République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Amar Telidji - Laghouat

Faculté de Médecine

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine

L'hémophilie : Étude des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques dans la région de Laghouat.

Soutenu publiquement le 04 juin 2025

Réalisé par :

Benmebarek khadidja
Hadjouni Chems-El-Assil

Encadré par :**Dr S. Boudjlida**

maitre assistante en hématologie

Membres du jury :

- Présidente :**DR Tasfaout**
- Examinatrice :**DR khellifi**

Année universitaire

2024/2025

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices, nos remerciements vont d'abord au créateur de l'univers, ***ALLAH****, qui nous a doté d'intelligence, et nous a maintenu en santé pour mener à bien nos études.*

Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à notre encadrante ***la maître assistante***

Docteur S.Boudjlida

Pour sa rigueur, sa patience, sa disponibilité et son accompagnement tout au long de ce travail, Elle nous a guidés avec exigence, bienveillance et clarté à chaque étape.

Tout au long de notre parcours, elle a su nous encourager, nous inspirer et nous transmettre sa passion pour l'apprentissage. Par son engagement constant et son professionnalisme, elle a grandement contribué à l'aboutissement de ce projet.

Elle mérite toute notre gratitude.

Nous tenons à remercier ***Docteur Tasfaouat*** *d'avoir accepté de présider ce jury.*

Nous adressons également nos remerciements à ***Docteur Khellifi*** *d'avoir accepté aimablement d'examiner ce mémoire*

Enfin, nous remercions également toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin à l'élaboration de ce présent se travail.

Dédicaces

Benmebarek Khadidja

Avant toute chose, je rends grâce à Dieu, Le Tout-Puissant, pour m'avoir guidée, soutenue et accordé la force, la patience et la persévérance tout au long de ce parcours. Sans Sa volonté et Sa miséricorde, rien de tout cela n'aurait été possible.

Je tiens ensuite à exprimer ma plus profonde gratitude à ma mère, cette femme forte et exceptionnelle, qui m'a toujours soutenue avec un amour inconditionnel et une force inspirante. Maman, c'est dans tes yeux que j'ai puisé ma force, et c'est grâce à ton amour et à tes sacrifices silencieux que je peux aujourd'hui dire avec fierté : je suis devenue médecin. Ce rêve, c'est aussi le tien.

Je remercie également mon père, cet homme au cœur immense, qui m'a accompagnée avec force et constance tout au long de ma vie. À chaque étape, tu étais là, avec ton regard bienveillant, tes paroles encourageantes et ta force tranquille qui m'a portée plus loin que je ne l'aurais cru possible. Merci d'avoir été mon roc, mon soutien indéfectible, et l'un des piliers de ce rêve devenu réalité.

À ma sœur Ichrak, mon repère et mon cœur. Ta présence, ton amour et ta douceur m'ont souvent apaisée. Je t'aime plus que les mots ne peuvent le dire.
À mes deux petits frères, merci pour votre innocence, vos sourires et cette lumière que vous apportez à ma vie au quotidien.

Je dédie aussi ces quelques lignes à une femme qui a marqué ma vie d'un amour pur et d'une tendresse infinie : ma grand-mère Khadidja. Même si tu n'es plus là, ta présence habite chacun de mes souvenirs, chacun de mes pas. Je t'aime profondément, et tu me manques chaque jour.

Je n'oublie pas ma précieuse amie d'enfance, Chaïma, une sœur de cœur. Merci pour ta fidélité, ton soutien constant et ton écoute sincère depuis toutes ces années.

Mes remerciements vont également à ma directrice de mémoire, Dr Soumia Boudjlida, pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique et ses conseils éclairés qui ont grandement enrichi ce travail.

À tous mes collègues, merci pour l'entraide, les échanges enrichissants et les moments partagés durant cette aventure.

Enfin, à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire : merci du fond du cœur

Hadjouni Chems-El-Assil

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU De m'avoir donné la force et le courage sur toute de ma carrière.

Je tiens à dédier cet humble travail à :

À mes chers parents Merci pour le soutien et les nombreux conseils que vous me donnez tous les jours.

À mon cher époux, merci pour chaque moment passé avec moi et pour tous tes efforts. Et à ma petite fille, je souhaite qu'elle devienne la femme la plus grande et la plus réussie.

À mes sœurs et toute ma famille.

À Tous mes amis d'enfance et du long parcours scolaire et universitaire.

À tous les équipes médicales pour tous les moments qu'on a passés ensemble dans les services.

Sommaire :

La liste des abréviations

La liste des figures

La liste des tableaux

La liste des graphes

Introduction

LA PREMIÈRE PARTIE : PARTIE THEORIQUE

I. Définition – GÉNÉRALITÉS 1

II. Historique 1

III. Épidémiologie 4

III. 1. Prévalence et Incidence mondiale 4

III. 2. Sexe ratio 4

III. 3. Age 4

III. 4. Répartition géographique 4

III. 5. Comparaison régionale des patients identifiés et escomptés en 2022 5

III. 6. Mortalité 5

III. 7. Evolution de l'espérance de vie 5

IV. Physiologie de l'hémostase 6

IV. 1. Hémostase primaire 6

IV. 2. La coagulation plasmatique (hémostase secondaire) 8

IV.3 Physiologie du facteur VIII.....9

IV. 4 Physiologie des facteurs IX 10

IV. 5. Déroulement de la coagulation 11

IV. 6. Inhibition de la coagulation 13

V. Physiopathologie de l'hémophilie 14

V. 1. Le mode de transmission 15

V. 2. Arbre généalogique 15

V.3. Bases moléculaires 16

V.4.les anomalies génétiques responsables de l'hémophilie A 16

V.5. Les anomalies génétiques responsables de l'hémophilie B 17

VI. Circonstances de découverte d'hémophilie ……17

VII. Diagnostic clinique ……18

VII. 1. Localisation des accidents hémorragiques ……18

VII. 2. Les symptômes hémorragiques ……18

VIII. Diagnostic biologique ……21

VIII. 1. Dépistage de l'hémophilie par la mesure du TCA ……21

VIII. 2. Les dosages spécifiques de facteurs de coagulation ……21

VIII. 3. La génération de thrombine (TG) ……22

VIII. 4. Dosage des Inhibiteurs ……22

IX. Les formes rares d'hémophilie ……22

X. Diagnostic différentiel de l'Hémophilie ……24

XI. Complications d'hémophilie ……24

XI. 1. Complications de l'appareil locomoteur ……24

XI. 1. 1. articulaire et osseuse ……25

XI. 1. 2. musculaire ……27

XI. 2.Complications liées au traitement substitutif ……28

XI. 2. 1. complications immunologiques ……28

XI. 2. 2. complications infectieuses ……29

XII. Prise en Charge Globale de l'Hémophilie ……29

XI. 1. Les objectifs ……29

XI. 2. Professionnels impliqués ……30

XI. 3. Traitements substitutifs ……31

XI. 3. 1. Facteur VIII (FVIII) ……31

XI. 3. 2. Facteur IX (FIX) ……33

XI. 3. 3. Schéma posologique ……35

XI. 3. 4. Modalités d'administration (FVIII et FIX) ……35

XI. 3. 5. Les effets secondaire du traitement substitutif ……35

XI. 3. 6. Les indications du traitement substitutif ……36

XI. 4. Traitements non substitutifs ……41

XI. 4. 1. Agents by-passant ……41

XI. 4. 2. L'immunothérapie de l'hémophilie par un anticorps monoclonal ……42

XI. 4. 3. Indications des spécialités des agents « by-passant » et emicizumab 44

XI. 4. 4. Précautions d'emploi des agents « by-passant » et emicizumab 44

XI. 4. 5. La thérapie génique 45

XI. 4. 6. Traitements adjuvants 49

XI. 4. 7. Kinésithérapie 52

XI. 4. 8. Prise en charge des complications 55

XI. 4. 9. L'éducation thérapeutique 64

XII. Principes de prise en charge des hémophiles 67

XIII. l'impact psychosocial de l'hémophilie 69

LA DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE

I. Méthodologie.....73

I. 1. Type d'étude 73

I. 2. Objectif de l'étude 73

I. 2. 1. Objectif principal 73

I. 2. 2. Objectifs secondaires.....73

I. 3. Population d'étude 73

I. 3. 1. Les critères d'inclusion 73

I. 3. .2. Les critères d'exclusion 73

I. 4. Collecte des données 74

I. 5. Analyse des données.....74

I. 6. Les variables étudiées 74

I. 7. Considérations éthiques 74

II. Résultats 75

II. 1. Les données épidémiologiques 75

II. 1. 1. Prévalence d'hémophilie 75

II. 1. 2. Répartition selon le sexe 75

II. 1. 3. Répartition selon la tranche d'âge 75

II. 1. 4. Répartition selon l'origine géographique 76

II. 1. 5. Mariage consanguin 77

II. 1. 6. Scolarité 77

II. 2. Caractéristiques cliniques ……78

II. 2. 1.Type et sévérité de l'hémophilie ……78

II. 2. 2.Présence de cas similaires dans la famille ……80

II. 2. 3.Circonstances de découverte de la maladie ……80

II. 2. 4.La localisation des accidents hémorragiques ……82

II. 2. 5.La fréquence d'accidents hémorragiques par an ……83

II. 2. 6.La circoncision ……84

II. 2. 7.Extraction dentaire……85

II. 3. Examen paraclinique……86

II. 3. 1.Examen biologique ……86

II. 4. PEC thérapeutique ……89

II. 4. 1.Le Traitement substitutif ……89

II. 4. 2.Traitement à la demande ……90

II. 4. 3.La prophylaxie ……90

II. 4. 4.Le traitement non substitutif ……93

II. 4. 5. Éducation thérapeutique……93

II. 4. 6.Suivi des patients……94

II. 5. Complications ……94

II. 5. 1.Complication orthopédique liées à la maladie ……94

II. 5. 2.Complications liées au traitement substitutif……96

II. 6. Impact psychosocial de la maladie ……97

II. 6. 1.Retentissement scolaire et universitaire……97

II. 6. 2.Retentissement professionnel……98

III. Discussion ……99

III. 1. Les données épidémiologiques ……99

III. 1. 1. Prévalence d'hémophilie ……99

III. 1. 2. Répartition selon le sexe ……100

III. 1. 3. Répartition selon la tranche d'âge ……100

III. 1. 4. Répartition selon l'origine géographique ……101
III. 1. 5. Mariage consanguin ……101

III. 2. Caractéristiques cliniques ……102
III. 2. 1. Type et sévérité de l'hémophilie ……102
III. 2. 2. Présence de cas similaires dans la famille ……104
III. 2. 3. Circonstances de découverte de la maladie ……105
III. 2. 4. La fréquence d'accidents hémorragiques par an ……110
III. 2. 5. La circoncision ……110
III. 2. 6. Extraction dentaire……111

III. 3. PEC thérapeutique ……111
III. 3. 1.Le traitement substitutif ……111
III. 3. 2.Traitement à la demande ……112
III. 3. 3.La prophylaxie ……112
III. 3. 4.Le traitement non substitutif ……113
III. 3. 5. Éducation thérapeutique……115
III. 3. 6.Suivi des patients……115

III. 4. Complications ……116
III. 4. 1.Complication orthopédique liées à la maladie ……116
III. 4. 2.Les complications liées au traitement substitutif……119
III. 5. Impact psychosocial de la maladie …… ……120
IV. Recommandation .……121
V. limites …… 121
VI. Conclusion ……122
VII.Bibiographie ……123
VIII.Annexes……132
IX.Résumé ……141

La liste des abréviations :

- ISTH : l'International Society of Thrombosis and Haemostasis
- HA : hémophilie A
- HB : hémophilie B
- ARE : réactif aux androgènes
- AR : récepteur aux androgènes
- FMH : la Fédération mondiale de l'hémophilie
- VWF : facteur Von Willebrand
- PGI2 : prostacycline
- PAI : l'inhibiteur d'activateur du plasminogène
- KCLM : la kinase des chaînes légères de myosine
- CLM : chaînes légères de myosine
- GP : glycoprotéines
- Glu : acide glutamique
- PIVKA : protein induced by vitamine K absence
- PK : prékallicréine
- KHPM : kininogène de haut poids moléculaire
- Arg : Arginine
- ENH : élastases de neutrophiles humains
- EGF : epidermal groxth factor
- TFPI : inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
- TCA : temps de céphaline activé
- TP : taux de prothrombine
- CFC : concentrés de facteurs de coagulation
- FVIII : facteur VIII
- FIX : facteur IX
- TG : La génération de thrombine
- SLA : syndrome des loges aigu
- ITI : l'induction de tolérance immune
- NNA : anticorps non neutralisants
- CFC : concentrés de facteurs de coagulation
- DDAVP : desmopressine
- PFC : plasma frais congelé
- RTU : recommandation temporaire d'utilisation
- CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
- MAT : micro-angiopathie thrombotique
- CCPa : complexe prothrombique activé
- ATX : L'acide tranexamique
- AEAC : Acide Epsilon aminocaproique
- AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- EVA : L'échelle visuelle analogique
- EVS : Echelle verbale simple
- FPS : Faces pain scale ou Echelle de visage
- HJHS : Hemophilia Joint Health Score
- IPSG : Prophylaxis Study Group

- ETP : l’éducation thérapeutique du patient
- OMS : organisation mondiale de la santé
- HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires
- ADNc : ADN complémentaire
- AAV : vecteurs viraux adéno-associés
- FDA : food and drug administration
- WFH : la fédération mondiale de l’hémophilie
- PTG : prothèse totale de genou
- FAH : facteur anti hémophilie
- VHB : virus de l’hépatite B
- VHC : virus de l’hépatite C
- DAA : gents antiviraux directs
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- PEG : polyéthylène glycol
- HIC : hypertension intra crânienne
- DAVC : dispositifs d'accès veineux central

La liste des figures :

Figure 2 : Page extraite du manuscrit original de l'œuvre "التصريف لمن عجز عن التأليف" 2

Figure 2 : Arbre généalogique de la reine Victoria 3

Figure 3 : schéma résume l'hémostase primaire 6

Figure 4 : les étapes du temps plaquettaire 7

Figure 5 : schéma simplifié de la coagulation 12

Figure 6 : les étapes de la coagulation in vivo 13

Figure 7 : mode d'action de Emicizumab 42

Figure 8 : Mécanisme d'action des agents de contournement 58

La liste des tableaux :

Tableau 1 :les caractéristiques des facteurs de coagulation ……8

Tableau 2 : relation entre type d'hémophilie et la symptomatologie ……18

Tableau 3 : les articulations les plus touchées dans l'hémophilie ……19

Tableau 4 : principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatique ……31

Tableau 5 : principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi vie allongée ……33

Tableau 6 : principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX plasmatique ……33

Tableau 7 **:** principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie classique ……34

Tableau 8 **:** principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie allongée ……34

Tableau 9 : schéma thérapeutique de la prophylaxie précoce et progressivement intensifiée

Adaptée de Meunier et al ajout des facteurs à ½ vie standard et allongée ……37

Tableau 10 : Niveau du taux plasmatique de et durée d'administration suggérés pour chaque médicament à demi vie standard (en l'absence de contrainte d'accès aux médicaments) selon Srivastava et al ……39

Tableau 11 : Niveau du taux plasmatique de FVIII/FIX et durée d'administration préconisés selon diverses situations ……40

Tableau 12 : avantage de traitement par Emicizumab ……43

Tableau 13 : les tests biologiques et HEMLIBRA ……43

Tableau 14 : Principales caractéristiques des traitements hémostatiques ……50

Tableau 15 : les paliers du traitement de la douleur ……52

Tableau 16 : Les radio-isotopes efficace selon le siège de la synovite ……55

Tableau 17 : Traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs ……59

Tableau 18 : Traitement séquentiel alternant les agents de contournement de facteur VII activé recombinant et de concentré de complexe de prothrombine activé ……59

Tableau 19 : Principaux protocoles de tolérance immune Protocole Régime ……60

Tableau 20 : Résultats de la prophylaxie dans l'hémophilie A avec inhibiteurs ……62

Tableau 21 : Rôle des centres de traitement intégré de l'hémophilie et des centres de traitement de l'hémophilie ……66

Tableau 22 : Répartition des patients selon la sévérité du déficit factoriel ……78

Tableau 23: Répartition des patients selon la sévérité du déficit factoriel ……78

Tableau 24 : Répartition des cas d'hémophilie selon le degré de sévérité ……78

Tableau 25 :répartition des intervalles d'âge au diagnostic ……79

Tableau 26 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances du saignement ……..81

Tableau 27 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège des hémarthroses ……81

Tableau 28 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège des hématomes ……81

Tableau 29 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type d hémorragie ORL ……..82

Tableau 30: répartition selon la circonstance de découverte ……83

Tableau 31 :répartition des intervalles d'âge de circoncision ……83

Tableau 32 : répartition selon le bénéfice d' un extraction dentaire programmée ……84

Tableau 33 :Répartition des cas d'hémophilie selon le taux du facteur antihémophilique au diagnostic ……84

Tableau 34: Taux de facteur chez les hémophiles A ……..86

Tableau 35: Taux de facteur chez les hémophiles B ……86

Tableau 36: Répartition des cas d'hémophilie selon la présence des ACC ……87

Tableau 37 : Répartition des cas selon le type de prophylaxie ……90

Tableau 38: Répartition des cas d'hémophilie selon l utilisation d agents bypassant ……91

Tableau 39: Répartition des cas d'hémophilie selon la kinésithérapie utilisé dans la PEC d'hémarthrose aigu ……91

Tableau 40 : Répartition des patients présentant une arthropathie post-hémophilique selon la sévérité (HJHS estimé) ……93

Tableau 41 : Répartition des cas d'hémophilie en fonction des complication immunologique par le recherche des ACC ……..94

Tableau 42 : la répartition de la sévérité d'hémophilie dans l'Algérie, Maroc et le monde ……101

Tableau 43 : Disparités mondiales dans l'accès aux traitements substitutifs chez les patients hémophiles selon le niveau de revenu des pays ……110

Tableau 44 : les disparités significatives dans l'accès à la prophylaxie ……..111

Tableau 45 :les disparités mondiale d 'utilisation d'agents de contournement ……112

Tableau 46 :Comparaison internationale de la fréquence de l'arthropathie chez les hémophiles ...115

Tableau 47:Comparaison internationale de la fréquence des formes sévères d'arthropathie chez les patients hémophiles ……116

La liste des graphes :

Graphe 1 : Répartition des patients selon l'âge

Graphe 2 : Différentes villes de provenance des patients

Graphe 3 : Origine des patients

Graphe 4 : Répartition des cas d'hémophilie selon la consanguinité parentale

Graphe 5 : Scolarisation des patients

Graphe 6 : Répartition selon le type d'hémophilie

Graphe 7 : Répartition selon sévérité de l'hémophilie

Graphe 8 : Présence de cas similaire dans la famille

Graphe 9 : Age au diagnostic des patients

Graphe 10 : Circonstances de découverte de l'hémophilie

Graphe 11 : frequence d'accidents hémorragiques par an

Graphe 12 : Circoncision des patients Age de circoncision

Graphe 13: Répartition des cas d'hémophilie selon le taux du facteur antihémophilique au diagnostic.

Graphe 14: Répartition des cas d'hémophilie selon le taux et la sévérité du facteur antihémophilique au diagnostic.

Graphe 15: Répartition des cas d'hémophilie A selon le taux du facteur antihémophilique A au diagnostic.

Graphe 16: Répartition des cas d'hémophilie B selon le taux du facteur antihémophilique B au diagnostic.

Graphe 17: Répartition des cas d'hémophilie selon la présence des ACC .

Graphe 18 : Répartition selon le type de traitement substitutif utilisé

Graphe 19 : Répartition des cas selon la précocité du traitement substitutif.

Graphe 20: Répartition des cas selon la prophylaxie standard

Graphe 21 : Répartition des cas selon le type de prophylaxie

Graphe 22 : Répartition des cas d'hémophilie sous prophylaxie selon le lieu de la prophylaxie.

