'hémophilie					
Sévère	57%	86%	57%	39%	45%
Modérée	21%	9%	30%	52%	39%
Mineure	23%	5%	13%	9%	16%
Hémophilie A / sévérité					
Sévère	63%	–	–	34%	46%
Modérée	26%	–	–	56%	39%
Mineure	14%	–	–	10%	15%
Hémophilie B / sévérité					
Sévère	62%	–	–	58%	22%
Modérée	23%	–	–	33%	44%
Mineure	15%	–	–	9%	34%

V. Aspects thérapeutiques

1. Mesures générales :(22)

Les mesures générales correspondent à un certain nombre d'action qui permettent de réduire les conséquences d'accidents hémorragiques, ces mesures sont :

Médicales :

- Définir les centres de référence.

Notre formation est définie comme un centre de référence qui prend en charge les patients hémophiles de la région de Marrakech et de la province.

- Eduquer le patient, sa famille et le personnel de santé par rapport à la vaccination : Tous les vaccins sont possibles, exclusivement en sous cutanée, en évitant l'abdomen, ces vaccinations sont suivies d'une compression manuelle de 10min. (Le vaccin contre l'hépatite B est fortement et précocement recommandé.)
- Etablir des règles de conduite : interdiction des injections intramusculaires et se méfier des médicaments ayant une action sur l'hémostase : aspirine, anti-inflammatoires, éviter l'administration d'inhibiteurs plaquettaires, éviter le rasage à la main et la prise de la température par voie rectale, bien comprimer après une ponction veineuse, bonne hygiène dentaire, encourager les activités qui ne comportent pas de risque de choc (natation, gymnastique, marche, vélo...) et interdire celles qui peuvent entraîner un risque hémorragique au niveau du crâne (judo, boxe, rugby, parachutisme, art martiaux), porter un casque et des protèges coudes et genoux lors une conduite de bicyclette , garder du matériel de perfusion et des flacons du facteur déficient à domicile.

Dans notre formation, il y a une organisation de façon régulière de séances d'éducation, des patients hémophiles et leurs familles, portantes sur la définition de la maladie, ses complications, sa prise en charge (l'éducation thérapeutiques, les modalités d'administration,

l'auto-injection, apprentissage du traitement à domicile), les mesures préventives, les soins dentaires, et les règles de la bonne conduite.

Sociales :

- Etablir une carte d'affiliation à l'association des hémophiles où seront consignées la nature et la sévérité du déficit.

C'est un projet en cours de réalisation dans notre formation.

- Soutien psychologique du patient et de sa famille (information, éducation).

Ce qui est réalisé au cours des consultations et des séances d'éducation organisées dans notre formation.

- Aides sociales à travers une participation de la société civile dans l'intégration des patients hémophiles au sein de la société, achat des concentrés de facteurs antihémophiliques et des prothèses articulaires...

La branche de Marrakech de l'association marocaine de l'hémophilie a inauguré dernièrement des projets au bénéfice des patients hémophiles : une collaboration avec le club de natation national et une réintégration scolaire des élèves en abandon scolaire.

Ainsi que nous bénéficions de dons annuels de concentrés de facteurs dans le contexte du programme national de prise en charge de l'hémophilie avec un partenariat entre la ministère de santé et la fédération mondiale de l'hémophilie (WFH), mais qui restent insuffisants.

2. Traitement substitutif : (6)

Le principe du traitement consiste à augmenter le taux des facteurs antihémophiliques dans le sang des patients hémophiles par l'administration de facteurs de substitution, soit d'origine plasmatique à partir des donneurs sains, soit des facteurs recombinants produits par le génie génétique, afin d'assurer une hémostase normale.

Dans certaines situations de non disponibilité de facteurs de substitution spécifiques, le PFC peut être utilisé pour traiter les épisodes hémorragiques surtout dans les pays en voie de développement comme le cas chez nous.

Dans notre étude, la majorité de nos patients (67%) ont reçus plus qu'un type de traitement substitutif (facteur plasmatique / facteur recombinant / PFC) :

- Facteur plasmatique + facteur recombinant + PFC : 32% des patients.
- Facteur plasmatique seul : 23% des patients.
- Facteur plasmatique + facteur recombinant : 19% des patients.
- Facteur recombinant seul : 10% des patients.
- Facteur plasmatique + PFC : 9% des patients.
- Facteur recombinant + PFC : 7% des patients.

Ce qui peut être expliqué par de la non disponibilité continue des facteurs de substitution spécifiques, vu l'absence d'un budget autonome réservé à notre centre de référence. Par conséquent, l'achat de nos produits pharmaceutiques dépend du budget et des priorités de la pharmacie centrale du CHU. Ainsi que la majorité de nos patients (60%) bénéficiaient du RAMED, ce qui leur rend dépendants des produits disponibles dans le centre de référence.

Le type de facteur de substitution disponible dans notre centre dépend des marchés du CHU. On a utilisé des facteurs recombinant durant la période 2009–2014, et des facteurs plasmatiques durant la période 2014 – 2019.

On distingue deux modalités thérapeutiques soit un traitement à la demande soit un traitement prophylactique :

- Le Traitement à la demande : correspond à la substitution en facteur de coagulation déficient au moment du saignement uniquement. La dose, la fréquence et le nombre de

perfusions de concentré dépendent du type et de la gravité du saignement. Selon le rapport du Groupe de travail sur les directives thérapeutiques de la Fédération mondiale de l'hémophilie publié en 2013, on peut apprécier les quantités injectées :

- dans l'hémophilie A en absence d'inhibiteur, la dose est calculée en multipliant la valeur du poids du patient en kilogrammes par le niveau du facteur en UI dL⁻¹ désiré, multiplié par 0,5.
- Dans l'hémophilie B en l'absence d'inhibiteur, la dose est calculée en multipliant la valeur du poids du patient en kilogrammes par le niveau du facteur en UI dL⁻¹ désiré.(23)

Le traitement à la demande était la modalité thérapeutique la plus utilisée chez nos patients (96%). Dans les autres études Salhi a rapporté 80% et Rkain a rapporté 38% des patients sous traitement à la demande (5,20).

Le Traitement prophylactique : est le traitement par injection intraveineuse du concentré de facteur en absence de saignement actif afin de prévenir les saignements et la destruction articulaire, dans le but de préserver la fonction musculo-squelettique des patients(24): On distingue la prophylaxie primaire, secondaire et tertiaire. La prophylaxie primaire est débutée avant l'apparition des saignements articulaires, de préférence avant l'âge de deux ans et avant le deuxième épisode de saignement chez les patients hémophiles sévères, alors que la prophylaxie secondaire est prescrite après un saignement important (y compris des saignements multiples) ou après l'apparition de lésions articulaires. La prophylaxie tertiaire est un traitement régulier continu entamé après l'installation de l'arthropathie hémophilique. Dans la prophylaxie intermittente ou périodique, le traitement est administré pour prévenir le saignement durant une période de 45 semaines, au maximum, par an (25,26).