Graphe 23 : Proportion des patients bénéficiant d'une séance d'éducation thérapeutique

La psychothérapie : Il n'a été constaté aucune prise en charge psychothérapeutique régulière chez les patients.

Graphe 24 : Répartition des cas d'hémophilie selon les complications

orthopédiques type Arthropathie post hémophilique.

Graphe 25 : Répartition des patients présentant une arthropathie post-hémophilique

selon la sévérité (HJHS estimé)

Graphe 26: Répartition des cas d'hémophilie en fonction des complication immunologique par le recherche des ACC .

Graphe 27:Répartition des patients selon le retentissement scolaire lié à l'hémophilie

Graphe 28: Répartition des patients selon le retentissement professionnel lié à l'hémophilie

Graphe 29: la répartition de prévalence d'hémophilie dans l'Algérie et le monde

Graphe 30 : l'age moyen de l'hémophilie dans l'algérie et le maroc et la chine

Graphe 31 : le taux de mariage consanguin chez les hémophilies dans l'Algérie, Tunisie et Maroc

Graphe 32 : les taux de deux types d'hémophilie dans l'algérie,Canada et maroc

Graphe 33 : la répartition du l'hémophilie A et B sévère dans l'Algérie et le monde

Graphe 34: la répartition des cas similaire d'hémophilie dans l'Algérie et Maroc et la France

Graphe 35: la répartition d'age moyen de diagnostic entre l'algérie et france et maroc

Graphe 36: le mode de révélation d'hémophilie en l'algérie , maroc et la France

Graphe 37 : répartition de hémarhrose Dans algérie et maroc france

Graphe 38 : les types des hématomes répartie dans laghouat et setif

Graphe 39: la répartition des hémorragies extériorisés entre algérie et maroc

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. La symptomatologie clinique est marquée par les saignements intra-auriculaires ou hémarthroses, les hématomes et les hémorragies extériorisé qui reste rare.

Selon le taux sanguin du facteur, l'hémophilie peut être mineure, modérée ou sévère. Le diagnostic se fait par dépistage dans les familles qui ont des antécédents ou à l'occasion des 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'hémarthrose mais il y a d'autre complication : infectieuse, immunologique et musculaire.

Le traitement de l'hémophilie repose sur la substitution du facteur anti hémophiliques déficitaire plasmatique ou recombinant, traitement non substitutif et prise en charge psychologique avec un bon suivie.

Il existe plusieurs obstacles au traitement de l'hémophilie surtout dans les pays en développement : principalement le manque des centres de traitement de l'hémophilie (CTH), le coût relativement élevé des facteurs de substitution qui rend le traitement plus difficile.

Problématique :

Quelle est la prévalence d'hémophilie dans la région de Laghouat ?

Quelles sont les modalités de prise en charge et de suivi de cette maladie ?

Comme notre étude est la première au niveau de Laghouat nos objectifs étaient :

1. Déterminer de la prévalence de l'hémophilie B et A dans la région de Laghouat.
2. Étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de l'hémophilie B et A.
3. Décrire les différentes stratégies thérapeutiques et leur efficacité et analyser la qualité du suivi médical.

La PREMIÈRE PARTIE

I-DEFINITIONS – GÉNÉRALITÉS :

L'hémophilie, une pathologie hémorragique d'origine héréditaire, tire son origine étymologique des termes grecs « haima » (αἷμα), signifiant "sang", et « philia », traduisant une "prédisposition" ou une "attirance" – symbolisant une tendance marquée aux saignements. [1]

L'hémophilie est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles graves, de transmission récessive liée au chromosome sexuel X, et caractérisée par un déficit en facteur de la coagulation sanguine bien particulier. [2] Cette pathologie héréditaire se manifeste principalement par des épisodes hémorragiques qui sont préférentiellement articulaires et musculaires, ainsi que des saignements excessifs post-traumatiques. L'évolution naturelle de la maladie est marquée par la répétition des saignements, entraînant un risque majeur de séquelles articulaires (arthropathie hémophilique) pouvant compromettre le pronostic fonctionnel et vital. [3]

Les principales formes d'hémophilie sont l'hémophilie A et l'hémophilie B ; L'hémophilie A porte également le nom d'hémophilie classique et l'hémophilie B aussi connue sous le nom de « maladie de Christmas». Sont des troubles congénitaux causés par une déficience ou une absence de l'un des deux protéines de la coagulation : le facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A (codé par le gène F8) et le facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B (codé par le gène F9). L'hémophilie A et l'hémophilie B ont des symptômes similaires et se caractérisent toutes deux par des saignements articulaires et musculaires, en particulier dans les grandes articulations comme les coudes, les genoux et les chevilles (les articulations de référence). Ces saignements articulaires peuvent entraîner à terme une arthropathie hémophilique douloureuse et invalidante. Cependant, des saignements rares et menaçant la vie (par exemple, des hémorragies intracrâniennes et des saignements dans d'autres organes internes) peuvent survenir, indépendamment de la sévérité de la maladie, mais surtout dans les formes sévères.[4]

Ces deux formes d'hémophilie partagent un mode de transmission récessif lié au chromosome X et affectent presque exclusivement les hommes et les garçons. Les femmes sont généralement des porteuses hétérozygotes d'un gène muté et peuvent présenter des niveaux réduits de FVIII ou de FIX, généralement associés à des symptômes légers.[4]

La classification de la sévérité de l'hémophilie repose sur le niveau d'activité résiduelle du FVIII ou du FIX : sévère <1 (UI)/dl), modérée (1-5 UI/dl) ou légère (6 UI/dl à <40 UI/dl). Le traitement de l'hémophilie s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies, grâce à la disponibilité de concentrés de facteurs de coagulation efficaces et sûrs, qui peuvent être administrés en prophylaxie à long terme dès le jeune âge dans les cas plus sévères.[4]

II. Historique :

L'histoire de l'hémophilie illustre l'effort de l'esprit humain pour définir et comprendre un phénomène à la fois mystérieux et fascinant, ainsi que la réponse du cœur humain face à des adversités répétées. Ces réponses ne sont pas restées isolées, mais ont souvent interagi. Alors que les médecins ont étudié l'hémophilie dans le but d'aider davantage leurs patients, leurs recherches ont considérablement fait progresser notre compréhension générale de l'hémostase. [5]

La découverte de l'hémophilie, remonte à l'Antiquité d'une part dans la Grèce antique, puis en Egypte ancienne où ont été décrites les hémorragies fréquentes souvent mortelles de la maladie. [6]

Les premières références écrites à ce qui pourrait être l'hémophilie humaine sont attribuées à des écrits juifs du 2^{e} siècle après J.-C, Le Talmud babylonien stipulait que les garçons ne devaient pas être

circoncis si deux de leurs frères étaient déjà morts à cause d'une hémorragie excessive lors de la procédure .[5], [7]

Le célèbre médecin andalou Abu al-Qasim al-Zahrawi, qui vivait au XI^{e} siècle, dans le deuxième essai de son encyclopédie médicale *Kitab al-Tasrif*, décrivit une maladie qu'il nomme "علة الدم". D'une famille où les hommes mouraient d'hémorragies après des blessures mineures, Sa description correspond à l'hémophilie. [8], [9]

Figure 01 : Page extraite du manuscrit original de l'œuvre "التصريف لمن عجز عن التأليف" d'Abu al-Qasim al-Zahrawi, décrivant certaines pathologies hémorragiques.

La première description moderne de l'hémophilie est apparue plusieurs siècles plus tard, lorsque John Conrad Otto, un médecin à l'hôpital de New York de 1796 à 1817, publia en 1803 la première description médicale de l'hémophilie. [8], [10]

Cependant, La première description de la génétique de l'hémophilie a été publiée en 1820 par Nasse, qui affirma que l'hémophilie est transmise entièrement par des femmes non affectées à leurs fils, Ce n'est toutefois qu'en 1828 que terme hémophilie apparaît pour la première fois dans une description de cette condition écrite en 1828 par Hopff de l'Université de Zurich, en Suisse. [8]

En 1860, Grandidier puis Volkmann intégrèrent les manifestations articulaires dans le cadre de l'hémophilie, En 1882, Konig a décrit les différents stades de l'arthropathie hémophilique. Puis, en 1890, il a établi pour la première fois le lien entre l'hémophilie et le développement de pathologies articulaires. En 1897, Shaw fait la première radiographie d'une articulation hémarthrosique, et les descriptions radiologiques sont dues à Doubs et à Davidson. [6]

L'hémophilie a souvent été appelée la maladie royale. Car elle trouva son expression la plus spectaculaire dans la famille de la reine Victoria, qui régna sur l'Angleterre de 1837 à 1901, et qui était porteuse de l'hémophilie B. [5]

Son huitième fils Léopold souffrait de l'hémophilie B et mourut d'une hémorragie cérébrale à l'âge de 31 ans. De plus, deux des filles de la reine Victoria, Alice et Béatrice, étaient porteuses. L'arrière-petit-fils d'Alice, le tsarévitch Alexis de Russie, héritera également de la maladie, et c'est Raspoutine,

le mystique russe, qui devint célèbre pour avoir tenté de soulager ses crises hémophiliques, ce qui ajouta à l'influence qu'il exerça sur la famille impériale russe [5]

Ainsi, l'hémophilie a été transmise par ces princesses à plusieurs familles royales européennes, notamment en Espagne, en Allemagne et en Russie.

Aucune trace de cette affection n'est connue parmi les ancêtres de la reine, ce qui a conduit à supposer qu'une mutation s'est produite lors de la spermatogenèse chez son père, Édouard, duc de Kent [5]

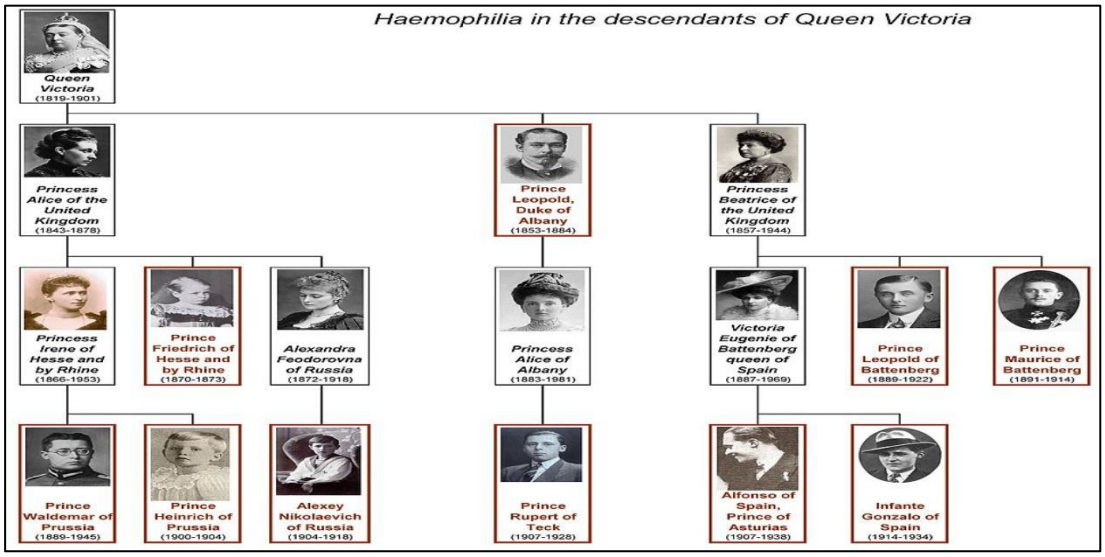


Figure02 : Arbre généalogique de la reine Victoria illustrant la transmission de l'hémophilie chez ses descendants atteints et les porteuses connues.

À cette époque, la médecine transfusionnelle et l'hémophilie étaient étroitement liées, la transfusion sanguine étant la seule option de traitement disponible. [11] Puis un tournant majeur dans l'histoire de l'hémophilie est survenu au milieu du XX^{e} siècle :

En 1944, Pavlosky, un médecin Argentin, a effectué un test de laboratoire dans lequel le sang d'un hémophile a corrigé le problème de coagulation d'un deuxième hémophile, et vice versa, ouvrant la porte d'autres chercheurs à confirmer en 1952 que l'hémophilie A et l'hémophilie B étaient bien deux maladies différentes c'est ainsi que le facteur de coagulation a été identifié et nommé dans les années 1960[6]

Dans les années 1950 -1970, des chercheurs ont identifié une « globuline antihémophilique » capable de réduire le temps de coagulation du sang des patients hémophiles, ouvrant ainsi la voie à l'introduction du cryoprécipité et des premiers concentrés de facteurs de coagulation pour le traitement de l'hémophilie A, de l'hémophilie B et de la maladie de von Willebrand. [11]

À la fin du 20e siècle, des avancées génétiques ont profondément influencé la prise en charge de l'hémophilie.

En 1984, l'équipe dirigée par J. Gitschier, de la société Genentech en Californie, a réussi à isoler et caractériser le gène du facteur VIII humain. Cette avancée a été suivie, en 1985, par l'isolement du gène du facteur IX humain par les chercheurs E. Davie et K. Kenachi de l'Université de Washington,

permettant de mieux comprendre l'hémophilie B. Ces découvertes ont ouvert la voie à des innovations thérapeutiques importantes, notamment l'introduction en 1992 des concentrés recombinants de facteurs de coagulation. [6]

Le grand tournant du XXIe siècle dans le domaine de l'hémophilie réside dans l'émergence de la thérapie génique comme ROCTAVIAN, HEMLIBRA [11]

Ces avancées ont non seulement amélioré la qualité de vie des patients hémophiles, mais ont aussi transformé leur pronostic, en offrant des traitements plus sûrs, plus accessibles et plus efficaces.

III. EPIDEMIOLOGIE :

III. 1. Prévalence et Incidence mondiale :

Selon le Sondage mondial annuel 2022 de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH), on compte 257 146 hémophiles dans le monde, dont 208 957 atteints d'hémophilie A (81,2 %), 42 203 d'hémophilie B et 5 986 de type indéterminé. Parmi eux, 11 700 sont des femmes et des filles. L'hémophilie étant une maladie principalement masculine, la répartition des formes cliniques varie selon le sexe : chez les hommes 39,67 % des cas sont sévères, 27,83 % modérés, 24,50 % mineurs et 9,50 % non précisés. Chez les femmes, les formes sévères représentent 10 %, les modérées 13 %, les mineures 50 % et 14 % des cas restent indéterminés. La prévalence de l'hémophilie A est estimée à 17,1 pour 100 000 naissances masculines, tandis que celle de l'hémophilie B est de 3,8 pour 100 000. [12] L'incidence est d'environ 1 garçon sur 5 000 pour l'hémophilie A et 1 sur 30 000 pour l'hémophilie B. Enfin, 7 573 personnes atteintes d'hémophilie présentent des inhibiteurs cliniquement identifiés. [13]

III. 2. Sexe ratio :

Le sexe-ratio de l'hémophilie est de 19 hommes pour 1 femme, avec 95 % des cas recensés chez les hommes et 5 % chez les femmes. [12]

III. 3. Age :

La classe d'âge la plus recensée varie selon les pays, mais à l'échelle mondiale, la tranche 19 – 44 ans constitue la plus grande proportion de cas, représentant souvent plus de 40 % dans de nombreux pays. Toutefois, dans certains pays comme le Nigeria (45 %) et le Sri Lanka (19 %), la tranche 5 – 13 ans.

III. 4. Répartition géographique :

La consanguinité et l'effet fondateur contribuent à la transmission de mutations génétiques rares qui peuvent augmenter la prévalence de l'hémophilie à la naissance, bien que ce dernier soit surtout observé dans les communautés isolées (des régions comme le Moyen-Orient, l'Afrique du Nord et l'Asie du Sud, ainsi que parmi les communautés juives) et n'ait probablement pas d'impact à grande échelle. Aucune étude ne signale une variation significative de la prévalence selon l'origine ethnique ou raciale, alors une grande variabilité selon l'ethnie est peu probable. Cependant, des facteurs environnementaux, comme la pollution ou les radiations, pourraient influencer localement la maladie. Enfin, bien qu'aucune preuve ne le confirme, un âge parental avancé pourrait accroître le risque de nouvelles mutations génétiques. [14]

III. 5. Comparaison régionale des patients identifiés et escomptés en 2022 :

La région de la Méditerranée orientale : 35 576 patients hémophiles identifiés, 75 318 patients escomptés, Pourcentage de patients identifiés 47 %

L'Afrique : 8 003 patients hémophiles identifiés, 94 130 patients escomptés, Pourcentage de patients identifiés 9 %

L'Europe : 65 632 patients hémophiles identifiés, 81 981 Nombre de patients escomptés, Pourcentage de patients identifiés 80 %[15]

La disparité en taux de détection est en matière de qualité des infrastructures médicales, d'accès aux soins, et de sensibilisation à l'hémophilie. Les pays avec une couverture universelle détectent plus de patients, même sans besoin de traitement, contrairement aux autres systèmes où seuls les cas nécessitant un suivi médical sont recensés. De plus, les définitions et méthodes de collecte diffèrent, rendant les comparaisons internationales complexes. [15]

(A noter que L'Algérie est inclus dans la région méditerranée orientale)

En Algérie :

La dernière enquête nationale en 2022 ayant fait participer 20 centres ,13 service d'hématologie et 7 services de pédiatrie et dont les résultats ont été présentés au cours du XVIII congrès national d'hématologie, 1634 hémophiles recensés jusqu'au 28 Août 2022 dont 520 enfants (34%), Il s'agit de 1416 (86,7%) hémophilies A, de 215 (13,2%) hémophile B et de 3 (0,2%) patients de type indéterminé. La répartition selon la sévérité de la maladie retrouve 1165 (71,3%) hémophiles sévères, 225 (15,6%) modérés, 207 (12,7%) mineurs et 7 (0,2%) patients non déterminés 771(50,29%) patients reçoivent un traitement prophylactique, tandis que 194 patients (12,65%) présentent des inhibiteurs anti facteurs anti Hémophiliques. [16]

III. 6. Mortalité :

Pour une maladie monogénique comme l'hémophilie, lorsque la thérapie de remplacement est disponible, le traitement prévient toutes les conséquences majeures du trouble, et il n'y a pas de différence attendue en termes de mortalité par rapport à la population générale. Cette hypothèse est soutenue par des observations chez des patients atteints d'hémophilie légère ou modérée, sans VHC ni VIH. [14]

III. 7. Evolution de l'espérance de vie :

En 1900 : l'espérance de vie était très réduite avec une forte mortalité infantile.

1940-1950 : Introduction du plasma frais congelé, espérance de vie autour de 25 ans.

1970-1980 : Introduction des facteurs de la prophylaxie, espérance de vie proche de 63 ans.

1980-2000 : Chute de l'espérance de vie à cause du scandale du sang contaminé (qui a exposé des milliers d'hémophiles au VIH et à l'hépatite C via des produits sanguins infectés. Cette crise a conduit à des poursuites judiciaires et à des réformes majeures en transfusion et en hémophilie.)

Actuellement : Espérance de vie tend vers la normale grâce aux nouveaux traitements, notamment la thérapie génique, et apparition des facteurs de coagulation recombinants à demi-vie prolongée.[13]

L'évolution de L'espérance de vie est influencée par les avancées médicales et les crises sanitaires. Aujourd'hui, les traitements modernes offrent une qualité de vie nettement améliorée, avec un espoir porté par la thérapie génique.[13]

IV. PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE :

L'hémostase regroupe l'ensemble des phénomènes naturels qui permettent l'arrêt du saignement en cas de blessure, de choc ou d'intervention chirurgicale. L'arrêt du saignement, aussi appelé coagulation, se produit suite à la formation d'un caillot qui vient obturer la brèche ou colmater la blessure qui s'est formée au niveau d'un vaisseau. La formation de ce caillot fait intervenir plusieurs acteurs qui vont entrer en scène à des moments différents. On distingue classiquement trois périodes interdépendantes : tout d'abord l'hémostase primaire puis l'étape de la coagulation plasmatique qui permet l'arrêt du saignement. La troisième étape, la fibrinolyse, permet de dissoudre le caillot une fois qu'il a rempli son rôle et de restaurer l'intégrité du vaisseau.[17]

IV. 1. Hémostase primaire :

On parle d'hémostase primaire car c'est la première réaction mise en œuvre pour stopper l'hémorragie. Son délai d'action est de 3 à 5 minutes. Les principaux acteurs de l'hémostase primaire sont les vaisseaux, les plaquettes et deux facteurs : le fibrinogène et le facteur Von Willebrand (VWF) ; qui participent également à la coagulation [18]

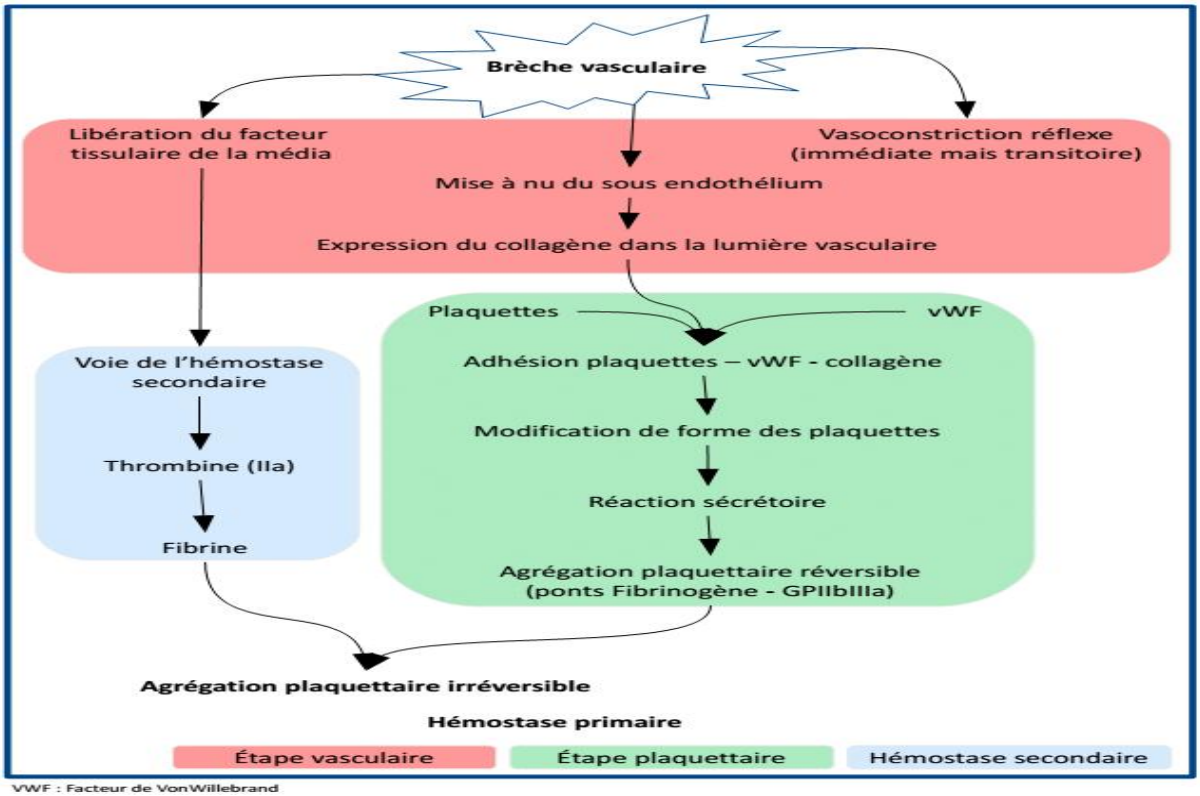


Figure 3 : schéma résume l'hémostase primaire

Donc on distingue deux temps :

IV. 1. 1. Le temps vasculaires (vasoconstriction) : Les vaisseaux constitués de 3 couches :

L'intima : c'est la couche la plus interne, une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales séparée du sous endothélium par la membrane basale. Ces cellules synthétisent : F. Willebrand, prostacycline (PGI2), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène et son inhibiteur (PAI). Le sous-endothélium comporte des micro-fibrilles constituées de collagène type 1 ; très thrombogène [19]

La média : couche intermédiaire riche en fibroblastes et en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction [19]

L'adventice : couche externe est fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires.[19]

Le temps vasculaire est la première phase de l'hémostase primaire. La lésion du vaisseau engendre une vasoconstriction spontanée diminuant le flux sanguin et facilitant l'accumulation locale des plaquettes et des facteurs de la coagulation. Cette vasoconstriction est engendrée par la contraction des cellules musculaires lisses provenant de la media qui régulé par le système nerveux sympathique. Après une cascade biochimique est sous l'effet des ions Ca2+ la calmoduline engendre l'activation de la kinase des chaînes légères de myosine (KCLM). La phosphorylation de la CLM, libération de sérotonine et endothéline entraine la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires et par conséquent la vasoconstriction [20].

IV. 1. 2. Le temps plaquettaire (thrombus blanc) :

Les plaquettes synthétisées par les mégacaryocytes au niveau de la moelle osseuse, agissent lors de l'hémostase primaire par adhésion, activation, agrégation pour former le thrombus blanc. [17]

L'adhésion au sous endothélium : soit directement, soit par l'intermédiaire des glycoprotéines (GP) GPIb-IX-V qui se lient au facteur Willebrand c'est le principal cofacteur plasmatique synthétisé par les plaquettes qui présent au niveau du sous endothélium vers collagène et la GPIa-IIa qui se fixe au collagène également présent au niveau du vaisseau lésé[17]

L'activation : lorsque les plaquettes adhérent au vaisseau lésé elles sont activées et libèrent dans la circulation le contenu de leurs granules : des facteurs pro agrégants de l'ADP + de la sérotonine + fibrinogène …. participant à l'agrégation des plaquettes, la thromboxane vasoconstricteur, Un facteur VW…. Ce qui va favoriser et entretenir leur agrégation[17]

L'agrégation : Elle se fait par l'intermédiaire du fibrinogène ; protéine soluble d'origine hépatique, qui se fixe sur un site plaquettaire GPIIb IIIa. Ainsi les plaquettes s'accrochent les unes aux autres pour former un agrégat des plaquettes. [17]

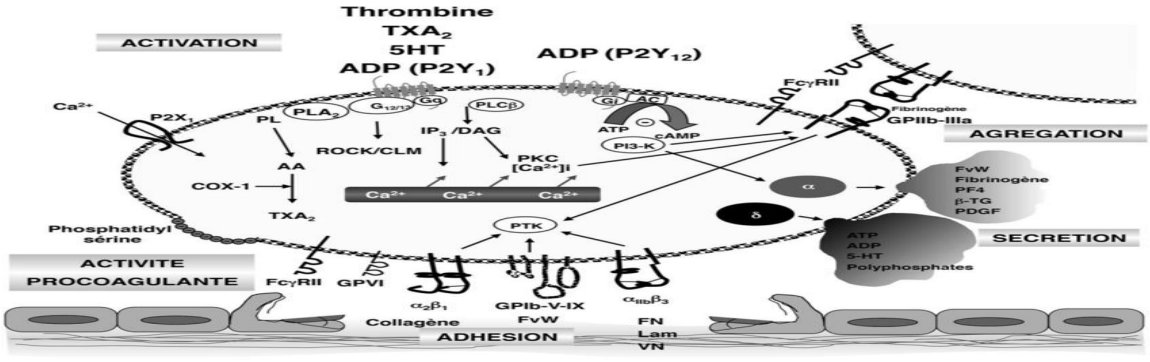


Figure 4 : les étapes de temps plaquettaire

IV. 2. La coagulation plasmatique (hémostase secondaire) :

IV. 2. 1. Définition : lorsque le clou plaquettaire est formé sa structure doit être consolidée par les mailles d'un filet formé par la fibrine. Cette fibrine se forme lors de la coagulation plasmatique et provient de la transformation du fibrinogène en fibrine à partir de deux voies classiques : intrinsèque et extrinsèque. On sait à présent que la voie la plus importante dans l'initiation de la coagulation est la voie extrinsèque.[21]

IV. 2. 2. les facteurs de coagulation :

Il y a 13 facteurs dont les numéros correspondent à la chronologie de leurs découvertes, leur synthèse est d'origine hépatique qui existent sous deux formes : une forme non active, et une forme active.

Tableau N°1 : les caractéristiques des facteurs de la coagulation (1)

	NOM	Lieu de synthèse	Demi-vie	Facteur dépendant vit K
FI	Fibrinogène	Foie	3-4 jours	non
FII	Prothrombine	Foie	3-5 jours	oui
F V	Proaccélérine	Foie	12-36 heures	non
F VII	Proconvertine	Foie	4-5 heures	oui
F VIII	Anti hémophilie A	Foie	10-14 heures	non
F IX	Anti hémophilie B	Foie	24 heurs	oui
F X	Stuart	Foie	36-48 heurs	oui
F XI	Rosanthal	Foie	2-4 jours	non
F XII	Hageman	Foie	60 heurs	non
F XIII	Stabilisant la fibrine	Foie	6 jours	non

Les facteurs de coagulation sont généralement des sérines protéases (enzymes). Il y a quelques exceptions. Par exemple : le facteur VIII et le facteur V sont des glycoprotéines, et le facteur XIII est une transglutaminase. Les sérines protéases fonctionnent en clivant d'autres protéines à des résidus spécifiques de sérine. Les facteurs de coagulation circulent sous forme de zymogènes (proenzymes) inactifs

Les facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) : sont synthétisés dans l'hépatocyte sous la forme d'un précurseur immature contenant des résidus Glu (acide glutamique) qui sera secondairement transformé en protéine mature contenant des résidus Gla gamma-carboxylés (acide carboxyglutamique)par une réaction de carboxylation catalysée par une gamma-carboxylase en présence de vitamine K réduite qui a un rôle de cofacteur de cette gamma-carboxylase. [22]

La carboxylation des résidus Glu en Gla permet aux protéines vitamine K-dépendantes d'acquérir la propriété de se lier aux PL membranaires par l'intermédiaire d'ions Ca2+. Cette propriété est indispensable à leur activation et à leur action procoagulante. [22]

En absence de vit K le foie libère des facteurs de coagulation anormaux, qui ne se lient pas aux phospholipides et que l'on appelle les PIVKA (protein induced by vitamine K absence).

Les facteurs XI, XII, et la prékallicréine (PK) sont aussi les zymogènes de sérine protéases, non vitamine K dépendantes.

Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase, enzyme établissant des liaisons covalentes entre 2 protéines. C'est un tétramère de haut poids moléculaire constitué de 2 sous-unités alpha, supports de l'activité, synthétisées par les cellules de la moelle et le placenta, et de 2 sous-unités bêta (protéine porteuse) synthétisées par le foie. Sa demi-vie plasmatique est de 3 à 7 jours [23]

Les facteurs V, VIII et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur qui doivent être au préalable activés par la protéolyse pour acquérir cette fonction. Le facteur VIII circule dans le plasma sous forme d'un complexe équimoléculaire avec le facteur Willebrand qui assure son transport et sa stabilisation. Le KHPM ne nécessite pas de protéolyse pour être actif, mais une surface électronégative (telle que le sous endothélium) pour qu'il soit fixé. [24]

Le facteur tissulaire : Est une glycoprotéine transmembranaire de 42KDa constituée de trois domaines : un domaine extracellulaire (219 acides aminés) qui fixe le facteur VII active (FVlla) de façon très affine, un domaine transmembranaire (21 acides aminés) qui ancre le FT dans la membrane cellulaire et une queue cytoplasmique (23 acides aminés) vraisemblablement impliquée dans la transduction de signaux intracellulaires. II est le récepteur et le cofacteur du FVlla .Le FT est exprimé de façon constitutive par différents types cellulaires de localisation vasculaire, comme les fibroblastes de I'adventice, et extravasculaire, notamment les cellules épithéliales .Lors d'une lésion vasculaire, le complexe facteur tissulaire-phospholipides vient au contact du sang et active le facteur VII, ce qui déclenche la coagulation. Le facteur tissulaire joue un rôle dans la signalisation cellulaire induite par l'assemblage facteur VIIa/TF. [25]

Les phospholipides et le calcium : Les phospholipides constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation. Ces phospholipides proviennent de deux sources principales, plaquettaire et tissulaire. Au cours de l'activation plaquettaire, la membrane subit des modifications qu'on appelle le phénomène de flip-flop qui lui confèrent un pouvoir tissulaires, du facteur tissulaire ou la thromboplastine. Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation, excepté celle du facteur contact (facteur XII).[26]

IV. 3. Physiologie du facteur VIII : Le complexe anti hémophilique A :

IV. 3. 1. Structure :

Le FVIII est une glycoprotéine synthétisée sous la forme d'une chaîne polypeptidique simple de 330 kilo Dalton (kDa) qui se présente sous forme d'hétéro-dimère composé d'une chaîne lourde de 2 332 acides aminés, comportant 3 domaines homologues A essentiels pour l'activité cofacteur, un domaine B dont une grande partie peut être délétée sans perte de l'activité et deux domaines C organisés suivant la séquence A1-A2-B-A3-C1-C2 .Entre ces domaines ont été identifiées des régions acides : a1 entre A1 et A2, a2 entre A2 et B, et a3 entre B et A3 qui permet la liaison du FVIII avec le FvW, une molécule chaperonne qui stabilise le FVIII, le protège d'une dégradation prématurée et permet son acheminement vers le site de saignement [27]

IV. 3. 2. Métabolisme :

Biosynthèse : Le facteur VIII est synthétisé essentiellement par le système réticuloendothélial du foie et secondairement par système réticulo-endothélial de la rate et les ganglions lymphatiques

La sécrétion du FVIII suit un trajet à travers la cellule avant d'être libérée dans le plasma en passant par le réticulum endoplasmique et finalement par l'appareil de Golgi ; une fois sécrété dans la circulation plasmatique, le FVIII se lie immédiatement à sa protéine de transport il est soit lié au facteur Willebrand (forme inactive), soit lié au facteur IXa (forme active)

Activation **:** Afin de participer au processus de la coagulation, le FVIII est un précurseur inactif qui doit être converti en son dérivé actif par des activateurs qui sont la thrombine et le FXa, par des clivages protéolytiques au niveau des acides aminés Arg 372 et Arg 740 de la chaîne lourde, et de l'acide aminé Arg 1689 de la chaîne légère , toutes situées à l'extrémité C-terminale des régions acides et le complexe FT/FVIIa au niveau des Arginine en position 372 et 740. Dont l'activation est plus faible que celle produite par la thrombine [27]

L'inactivation du FVIIIa :se fait par clivage au niveau de la chaine lourde entre l'Arg 336 et Met 337 du domaine A1, le deuxième clivage se fait entre l'Arg 562 et Gly 563 du domaine A2 suivi par la libération d'un fragment de 45 kDa , soit par dégradation protéolytique: clivage du FVIII par le protéine ca et le facteur Xa et plasmine [31] récemment, un nouveau mécanisme d'inactivation du FVIII par des élastases de neutrophiles humains (ENH) a été identifié, cependant cette inactivation serait de 30 fois moins faible que celle générée par le FXa [27]

IV. 3. 3. La clairance du FVIII : est dictée d'une part par sa liaison à sa molécule chaperonne le FvW , et d'autre part par son interaction à des récepteurs d'endocytose exprimés à la surface des cellules (macrophages, cellules endothéliales). Les récepteurs de clairance du FVIII sont : LRP1 (LDL receptorrelated protein-1 ou CD91), CLEC4M et Siglec-5 ; qui sont aussi reconnaître par le FvW .Par ailleurs, la liaison entre le FvW et le FVIII au niveau de sa chaîne légère de ce dernier interfère avec la liaison de LRP1 au domaine C2 du FVIII. D'autres études ont montré le rôle d'un composant de la matrice extracellulaire les protéoglycanes d'héparines sulfatées, dans la clairance des ligands du LRP1. Ces protéoglycanes conduiraient à une augmentation de la concentration locale du FVIII à la surface cellulaire, et arrêtez-les entraînait une diminution de la clairance du FVIII par LRP1 [27]

IV. 3. 4. Rôle : Le principale rôle physiologique du FVIII est celui de cofacteur du FIXa au sein du complexe ténase intrinsèque qui va induire une activation importante du FX : La thrombine transforme le dimère FVIII en hétéro dimère VIII a sur le site du thrombus, en outre, la thrombine active le FV en F Va et le FXI en F XIa.

IV. 4. Physiologie des facteurs IX : Le facteur anti hémophilique B :

IV. 4. 1. Structure : Le facteur IX est une sérine protéase plasmatique circulante composée de 415 acides aminés, son poids moléculaire est de 57 kDa. Comme tous les facteurs plasmatiques de coagulation vitamine K dépendants il comporte un domaine caractéristique de 12 résidus gamma carboxylés « domaine GLA » qui permet sa liaison aux phospholipides par l'intermédiaire d'ion calcique. Les deux autres domaines sont de type epidermal groxth factor (EGF) : Un de type B se lie avec le calcium, le deuxième de type A se lie avec les plaquettes et son cofacteur le FVIII, a près les

domaines EGF-like se situe un peptide d'activation de 35 acides aminés qui précède le domaine sérine protéase avec la triade catalytique histidine-aspartate-sérine [28]

IV. 4. 2. Métabolisme :

Activation du facteur IX **:** Le facteur IX circule sous forme monocaténaire, l'excision du peptide d'activation donne le FIXa qui comporte une chaine légère de 145 acides aminés, liée par un pont disulfure à une chaine lourde de 234 acides aminés.[29]

Inactivation du facteur IX **:** C'est le complexe antithrombine/FIXa qui inactive le facteur IXa par un mécanisme identique pour le FIXa et FII. Cette inactivation est accélérée par la présence d'héparine.[28]

IV. 4. 3. Rôle du facteur IX : est indispensable à la phase de propagation de la coagulation. Le complexe VIIIa –FIX a ou ténase intrinsèque induit une activation massive du FX responsable de la génération d'une grande quantité de thrombine**.**

IV. 5. Déroulement de la coagulation :

IV. 5. 1. La voie extrinsèque : [29]

Le rôle principal de la voie extrinsèque est de générer très rapidement une grande quantité de thrombine. Le facteur VIIa circule dans des quantités plus importantes que tout autre facteur de coagulation activé, qui quitte la circulation et entre en contact avec le facteur tissulaire exprimé par les fibroblastes du stroma et par les leucocytes

La formation du complexe activé TF-F*VII*a qui active le facteur IX et le facteur X (facteur de Stuart) .

Le facteur *VII* est lui-même activé par la *thrombine*, par le facteur *XI*a, facteur XII et *X*a.

L'activation du facteur X par le complexe TF-F*VII*a est inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI).

Le facteur Xa et son cofacteur Va forment le complexe prothrombinase, qui active la prothrombine en thrombine.

La thrombine active alors d'autres facteurs de la cascade, dont le facteur V le facteur VIII et le facteur XI.

Le facteur VIIIa est le cofacteur du facteur IXa, et leur complexe (appelé tenase) active le facteur *X*, puis le cycle recommence

IV. 5. 2. La voie intrinsèque : L'initiation de cette voie se fait par contact du sang avec les structures sous-endothéliales. Cette étape, appelée phase contact, fait intervenir le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), la prékallicréine et le facteur XII. Ce dernier activé, va lui-même activer le facteur XI en présence d'ions Ca^{2+}. En présence du XIa, le facteur IX est à son tour activé en IXa. Il se forme alors un premier complexe à la surface de la membrane plaquettaire capable d'activer le X en Xa. Ce complexe fait intervenir le FIXa, le Ca^{2+}, le facteur III plaquettaire et le cofacteur VIII activé par les premières traces de thrombine. [30]

IV. 5. 3. Voie commune : Le facteur Xa adsorbé à la surface des phospholipides d'origine tissulaire et plaquettaire, en présence du facteur Va, constituer la prothrombinase. Le Va provient du V activé par

la thrombine. La prothrombinase est donc un complexe enzymatique faisant intervenir le Xa, le Va, le Ca^{2+} et des phospholipides. Il existe donc une similitude avec le complexe activateur du X. La prothrombinase permet la formation de thrombine (IIa) à partir de prothrombine (II).