Il n'y a pas de traitement prophylactique codifié, les protocoles diffèrent en fonction des équipes. Habituellement les concentrés de facteurs sont administrés à raison de 25 à 40 UI/kg 2

à 3 fois par semaine, un régime prophylactique à faible dose de 10–20 UI/kg deux fois par semaine a été proposé dans les pays où l'approvisionnement en concentrés est limité.(6)

Dans notre centre le protocole le plus utilisé était de 15 à 30UI/Kg 2 à 3 fois par semaine.

Dans notre série 5 patients (4%) étaient sous prophylaxie, dont 4 sous prophylaxie primaire et 1 sous prophylaxie secondaire et qui sont tous des enfants de bas âge (1–7 ans).

Les patients sous prophylaxie primaire sont des hémophiles A, trois d'entre eux étaient sévères, Ramédistes, nouvellement admis et ont l'inclusion a coïncidée avec la disponibilité des facteurs. Un modéré ayant une couverture sociale de type FAR. La prophylaxie a été indiquée chez ces patients afin de prévenir le développement de l'arthropathie post hémophilique.

Le patient sous prophylaxie secondaire est un enfant de 4 ans, atteint d'hémophilie modérée, bénéficiant d'une couverture sociale de type FAR, mis sous prophylaxie secondaire après une hémorragie cérébrale.

Le bénéfice que nous avons observé chez ces patients, après être mis sous prophylaxie, est l'espacement des épisodes hémorragiques avec des consultations en urgences très espacées.

Actuellement on est en arrêt de prophylaxie chez les patients Ramédistes vu la rupture des facteurs de substitution dans notre centre.

Salhi a rapporté 17% des patients sous prophylaxie et Rkaina rapporté 0,8% (5,20).

3. Traitement non substitutif

D'autres moyens thérapeutiques sont utilisés dans le traitement de l'hémophilie en fonction des besoins :

3.1. Desmopressine

La Desmopressine est un composé synthétique dérivé de l'adrénaline et proche de la vasopressine.

Elle a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de FVIII, de facteur vonWillebrand (FvW) et de l'activateur tissulaire du plasminogène. Elle n'est efficace que s'il existe une synthèse minimale de FVIII et de FvW. Administrée chez les formes mineures d'hémophilie A peut augmenter les concentrations plasmatiques du facteur VIII et du FvW. Une dose unique de 0-3 µg/kg de poids corporel, administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, peut augmenter la concentration de facteur VIII de 3 à 6 fois, mais il existe une grande variabilité individuelle de la réponse(27,28).

Dans notre série seulement 3 patients sur 18 hémophiles A mineurs (4%) recevaient de la Desmopressine par voie nasale (la Desmopressine injectable n'est pas disponible au Maroc) à raison de deux pulvérisations par semaine. Alors que les 15 restants n'ont pas pu la recevoir par manque de moyens et absence de couverture sociale.

Rkain a rapporté aussi que 4% des patients étaient sous desmopressine.

3.2. Acide tranexamique

L'acide tranexamique doté d'une activité antifibrinolytique et d'un effet antihémorragique non spécifique indiscutable. Il représente un traitement d'appoint utile pour les petits gestes chirurgicaux ou pour réduire la fréquence des saignements (29).

Dans notre formation, ce médicament fait partie du traitement des saignements dans les urgences.

3.3. Traitement de la douleur

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

il convient d'utiliser, entre autres, des compresses froides, l'immobilisation, les attelles et les béquilles avec le traitement antalgique.

Le paracétamol est utilisé pour les douleurs faibles à modérées, si il n'est pas efficace, il faut passer aux inhibiteurs COX-2 (les autres AINS sont contre indiqués) ou aux associations du paracétamol à la codéine ou au tramadol. Si la douleur est intense ne cédant pas après substitution, elle peut nécessiter l'utilisation d'un traitement morphinique adapté(23).

Dans notre étude, les patients ont bénéficié lors des épisodes hémorragiques d'un traitement antalgique adapté en fonction de la disponibilité et d'une immobilisation par attelle en cas d'hémarthrose.

3.4. Traitement local

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

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

Dans notre étude, il y a une utilisation de la colle hémostatique pour les hémorragies buccales.

En cas d'hémarthrose ou d'hématome, le traitement substitutif est insuffisant s'il n'est pas associé à un geste local, trop souvent négligé : il faut éviter l'immobilisation prolongée et les attitudes vicieuses. Il faut également ne pas utiliser de plâtre circulaire. L'immobilisation de l'articulation par une attelle doit être maintenue jusqu'à la disparition de la douleur, et l'application de la vessie de glace permet de diminuer la douleur et de limiter l'épanchement(30).

Dans notre étude, lors des séances d'éducation, nos patients apprenaient, devant toute hémarthrose et avant l'arrivée à l'hôpital, à réaliser les gestes suivants : assurer une immobilisation et lever du membre, mise de vessie de glace et compression non trop serrée de l'articulation et l'administration du facteur si disponible à domicile.

3.5. Kinésithérapie

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

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

La kinésithérapie permet d'assurer la récupération, la réhabilitation, la préservation, et le bien-être des patients hémophiles (31).

Dans notre étude, la kinésithérapie a été indiquée systématique devant toute hémarthrose et chez 44% des patients atteints d'arthropathie post-hémophilique. La rééducation disponible dans notre centre et de type manuelle, par ce qu'on ne dispose pas de machines spécifiques.

VI. Evolutions et complications

1. Complications liées à la maladie

1.1. L'arthropathie post-hémophilique

Les signes cliniques de l'hémophilie sont dominés par le saignement qui atteint préférentiellement les articulations principalement au niveau du genou, coude puis cheville(21), en l'absence de traitement substitutif bien conduit, la répétition de ces saignements articulaires induit un dépôt de fer, responsable d'une synovite hyper vascularisée. Le fer pourrait aussi favoriser l'activation d'oncogènes qui engendrent la prolifération et le blocage de l'apoptose des synoviocytes. La conséquence de ces hémarthroses répétées est le développement d'un pannus synovial hyper vascularisé, source de récurrence de saignements intra-articulaires et d'altération de la structure osseuse. En parallèle, ces saignements ont une toxicité propre sur les chondrocytes, qui aboutit à la destruction du cartilage(8), ces processus conduisant à la formation d'une arthrose rapidement sévère (arthropathie post hémophilique), avec des douleurs et limitations fonctionnelles nécessitant parfois la mise en place de prothèses articulaires.(21)

L'arthropathie post-hémophilique a été notée chez 60,3% de nos patients.

La fréquence élevée des arthropathies chez nos patients peut être expliquée par l'insuffisance thérapeutique des hémarthroses liée à la non disponibilité des facteurs antihémophiliques, ainsi que le faible pourcentage des patients mis sous traitement prophylactique (4%).

Notre pourcentage d'arthropathies est comparable avec celui rapporté par Kang et al (50%) (15).