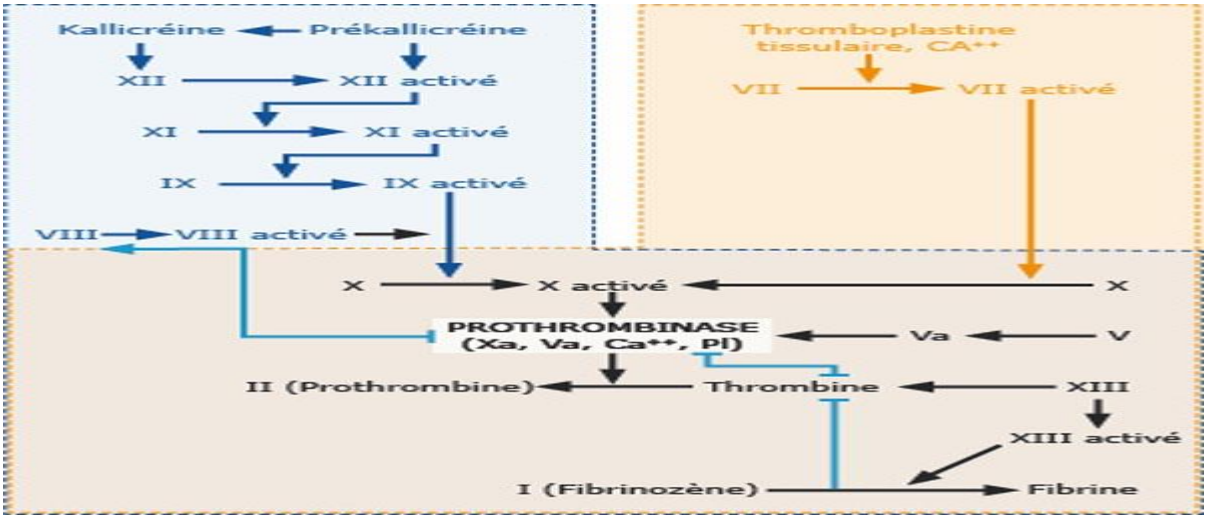


Figure 5 : schéma simplifié de la coagulation : En bleu la voie endogène ; En orange la voie exogène ; En noir la voie finale commune ou tronc commun.

IV. 5. 4. Nouveau modèle pour la coagulation :

La nouvelle courbe d'activation de la coagulation est un modèle conceptuel qui décrit plus précisément les différentes étapes du processus de coagulation sanguine. Ce modèle moderne, basé sur des avancées scientifiques, remplace l'ancien modèle en cascade

Le but : pour refléter une vision plus dynamique et interactive du phénomène. Qui s'expliquerait de manière plus conforme à la réalité *in vivo* en illustrant l'activation transversale, entre les deux voies extrinsèques et intrinsèques, selon plusieurs phases dont les dynamiques sont différentes. Ainsi il paraît plus juste de séparer de manière globale la coagulation par quatre phases : une phase d'initiation, une phase d'amplification, une phase de propagation et une phase de stabilisation.

Initiation : En cas de brèche, le FXa formé active la thrombine en faible quantité qui ne peut à cette étape cliver le fibrinogène mais qui active à son tour le Facteur V et VIII. Le complexe Facteur tissulaire-Facteur-VIIa -FXa est inhibé par le TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire) [31]

Amplification (La thrombinoformation) : La thrombine initialement formée active le FVIII, le FV et le FXI. Le FIX peut être activé soit par le FXIa à la surface des plaquettes activées soit par le complexe FT-FVIIa. L'activation du FVIII permet la formation à la surface des plaquettes activées du complexe FVIIIa-FIXa. [31]

Propagation Le complexe FVIIIa-FIXa permet l'activation du Facteur X à la surface des plaquettes activées. Le Facteur Xa forme avec le facteur Va le complexe prothrombinase sur les plaquettes activées et en présence de calcium. Ce complexe permet de former la thrombine en grande quantité. [31]

Stabilisation Ce complexe permet la formation de fibrine par dégradation du solubles et instables ils s'associent pour former des polymères. Le Facteur XIII activé par la thrombine transforme ces

polymères en des composés stables et insolubles. Un réseau se forme qui emprisonne les globules rouges (Thrombus Rouge). [31]

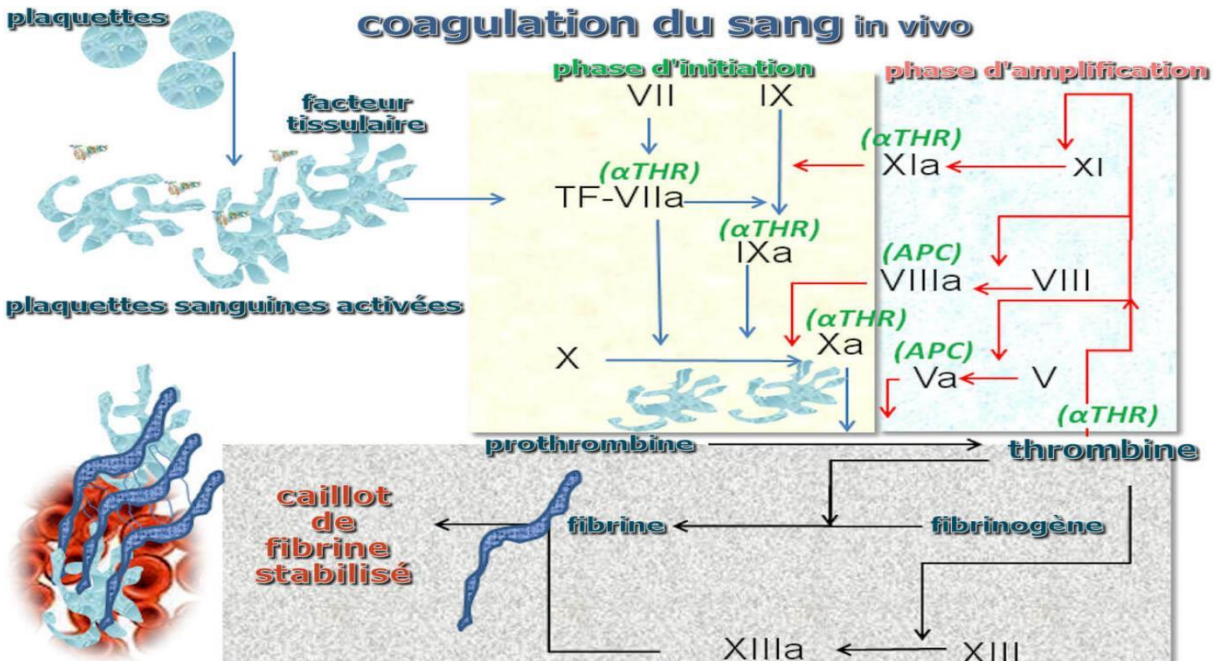


Figure 6 : les étapes de la coagulation in vivo

IV. 6. Inhibition de la coagulation :

Tout système d'activation, comme celui de la coagulation, possède un système naturel inhibiteur afin d'éviter son emballement. L'inhibition de la coagulation a lieu principalement grâce à 5 inhibiteurs :

L'antithrombine : C'est une glycoprotéine monocaténaire d'un poids moléculaire de 58kDa constituée de 432 acides aminés dont six sont des cystéines qui forment trois ponts disulfures (Cys8-Cys128 ; Cys21- Cys95 ; Cys247-Cys430) stabilisant ainsi sa structure tridimensionnelle. Elle comporte quatre sites de N glycosylation en position « Asn96 ; 135 ; 155 ; 192 » auxquelles sont attachées des chaines latérales oligosaccharidiques bi-antennées. C'est une protéine globulaire qui se présente sous deux isoformes : α-AT représentant 90% de l'AT circulante, et la β AT qui présente le pool mineur dépourvue de la chaine glycane en position Asn135 ce qui lui confère plus d'affinité pour l'héparine. Le gène structurel situé sur le chromosome 1q23-q25, l'AT est un inhibiteur de sérine protéase appartenant à la superfamille des serpines de synthèse hépatocytaire, il neutralise nombreuses enzymes de coagulation de manière lente et progressive, son activité est accélérée en présence d'héparine par le site e « Heparin binding site » (HBS) , aussi la plasmine et les facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa [32]

La protéine C : est une glycoprotéine plasmatique produite principalement par le foie, dépendante de la vitamine K, avec des propriétés anticoagulantes. Son poids moléculaire est de 62 kDa, et elle circule sous forme inactive à une concentration de 3 à 5 mg/l dans le plasma avec une demi-vie de 6 à 8 heures. Elle est composée de deux chaînes reliées par un pont disulfure, une légère (21 kDa, 155 AA) et une lourde (41 kDa, 250 AA). Le gène codant pour la PC est situé sur le chromosome 2 (q13-q14). La protéine C activée permet la régulation négative de la voie de la coagulation en inhibant la génération de thrombine par clivage protéolytique sélectif des facteurs pro-coagulants FVa et FVIIIa

qui servent de cofacteurs protéiques dans les complexes enzymatiques de la prothrombinase et tenase intrinsèque ; par clivage deux liaisons peptidiques du FVa Arg 306 et Arg 506 [32]

La protéine S : est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 75 kDa vitamine K dépendante. Elle présente une structure qui comprend 635 résidus d'acides aminés organisés en plusieurs domaines : un domaine Gla N-terminal contenant 11 résidus d'acide γ-carboxyglutamique (Gla), un peptide de liaison, une région sensible à la thrombine (TSR), quatre domaines de type EGF et un domaine C-terminal. Le gène de la protéine S est situé sur le chromosome 3p11.1- q11.2 .Le PS inhibent les facteurs VIII et V de la coagulation : la protéine S stimule le clivage du FVa catalysé par l'APC au niveau de l'Arg306 et contrecarre également la protection du clivage de Arg506 dépendant du facteur Xa , la PS stimule le clivage du facteur VIIIa au niveau de l'Arg336 et l'Arg562 . [32]

Le TFPI : le Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) également connu sous le nom d'inhibiteur de la coagulation associé aux lipoprotéines ou d'inhibiteur de la voie extrinsèque, est un inhibiteur de type Kunitz d'un poids moléculaire d'environ 43 kDa , il y a 3 types : le TFPIα et le TFPIβ, ainsi qu'un isoforme mineure TFPIδ : l'isoforme prédominante est le TFPIα constituée de 276 acides aminés, tandis que le TFPIβ contient 193 acides aminés , est associé à la surface des cellules principalement par l'intermédiaire de protéoglycanes à base d'héparane sulfate (HSPG) impliquant le glypican-3, le syndécan 4 et éventuellement d'autres macromolécules .Le gène de TFPI situé sur le bras long du chromosome 2 (q32). Le TFPI est un inhibiteur assez puissant du FXa par le biais d'un mécanisme de liaison lent dit « Slow tight-binding inhibitor » et l'inhibition du complexe FVIIa/TF nécessite la fixation du domaine Kunitz-1 Lys 36 du TFPI au site actif du FVIIa. [33]

La protéine Z (PZ) est une glycoprotéine plasmatique anticoagulante vitamine K dépendante à chaîne unique, synthétisée par le foie avec un poids moléculaire de 62kDa , La PZ est composée de 360 acides aminés contenant un domaine Nterminal riche en acide γ-carboxyglutamique (Gla) nécessaire à sa sécrétion, suivi de deux domaines similaires au facteur de croissance épidermique (EGF) et d'un domaine pseudo-catalytique en C-terminal « serine protease-like » . Le gène qui code le pz est localisé sur le chromosome 13q34. Le complexe PZ-ZPI exerce son effet anticoagulant par l'inactivation du FXa lié aux phospholipides. En effet, la PZ accélère de 1000 fois l'inhibition du FXa médiée par le ZPI. Le ZPI inhibe le FXa en suivant le mécanisme « substrat suicide » D'autre part, le ZPI permet également d'inhiber le FXIa, mais cette inhibition ne nécessite pas la présence des cofacteurs, notamment la PZ, calcium et phospholipides [34]

V. la physiopathologie :

Hémophilie due à l'absence d'une ténase intrinsèque fonctionnelle, soit au déficit de l'enzyme FIXa, soit à un déficit du cofacteur FVIIIa, une activation importante du FX à la surface des plaquettes fait défaut, par conséquent, 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.

V. 1. Le mode de transmission :

une mutation génétique affectant la production de facteur VIII ou IX est situés sur le bras long du chromosome X à deux endroits distincts: Xq28 pour le facteur VIII, Xq27 pour le facteur IX [35] ; donc le déficit atteint la voie intrinsèque de la coagulation peut être quantitatif ou qualitatif et la sévérité clinique est parallèle à la sévérité du déficit factoriel [36] . Pour cette raison, la maladie est avant tout symptomatique chez les personnes de sexe masculin. Les filles d'un homme hémophile sont obligatoirement porteuses (=conductrices) du gène de l'hémophilie. Avec une probabilité de 50% que ses fils soient atteints d'hémophilie ou que ses filles soient conductrices d'hémophilie. Bien que la majorité des patients présentent une anamnèse familiale positive. Dans 30% des cas, il n'y a pas d'antécédents familiaux d'hémophilie : on parle alors d'une néo-mutation ou mutation *de novo ou cas sporadique* ; cette mutation nouvellement apparue peut avoir eu lieu dans l'ovule de la mère ou dans le spermatozoïde du père, ou plus tard chez le fœtus lui-même.[37]

On peut distinguer deux types de conductrices :

- Les conductrices obligatoires (filles d'un homme atteint d'hémophilie, mères d'au moins deux enfants atteints, mères d'un enfant atteint avec antécédent familial d'hémophilie)

- Les conductrices potentielles (sœurs d'un homme atteint d'hémophilie ou filles de conductrice avec probabilité génétique de 50 % d'être conductrice, cousines de femmes conductrices ou d'homme atteint avec une probabilité de 12,5 %…) [28]

L'hémophilie C aparté par un déficit autosomique récessive du gène de facteur XI qui situe dans le chromosome 4 ; les deux parents doivent avoir un chromosome porteur de l'anomalie du déficit en facteur XI pour que l'enfant soit malade[38]

L'hémophilie acquise due au développement d'anticorps (inhibiteurs) dirigés généralement contre le facteur VIII est très rare (1:1 million/an). Elle peut survenir dans le contexte d'une néoplasie, d'une maladie auto-immune, après une intervention chirurgicale ou dans le post-partum. Plus de 50% des cas sont idiopathiques.[39]

L'hémophilie féminine ont été décrits et qui sont causés soit par l'inactivation aléatoire du chromosome X chez les filles atteintes d'un syndrome de Turner, par la présence de deux copies du gène F8 portant la mutation : « phénomène de lyonisation » [36] ou un couple parental constitué par un homme hémophile et une femme conductrice du même type d'hémophilie

V. 2. Arbre généalogique : L'arbre généalogique permet d'étudier la filiation et d'envisager un conseil génétique ; l'évaluation génétique de l'hémophilie est importante pour définir la biologie de la pathologie et établir le diagnostic dans les cas complexes, prévoir le risque d'apparition d'inhibiteurs, identifier les porteuses et fournir un diagnostic prénatal :

• le mariage d'un homme sain avec une conductrice : La descendance : Les garçons : 50% sains et 50% hémophiles et Les filles : 50% % conductrices 50% saines

• Le mariage d'un hémophile avec une femme saine : La descendance : les garçons 100% sains et les filles 100% conductrices

• Le mariage d'un hémophile avec une conductrice : La descendance : les garçons : 50% sains 50% hémophiles et les filles : 50% % conductrices 50% hémophiles [40]

V. 3. Bases moléculaires : [28]

Les anomalies génétiques responsables de l'hémophilie A ou B peuvent être globalement divisées en quatre catégories

- Les grands remaniements ;

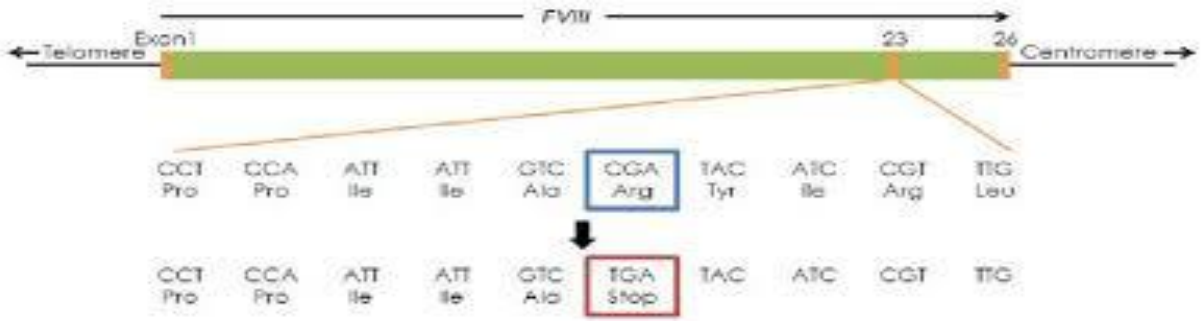
- Les substitutions d'un seul nucléotide, aboutissant soit au remplacement d'un acide aminé (mutation faux-sens), soit à la création d'un codon stop et à la synthèse d'une protéine tronquée (mutations non-sens) ou à des anomalies d'épissage de l'ARNm ;

- Les délétions d'une séquence génique, qui aboutissent généralement à un décalage du cadre de lecture (frameshift) et/ou à un codon stop et donc à une protéine tronquée ;

- Les insertions ou duplications d'acide désoxyribonucléique de taille variable, avec les mêmes conséquences que les délétions

V. 4. Les anomalies génétiques responsables de l'hémophilie A :

Le gène codant le FVIII : appelé gène F8 est localisé sur l'extrémité distale du bras long du chromosome X (q) en Xq28 et s'étend sur 186 kilobases (kb), ce qui représente 0,1% de la totalité du chromosome. Ce gène est constitué de 26 exons et 25 introns avec une séquence codante de 7053 nucléotide

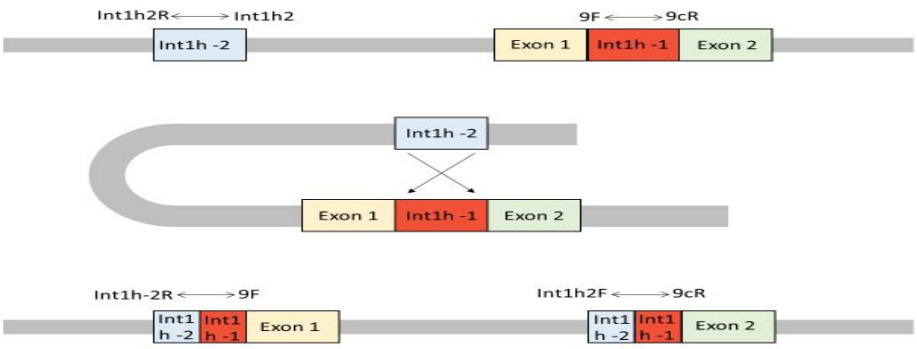


Les types de mutation :

La majorité des mutations responsables de l'HA sont rares ou spécifiques à une famille à l'exception des micro-inversions il y a 2 types de micro-inversions intra-chromosomiques : de l'intron 22 et de l'intron 1 qui sont responsables d'un phénotype sévère de la maladie.