Dans des études algériennes rapportée par Hafid et al. et Laissouf et al., l'arthropathie post-hémophilique était présente chez respectivement 40% et 37% de leurs patients. Ceci peut être expliqué par leurs pourcentages plus importants de prophylaxie (Hafid et al. :18%, Laissouf et al. : 47%) (14,19)

Le diagnostic des arthropathies post-hémophiliques se fait par l'examen clinique et l'examen radiologique. Ce dernier repose sur différentes classifications dont les plus importantes :

➤ Classification d'Arnold et Hildgartner(32)

Une classification radiologique en 5 stades de gravité croissante décrite essentiellement au niveau du genou :

Stade 0 : articulation normale

Stade I : aucune anomalie radiologique osseuse trouvée. Il n'existe qu'un discret épaissement des parties molles périarticulaires.

Stade II : il est caractérisé par une ostéoporose épiphysaire et une hypertrophie des épiphyses. Cette hypertrophie peut être majorée artificiellement sur la radiographie de face du genou par un flessum.

Stade III : L'atteinte articulaire est évidente mais il n'y a pas de pincement de l'interligne articulaire. Des kystes sous-chondraux apparaissent, l'échancrure intercondylienne s'élargit, les dépôts d'hémosidérine rendent la synoviale plus opaque visible sur les radiographies standard (en particulier sur le cliché de profil). C'est classiquement selon la plupart des auteurs le dernier stade réversible de l'atteinte articulaire. En fait à ce stade l'atteinte cartilagineuse est très importante comme l'a constaté l'utilisation de l'arthroscopie.

Stade IV : le stade IV se caractérise par un pincement de l'interligne articulaire. Les kystes sous-chondraux se multiplient et viennent s'ouvrir dans la cavité articulaire.

Stade V : destruction de l'articulation avec disparition de l'interligne articulaire. L'ouverture dans l'articulation des kystes sous-chondraux ou leur effondrement entraîne au niveau du genou un aplatissement des condyles, un élargissement particulier à type de crosse tibiale à concavité antérieure.

➤ Classification de Pettersson(33)

Une classification radiologique originale permet d'établir un score radiologique aditif pour chaque articulation touchée. Cette classification cote de 0 à 2 chacune des lésions ostéoarticulaires suivant leur importance. (Tableau 2)

Tableau IX : Classification de Pettersson

Ostéoporose	Non	0
	Oui	1
Elargissement des épiphyses	Non	0
	Oui	1
Aspect irrégulier de l'os sous chondral	Non	0
	Discrète	1
	Importante	2
Pincement de l'interligne	Non	0
	<50%	1
	>50%	2
Géode sous chondrale	Non	0
	1 géode	1
	>1 géode	2
Erosion du pourtour articulaire	Non	0
	Oui	1
Incongruence articulaire	Non	0
	Discrète	1
	Importante	2
Dislocation articulaire	Non	0
	Discrète	1
	Importante	2

L'échelle de cotation varie entre 0 (absence de lésions radiologiques) et 13 (lésion maximale, l'ankylose). Ce score apprécie de façon plus fine l'évolution de l'arthropathie hémophilique.

1.2. Hémorragies sévères

Les hémorragiques les plus redoutées de l'hémophilie sont ceux qui mettent en jeu le pronostic vital comme l'hémorragie cérébrale, les hématomes qui compriment les voies respiratoires et les axes vasculaires à destinée céphalique (cou, langue et plancher de la bouche). D'autres hémorragies peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel : les hématomes des muscles à gaine serrée comme la loge antéro-externe de jambe (syndrome de loge), l'avant-bras et la main (syndrome de Volkmann) et les hématomes à localisation dangereuse par exemple : l'orbite, le creux axillaire, le pli du coude, l'aîne et le psoas (nerf crural).(21)

Dans la période de l'étude, un patient a présenté une hémorragie cérébrale, c'est un enfant hémophile A modérée sans inhibiteur ayant bien évolué sous forte dose de facteur VIII plasmatique qui a été mis sous prophylaxie secondaire avec bonne évolution à la date de cette étude.

1.3. Pseudo-tumeur hémophilique

C'est une complication rare (1 à 2 % des cas), observée essentiellement en cas d'hémophilie sévère chez des patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement prophylactique. Il s'agit d'un hématome chronique qui se comporte comme une masse kystique encapsulée de croissance lente, suite à des saignements itératifs. Sa paroi est composée de tissu fibreux renfermant des macrophages remplis d'hémosidérine.

Cette pseudo-tumeur peut affecter l'os, l'espace sous-périosté et les tissus mous. Elle peut être longtemps asymptomatique et atteindre une taille très importante. Elle peut également être révélée par des douleurs, une tuméfaction, une fracture, une compression vasculonerveuse, voire une fistule cutanée ou intestinale, une surinfection ou une rupture avec choc hémorragique(34).

Dans la période d'étude aucun patient n'a présenté une pseudo-tumeur hémophilique.

2. Complications liées au traitement

2.1. Complications infectieuses

Une des plus redoutables complications du traitement par des concentrés d'origine plasmatisque est la transmission d'agents infectieux. Il s'agit des virus de l'immuno-déficience acquise (VIH) et des virus hépatotropes (virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C).

Aujourd'hui, la sélection des donneurs de sang, l'utilisation de méthodes d'inactivation virale, l'addition de plusieurs agents d'inactivation et/ou de réduction virale rendent les produits très sûrs.(35)

Dans notre étude, sur les 7% des patients qui ont fait des sérologies, on n'a pas trouvé de cas porteurs d'hépatite B ni d'HIV, par contre un seul patient avait une hépatite C.

Rkain a rapporté 2,3% de cas atteints d'une coïnfection HIV – hépatite C, alors que Salhi et Hafid et al. ont rapporté 15% de cas atteints d'hépatite C (5,19,20).

Le pourcentage élevé des patients qui n'ont pas fait des sérologies (93%) peut être expliqué par le suivi irrégulier des patients qui consultaient seulement en unité d'urgence pour des épisodes hémorragique (81%).

2.2. Développement d'inhibiteur

Un inhibiteur est un anticorps de type IgG, qui neutralise spécifiquement l'activité procoagulante du facteur de coagulation substitué, rendant la gestion des saignements difficile avec un coût plus élevé. Un inhibiteur à haut titre est défini comme ayant 5 unités Bethesda (UB) ou plus (fort répondeur), et un inhibiteur à faible titre est inférieur à 5 UB (faible répondeur). Cette caractérisation est importante parce qu'elle a un retentissement sur le choix du traitement de substitution (6).

Dans notre étude, vingt cas (15%) ont développé des inhibiteurs contre les facteurs de substitution dont 4 forts répondeurs et 16 faibles répondeurs.

Les quatre patients fort répondeurs sont des hémophiles A sévères qui ont reçus les deux types du facteur de substitution (plasmatique et recombinant), avec une moyenne d'accidents hémorragiques de 2 à 3 fois par mois. Alors que les faibles répondeurs sont des hémophiles A, sévères dans 45% des cas, modérés dans 15% des cas et mineurs dans 20% des cas, qui ont également reçus du facteur plasmatique et du recombinant, avec une moyenne d'accidents hémorragiques d'une à deux fois par mois.

Hafid et al. ont rapporté 23% des patients ayant développé des inhibiteurs, Salhi a rapporté 10%, alors que Rkain a rapporté 0,4% (5,19,20).

Le faible pourcentage des patients qui ont développés des inhibiteurs peut être expliqué par l'absence de screening systématique vu le manque de test au niveau du laboratoire du CHU et le défaut des moyens pour le faire en privé. Ainsi que le refus des patients pour se déplacer et faire le test dans un autre centre de référence. Afin de résoudre ce problème nous avons inauguré une collaboration entre le CHU de Marrakech et le CHU de Casablanca pour assurer aux patients un déplacement par ambulance et un screening des inhibiteurs au niveau du laboratoire du CHU de Casablanca.

3. Traitement des complications

3.1. Traitement de l'arthropathie post-hémophilique

A côté des traitements médicaux et de la kinésithérapie, la chirurgie a une place importante dans le traitement de l'arthropathie hémophilique que ce soit au stade de début (synoviorthèse, synovectomie), ou au stade d'arthropathie évoluée (ostéotomie de réaxation du membre inférieur, prothèse totale surtout de la hanche ou du genou, arthrodèse essentiellement de la cheville)(21)

Dans notre série, seulement 2 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical d'arthropathie : une mise en place d'une prothèse de la hanche à l'étranger chez un patient mutualiste et une ostéotomie arthrodèse de la cheville(pour correction d'un équin) au sein du

service de traumatologie CHU Mohammed VI de Marrakech chez un patient ramédiste dans un contexte de cure d'une fracture de la cheville. Les autres patients (77 cas) avec arthropathie n'ont pas bénéficié de traitement chirurgical. Ceci peut être expliqué par le manque de facteurs de substitution, la difficulté de réalisation des bilans radiologiques, vu le suivi irrégulier des patients, les délais longs des rendez-vous en radiologie, l'absence de screening des inhibiteurs et des prothèse au niveau du CHU, ainsi que la réticence du staff chirurgical pour opérer ces patients devant la non disponibilité des facteurs de substitution spécifiques et des agents bypassants.

Dans la série de Rkain(5) le traitement chirurgical des arthropathies a consisté à la réalisation de synoviorthèse chez 1 cas, de synovectomie chez 2 cas et d'une arthrodèse chez 1 cas.



Figure 29 : Une radiographie montrant une arthropathie de la cheville au stade d'ankylose + une fracture de l'extrémité inférieure de la fibula.



Figure 30 : Une radiographie d'une arthrodèse de la cheville.



Figure 31 : Patient se tenant sur la plante du pied après correction de l'équin par ostéotomie arthrodèse.

3.2. Traitement de la pseudo-tumeur

Le traitement des pseudo-tumeurs repose d'abord sur l'immobilisation et l'administration des facteurs de coagulation déficitaires. En cas d'échec, le traitement est chirurgical, parfois précédé d'une embolisation préventive. L'irradiation externe n'est réservée qu'aux contre-indications. La ponction et la biopsie de la pseudo-tumeur sont contre-indiquées du fait du risque de perforation, de fistulisation et d'infection(34)

3.3. Traitement de l'hémophilie avec inhibiteur

Il faut distinguer deux aspects : le traitement des hémorragies et le traitement de fond de l'inhibiteur.

- La prise en charge des saignements aigus chez les patients présentant des inhibiteurs dépend du titre de l'inhibiteur. Un faible répondeur peut être traité par du facteur VIII ou IX à doses plus importantes. Pour les patients fort répondeurs, les seules thérapies efficaces sont des agents by-passants, qui contournent essentiellement le besoin des facteurs VIII et IX en générant de la thrombine par d'autres mécanismes. Deux agents de dérivation disponibles sont le concentré de complexe prothrombinique activé et le facteur VII activé recombinant.
- Traitement de fond de l'inhibiteur par induction de tolérance immune (ITI)(6), qui permet d'éradiquer un inhibiteur anti-facteur par de fortes doses de facteur injectées de façon régulière. Les doses massives de facteur antihémophilique induisent une tolérance immune par excès d'antigène.

Notre centre ne disposait pas d'agent by-passants, par conséquent on essaie de traiter les épisodes hémorragiques chez ces patients par des fortes doses de facteurs en fonction leur disponibilité. Nos patients ne recevaient pas de traitement de fond vu le manque de facteurs de substitution.

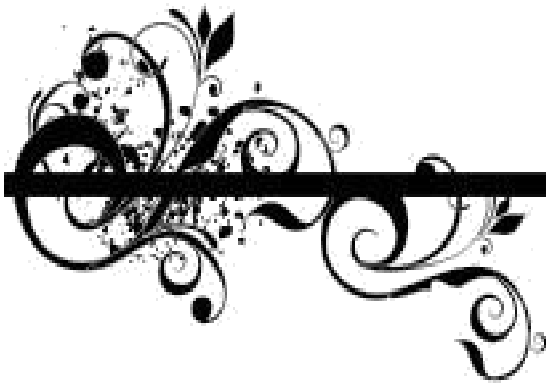
VII. Surveillance

La surveillance de nos patients hémophiles lors des consultations consiste à :

- Un examen clinique à la recherche des signes de déformation articulaire, complété en cas de présence de cette dernière par la demande d'un bilan radiologique, qui est souvent non réalisé vu le suivi irrégulier et les délais importants des RDV dans le centre de radiologie du CHU.
- Screening des inhibiteurs, un projet de futur grâce à une collaboration entre CHU de Marrakech et le CHU de Casablanca, en cas de : non réponse au traitement substitutif, en préopératoire ou tous les trois mois.
- Un hémogramme pour évaluation du syndrome anémique.
- Des sérologies virales en cas de substitution en facteur plasmatique ou du PFC.
- Programmation des séances d'éducation.



CONCLUSION



Cette étude nous a permis d'énumérer les difficultés de la prise en charge des patients hémophiles au sein du centre d'hémophilie de Marrakech, Ainsi, nous avons pu relever les constats suivants :

- Notre centre d'hémophilie draine en plus des patients de Marrakech et des régions avoisinantes, les patients du Sud du Maroc lors de la non disponibilité du traitement au sein des centres d'hémophilie du Sud, ce qui entraîne un épuisement rapide du stock de facteurs de substitution.
- Seulement 14% des patients ont une couverture sociale, alors que 60% des patients bénéficiaient du RAMED, ce qui rend ces derniers dépendants de la disponibilité du traitement au sein du CHU.
- L'absence de dosage biologique des facteurs antihémophiliques et de screening des inhibiteurs au sein du laboratoire du CHU Med VI de Marrakech, retarde la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.
- Le coût élevé des facteurs de substitution et leur disponibilité discontinue et insuffisante au sein du centre d'hémophilie du CHU, entrave une prise en charge efficiente des épisodes hémorragiques et un établissement d'un traitement prophylactique chez nos patients (seulement 4% d'entre eux sont mis sous prophylaxie), ce qui avait comme conséquence une majoration de la survenue des complications de l'hémophilie, essentiellement l'arthropathie post hémophilique (60% de nos patients présentaient des arthropathies post hémophiliques).
- Quatre-vingt pour cent de nos patients avaient un suivi irrégulier, ce qui peut être expliqué par la difficulté d'accès aux soins, due au fait que le centre d'hémophilie de Marrakech draine plusieurs régions, le manque de moyens, l'absence de couverture sociale, le handicap physique causé par l'arthropathie post-hémophilique et la prévision des patients d'une non disponibilité des facteurs de substitution dans le centre.