Les micro-inversions d'intron 22 : C'est l'anomalie la plus fréquente (50%) chez les patients HA sévères .Cette micro-inversion est le résultat d'une recombinaison intrachromosomique homologue qui a lieu au cours de la méiose entre la région intra-génique Int22h-1 (contenue dans l'intron 22 du gène F8) et l'une des deux copies extra-géniques homologues : int22h-2 (proximale) ou int22h-3 (distale). Limite télomérique du fragment et présentent une orientation inversée par rapport à celle normale de leur localisation intragénique. Le gène F8 est ainsi divisé en deux parties avec sa partie distale et ayant changé d'orientation avec sens de lecture inversé bloquant toute possibilité de transcription complète du gène [41]

Les micro-inversions d'intron 1 : sont résulté d'un crossing-over intra-chromosomique ; Une recombinaison intra chromosomique entre int1h-1 et int1h-2 entraîne une mutation d'inversion impliquant l'intron 1 du gène F8 aboutissant à sa rupture , par conséquent, il est divisé en deux parties et dans des orientations opposées [42]



Mutations ponctuelles : Environ 75% induisent une mutation faux-sens (qui provoquent une substitution d'acide aminé) tandis que 15% conduisent à la création d'un codon stop (non-sens) et sont donc responsables d'une chaine protéique anormalement courte. Les 10% restants sont responsables d'altération ou d'absence de sites d'épissage. Ces mutations peuvent être retrouvées dans tous les types d'hémophilie (sévère, modérée ou atténuée) [28]

Délétions : Les délétions peuvent être considérées comme grandes (en général > 50 pb) ou petites (< 50 pb). Les grandes délétions sont responsables d'environ 5% des hémophilies A sévères. En effet, la protéine qui résulte de cette anomalie génétique est le plus souvent tronquée et le FVIII est soit non synthétisé, soit le plus souvent inactif. Les petites délétions sont distribuées de façon homogène sur tous les exons et sont également le plus souvent associées à des hémophilies A sévères.[28]

Duplication : ces mutation sont responsables environ 0.1 % des cas d'hémophilie A

Enfin, les anomalies moléculaires peuvent être complexes, associant délétions et insertions/duplications ; ces anomalies sont très majoritairement associées à des hémophilies A sévères

V. 5. Les anomalies génétiques responsables de l'hémophilie B :

Le gène codant le FIX : est situé sur le bras long du chromosome X (Xq27), il est plus petit que le gène du FVIII puisqu'il comporte 34 kb et code un ARNm de 2,8 kb

Les mutations ponctuelles représentent 70% des anomalies génétiques retrouvées dans HB

Le phénotype de leyden : Une mutation rare particulière du promoteur peut donner un phénotype distinctif d'hémophilie B appelé hémophilie B Leyden. Cette mutation implique les sites de liaison d'autres facteurs transcriptionnels (HNF4α, C/EBPα et HNF6). Ce génotype induit une hémophilie B sévère/modérée à la naissance qui se corrige à la puberté, avec des taux de FIX normaux à l'âge adulte [28]

VI. Circonstance de découverte d'hémophilie :

Découverte par la présence des symptômes hémorragiques: La maladie a été révélée dans 50 % des cas par des hémorragies post circoncisionelles (Des médecins ont mis en garde contre la circoncision des garçons hémophiles en dehors du milieu hospitalier en raison des risques et complications hémorragiques [43]) , dans 25% des cas par des épisodes hémorragiques survenus après un traumatisme minime ou post chirurgicale et dans le reste des cas soit 25% par des ecchymoses au niveau des genoux à l'âge de la marche. [44]

Découverte par des antécédents familiaux (enquête génétique) :

Chaque enfant de sexe masculin d'un porteur a une probabilité de 50% d'avoir une hémophilie, et chaque enfant de sexe féminin a une probabilité de 50% d'être porteur.[45]

Découverte fortuite : Un bilan d'hémostase perturbé réalisé fortuitement permet parfois le diagnostic d'hémophilie [46] par un allongement isolé du TCA (temps de céphaline activé), avec un ratio par rapport au témoin > 1,20. La mise en évidence de cette anomalie doit conduire à doser le facteur VIII et le facteur IX surtout dans l'hémophilie légère. [47]

Donc les circonstances de découverte étaient, par ordre de fréquence : l'exploration d'un syndrome hémorragique (67,8 %), un dépistage orienté par l'existence d'une histoire familiale (27,5%), un bilan d'hémostase fortuit, par exemple préopératoire (4,8 %). [48]

Age de diagnostic : peut-être à la naissance, à l'enfance ou tardivement à l'âge adulte

VII. Diagnostic clinique :

VII. 1. 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 : Gingivorragies - Epistaxis - Hématurie – Hémoptysie (37,4%) [49]

VII. 2. Les symptômes hémorragiques :

Taux de FVIII ou FIX (% de la normale)	Définition	Symptomatologie hémorragique
< 1 %	Sévère	Hémorragies spontanées en particulier musculaires et articulaires Saignements prolongés après contusions, traumas, chirurgies ou actes invasifs
1-5 %	Modérée	Hémorragies musculaires ou articulaires après traumas minimes Saignements prolongés après chirurgies, actes invasifs, extractions dentaires
6-40 %	Mineure	Peu ou pas d'hémorragies musculaires ou articulaires sauf traumas importants Saignements prolongés après chirurgies, actes invasifs, extractions dentaires.

Tableau 2 : relation entre type d'hémophilie et la symptomatologie. [50]

Les hémarthroses :

L'hémarthrose est définie comme une accumulation de sang dans la cavité articulaire. Elle peut provoquer une douleur importante, un gonflement, une mobilité réduite, chaleur, rougeur et des ecchymoses peuvent être visible autour l'articulation, si elle n'est pas traitée, entraîner des lésions articulaires et de l'arthrite. Le symptôme le plus fréquente dans l'hémophilie.[50]

Les articulations les plus touchée par ordres (de plus fréquent jusqu'au moins fréquent) sont : chevilles, le coudes, genou, hanche, l'épaules et les poignets. Si on a la même articulation qui est touchée à chaque fois on dit articulation cible

articulation	Pourcentage
Genou	45 % - 50 %
cheville	30 % - 35 %
coude	15 % - 20 %
épaule	5 % - 10 %
hanche	2% - 5 %
Poignet et autres	Inférieure à 2 %

Tableau 3 : les articulations les plus touchées dans l'hémophilie

Dans la physiopathologie les articulations dites « mobiles », telles que les genoux, les coudes ou les chevilles, contiennent une membrane synoviale qui produit le liquide synovial. ; La membrane synoviale contient de nombreux vaisseaux sanguins qui, lorsqu'ils sont endommagés, sont à l'origine des saignements articulaires. [51]

Les hématomes :

Sont des collections de sang se formant dans une cavité naturelle ou à l'intérieur d'un tissu, à la suite d'une hémorragie. Il résulte d'un traumatisme, d'une rupture vasculaire ou d'un trouble de la crasse sanguine, se caractérisent par une couleur bleutée-rouge-noir qui varie en fonction de l'avancée dans le temps

Les différents types d'hématomes : [52]

- L'hématome sous-cutané, se loge sous la peau.
- L'hématome unguéal
- L'hématome rétro placentaire
- L'hématome extradural (épidural) : il s'agit d'une collection de sang qui se forme entre l'os du crâne et le feuillet le plus la dure-mère. est une urgence.
- L'hématome sous-dural, là encore il s'agit d'une urgence vitale. L'hématome se forme ici entre la dure-mère et le cerveau. L'augmentation de taille de l'hématome va comprimer le cerveau et entraîner des manifestations neurologiques et une lésion cérébrale peut être associée.
- L'hématome intracérébral : Les hématomes intracrâniens surviennent après un traumatisme crânien. Selon l'emplacement de la lésion cérébrale, les patients peuvent ressentir de la somnolence, de la confusion, une paralysie du côté opposé de l'hématome, des troubles de la parole ou du langage ou d'autres symptômes.
- Hématome musculaire parmi eux : L'hématome du psoas : est une urgence (risque de compression du nerf fémoral et choc hémorragique), apparaît essentiellement chez les personnes qui souffrent de troubles de la coagulation ou d'un surdosage en anticoagulants. Il est extrêmement douloureux et invalidant et peut également s'établir sur une longue durée.
- Hématome de planché buccale : L'hématome du plancher buccal constitue une urgence vitale qui doit être prise en charge en milieu spécialisé car il donne des troubles de la déglutition et une obstruction des voies respiratoire. Sa prise en charge est multidisciplinaire : ORL, réanimateur, qui consiste à un traitement médical et un contrôle des voies aériennes qui peut nécessiter une trachéotomie de sauvetage.
- Hématome orbitaire : entraîne une compression du nerf optique et de l'artère centrale de la rétine donc la cécité.

Classification selon pronostic : [53]

Hématomes qui engagent le pronostic Vital de plus grave vers moins grave	- Hématome de planché buccale - Hématome orbitaire - Hématome intracérébral - Hématome sous durale - Hématome extradurale - Hématome du psoas
Hématomes qui engagent le pronostic Fonctionnel	- Hématome musculaire - Hématome unguéal - Hématome sous cutané

Les ecchymoses : indiquent la présence de saignements sous la peau par écrasement des vaisseaux. Elles sont causées par un impact sur le corps par un objet ou due à problème de coagulation [54]

Les hémorragies extériorisées (hémorragie des muqueuses) : dans hémophilie très sévère :

Les hémorragies buccales : spontanée ou provoque : hémorragies du frein de la langue ou de la lèvre supérieure, plaie de muqueuse, morsure de langue, avulsion des dents [50]

Les épistaxis : les enfants sont facilement sujets à un saignement de nez, cette tendance diminue lors de la puberté. Il y a différentes causes possibles : la sécheresse des sécrétions nasales, le grattage de nez, un choc, l'hypertension ou dans un contexte d'hémophilie léger ou modéré (saignements de nez répétés), chez les patients hémophiles sévères qui sont sous traitement préventif (prophylactique) les saignements de nez spontanés sont relativement rares.[55]

Hématuries (hémorragie rénale) : il existe un risque d'obstruction des voies urinaires. Les plaintes évoquent une crise de colique néphrétique [55] , causée soit par des infections urinaires , lithiases urinaires , tumeur ….

Hémorragies digestif hautes : l'hématémèse ou melæna en général sont rares mais sont 5 à 10 fois plus fréquents chez les patients hémophiles par rapport à une population non hémophile non exposée aux AINS. Ce risque est accentué par la présence d'ulcère gastroduodénal et par la prise d'AINS, même sur une courte période (<1 mois), notamment en cas d'arthropathie. [50]

Hémorragie de cordon ombilical : est un saignement anormal au niveau du cordon ombilical après sa chute qui est rare dans hémophilie 20% [56]

VIII. Diagnostic biologique :

Le diagnostic de l'hémophilie est essentiellement biologique, il se fait par la réalisation d'un bilan standard de coagulation qui comporte : le temps de céphaline activé (TCA), et le dosage des facteurs anti hémophiliques et éventuellement de chercher les inhibiteurs anti facteurs de la coagulation

VIII. 1. Dépistage de l'hémophilie par la mesure du TCA :

Le TCA est un test automatisé qui mesure le temps de coagulation d'un plasma citraté après l'ajout d'un activateur (silice, kaolin...), de céphaline (un substitut des phospholipides plaquettaires) et de chlorure de calcium (qui restaure le calcium neutralisé par le citrate). Les valeurs normales du TCA varient généralement entre 20 et 45 secondes, mais elles peuvent fluctuer selon les réactifs et l'analyseur utilisé. L'interprétation des résultats se fait souvent via un ratio (patient/plasma témoin), dont la valeur normale est généralement comprise entre 0.8 et 1.2 [57]

Un déficit en FVIII ou FIX peut être dépisté par un bilan d'hémostase d'orientation qui évaluent les voies extrinsèque et intrinsèque de la coagulation, Le profil typique compatible avec le diagnostic d'hémophilie révèle un allongement isolé de temps de céphaline activée (TCA) alors que le taux de prothrombine (TP) est normal et un taux de fibrinogène normal, reflétant une anomalie dans la voie intrinsèque.leTCA représente la fonction du facteur von Willebrand et des facteurs de la voie endogène VIII, IX, XI et XII, Le seuil habituellement retenu pour définir Un TCA allongé correspond à un rapport TCA malade/témoin supérieur à 1,2. Ainsi un TCA normal n'exclut pas le diagnostic. Il est donc recommandé de doser les taux de facteurs VIII, IX même en l'absence d'allongement du TCA, si le contexte clinique le justifie. [58], [59], [60]

VIII. 2. Les dosages spécifiques de facteurs de coagulation :

Les dosages spécifiques et répétés des facteurs de coagulation FVIII ou FIX, réalisés selon des méthodes différentes et complémentaires, permettront de confirmer le diagnostic, de déterminer le type ainsi que d'évaluer la sévérité de l'hémophilie. Ces méthodes incluent :

La méthode en un temps

Dosage chronométrique : test coagulométrique ,c'est La technique couramment utilisée (95% des laboratoires), il repose sur le principe de pouvoir de correction du temps de coagulation d'un plasma déficitaire en FVIII par le plasma dilué du patient, le temps de coagulation mesuré est fonction du taux de FVIII du patient ou du témoin, les résultats sont exprimés en pourcentage d'activité par rapport au témoin normal.[61], [62]

La méthode en deux temps

Dosage chromogénique : (génération de la prothrombinase) la mesure de l'activité enzymatique d'un facteur de la coagulation sur un substrat chromogène Il comporte deux étapes successives ; la première consiste en l'activation du facteur à doser, dans un mélange de réactif de facteurs de la coagulation composée de substances purifiées, cette étape est suivie d'une lyse enzymatique, d'un substrat amidolytique chromogène par le facteur activé qui libère un groupement chromophore quantifiable par spectroscopie, les résultats sont corrélés avec la méthode en deux temps mais elle est moins répandue car plus chère. [61], [62]

Le dosage immunologique du FVIII est également réalisable mais peu fait en pratique courante. La méthode a été classiquement décrite pour différentier les déficits quantitatifs (Cross Reacting

Material negative ou CRM-) des déficits qualitatifs (Cross Reacting Material positive ou CRM+). Actuellement, peu de laboratoires d'analyse réalisent ce dosage.

La FMH recommande d'utiliser les deux techniques à la fois le dosage en un temps du facteur VIII et le dosage chromogénique du FVIII pour le diagnostic initial de l'hémophilie A. Pour l'hémophilie B, elle recommande uniquement le dosage en un temps du facteur IX, car il n'y a pas encore suffisamment de données pour émettre une recommandation sur le rôle du dosage chromogénique du facteur IX dans le bilan diagnostique initial de l'hémophilie B. [63]

Les résultats sont habituellement exprimés en pourcentages de la normale : 100 UI/dl=100% Valeurs de référence : 50 à 150 % (50 à 150 UI/dl) chez l'adulte et l'enfant.[61]

L'hémophilie est classée, selon le taux du facteur et la sévérité de déficience, 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%[64]

Les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, notamment un syndrome inflammatoire ou une grossesse peuvent masquer un déficit en FVIII. D'autres circonstances peuvent entrainer des variations et les tests doivent donc être répétés en cas de forte suspicion clinique.[62]

VIII. 3. La génération de thrombine (TG) : La mesure globale de TG plutôt que l'évaluation isolée de l'activité des facteurs, peut permettre une meilleure évaluation du risque hémorragique en offrant une vision globale de l'hémostase. Ce test permet d'analyser la cinétique de la formation du caillot, la fibrinolyse et la capacité hémostatique individuelle, ce qui peut être plus pertinent pour corréler avec la gravité des symptômes.[58]

VIII. 4. Dosage des Inhibiteurs :

Les inhibiteurs dans l'hémophilie sont des anticorps IgG dirigés contre le facteur VIII (FVIII) ou le facteur IX (FIX) apparaissent en réponse au traitement substitutif. Ces anticorps neutralisent l'effet des concentrés de facteurs de coagulation (CFC), rendant le traitement moins efficace.

Les inhibiteurs sont détectés et quantifiés grâce au test de Bethesda modifié par Nijmegen, Qui mesure la capacité du plasma du patient à neutraliser l'activité du facteur correspondant.

Ils sont plus fréquents chez les patients atteints d'hémophilie sévère que chez ceux ayant une forme modérée ou légère, et ils apparaissent plus souvent dans l'hémophilie A que dans l'hémophilie B.

La prise en charge des saignements est plus complexe chez les patients avec inhibiteurs, et la réponse immunitaire aux traitements par FVIII et FIX reste mal comprise. [65]

IX. Les formes rares d'hémophilie :

Femmes et filles atteintes d'hémophilie :

En 2021, l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH),une organisation scientifique de référence dans le domaine des troubles de la coagulation, de la thrombose et de l'hémostase, a établi que toute femme présentant un taux de facteur de coagulation (VIII ou IX) inférieur à 40 % accompagné d'une symptomatologie hémorragique doit être considérée comme hémophile (et non seulement comme porteuse) et bénéficier d'un traitement ainsi que d'une prise en charge équivalents à ceux des hommes atteints.

L’hémophilie a longtemps été considérée comme une maladie affectant uniquement les hommes, mais il est désormais établi que certaines femmes porteuses ont un taux de facteur inférieur à 40 % de la normale, entraînant des manifestations similaires à celles des hommes atteints d’hémophilie mineure, avec l’ajout de symptômes spécifiques tels que les ménorragies. En 2021, l’International Society of Thrombosis and Haemostasis a introduit une nouvelle classification pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des femmes atteintes. Cette classification repose sur les symptômes hémorragiques et les taux de facteur de coagulation, définissant ainsi cinq catégories : femmes et filles atteintes d’hémophilie mineure (5 à 40 %), modérée (1 à 5 %) et sévère (moins de 1 %), ainsi que les porteuses symptomatiques (plus de 40 % avec symptômes) et asymptomatiques (plus de 40 % sans symptômes). Alors la distinction entre femmes hémophiles et femmes porteuses repose principalement sur la présence de symptômes et le taux de facteur de coagulation, bien que certaines porteuses puissent manifester des signes hémorragiques malgré un taux supérieur à 40 %. Chez les femmes le faible taux de facteur de coagulation peut s'expliquer par un phénomène génétique appelé lyonisation, ce processus de lyonisation entraîne l’inactivation du chromosome X contenant l’allèle normal dans la majorité des cellules somatique, entraînant ainsi une production réduite ou une dysfonction du facteur de coagulation. Par ailleurs, dans d'autres rare cas, lorsqu'une femme hérite de deux copies altérées du gène, c'est-à-dire lorsque le père est hémophile et que la mère est porteuse, elle peut développer la maladie. Les femmes hémophiles doivent bénéficier d’un traitement et d’une prise en charge équivalents à ceux des hommes atteints.[66]

Cette nouvelle nomenclature des femmes atteintes d’hémophilie introduite en 2021, peut être considérée comme une recommandation récente et pertinente, mais son adoption peut varier selon les pays et les organisations médicales locales.

L’hémophilie B Leyden : est une forme rare d'hémophilie B, caractérisée par de faibles niveaux de FIX entraînant des épisodes hémorragiques durant l’enfance avec une amélioration progressive après la puberté, en raison des variations hormonales.