- Le traitement chirurgical des arthropathies post hémophilique est rarissime : seulement 2 patients opérés pendant la période d'étude, ce qui peut être expliqué par la non disponibilité au niveau du CHU des facteurs de substitution, d'agents by-passants, de screening des inhibiteurs et de prothèse articulaires.

Les limites de notre étude se sont représentées dans :

- Des dossiers incomplets : quelques informations non pas été précisées dans la majorité des dossiers, telles que le statut vaccinal et les sérologies virales, vu le suivi irrégulier des patients qui consultaient seulement en urgences pour le traitement des épisodes hémorragiques.
- L'absence d'un carnet d'hémophilie chez nos patients, nous a empêché de calculer le ABR (Annualized Bleeding Rate : taux de saignements annuels).
- L'absence de screening des inhibiteurs au niveau du CHU Med VI de Marrakech et son coût élevé en privé entravent sa réalisation systématique chez tous nos patients.

Les perspectives dégagées dans le cadre de ce travail, se situent à plusieurs niveaux :

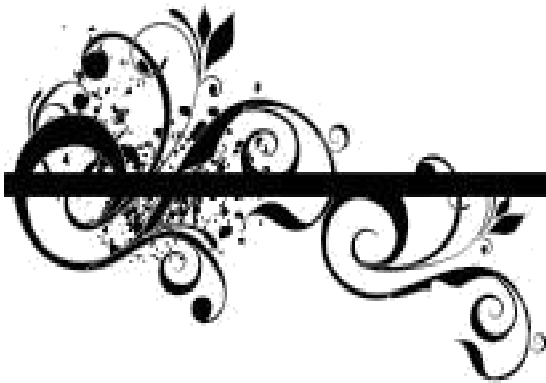
- Augmenter le nombre des centres d'hémophilie au niveau régional.
- Améliorer les capacités de prise en charge des hémophiles au sein du CHU Med VI de Marrakech et promouvoir une prise en charge multidisciplinaire avec un développement :
 - du volet laboratoire : dosage des facteurs antihémophiliques et screening des inhibiteurs.
 - du volet pharmaceutique : assurer un budget autonome pour l'achat des facteurs antihémophiliques, des agents by-passants et des prothèses.
 - du volet radiologique : faciliter l'accès des patients aux explorations radiologiques nécessaires.

Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech

- du volet kinésithérapie : doter le centre de référence de machines nécessaires pour une rééducation musculo-squelettique efficace.
 - du volet chirurgical : assurer une collaboration avec les centres de chirurgie pédiatrique et adulte.
 - du volet psychologique : assurer une prise en charge spécialisée des patients hémophiles.
- Impliquer le ministère de la santé dans l'achat des médicaments, ce qui a été décidé lors de la journée mondiale d'hémophilie de cette année (2019) par le lancement d'un programme national d'hémophilie.
- Mettre en place un programme de formation continue du personnel médical et paramédical afin de faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients hémophiles, ainsi qu'une désignation et formation continue d'un hématologue et infirmier spécialisés en hémophilie au sein de chaque centre de référence.
- Faire impliquer l'association des hémophiles dans l'intégration scolaire (30% de nos patients ne sont pas scolarisés) et professionnelle (60% de nos patients atteints d'arthropathie post hémophilique, ont par conséquent une limitation physique au niveau du membre supérieur et/ou inférieur) des patients hémophiles.



ANNEXES



Fiche d'exploitation :

Identité du patient :

Numéro de dossier

Age

Origine :

- Rural
- Urbain

Ville de provenance

Scolarisation :

- Oui
- Non
- Age préscolaire
- Inconnu

Profession

Vaccination

Adhérence à un régime de sécurité sociale

Les caractéristiques de l'hémophilie :

Age de la découverte

Circonstances de découverte :

- Fortuite
- Enquête familiale
- Accident hémorragique (spontané / post traumatisme minime / post traumatisme violent)

Présence de cas similaire dans la famille

Type d'hémophilie

Sévérité de l'hémophilie

Diagnostic moléculaire et génétique

Enquête familiale

Circoncision

Anomalies biologiques : TP, TCA, Fibrinogène, NFS, facteur de Willebrand

Signes cliniques

- Hématome
- Hémarthrose
- Hémorragie extériorisée
- Autres

La moyenne d'accidents hémorragiques par mois

La prise en charge thérapeutique du patient :

Traitements à la demande :

- Traitement substitutif : recombinant / plasmatique / PFC
- Corticoïdes
- Autres :

Prophylaxie

- Hygiène de vie et éducation du patient
- Traitement prophylactique : prophylaxie primaire / prophylaxie secondaire

/ Desmopressine

- Carte d'hémophilie
- Soins dentaires
- Vaccination contre l'hépatite B

Traitements complémentaires

- Sang total
- Rééducation

Nombre et motif d'hospitalisation

Suivi : régulier / patient consulte seulement en cas d'accident hémorragique

Les complications survenues au cours de l'évolution :

Présence d'inhibiteur : faible répondeur / fort répondeur

Allo-immunisation

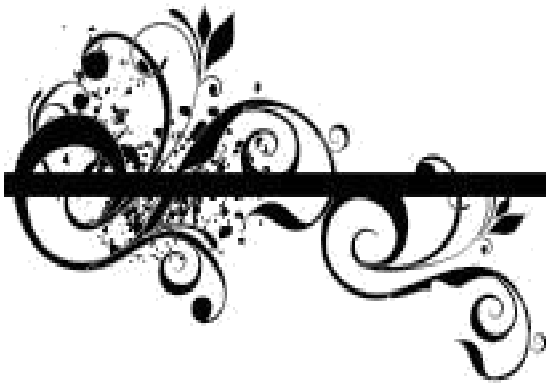
Infections transmissibles par le sang : HIV / HVC / HVB

Arthropathie post hémophilique

- Siège
- Traitement : Rééducation / chirurgie
- Retentissement sur la scolarité / profession



RESUMES



Résumé

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire à transmission liée à l'X. Il s'agit d'une affection relativement rare, caractérisée par un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B) de la coagulation. Le diagnostic doit être évoqué devant des hémorragies spontanées, notamment articulaires ou des tissus mous, des saignements excessifs post-traumatiques ou lors d'actes chirurgicaux et un allongement de TCA. Le diagnostic positif se base sur le dosage du F VIII ou F IX. La répétition des accidents hémorragiques, responsable de séquelles articulaires et musculaires, risquent de mettre en jeu le pronostic fonctionnel et parfois le pronostic vital du patient, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et adaptée en coordination avec le patient et sa famille. Le traitement repose sur la substitution en facteur déficient.

Malgré les grands progrès qui ont été réalisés ces dernières années sur tous les aspects de la prise en charge des patients hémophiles, elle continue à représenter un véritable défi économique pour les pays en voie de développement tel le Maroc.

Ce travail est une étude rétrospective, descriptive et monocentrique, portant sur les patients hémophiles suivis au sein du service d'hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une période de 10 ans (du mars 2009 au juin 2019). Notre objectif est, d'une part, d'analyser le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, évolutif et thérapeutique des hémophiles suivis au sein de cette formation et d'autre part, de déceler les difficultés de leurs prise en charge.

Nous avons colligé durant cette période 131 cas d'hémophilie congénitale répartis en 122 cas (93%) d'hémophilie A et 9 cas (7%) d'hémophilie B. 46% de nos patients hémophiles A étaient sévères, 39% étaient modérés et 15% étaient mineurs. Alors que 22% de nos patients hémophiles B étaient sévère, 44% étaient modérés et 34% étaient mineurs. L'âge moyen des

patients était de 18 ans avec 50% d'entre eux appartenant au groupe pédiatrique (1-15 ans). Leur âge moyen au diagnostic était de 3 ans et demi avec presque une moitié des patients diagnostiquée lors de la 1ère année de vie, ce qui coïncide avec l'âge de la marche. Nos patients provenaient essentiellement de Marrakech et des régions de voisinage, mais parfois le centre draine aussi les patients du sud lors de l'épuisement du stock de traitement de leurs centres hospitaliers. Soixante pour cent de nos patients bénéficiaient du RAMED, ce qui leur rend dépendants de la disponibilité du traitement au sein du CHU. La circonstance de découverte du diagnostic la plus manifeste dans notre étude était les accidents hémorragiques post traumatismes minimes (36% des cas). L'hémarthrose représente la manifestation clinique la plus fréquemment rencontrée dans notre étude (72% des cas), suivie par les hématomes (56% des cas) puis les hémorragies extériorisées (37% des cas). Le principale modèle thérapeutique adopté chez nos patients était un traitement à la demande (96% des cas), alors qu'une prophylaxie a été établie chez seulement 4% des cas (5 enfants de bas âge : 3 Ramédistes nouvellement admis et dont la prise en charge a coïncidé avec la disponibilité du facteur dans notre centre et 2 mutualistes). 67% de nos patients ont reçus plus qu'un type de traitement substitutif (facteur plasmatique, facteur recombinant et PFC) en fonction de la disponibilité. L'arthropathie post hémophilique a été trouvée chez 60% des patients, ce qui est dus à l'insuffisance thérapeutique par manque de facteurs de substitution. Un screening des inhibiteurs fait en cas de non réponse thérapeutique ou en préopératoire a révélé un développement des inhibiteurs chez 15% de nos patients. Seulement deux patients ayant une arthropathie post-hémophilique ont été traités respectivement par une mise en place d'une prothèse de la hanche à l'étranger chez un patient mutualiste et une ostéotomie arthrodèse de la cheville au sein du service de traumatologie du CHU Med VI de Marrakech chez un patient Ramédiste lors d'une cure d'une fracture de la cheville. On a observé que l'hémophilie a été responsable de l'absence de scolarisation chez 30% de nos patients, vu la répétition des épisodes hémorragiques et l'arthropathie post hémophilique.

Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech

Ce travail rapporte les difficultés du suivi des patients hémophiles dans un centre de référence au sein d'un pays en voie de développement « le Maroc ». Il met le point sur les failles de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie ainsi que la gravité du handicap généré par l'arthropathie post hémophilique. Des solutions urgentes et adéquates pour promouvoir la prise en charge de l'hémophilie au centre de référence de Marrakech devraient être entreprises pour alléger les dégâts causés par cette hémopathie et améliorer la qualité de vie des patients hémophiles.

Summary

Hemophilia is a hereditary hemorrhagic disease with X-linked transmission. It is a relatively rare condition, characterized by a deficiency of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B) of coagulation. The diagnosis must be evoked in case of spontaneous hemorrhages, particularly in joint or soft tissues, excessive post-traumatic bleeding or during surgical procedures and prolongation of TCA. The positive diagnosis is based on the determination of F VIII or F IX. The repetition of hemorrhagic accidents, responsible for joint and muscular sequelae, may jeopardize the functional prognosis and sometimes the vital prognosis of the patient, hence the need for early and appropriate management in coordination with the patient and his family. Treatment is based on deficient factor substitution.

Despite the great progress that has been made in recent years on all aspects of the care of patients with hemophilia, it continues to represent a real economic challenge for developing countries such as Morocco.

This work is a retrospective, descriptive and monocentric study of hemophiliac patients followed in the hematology department of the Mohammed VI University Hospital Center of Marrakech, over a period of 10 years (from March 2009 to June 2019). Our objective is, on the one hand, to analyze the epidemiological, clinical, paraclinical, evolutionary and therapeutic profile of the hemophiliacs followed within this formation and on the other hand, to detect the difficulties of their care.

During this period, we collected 131 cases of congenital hemophilia divided into 122 cases (93%) of hemophilia A and 9 cases (7%) of hemophilia B. 46% of our haemophilia A patients were severe, 39% were moderate and 15% were minors. While 22% of our hemophiliac B patients were severe, 44% were moderate and 34% were minor. The average age of patients was 18 years old with 50% of them belonging to the pediatric group (1–15 years old). Their average age at diagnosis was 3.5 years with almost half of the patients diagnosed in the first year of life, which

coincides with the age of walking. Our patients came mainly from Marrakech and neighboring regions, but sometimes the center also drains patients from the south when the treatment of it centers is exhausted. Sixty percent of our patients had RAMED, which makes them dependent on the availability of treatment within the hospital. The circumstance of discovery of the most obvious diagnosis in our study was post-traumatic hemorrhagic accidents (36% of cases). Haemarthrosis represents the clinical manifestation most frequently encountered in our study (72% of cases), followed by hematomas (56% of cases) and externalized haemorrhage (37% of cases). The main therapeutic model adopted in our patients was a treatment on demand (96% of cases), whereas prophylaxis was established in only 4% of cases (5 young children: 3 newly admitted Ramedists and whose in charge coincided with the availability of the factor in our center and 2 mutualists). 67% of our patients received more than one type of replacement therapy (plasma factor, recombinant factor and PFC) depending on availability. Post-hemophilic arthropathy was found in 60% of patients, which is due to therapeutic insufficiency due to lack of substitution factors. Screening of inhibitors in the event of non-therapeutic response or preoperative revealed a development of inhibitors in 15% of our patients. Only two patients with post-hemophilic arthropathy were treated respectively with hip replacement surgery in a mutual patient and an arthrodesis osteotomy of the ankle in the traumatology unit of CHU Med VI of Marrakech in a patient Ramediste during a cure of a fracture of the ankle. It has been observed that hemophilia has been responsible for the lack of schooling in 30% of our patients, given the repetition of bleeding episodes and post hemophilic arthropathy.