Le fondement génétique de l'hémophilie B Leyden a été élucidé par diverses études identifiant des variantes dans différents sites de liaison des facteurs de transcription dans le promoteur du gène F9, y compris l'élément réactif aux androgènes (ARE), le facteur nucléaire 4α des hépatocytes (HNF4α) et autre

Et pour cela les niveaux de FIX peuvent être rétablis grâce à l'activité du récepteur aux androgènes (AR) stimulée par la testostérone, permettant une récupération clinique.[67]

L’hémophilie C : se caractérise par une carence en facteur de coagulation XI, est causée par des mutations du gène F11. Le gène codant est situé sur le chromosome 4, Elle présente des différences notables par rapport aux formes classiques de l’hémophilie. Contrairement à ces dernières, l’hémophilie C est transmise de manière autosomique, ce qui signifie qu’elle peut affecter aussi bien les garçons que les filles, La majorité des patients déficients en FXI ne présentent pas de symptômes spécifiques qui incitent à l'investigation. La présentation caractéristique est un saignement prolongé suite à une procédure chirurgicale en particulier au niveau du nez, des amygdales et de la bouche. Ce qui lance un dépistage de la coagulation pour en déterminer la cause. [68]

X. Diagnostic différentiel de l'Hémophilie :

X. 1. Il est important de distinguer l'Hémophilie A constitutionnelle :

De la maladie de von Willebrand de type 3 est la forme la plus sévère et se transmet de manière autosomique récessive. Sa prévalence est estimée à 1 cas par million d'habitants. Elle se caractérise par un déficit quantitatif total en facteur von Willebrand (VWF), accompagné d'une diminution du facteur VIII (FVIII), généralement inférieure à 10 %. Ce déficit en FVIII rapproche la symptomatologie de la maladie de celle de l'hémophilie A, ce qui peut conduire à des erreurs diagnostiques, notamment avec les formes modérées et mineures de cette dernière. L'identification de ces pathologies repose sur la mesure du VWF et du FVIII, ainsi que sur des tests spécifiques d'activité du VWF. Cependant, les erreurs de diagnostic restent fréquentes, souvent liées aux variations inter laboratoires et à une mauvaise interprétation des tests, avec un taux d'erreur estimé à 9 %. Il est donc essentiel d'évaluer systématiquement le VWF chez les patients diagnostiqués avec une hémophilie A afin d'assurer une prise en charge thérapeutique adaptée et éviter des confusions diagnostiques[70]

De le HA acquise est une maladie autoimmune qui se définit par l'apparition d'auto-anticorps anti-facteur VIII. Il en résulte un déficit acquis en facteur VIII [71]. L'hémophilie A acquise devrait être suspectée devant tout patient présentant une hémorragie sévère et brutale ou un TCA allongé, sans antécédent personnel ni familial de maladie hémorragique. Les patients avec autoanticorps anti-facteur VIII développent souvent des ecchymoses spontanées étendues à l'emporte-pièce. Les manifestations cutanées représentent le tableau clinique le plus fréquent. Une hématurie, des hémorragies gingivales ou des épistaxis sont également observés. Mais les hémarthroses sont rares. Elles sont retrouvées chez environ 7% des patients, Contrairement à l'hémophilie héréditaire, qui touche uniquement les garçons et s'exprime généralement dès la petite enfance, l'hémophilie acquise touche autant les hommes que les femmes et apparaît souvent chez les sujets âgés. [69]

Du déficit combiné en Facteur V et FVIII (DF5F8) est un désordre hématologique constitutionnel de transmission autosomique récessif, Il représente la forme la plus fréquente d anomalie constitutionnelle, associant plus d un facteur de coagulation. Cette pathologie se manifeste par un double déficit (mineur) en FVIII et FV. Donnant un syndrome hémorragique variable et de sévérité dépendante surtout du taux de FVIII avec une symptomatologie similaire à celle de l hémophilie mineure. C'est une maladie extrêmement rare, (1/1.000.000) dans la population générale et peu diagnostiquée vu sa confusion avec le diagnostic d une hémophilie A mineure ou un déficit congénital en FV de la coagulation. [72]

X. 2. Il est important de distinguer l'HB constitutionnelle :

Des déficits acquis combinés liés à une carence en vitamine K ou à une insuffisance hépatique. D'une **HB acquise**, très exceptionnelle compte tenu d'une structure, et d'une biologie très différente de celle du FVIII et d'une immunogénicité très faible, en comparaison à celle du FVIII**.**[3]

XI. Complications d'hémophilie :

XI. 1. COMPLICATIONS DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR :

XI. 1. 1. ARTICULAIRE ET OSSEUSE :

L'arthropathie hémophilique chronique :

L'arthropathie est la principale cause de morbidité chez les patients atteints d'hémophilie .elle est causée par des hémarthroses répétées qui entraînent une accumulation de fer issu de l'hémolyse intracapsulaire dans l'articulation, ce qui déclenche une inflammation chronique de la membrane synoviale (synovite). Les enzymes libérées par les cellules inflammatoires, comme les métalloprotéinases, dégradent le cartilage articulaire, ce qui conduit à des érosions étendues de la surface articulaire, pour culminer au stade final de destruction articulaire qui se manifeste souvent durant la deuxième décennie de vie, en particulier en l'absence ou en cas d'insuffisance du traitement prophylactique. [73]

La douleur liée à l'arthropathie hémophilique est le plus souvent chronique et de type mécanique : elle augmente à l'effort et diminue au repos. D'intensité généralement modérée, elle s'accompagne d'une raideur matinale brève et d'une gêne fonctionnelle progressive, pouvant se manifester par une boiterie. Les articulations les plus fréquemment touchées sont le genou, la cheville et le coude .À mesure que l'arthropathie s'aggrave, l'amplitude des mouvements et le gonflement de l'articulation diminuent souvent, en raison d'une fibrose progressive de la synoviale et de la capsule articulaire. Lorsque l'articulation devient ankylosée (rigide), la douleur peut aussi diminuer voire disparaître. [74]

La technique d'imagerie radiologique appropriée pour évaluer une arthropathie hémophilique chronique dépend du stade d'évolution. L'IRM est utile pour évaluer les formes clinque et subclinique de l'arthropathie et permet de visualiser précocement les altérations des tissus mous et de l'os sous-chondral. Cela peut influencer le traitement prophylactique. [75]

L'échographie est utile pour l'évaluation des tissus mous et des lésions du cartilage périphérique dans les phases précoces de l'arthropathie hémophilique. [76]

Les radiographies standards sont peu sensibles aux altérations précoces, et sont utilisées pour évaluer les modifications arthropathiques à un stade avancé.

La synovite :

Les articulations synoviales sont tapissées d'un tissu synovial vascularisé qui produit le liquide articulaire et assure l'élimination des débris. Chez les hémophiles, même de faibles traumatismes peuvent provoquer des hémarthroses. Le sang dans la cavité articulaire, notamment le fer issu de l'hémoglobine, provoque une inflammation synoviale, une prolifération cellulaire et une production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, TNF-α) ainsi que de protéases destructrices (comme les métalloprotéinases, MMPs). [77]

Cette réponse inflammatoire provoque un épaississement de la synoviale, une néoangiogenèse avec des capillaires fragiles, et un dérèglement de l'apoptose cellulaire, rendant le tissu plus vulnérable à des saignements récurrents. À terme, un cercle vicieux inflammatoire s'installe, menant à une synovite chronique. Le tissu synovial tente de s'adapter par la surexpression de protéines régulant le fer (ferroportine, FLVCR, HCP-1), mais en cas de saignements répétés, cette capacité est dépassée. [77]

La synovite est une complication fréquente des hémarthroses chez les patients hémophiles. À la suite d'une hémarthrose aiguë, la membrane synoviale devient inflammatoire, hyperhémiée et friable, cliniquement elle provoque un gonflement rapide, une douleur inflammatoire, une perte de la mobilité et une chaleur locale. Cette inflammation aiguë peut persister plusieurs semaines avant de se résoudre complètement. Lorsque cette synovite aiguë n'est pas correctement prise en charge, elle peut conduire à des hémarthroses répétées ainsi qu'à des saignements subcliniques. Ces épisodes répétés provoquent une inflammation chronique et une hypertrophie de la synoviale, rendant l'articulation de plus en plus vulnérable aux saignements. Cela crée un cercle vicieux : saignement, inflammation, perte de mobilité, détérioration progressive du cartilage et de l'os, et en fin une altération fonctionnelle articulaire. Si ce processus se prolonge au-delà de trois mois, on considère qu'il s'agit d'une synovite chronique.Il est à noter que, dans de nombreux cas, la synoviale ne retrouve jamais son état physiologique initial, même après amélioration clinique. [78]

Étant donné que les signes cliniques ne sont pas toujours fiables, l'imagerie est recommandée. La radiographie peut ne montrer que peu de signes au début. L'échographie constitue une méthode simple, rapide et utile pour évaluer les tissus mous et la synoviale, notamment au stade précoce montre une synoviale épaissie avec épanchement et signal Doppler positif. L'IRM détecte précocement la déposition d'hémosidérine, l'hypertrophie synoviale et des atteintes cartilagineuses minimes**,** bien qu'étant l'examen de référence, reste une technique coûteuse, longue et difficilement applicable chez les enfants en bas âge. [78]

Les fractures et ostéoporose

Les fractures ne sont pas fréquentes chez les patients atteints d'hémophilie, malgré une incidence élevée d'ostéopénie et d'ostéoporose. Cela pourrait s'expliquer par :

Les saignements articulaires répétés qui ne se limitent pas à la synoviale ou au cartilage, mais affectent aussi directement l'os sous-chondral. L'inflammation chronique perturbe l'équilibre entre ostéoblastes et ostéoclastes, entraînant une résorption osseuse accrue et une diminution de la densité minérale osseuse. Les lésions osseuses typiques incluent des géodes, des irrégularités de la surface articulaire, et parfois une ostéoporose localisée. À un stade avancé, on observe une déformation articulaire avec remodelage osseux anormal**:** [79] [80] [81]

Le manque de mise en charge osseuse dû à la douleur et à la limitation fonctionnelle du à l'arthropathie hémophilique, menant à une diminution de la mobilité articulaire cela influencent directement la densité minérale osseuse DMO**:** [79] [80] [81]

Le FVIII ne joue pas seulement un rôle dans la coagulation, mais agit aussi comme régulateur biologique du métabolisme osseux, L'absence de FVIII ou FIX empêche l'activation du facteur X (FX), ce qui conduit à une production insuffisante de thrombine. Or, la thrombine clive l'ostéopontine, essentielle pour l'ancrage des ostéoclastes à la matrice minéralisée. De plus, la thrombine inhibe l'apoptose des ostéoblastes, freine la différenciation des ostéoclastes et stimule la prolifération des ostéoblastes, favorisant ainsi la formation osseuse et réduisant la résorption.

Des études in vitro récentes ont montré que le complexe FVIII–vWF interfère avec la voie RANK–RANKL–OPG, un système essentiel à l'équilibre osseux. Ce complexe inhibe la résorption osseuse induite par RANKL et renforce l'action protectrice de l'OPG. Son absence favorise donc l'ostéoclastogenèse et la perte osseuse, augmentant le risque de fracture. **:** [79] [80] [81]

XI. 1. 2. musculaire :

Les pseudotumeurs :

Les pseudotumeurs hémophiliques sont des complications rares, survenant chez moins de 2 % des patients atteints d'hémophilie sévère. Elles se caractérisent par la formation progressive de masses kystiques au niveau des muscles ou des os, causées par des saignements répétés. La première description de cette entité remonte à 1918 par Starker. Bien que de nombreuses études aient exploré leurs origines et modes de traitement, les localisations osseuses au niveau du genou restent peu documentées. [82] [83]

Cliniquement, ces pseudotumeurs apparaissent initialement comme des masses solides, indolores, adhérant aux tissus profonds. Avec le temps, elles peuvent entraîner des fractures pathologiques, des déformations articulaires, des nécroses tissulaires ou encore des syndromes de loges. Par exemple, la contracture de Volkmann (au niveau de l'avant-bras) est fréquente chez les hémophiles suite à des hémorragies importantes. Des contractures de la cheville peuvent aussi survenir et nécessiter une prise en charge urgente. Certaines masses peuvent se rompre soudainement, entraînant un saignement rapide, ou provoquer une fistule, une infection ou des lésions nerveuses périphériques. [82] [83]

L'imagerie médicale joue un rôle fondamental dans le diagnostic : l'échographie permet un suivi initial, mais le scanner (TDM) et surtout l'IRM offrent une analyse plus détaillée. En IRM, la pseudotumeur se distingue par une capsule fibreuse périphérique hypo-intense bien définie. Ces lésions peuvent imiter des tumeurs malignes, rendant leur reconnaissance cruciale afin d'éviter des interventions invasives comme la biopsie, potentiellement dangereuses chez les patients hémophiles. [82] [83]

En l'absence de traitement, la pseudotumeur peut atteindre une taille importante, exerçant une pression sur les structures neurovasculaires voisines, ce qui peut entraîner des fractures pathologiques. Dans certains cas, une fistule peut se former à travers la peau sus-jacente.

Syndrome des loges (syndrome de Volkmann) : [84]

Bien que la majorité des cas de SLA soient associés à des traumatismes ou des lésions des gros vaisseaux, les patients atteints d'hémophilie sont à risque de saignements spontanés, ce qui les rend particulièrement vulnérables au SLA. Le diagnostic est d'autant plus difficile que l'apparition est souvent insidieuse et sans cause évidente. La fasciotomie décompressive, traitement standard, peut être compliquée par un contrôle hémostatique difficile chez ces patients.

Chez les hémophiles, ce syndrome peut aussi se développer à la suite d'un saignement musculaire profond non traité ou mal contrôlé, notamment dans les loges inextensibles des membres. L'accumulation progressive de sang dans ces espaces fermés élève la pression interne, comprimant ainsi les vaisseaux sanguins et les nerfs. Cette ischémie prolongée entraîne une souffrance musculaire et neurologique pouvant mener à une nécrose musculaire irréversible, des contractures ischémiques , voire une perte fonctionnelle du membre.

Chez les patients hémophiles, notamment ceux porteurs d'inhibiteurs à forte réponse, une période d'observation prolongée peut être justifiée en cas d'incertitude sur l'efficacité hémostatique, afin d'éviter une fasciotomie et le risque de saignement incontrôlé postopératoire. Néanmoins, une fois le

diagnostic de syndrome de loges posé, tout retard dans la réalisation de la fasciotomie peut entraîner des séquelles musculaires irréversibles et une perte fonctionnelle définitive.

XI. 2. 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:

XI. 2. 1. complications immunologiques :

Développement des anticorps anti facteur VIII : [85]

Environ 20 à 35 % des patients atteints d'hémophilie A développent des inhibiteurs, qui sont des alloanticorps – principalement de type IgG4 – dirigés contre le facteur VIII (FVIII) exogène, neutralisant ainsi son effet procoagulant. Ce phénomène immunologique complique fortement la prise en charge des hémorragies, car les traitements substitutifs classiques deviennent inefficaces, ce qui augmente la morbidité et peut nécessiter le recours à des agents de contournement comme le facteur VIIa recombinant ou les concentrés d'activateur de prothrombine. Parmi les principaux facteurs de risque figurent certaines mutations dites "nulles" du gène F8, comme l'inversion de l'intron 22, qui augmentent significativement le risque d'apparition d'inhibiteurs.
La formation d'inhibiteurs est influencée par plusieurs facteurs de risque génétiques et environnementaux. Elle est plus fréquente chez les patients ayant une hémophilie A sévère. Les antécédents familiaux d'inhibiteurs, l'ascendance africaine ou hispanique, certains types de mutations génétiques (notamment les mutations faux-sens ou les remaniements majeurs du gène F8), ainsi que des facteurs immunorégulateurs polymorphes augmentent le risque. L'intensité du traitement substitutif, notamment lors d'hémorragies précoces graves, d'interventions chirurgicales ou de traumatismes, joue également un rôle déclencheur.

Le type de produit utilisé pour le traitement (facteurs dérivés du plasma avec ou sans facteur von Willebrand, ou formes recombinantes) peut aussi avoir une influence

Cliniquement, la présence d'un inhibiteur accroît considérablement la charge de morbidité. Les enfants et les adultes porteurs d'inhibiteurs persistants présentent des taux plus élevés d'hospitalisation, des coûts de traitement accrus et une mortalité plus élevée. Chez les patients atteints d'hémophilie légère ou modérée, les saignements liés aux inhibiteurs sont souvent muqueux, urogénitaux ou digestifs, et peuvent s'apparenter à ceux observés dans l'hémophilie acquise. Ces patients courent un risque accru de complications graves, voire de décès, avec une mortalité estimée jusqu'à cinq fois supérieure à celle des patients sans inhibiteurs.

Le développement des anticorps anti-facteur IX : [86]

Le développement d'inhibiteurs contre le facteur IX est une complication rare mais grave de l'hémophilie B. Ce phénomène apparaît généralement avant la 20^{e} exposition au traitement, souvent accompagné de réactions allergiques sévères (anaphylaxie) et parfois de syndrome néphrotique. L'induction de tolérance immune (ITI) est moins efficace dans l'hémophilie B (30–35 % de succès) que dans l'hémophilie A, et sa prise en charge n'est pas standardisée. Les anticorps non neutralisants (NNA) pourraient jouer un rôle prédictif dans le développement des inhibiteurs, bien que les données restent limitées chez les patients atteints d'hémophilie B.

Le développement des anticorps anti-facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie B survient presque exclusivement chez ceux présentant une forme sévère de la maladie, tandis qu'il est extrêmement rare dans les formes modérées ou légères. Le risque est particulièrement élevé chez les patients porteurs de mutations nulles telles que les délétions majeures, les mutations non-sens ou les décalages du cadre de lecture, qui empêchent toute production de FIX endogène.

Contrairement à l'hémophilie A, aucune prédisposition ethnique n'a été démontrée dans l'hémophilie B. Et le type de concentré utilisé, qu'il soit dérivé du plasma ou recombinant, ne semble pas modifier significativement ce risque.

Il est recommandé d'assurer un suivi rapproché tous les 6 à 12 mois après le début du traitement substitutif, puis annuellement, afin de dépister précocement l'apparition de ces anticorps inhibiteurs et de limiter ainsi leur impact clinique.

XI. 2. 2. COMPLICATIONS INFEXIEUSES : [87]

Les complications infectieuses, notamment les virus VIH, VHC et VHB. En effet entre les années 1980 et 1990 de nombreux hémophiles ont été contaminés par ces virus à travers les injections des traitements. A partir de là des médicaments plus sécuritaires ont été produit et une surveillance drastique régit leur fabrication. Ces traitements sont réalisés à partir de plasma ou de synthèse par le génie génétique.

XII. Prise en Charge Globale de l'Hémophilie :

La prise en charge complète de l'hémophilie repose sur une approche multidisciplinaire regroupant les services médicaux essentiels au diagnostic, au traitement et à la gestion de la maladie et de ses complications.

XII. 1. Les objectifs :

L'objectif principal de cette approche est fondé sur l'amélioration de la santé physique et du bien-être psychosocial des patients, tout en réduisant la morbidité et la mortalité. Les priorités incluent :

- Prévention des saignements et des lésions articulaires afin d'éviter l'arthropathie hémophilique.
- Prise en charge rapide des épisodes hémorragiques, incluant la physiothérapie et la rééducation après des saignements articulaires.
- Gestion de la douleur, avec des approches adaptées à chaque patient.
- Traitement des complications musculosquelettiques pour préserver la mobilité et la fonctionnalité des articulations.
- Prévention et prise en charge des inhibiteurs qui peuvent altérer l'efficacité du traitement.
- Prise en charge des comorbidités associées à l'hémophilie.
- Organiser la prise en charge des gestes invasifs notamment les soins dentaires, indispensables pour prévenir les saignements buccaux.
- Évaluation de la qualité de vie et soutien psychosocial, afin d'améliorer l'intégration sociale et professionnelle des patients.

- Conseil et diagnostic génétiques, pour informer les familles concernées et assurer une prise en charge précoce.
- Éducation et accompagnement des patients et de leurs aidants pour favoriser une meilleure gestion de la maladie au quotidien. [88], [89]**,** [90]

XII. 2. Professionnels impliqués :

Une équipe médicale pluridisciplinaire spécialisée, chargée du diagnostic, du traitement et du suivi des patients.