This work reports the difficulties of monitoring hemophilia patients in a reference center in a developing country "Morocco". It highlights the flaws in the therapeutic management of hemophilia and the severity of the disability generated by post hemophilic arthropathy. Urgent and adequate solutions to promote the management of hemophilia at the Marrakesh referral center should be undertaken to alleviate the damage caused by this hemopathy and improve the quality of life of patients with hemophilia.

ملخص

الناعور هو مرض نزيفي وراثي انتقاله مرتبط ب ا كس و هي حالة نادرة نسبيا تتميز بنقص في العامل الثامن (الناعور أ) أو في العامل التاسع (الناعور ب) لتخثر الدم. يجب استحضار التشخيص أمام النزيف التلقائي، خاصة المفصلي او نزيف الانسجة اللينة ، النزيف المفرط بعد صدمة أو أثناء العمليات الجراحية او امتدادات.س.ا. التشخيص الإيجابي يبني على قياس تركيز العامل الثامن او التاسع. تكرار الحوادث النزيفية، المسؤولة عن عواقب مفصلية وعضلية، يحدد التشخيص الوظيفي وأحيانا يهدد الحياة، وبالتالي الحاجة إلى رعاية مبكرة ومناسبة بالتنسيق مع المريض وعائلته. يعتمد العلاج على استبدال عامل القصور.

على الرغم من التقدم الكبير الذي تم إحرازه في السنوات الأخيرة في جميع جوانب رعاية مرضى الناعور، إلا أنه لا يزال يمثل تحديًا اقتصاديًا حقيقيًا للبلدان النامية مثل المغرب.

هذا العمل هو دراسة بأثر رجعي ، وصفية ومركزية لمرضى الناعور التي تم تتبعهم في قسم أمراض الدم بمستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش، على مدى فترة 10 سنوات (من مارس 2009 إلى يونيو 2019). هدفنا من ناحية، هو تحليل الملف الوبائي، السريري، الپارا سريري، التطوري والعلاجي لمرضى الناعور الذي تم تتبعهم في هذا المركز، ومن ناحية أخرى، كشف الصعوبات التي تعترض رعايتهم.

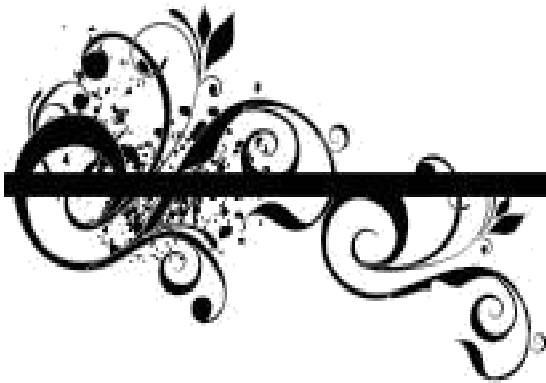
جمعنا خلال هذه الفترة 131 حالة من الناعور الخلقية مقسمة إلى 122 حالة (93%) من الناعور أ و 9 حالات (7%) من الناعور ب. كان 46% من مرضى الناعور (أ) حالات شديدة، 39% كانوا حالات معتدلة و 15% كانوا حالات طفيفة. في حين أن 22% من مرضى الناعور ب كانت حالات شديدة، 44% كانت حالات معتدلة و 34% كانت حالات طفيفة. كان متوسط عمر المرضى 18 عامًا، وكان 50% منهم ينتمون إلى مجموعة الأطفال (1-15 سنة). كان متوسط أعمارهم عند التشخيص 3,5 عامًا مع تشخيص ما يقرب من نصف المرضى في السنة الأولى من العمر، والذي يتزامن مع سن المشي. جاء مرضانا بشكل رئيسي من مراكش والمناطق المجاورة، ولكن في بعض

الأحيان يقوم المركز أيضًا باستقبال مرضى من الجنوب عندما يتم استنفاد مخزون العلاج في مراكزهم الاستشفائية. كان 60% من مرضانا مستفيدين من الرميد، مما يجعلهم معتمدين على توفر العلاج داخل المستشفى. كان ظرف اكتشاف التشخيص الأكثر وضوحًا في دراستنا هو حوادث النزيف اللاحق للصدمة الخفيفة (36% من الحالات). يمثل النزيف المفصلي، المظهر السريري الأكثر مصادفة في دراستنا (72% من الحالات)، تليه الأورام الدموية (56% من الحالات) والنزيف الخارجي (37% من الحالات). كان النموذج العلاجي الرئيسي المعتمد لدى مرضانا، العلاج عند الطلب (96% من الحالات)، في حين تم العمل بالوقاية في 4% فقط من الحالات (5 أطفال صغار: 3 رميديست استقبلوا حديثًا الشيء، الذي تزامن مع توفر العامل في مركزنا و 2 من ذوي التغطية الصحية). تلقى 67% من مرضانا أكثر من نوع واحد من العلاج البديل (عامل البلازما، عامل المؤتلف و ب . ف. س) حسب التوفر. تم العثور على اعتلال مفصلي ما بعد الناعور في 60% من المرضى، والذي يرجع إلى قصور علاجي بسبب عدم وجود عوامل الاستبدال. الكشف عن المضادات التي قيم به في حالة عدم الاستجابة العلاجية أو قبل الجراحة كشف عن تطور المضادات عند 15% من مرضانا. تم علاج اثنين فقط من المرضى الذين يعانون من اعتلال مفصلي ما بعد الناعور، جراحة استبدال مفصل الورك لدى مريض ذو تغطية صحية وقطع-إحام عظمي لمفصل الكاحل في قسم جراحة العظام في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش لمريض راميديست أثناء علاج كسر في الكاحل. وقد لوحظ أن الناعور كان مسؤولاً عن نقص التعليم لدى 30% من مرضانا، نظراً لتكرار نوبات النزيف والاعتلال المفصلي ما بعد الناعور.

يوضح هذا العمل صعوبات مراقبة مرضى الناعور في مركز مرجعي في أحد البلدان النامية "المغرب". ويسلط الضوء على عيوب الإدارة العلاجية لناعور وشدة الإعاقة الناتجة عن الاعتلال المفصلي ما بعد الناعور. ينبغي اتخاذ حلول عاجلة وكافية لتعزيز علاج الناعور في المركز المرجعي بمراكش، للتخفيف من الأضرار الناجمة عن هذا الاعتلال وتحسين نوعية حياة المرضى الذين يعانون من الناعور.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Théron A, Schved J-F.**
Hémophilie.
AKOS – Hématologie. 2018;13(4):1-4.
2. **Lee C, Berntorp E.**
Textbook of hemophilia.
WileyBlackwell. 2010;
3. **Goga Y, Boukari R, Bensadok M, El Khorassani M, Khelif A, Al Rawas A, et al.**
REACH: A programme for improving care in haemophilia.
Haemophilia. 2019;25(3):e211-5.
4. **Schramm W.**
The history of haemophilia – A short review.
ThrombosisResearch. 2014;134:54-9.
5. **Rkain M.**
Hémophilie au Maroc : état actuel et perspectives. centre de traitement de l'hémophilie au
CHU Rabat-Salé. : Thèse de Medecine
Faculté de Medecine de Rabat. 2008;
6. **Peyvandi F, Garagiola I, Young G.**
The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications.
Lancet. 2016;388(10040):187-97.
7. **Lebreton A, Lavigne G.**
Anti-FVIII and anti-FIX antibodies.
Revue Francophone des Laboratoires. 2012;2012(443):55-62.
8. **Schved J-F.**
Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires.
EMC – Hématologie. 2008;3(2):1-14.

9. **Payne A, Miller C, Kelly F, et al.**
The CDC Hemophilia A Mutation Project (CHAMP)
Mutation List 2013:34, E2382-E2392 .

10. **Peyvandi, F. et al.**
Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders.
J. World Fed. Hemoph. 12 Suppl 3, 82-89 (2006).

11. **World Federation of Hemophilia**
Le diagnostic du statut de porteuse. Disponible sur
([http://www.wfh.org/fr/abd/carriers/porteuses-le-diagnostic-de-statut-de-porteuse.](http://www.wfh.org/fr/abd/carriers/porteuses-le-diagnostic-de-statut-de-porteuse))
(consulté le 18/05/2019).

12. **Valérie C.**
La transmission de l'hémophilie. Tout savoir sur l'hémophilie. 2019. Disponible sur:
<https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/hemophilie/articles/10764-hemophilie-maladie-sang-essentiel.htm>

13. **Lorio A, Stonebrajer J, Chambost H, Etal.**
Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males.
American College of Physicians. Annals of Internal Medicine. 2019;1-8.

14. **Laissouf S, Merah F.**
Etude épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen. : Thèse de Médecine
Faculté Dr B. Benzerdjeb Tlemcen. 2013;

15. **Kang P, Fang Y, Cheng Y, Zhang X, Wang J, Li H, et al.**
Analysis of haemophilia case information of Shandong Province in China: Data from 2010 to 2017.
Haemophilia. 2019;25(3):e209-11.

16. **Borhany M, Shamsi T, Naz A, Khan A, Parveen K, Ansari S, et al.**
Congenital bleeding disorders in Karachi, Pakistan.
Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011;17(6).

17. **Service d'hématologie Hôpital 20 Aout**
L'hémophilie A et B.
Association marocaine des hémophilies. 2014. Disponible sur:
<http://amh.ipsofakto.net/etude-epidemiologique-de-lhemophilie-a-et-b-a-lhopital-20-aout-de-casablanca/>
18. **Kumar S, Sinha S, Bharti A, Meena L p.**
A study to determine the prevalence, clinical profile and incidence of formation of inhibitors in patients of hemophilia in NorthEastern part of India.
Journal of FamilyMedicine and Primary Care. 2019;8(6):2685-90.
19. **Hafid I, Handiri Y, Maani K, Hachim J.**
Hémophilie: expérience du centre d'hémophilie de l'hôpital d'enfants de Casablanca.
Archives de Pédiatrie. 2015;22(5):296.
20. **Salhi C.**
Epidémiologie et génétique des hémophiles dans la région de constantine. : Master en Génétique Moléculaire
Université des Frères Mentouri Constantine. 2017;
21. **Alcalay M, Durand G.**
Manifestations musculaires, articulaires et osseuses de l'hémophilie.
EMC – Appareil locomoteur. 2008;3(1):1-15.
22. **Perrot S., Scheimann A. et coll.**
Hémophilie.
Thérapeutique pratique-Hématologie(2004) , 14□:381-384.
23. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.**
Guidelines for the management of hemophilia.
Haemophilia. 2013;19(1).
24. **Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H.**
Haemophiliaprophylaxis in young patients: a long-termfollow-up.
International Journal of Medicine 1997;241:395-400.

25. **Annie B, Derlon P, Guillon P, Gautier Y,**
Education et soutien des jeunes hémophiles.
Repece CRTH – CRMW, Caen. Clermont-Ferrand 2011 HEMOPHILIE

26. **Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al.,**
The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia,

27. **Mannucci PM.**
Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders.
Montréal: World Federation of Haemophilia, 2012.
<http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1131.pdf> (consulté le 17/06/2019).

28. **Groupe de recherche et d'études de l'hémophilie du centre et de l'ouest.**
Le traitement de l'hémophilie
2ème édition. 2004 éditions Flammarion.

29. **Schved J-F.**
Traitements de l'hémophilie.
EMC – Hématologie. 2009;4(1):1-11.

30. **M. El khorassani.**
Guide de bonne pratique dans la prise en charge de l'hémophilie .
1ere édition □: avril 2010.

31. **Buzzard BM.**
Physiotherapy management of haemophilia in children.
Musculoskeletal aspects of haemophilia. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2000. p. 169-76.

32. **Arnold W.D., Hildgartner M.W.**
Haemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management.
J Bone Joint Surg Am (1977) Apr; 59(3) □: 287-305.

33. **Pettersson H., Ahlberg A., Nilsson I. M.**
A radiologic classification of haemophilicarthropathy.
Clin. Orthop. (1980) 149, 153–159.
34. **Cockenpot E, Boutry N, Cotten A.**
l'hémophilie.
Imagerie musculosquelettique – Pathologies générales, 2e édition 2013, Elsevier Masson
SAS. 2013;259-68.
35. **Sultan Y.**
L'hémophilie A et B.
Encyclopédie Orphanet. (2002) 1–6.

قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِأَذَلَّةٍ وَوُسْعِي فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، مَسْخَرَةً كُلِّ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَتَأَبَّرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ الْمُسَخَّرِ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ

فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تُجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 259

سنة 2019

الجوانب الوبائية، السريرية والعلاجية لمرض الناعور في جهة مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/12/03

من طرف

السيدة سارة كشناوي

المزادة في 17 نونبر 1994

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ناعور - علم الاوبئة - عوامل مضادة للناعور - مضاعفات - مراكش

اللجنة

الرئيس	السيد م. بوالروس
المشرف	أستاذ في طب الاطفال السيد ا. التازي
الحكام	أستاذ في طب أمراض الدم السيد م. ا. بنهيمه
	أستاذ في جراحة العظام و التقويم العظمي السيدة م. زحلان
	أستاذة في طب الأمراض الباطنية السيدة ا. بلخو
عضو مشارك	أستاذة طب أمراض العظام السيد ل. مهمال
	أستاذ في طب أمراض الدم