L'équipe centrale est généralement composée de :

- Un directeur médical : Hématologue pédiatrique et/ou adulte, ou un médecin **s**pécialisé dans les troubles de la coagulation. Il supervise la gestion des patients, prescrit les traitements et assure le suivi médical.
- Un infirmier coordinateur : Spécialisé dans la prise en charge des troubles hémorragiques, il coordonne les soins, éduque les patients et leurs familles, et initie les traitements à domicile.
- Un kinésithérapeute : Joue un rôle clé dans la rééducation fonctionnelle après chaque épisode hémorragique et la prévention des complications musculosquelettiques. D'autres spécialistes peuvent être impliqués, comme un rhumatologue, un chirurgien orthopédique ou un médecin en réadaptation fonctionnelle.
- Un biologiste spécialisé : Responsable des analyses de laboratoire, incluant les tests de coagulation, le dosage des facteurs de coagulation et la détection des inhibiteurs.
- Un conseiller psychosocial : Un travailleur social ou psychologue qui évalue l'état psychologique du patient et propose un accompagnement ou une orientation vers des ressources adaptées.[88]

Autres spécialistes impliqués : l'équipe peut également inclure ou consulter d'autres professionnels en fonction des besoins spécifiques du patient :

- Dentistes spécialisés dans la prise en charge des patients hémophiles.
- Spécialiste de la douleur chronique.
- Pharmacien.
- Généticien (notamment pour le conseil génétique et le diagnostic des porteuses).
- Hépatologue, infectiologue et immunologue (surtout en cas de complications liées aux traitements, comme les infections virales).
- Gynécologue/obstétricien, notamment pour les femmes porteuses du gène de l'hémophilie.
- Conseiller en réinsertion professionnelle. [88]

Disponibilité Permanente des Soins d'Urgence :

Les soins d'urgence doivent être accessibles à tout moment et inclure les ressources suivantes :

- Services de laboratoire spécialisés en hémostase, capables de réaliser des dosages précis des facteurs de coagulation et un dépistage des inhibiteurs.

- Disponibilité des concentrés de facteurs de coagulation (CFCs), qu'ils soient dérivés du plasma ou recombinants, ainsi que d'autres agents hémostatiques tels que la desmopressine (DDAVP) et les anti fibrinolytiques (acide tranexamique ou epsilon-amino-caproïque).
- Accès à des produits sanguins sécurisés, comme le plasma frais congelé (PFC) et le cryoprécipité.
- Mise à disposition de dispositifs d'immobilisation (attelles, plâtres) et d'aides à la mobilité selon les besoins du patient. [88]

XII. 3. Traitements substitutifs :

Le principe du traitement substitutif consiste à augmenter le taux des facteurs antihémophiliques dans le sang des patients, en administrant des facteurs de substitution. Ces derniers peuvent être soit d'origine plasmatique, obtenus à partir de donneurs sains, soit recombinants, produits par génie génétique. L'objectif est d'assurer une hémostase normale en apportant le facteur déficient et en compensant transitoirement le déficit.

XII. 3. 1. Facteur VIII (FVIII) :

XII. 3. 1. 1. Facteur VIII plasmatique : Ce sont les formes les plus anciennes de FVIII, préparées à partir de dons de sang de volontaires. Le prélèvement peut se faire de deux manières : soit par don de sang total, suivi d'une centrifugation rapide et d'une congélation du plasma ; soit par plasmaphérèse, une technique permettant d'obtenir des volumes plus importants de plasma. [91]

Pour garantir la sécurité virale, plusieurs étapes sont mises en place :

- Un dépistage sérologique et génomique viral est réalisé individuellement chez les donneurs, puis sur les pools plasmatiques.
- Des procédés d'inactivation ou d'élimination physique des virus sont appliqués, notamment le traitement par solvant-détergent (efficace contre les virus enveloppés) et la nanofiltration (utile contre les virus non enveloppés comme le parvovirus, résistants au solvant-détergent).

Les facteurs VIII dérivés du plasma (facteurs plasmatiques) contiennent généralement du facteur von Willebrand (VWF) naturellement. Le facteur von Willebrand (VWF) joue plusieurs rôles protecteurs importants vis-à-vis du facteur VIII (FVIII).Une fois libéré dans la circulation sanguine, le FVIII s'associe immédiatement au VWF avec une affinité très élevée (environ 0,1 nm).Après la formation du complexe, le VWF régule le métabolisme du FVIII, le transporte vers les sites de saignement et le protège contre la dégradation ou l'inactivation.

Actuellement, seules deux spécialités de FVIII plasmatiques disposent d'une AMM :

Tableau 4 : principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatique

Spécialité (DCI)	Forme	Solvant et nécessaire fourni	Etapes spécifiques de sécurisation	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Laboratoire
OCTANATE® (FVIII humain)	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2VialTM)	Traitement Solvant Détergent Chauffage à sec	5	250	Octapharma
				10	500	
				10	1000	
FACTANE® (FVIII humain)	Poudre	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2VialTM)	Traitement Solvant Détergent Nanofiltration 15-35 nm	2,5	250	LFB Biomédicaments
				5	500	
				5	1000	
				10	2000	

XII. 3. 1. 2. Facteurs VIII recombinants :

On distingue deux types principaux de FVIII recombinants : ceux à demi-vie « classique » et ceux à demi-vie « allongée ».

FVIII recombinants à demi-vie classique : [92]

Ces médicaments se différencient par les caractéristiques de la protéine (pleine longueur, à chaîne simple, ou forme tronquée avec délétion du domaine B), ainsi que par le type de lignée cellulaire utilisée pour leur production. Les cellules CHO (Chinese Hamster Ovary), BHK (Baby Hamster Kidney) et HEK (Human Embryonic Kidney) sont les principales lignées cellulaires utilisées. Ces cellules, d'origine mammifère, ont été sélectionnées pour leur capacité à réaliser les modifications post-traductionnelles nécessaires, notamment le repliement correct de la protéine et la glycosylation, ainsi que pour leur stabilité en culture.

Spécialité (DCI)	Forme	Caractéristiques	Solvant et nécessaire fourni	Etapes spécifiques de sécurisation	Volume (ml)	Quantité/ flacon (UI)	Laboratoire
AFSTYLA® (Lonoctocog alfa)	Poudre	Cellule CHO rFVIII simple chaine	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2VialTM)	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	2,5	250	CSL Behring
						500	
						1000	
					5	1500	
						2000	
						2500	
						3000	
KOVALTRY® (Octocog alfa)	Poudre	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	EPPI Seringue préremplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Filtration 20 nm	2,5	250	Bayer Healthcare
						500	
						1000	
					5	2000	
						3000	
ADVATE® (Octocog alfa)	Poudre	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Baxject II)	Traitement Solvant Détergent	2	250	Takeda
						500	
						1000	
						1500	
					5	2000	
						3000	
NUWIQ® (Simoctocog alfa)	Poudre	Cellule HEK 293 rFVIII Tronqué/ délété	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2VialTM)	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	2,5	250	Octa pharma
						500	
						1000	
						2000	
						2500	
						3000	
						4000	
NOVOEIGHT® (Turoctocog alfa)		Cellule CHO rFVIII Tronqué/ délété	EPPI Seringue préremplie de solvant Dispositif de reconstitution sans aiguille	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm	4	250	Novo Nordisk
						500	
						1000	
						1500	
						2000	
						3000	
REFACTO AF® (Moroctocog alfa)	Poudre	Cellule CHO rFVIII Tronqué/ délété	NaCl Solvant en seringue pré-remplie (FuseNGo)	Traitement Solvant Détergent Filtration 35 nm	4	250	Pfizer
						500	
						1000	
						2000	
						3000	

FVIII recombinants à demi-vie allongée : [93]

Au cours des dix dernières années, plusieurs facteurs de coagulation recombinants à demi-vie prolongée (EHL) pour le FVIII et le FIX ont été autorisés et commercialisés. Les stratégies visant à améliorer leurs paramètres pharmacocinétiques ont permis d'allonger significativement la demi-vie du FIX, la rendant 3 à 5 fois plus longue que celle des produits standards (SHL).En revanche, les produits du FVIII n'ont vu leur demi-vie augmentée que de 1,5 à 1,7 fois par rapport aux concentrés standards. Cette amélioration limitée est due à la liaison du FVIII au facteur von Willebrand (VWF), qui le stabilise dans la circulation sanguine.

Les concentrés de facteur VIII à demi-vie prolongée permettent d'espacer les injections par rapport aux formes standards, ce qui améliore significativement la qualité de vie des patients.
Plusieurs technologies sont utilisées pour obtenir cet allongement de la demi-vie, notamment :

La pégylation : qui consiste à enrober le facteur avec du polyéthylène glycol (PEG) formant une barrière protectrice contre la dégradation et prolongeant la demi-vie

La fusion à un fragment Fc d'immunoglobuline, permettant une circulation prolongée dans l'organisme. Avec une demi-vie d'environ 1,7 fois sans effets secondaires

Fusion à l'albumine : liaison du facteur à une albumine recombinante pour profiter de sa longue demi-vie et maintenir le facteur dans la circulation plus longtemps

Tableau 5 : principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinant à demi vie allongée.

Spécialité	Forme	Caractéristique	Solvant et nécessaire fourni	Etapes spécifique de sécurisation	Volume (ml)	Quantité / flaçon (UI)	Laboratoire
JIVI®* (Damactocog alfa pégol)	Poudre	Cellule BHK rFVIII délété du domaine B PEG ramifié 60 kDa	Eau PPI Seringue pré remplie de solvant	Traitement Solvant Détergent Nano filtration (20 nm)	2,5	250 500 1000 2000 3000	Bayer
ELOCTA® (Efmoroctocog alfa)	Poudre	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragment Fc d'Ig	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille	Traitement Solvant Détergent Filtration 15 nm	3	250 500 750 1000 1500 2000 3000	Sobi
ADYNOVI®* (Rurioctocog alfa pégol)	Poudre	Cellule CHO rFVIII pleine longueur PEG 20 kDa	EPPI Dispositif de reconstitution	Traitement Solvant Détergent	2 5	250 500 750 1000 1500 2000	Takeda

XII. 3. 2. Facteur IX (FIX) :

À l'image du FVIII, les spécialités de FIX utilisées dans le cadre de la thérapie substitutive peuvent être issues soit de biotechnologies (FIX recombinants), soit dérivées du plasma humain (FIX plasmatiques).

XII. 3. 2. 1. FIX plasmatiques : [91]
Trois spécialités de FIX d'origine plasmatique disposent actuellement d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) :

Tableau 6 : principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX plasmatique

Spécialité (DCI)	Forme	Etapes Spécifiques	Solvant et nécessaire fourni	Volume (ml)	Quantité/ Flacon (UI)	Laboratoire
MONONINE® (FIX humain)	Poudre	Thiocyanate de sodium Nanofiltration 20 nm	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2VialTM)	10	1000	CSL Behring
OCTAFIX® (FIX humain)	Poudre	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2VialTM)	5	500	Octapharma
				10	1000	
BETAFACT® (FIX humain)	Poudre	Traitement SD Nanofiltration 15 nm	EPPI Dispositif de reconstitution sans aiguille (Mix2VialTM)	5	250	LFB Biomédicaments
				5	500	
				10	1000	

XII. 3. 2. 2. FIX recombinants :

Produit seulement à partir des lignées cellulaires CHO (Chinese Hamster Ovary), reconnues pour leur efficacité dans les modifications post-traductionnelles. Les spécialités pharmaceutiques de FIX recombinants se divisent en deux catégories : ceux à **demi-vie classique**, et ceux à **demi-vie allongée**.

FIX recombinants à demi-vie classique : [94]

Tableau 7 : principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie classique.

Spécialité (DCI)	Forme	Caractéristique	Solvant et nécessaire fourni	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité/ Flacon (UI)	Laboratoire
RIXUBIS® (Nonacog gamma)	Poudre	rFIX pleine longeur Cellule CHO	EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Baxject II)	Traitement SD Nanofiltration 15 nm	5	250	Shire / Takeda
						500	
						1000	
						2000	
						3000	
BENEFIX® (Nonacog alfa)	Poudre	rFIX pleine longeur Cellule CHO	NaCl (0.234%) Seringue préremplie (FuseNGO)	Traitement SD Nanofiltration 20 nm	5	250	Pfizer
						500	
						1000	
						2000	
						3000	

FIX recombinants à demi-vie allongée : [95]

Tableau 8 : principales caractéristiques des spécialités pharmaceutiques de FIX recombinant à demi-vie allongée.

Spécialité (DCI)	Forme	Caractéristique	Solvant et nécessaire fourni	Etapes Spécifiques d'inactivation virale	Volume (ml)	Quantité / Flacon (UI)	Laboratoire
REFIXIA®* (nonacog bêta pégol)	Poudre	rFIX pleine longueur PEG (40 kDa) Cellule CHO	Solvant (Eau PPI/ Histidine) Seringue pré remplie et adaptateur	Chromatographie d'échange d'anion Ultra et diafiltration	4	500 1000 2000	Novonordisk
IDELVION® * (albutrepenonacog alfa)	Poudre	rFIX pleine longueur Fusion albumine Cellule CHO	EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille (Mix2VialTM)	Traitement SD Nanofiltration 20 nm 2 ,5 250	25 5	250 500 1000 2000	CSL Behring
ALPROLIX ® (eftrénonacog alfa)	Poudre	rFIX pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig Cellule CHO	EPPI Dispositif de reconstruction sans aiguille	Nanofiltration 15 nm	5	250 500 1000 2000 3000	Sobi

XII. 3. 3. Schéma posologique[96]

Tous les **FVIII** suivent un schéma posologique similaire, sauf les FVIII à demi-vie prolongée. En moyenne, l'injection de 1 UI/kg de FVIII augmente le taux plasmatique d'environ 2 %

Le schéma posologique est globalement le même pour toutes les spécialités de **FIX**, sauf pour celles à demi-vie prolongée.En moyenne, 1 UI/kg de FIX entraîne une augmentation du taux plasmatique d'environ 0,8 % pour l' origine recombinante ,et 1 % pour l origine plasmatique

La dose, la durée et la fréquence d'administration dépendent de la gravité de l'accident hémorragique, du niveau de risque hémorragique,du type d'intervention chirurgicale.

XII. 3. 4. Modalités d'administration (FVIII et FIX) : [96]

Les spécialités de FVIII et FIX sont administrées exclusivement par **voie intraveineuse (IV**).
Cette voie d'administration nécessite un apprentissage rigoureux, encadré par une équipe spécialisée, pour permettre aux patients, parents ou aidants de réaliser les injections en toute sécurité à domicile.

Des ateliers d'éducation thérapeutique sont organisés dans les centres spécialisés et animés par des infirmières coordinatrices.
En cas d'incapacité d'auto-administration, une infirmière libérale peut assurer le traitement au domicile du patient.

Précaution essentielle : du fait du risque allergique, les premières administrations doivent toujours être réalisées en milieu médical encadré.

XII. 3. 5. Effet secondaire de traitement substitutif :

Les effets secondaires les plus courants des traitements substitutifs sont des réactions autour du site d'injection type Érythème, Ecchymoses, Œdème ou gonflement**.** Chez les jeunes enfants, les veines périphériques peuvent être difficiles d'accès, ce qui peut nécessiter l'utilisation de dispositifs d'accès veineux central (DAVC). Ces dispositifs peuvent entraîner des complications spécifiques telles que les Infections liées au cathéter, les Thromboses

XII. 3. 5. 1. Allergie : [3]

FVIII : De rares réactions allergiques de type hypersensibilité sont possibles avec les différents FVIII utilisés. En cas d'apparition de symptômes d'hypersensibilité, il est impératif d'interrompre l'administration du traitement immédiatement. En cas de nécessité, le traitement médical standard relatif aux réactions allergiques doit être mise en œuvre. Un autre FVIII peut donc être proposé au patient sous surveillance clinique.

Facteur IX : La survenue d'une réaction allergique ou anaphylactique est souvent contemporaine du développement de l'inhibiteur. Elle peut la précéder ou la suivre. Ainsi, la présence d'un inhibiteur doit être systématiquement recherchée chez les patients présentant des réactions allergiques. Le mécanisme n'est pas clairement connu, cependant sont évoquées diverses hypothèses. Il n'est pas mis en évidence de risque accru de réaction anaphylactique en fonction de l'origine du traitement substitutif. En raison du risque d'allergie lors de l'administration de FIX, les premières injections, doivent être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de traitement approprié et immédiat en cas de réaction allergique.

XII. 3. 5. 2. Syndrome néphrotique dans l'HB : [96]

un syndrome néphrotique peut se développer lors de la mise en place d'une induction de tolérance immune. Cette réaction est fréquemment retrouvée chez des patients ayant présenté une réaction anaphylactique. Il ne répond généralement pas à un traitement par corticoïdes et entraîne un arrêt de l'induction de la tolérance immune. Le syndrome néphrotique peut survenir plusieurs mois après le début de l'induction de tolérance immune, quelle que soit l'origine du traitement substitutif. L'arrêt du traitement par FIX est généralement associé à une disparition de la symptomatologie.

XII. 3. 5. 1. Manifestations thrombotiques FVIII et IX : [97]

Il existe un risque théorique des patients hémophiles de présenter un évènement thromboembolique lors d'une substitution par FVIII ou FIX. Cette complication doit être prise en compte lors d'une substitution, surtout chez les patients âgés ou présentant d'autres facteurs de risque. Lors d'une substitution prolongée par FVIII ou FIX une surveillance biologique et une adaptation de la posologie est conseillée afin d'éviter les surdosages et ainsi limiter ce risque.

Association FVIII et emicizumab: Les thromboses sont un évènement relativement rare au cours du traitement de l'hémophilie. Cependant, des thromboses ont été rapportées dans 25 % des cas lors d'une association d'emicizumab et efmoroctocog alpha (ELOCTA®)

XII. 3. 6. Les indications des traitements substitutifs :

XII. 3. 6. 1. Prophylaxie :

À court terme : prévention ponctuelle avant une activité à risque.

À moyen et long terme : administration régulière par injections afin d'éviter les saignements récurrents.

XII. 3. 6. 2. Traitement à la demande :

Utilisé lors d'un épisode hémorragique spontané ou traumatique.

XII. 3. 6. 3. Particularités :

Traitement des conductrices d'hémophilie présentant un taux bas de FVIII ou FIX ne répondant pas à la desmopressine (MINIRIN), ou lorsque celle-ci est contre-indiquée.

En cas d'inhibiteurs, seule la spécialité **FACTANE** dispose d'une AMM pour l'induction d'une tolérance immune – les autres FVIII sont hors AMM.

Les FIX pégylés ne sont indiqués que chez les enfants de 12 ans ou plus, dans les régions où ils sont disponibles

XII. 3. 6. 1. Prophylaxie :

Chez les patients atteints d'**hémophilie sévère sans inhibiteur**, la prophylaxie constitue le traitement de référence, qu'il s'agisse d'une hémophilie A ou B, avec ou sans inhibiteur. Elle a pour objectif principal la prévention des hémarthroses spontanées, de l'arthropathie hémophilique ainsi que des saignements graves, notamment les hémorragies intracrâniennes.

La prophylaxie est dite **primaire** lorsqu'elle est instaurée avant l'âge de 3 ans et avant la survenue d'une deuxième hémarthrose. Elle est qualifiée de **secondaire** dans les autres situations, et de **tertiaire** lorsqu'elle débute après l'apparition d'une arthropathie [98] [99]

Elle doit être mise en place dans une perspective de long terme, idéalement jusqu'à la fin de la croissance. Tous les patients atteints d'hémophilie sévère sont concernés, et la prophylaxie doit être présentée dès le diagnostic comme un projet de soin, afin de favoriser son acceptation précoce par la famille.

Chez les patients atteints d'hémophilie modérée ou mineure, la décision de mettre en place une prophylaxie se fait au cas par cas**,** en fonction du phénotype hémorragique.

Il n'existe aucune contre-indication clinique à la prophylaxie secondaire, sous réserve de l**'**adhésion du patient ou de son entourage familial**.**

Cette prophylaxie peut être assurée soit par des injections intraveineuses répétées de FVIII **(**dans l'HA) ou de FIX (dans l'HB), à des intervalles adaptés à la demi-vie du médicament**,** soit par l'émicizumab, exclusivement dans l**'**hémophilie A sévère**,** avec ou sans inhibiteur, sous forme d'injections sous-cutanées répétées de manière hebdomadaire, bimensuelle ou mensuelle.

Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur, la prophylaxie repose sur l'administration intraveineuse périodique de facteur VIII**.** Cette prise en charge doit être personnalisée en tenant compte de plusieurs paramètres, notamment : l'âge et le poids du patient, le modèle et le phénotype des saignements**,** l'état articulaire, le niveau et l'horaire de l'activité physique,

le taux de facteur circulant, la capacité à suivre correctement le protocole, la qualité de l'accès veineux, ainsi que les préférences individuelles**.** [100] [101]

La stratégie recommandée consiste à instaurer une prophylaxie progressive par injections de facteur VIII selon le modèle canadien. Le traitement débute généralement par une injection hebdomadaire à la dose de 50 UI/kg. Un suivi médical régulier est assuré, avec une évaluation trimestrielle minimale**,** permettant d'adapter le traitement selon l'évolution. Des consultations anticipées sont prévues en cas de survenue de saignements entre deux visites programmées. Si l'objectif clinique n'est pas atteint, comme dans le cas d'une hémarthrose, le traitement est intensifié en passant au palier suivant. [100]

L'utilisation de facteurs VIII à demi-vie prolongée peut permettre d'atteindre plus aisément les objectifs, en réduisant la fréquence des injections tout en maintenant une efficacité hémostatique optimale.[102]

Les doses utilisées dans les différents paliers dépendent du type d'HA ou B et sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : schéma thérapeutique de la prophylaxie précoce et progressivement intensifiée

Adaptée de Meunier et al ajout des facteurs à ½ vie standard et allongée

SCHEMA THÉRAPEUTIQUE DE LA PROPHYLAXIE LONGUE DURÉE PRÉCOCE ET PROGRESSIVEMENT INTENSIFIÉE			
	HA **FVIII à demi vie standard et allongée**	**HB** **FIX à demi vie standard**	**HB** **FIX à demi vie allongée**
Palier 1	50 UI/kg 1 fois par semaine	70 UI/kg 1 fois par semaine	ALPROLIX® : 50 U/kg/7j à 100 U/kg/10 jours en ajustant la dose et le rythme en fonction de la réponse du patient ; 50-60 U/kg/7j chez l'enfant plus jeune ; schéma identique à l'adulte pour les enfants >=12 ans ; max 100 U/kg/dose IDELVION® : 35-50 U/kg/7j max 75 U/kg/10-14j avec des intervalles plus courts ou des doses plus élevées chez les enfants plus jeunes
Palier 2	30 UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes)	Soit 50 UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes) Soit 50 UI/kg toutes les 96 heures (tous les 4 jours)	
Palier 3	Soit 30 UI/kg 3 fois par semaine (jours fixes) Soit 30 UI/kg toutes les 72 heures (tous les 3 jours)	50 UI/kg toutes les 72 heures	
Palier 4	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures		

A noter que, dans certaines situations cliniques (en cas d'accident hémorragique grave, comme par exemple en cas d'HIC), la prophylaxie est débutée, au moins les premiers mois après l'accident, directement au 3ème palier.

Une fois que la période à risque de récidive hémorragique est passée, les conditions de désescalade des posologies sont similaires aux autres patients.

Chez les patients atteints d'hémophilie modérée ou mineure, les modalités d'instauration de la prophylaxie sont identiques à celles de l'hémophilie A sévère**.**

Cependant**,** la prophylaxie n'est généralement pas le traitement de première intention dans ces formes. En effet, les saignements sont rarement spontanés et surviennent le plus souvent à l'occasion : d'un acte chirurgical, d'un geste invasif, ou d'un traumatisme.

Il existe néanmoins des patients modérés ou mineurs présentant un phénotype hémorragique sévère, avec notamment la survenue d'hémarthroses**.**

Dans ce contexte, une prophylaxie par FVIII peut être envisagée, soit : au long cours, soit de manière temporaire, en fonction du profil clinique du patient

Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère avec la présence d'anticorps inhibiteurs, la question de l'induction d'une tolérance immune (ITI) doit systématiquement être posée. Bien que les objectifs de la prophylaxie soient théoriquement similaires à ceux des patients sans inhibiteur, leur prise en charge nécessite une attention particulière. En effet, plusieurs études ont montré que ces patients présentent un phénotype hémorragique souvent plus sévère, avec des atteintes articulaires plus marquées et une qualité de vie davantage altérée comparativement aux hémophiles sans inhibiteur. Ainsi, la mise en place d'une prophylaxie chez ces patients doit être discutée de manière individualisée, en tenant compte de leur profil clinique global. [103]

Chez les patients atteints d'hémophilie B sévère sans inhibiteur, la stratégie prophylactique, comme pour l'hémophilie A, repose sur une approche individualisée prenant en compte l'âge du patient, son poids, son phénotype hémorragique, l'état de ses articulations, son niveau d'activité physique, son observance au traitement, l'état de son capital veineux ainsi que ses préférences personnelles. L'instauration la plus précoce possible d'une prophylaxie reste recommandée, dans le but essentiel de prévenir l'apparition de l'arthropathie hémophilique. Lorsque le choix se porte sur un facteur IX à demi-vie standard, cette prophylaxie peut être initiée de manière progressive, en augmentant les doses selon les besoins cliniques. Toutefois, les facteurs IX à demi-vie prolongée disponibles actuellement permettent une efficacité équivalente, avec un espacement notable des injections, ce qui améliore le confort thérapeutique. Le choix de la molécule conditionne donc la posologie et la fréquence d'administration, tous les types de facteur IX pouvant être utilisés dans un objectif prophylactique. [104]

Chez les patients atteints d'hémophilie B modérée ou mineure sans inhibiteur, la prophylaxie n'est pas systématiquement indiquée en première intention. En règle générale, les saignements dans ces formes cliniques sont peu fréquents, rarement spontanés, et surviennent surtout dans des contextes particuliers tels qu'un acte chirurgical, un geste invasif ou un traumatisme. Il existe néanmoins des patients présentant un phénotype hémorragique sévère, avec des hémarthroses à répétition, malgré un déficit biologique modéré. Dans ces situations, une prophylaxie par facteur IX peut être envisagée, soit au long cours, soit sur une période déterminée, en fonction du contexte clinique. Les modalités de cette prise en charge prophylactique sont similaires à celles mises en œuvre pour l'hémophilie B sévère. [105]

XII. 3. 6. 2. Traitement à la demande :

La prophylaxie constitue le traitement de référence à l'échelle mondiale pour les patients atteints d'hémophilie. Elle repose sur l'administration régulière de facteur VIII ou IX, ou, dans certains cas, sur le recours à des traitements non substitutifs comme l'émicizumab, utilisé chez les patients atteints d**'**hémophilie A. [106] [107]

Malgré la mise en place d'une prophylaxie, il est possible que des épisodes hémorragiques surviennent**.** Dans cette situation, on a recours à un traitement à la demande, qui consiste à cibler spécifiquement l'épisode hémorragique : par l'administration de facteur VIII ou IX en l'absence d'inhibiteur**,** ou par des agents by-passants en cas de présence d'inhibiteurs.

Ce traitement permet de stopper le saignement, sans toutefois intervenir directement sur la résorption de l'hématome ou de l'hémarthrose déjà constitués.

Le principe fondamental repose sur une intervention précoce, dès l'apparition d'un traumatisme ou des premiers signes cliniques évocateurs.

Dans les cas d'hémophilie A ou B sévère sans inhibiteur**,** les doses de facteur à administrer varient en fonction du site de l'hémorragie**.**

La première dose de FVIII à injecter en fonction de la situation clinique est détaillée dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Niveau du taux plasmatique de et durée d'administration suggérés pour chaque médicament à demi vie standard (en l'absence de contrainte d'accès aux médicaments) selon Srivastava et al

Niveau du risque hémorragique/ type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de FVIII à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours) pour les médicaments à demi vie standard
Risque hémorragique mineur : saignement musculaire ou buccal.	30-50	A titre indicatif : 15 à 20 UI/kg Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome, hémarthrose.	50-80	A titre indicatif : 25 à 40 UI/kg Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-100	A titre indicatif : 50 à 70 UI/kg Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 8, 12 puis 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du FVIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)

Tableau 11 : Niveau du taux plasmatique de FVIII/FIX et durée d'administration préconisés selon diverses situations

Type de saignement	HA		HB	
	Taux F VIII souhaité (UI/dl^{-1})	Durée (jours)	Taux F IX souhaité (UI/dl^{-1})	Durée (jours)
Articulation	40 – 60	1-2, plus prolongée si réponse inadéquate	40 – 60	1-2, plus prolongée si réponse inadéquate
Hématome superficiel sans compression neuro-vasculaire (exception du psoas)	40 – 60	2-3, parfois plus prolongée si réponse inadéquate	40 – 60	2-3, parfois plus prolongée si réponse inadéquate
Hématome du psoas ou musculaire profond, avec lésion neurovasculaire ou perte de sang importante :				
Initial	80 – 100	1-2,	60 – 80	1-2,
Entretien	30 - 60	3-5 parfois plus prolongée que la prophylaxie secondaire pendant la rééducation	30 – 60	3-5 parfois plus prolongée que la prophylaxie secondaire pendant la rééducation
SNC / tête :				
Initial	80 – 100	1-7	60 – 80	1-7
Entretien	50	8-21	30	8-21
Gorge et cou :				
Initial	80 – 100	1-7	60 – 80	1-7
Entretien	50	8-14	30	8-14
Gastro-intestinal :				
Initial	80 – 100	7-14	60 – 80	7-14
Entretien	50		30	
Rénal	50	3-5	40	3-5
Lacération profonde	50	5-7	40	5-7
Chirurgie majeure :				
Préopératoire	80-100		60-80	
Postopératoire	60-80	1-3	40-60	1-3
	40-60	4-6	30-50	4-6
	30-50	7-14	20-40	7-14
Chirurgie mineure :				
Préopératoire	50-80		50-80	
Postopératoire	30-80	1-5 selon le geste	30-80	1-5 selon le geste

Chez les patients atteints d'hémophilie A ou B modérée, ou mineure non répondeurs à la desmopressine, la posologie de facteur VIII ou IX à administrer doit être adaptée en fonction de plusieurs paramètres : le taux de facteur de base du patient, le taux de facteur souhaité, et la situation clinique hémorragique. L'utilisation d'un antifibrinolytique tel que l'acide tranexamique (Exacyl®) peut être envisagée en complément, notamment en cas de saignements muqueux. [108] [109]

En présence d'un inhibiteur de faible titre (ou faible répondeur), c'est-à-dire chez les patients présentant un titre < 5 UB/mL**,** la même stratégie thérapeutique peut être appliquée en situation d'urgence. Toutefois, il est préférable d'initier le traitement avec une posologie plus élevée, afin de neutraliser partiellement l'inhibiteur et de permettre une activité coagulante efficace. [110] [111]

XII. 4. Traitements non substitutifs :

Les traitement substitutifs se heurtent à de nombreux défis , ils doivent être administrés par voie intraveineuse, ce qui est problématique et constitue un obstacle à leur adhérence ,en plus ils ont une demi-vie courte, ce qui impose des administrations fréquentes, un autre problème, celui de la pharmacocinétique qui est très variable d'un patient à l'autre et se modifie au cours de la vie ,pour cela des nouvelles molécules sont actuellement en cours de développement : [112]

XII. 4. 1. Agents by-passant :

XI. 4. 1. 1. NovoSeven : est une forme recombinante du facteur VII, destinée à traiter les épisodes hémorragiques et à prévenir les saignements, notamment chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs. Son principe actif, l'eptacog alfa activé, entraîne l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation sanguine, agit indépendamment des facteurs VIII et IX, et active directement le facteur X à la surface des plaquettes, favorisant la production importante de thrombine, sans dépendance au facteur tissulaire**.** [113]

NovoSeven est disponible sous forme de poudre, administrée par injection intraveineuse qui ne nécessite pas de surveillance biologique spécifique. Toutefois, le nombre d'épisodes hémorragiques (le volume de sang perdu) et la réponse du patient (l'évaluation clinique) déterminent l'adaptation posologique. En général : [113]

Hémorragies mineures à modérées : traitement précoce efficace avec 2 à 3 injections de 90 µg/kg à 3 heures d'intervalle ou une injection unique de 270 µg/kg. La prise en charge à domicile ne doit pas excéder 24 heures. [114]

Hémorragies graves : dose initiale de 90 µg/kg, pouvant être répétée toutes les 2 heures, puis espacée progressivement à 3, 4, 6, 8 ou 12 heures, en fonction de l'évolution clinique. Un épisode sévère peut nécessiter un traitement prolongé de 2 à 3 semaines, voire davantage selon l'état du patient. [114]

XI. 4. 1. 2. FEIBA ou complexe prothrombique activé : est un complexe coagulant anti-inhibiteur issu du plasma humain lyophilisé, utilisé pour contourner l'inhibition du facteur VIII et IX chez les patients hémophiles [116] ; c'est à dire le principe actif de FEIBA est un complexe de facteurs de coagulation ayant une activité permettant de court-circuiter l'inhibiteur du facteur VIII et IX. Il contient principalement les facteurs II, IX et X sous forme inactivée, ainsi que le facteur VII activé**,** ce qui lui permet de favoriser la coagulation chez les patients atteints d'hémophilie A ou B avec inhibiteurs [117] Et la réduction du temps de céphaline activé (TCA) dans les plasmas contenant des inhibiteurs de 50 % par rapport à un plasma de référence avec un faible taux d'antigène du facteur coagulant et sans héparine. FEIBA reconstitué contient 4 mg de citrate trisodique x 2H2O et 8 mg de chlorure de sodium par ml. FEIBA est obtenu en poolant plusieurs dons de plasma humain, soumis à des tests par PCR pour détecter la présence de virus (VIH-1, VIH-2, VHA, VHB, VHC, VB19). [115]

Le produit doit être administré par voie intraveineuse lente sans dépasser un débit de 2 U/kg/min. après reconstitution avec le diluant dont les posologies est indépendante du titre de l'anticorps du patient, le type et la sévérité de l'hémorragie, la posologie recommandée est dans tous les cas de 70 U/kg 2 à 3 fois/jour sans dépasser 200 U/kg par 24 heures et 100 U/kg par injection. [116]

La surveillance du traitement repose principalement sur l'évaluation clinique, car les résultats des tests de coagulation sont souvent peu corrélés aux manifestations cliniques. Ainsi, leur utilisation pour le suivi thérapeutique reste limitée. [116]

XI. 4. 2. L'immunothérapie de l'hémophilie par un anticorps monoclonal : il y a

XI. 4. 2. 1. Emicizumab (Hemlibra , ACE910) : est un anticorps monoclonal Bispécifique possédant deux sites spécifiques : l'un se lie au FIXa et l'autre au FX. Cet anticorps agit comme un « imitateur » du FVIII, reproduisant son rôle essentiel dans le processus de coagulation sanguine. Étant donné qu'il ne s'agit pas d'un véritable FVIII, il échappe à la reconnaissance par les anticorps anti-FVIII et peut donc être administré aux patients présentant des inhibiteurs de FVIII sans induire la formation de nouveaux anticorps anti-FVIII. Normalement, le FVIIIa agit comme cofacteur du FIXa pour activer le FX. L'emicizumab remplace cette fonction, permettant au FIXa d'activer le FX même en l'absence de

FVIII. Une fois facteur X activé, va transforme la prothrombine en thrombine. Par la suite la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine, formant un caillot sanguin stable. [118]

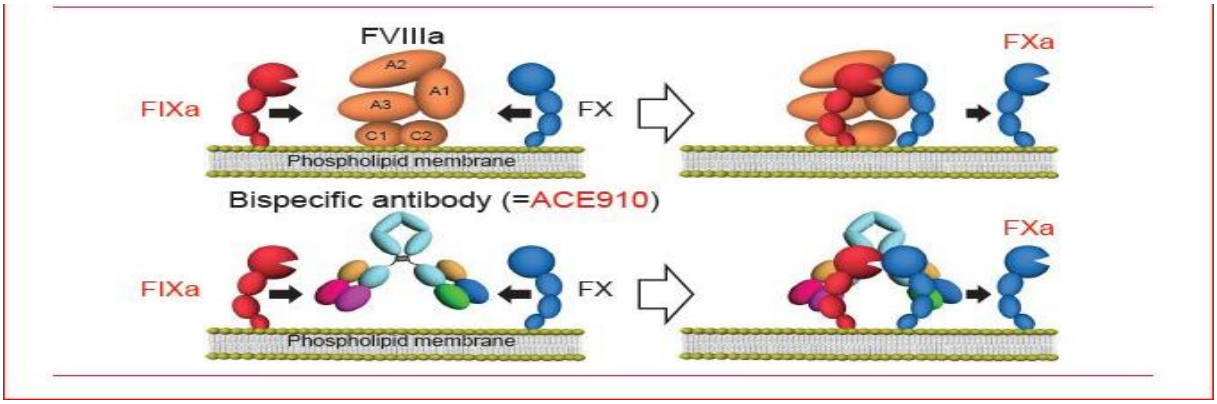


Figure 7 : mode d'action de Emicizumab.

Les avantages de cette molécule résident dans son mode d'administration sous-cutané et sa longue durée de vie, ce qui permet des injections peu fréquentes tout en assurant une activité hémostatique stable après une période initiale de quatre semaines. Ces injections doit être limitée aux sites recommandés **:** l'abdomen**,** la face externe supérieure des bras et les cuisses**.** [117]

Voici ce tableau :

Difficultés dans le traitement de l'hémophilie acquise	Apports potentiels de l'emicizumab
• Risque de saignements sévères récurrents jusqu'à élimination de l'inhibiteur	• Efficacité hémostatique prophylactique relativement rapide
Utilisation des agents court-circuitants le FVIII : • Besoin d'un accès intra-veineux • Demi-vie courte, administrations répétées • Evaluation biologique de l'efficacité difficile • Risque thrombotique • Pas de stratégie prophylactique validée chez les patients avec une élimination difficile de l'inhibiteur	• Administration sous-cutanée • Injection hebdomadaire puis mensuelle possible • Evaluation biologique possible (requérant un laboratoire spécialisé) • Pas d'évidence d'un risque thrombotique accru sur base des données disponibles, y compris chez des patients à haut risque • Adapté pour la prophylaxie à long terme si nécessaire
• Morbidité et mortalité liées au traitement immunosuppresseur	• Possibilité de considérer un traitement immunosuppresseur d'intensité réduite et adapté au profil du patient
• Hospitalisations souvent longues (complications hémorragiques, accès intraveineux nécessaire pour les agents bypassants, délai avant élimination de l'inhibiteur)	• Suivi ambulatoire possible dès que le patient est stable cliniquement et biologiquement
• Frais élevés de prise en charge liés aux hospitalisation(s) prolongée(s), utilisation répétée d'agents hémostatiques coûteux, complications liées à l'immunosuppression	• Possible avantage économique par réduction du temps d'hospitalisation, réduction des complications et utilisation d'un agent hémostatique unique

Tableau 12 : avantage de traitement par Emicizumab

Posologie **:** La dose de charge recommandée est de 3 mg/kg, une fois par semaine pendant les 4 premières semaines, suivie d'une dose d'entretien 1,5 mg/kg une fois par semaine à partir de la 5 semaine. [118]

Hemlibra (emicizumab) modifie certains tests biologiques de coagulation, ce qui peut entraîner des résultats faussés et une mauvaise interprétation des paramètres de la coagulation. voici le tableau [118]

Tests dont les résultats sont MODIFIÉS par HEMLIBRA®	Tests dont les résultats NE SONT PAS MODIFIÉS par HEMLIBRA®
- Temps de céphaline avec activateur (TCA) - Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Bethesda (basée sur la mesure du FVIII:C en 1 temps) - Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le TCA - Résistance à la protéine C activée (RPCa) basée sur le TCA - Temps de coagulation activé (ACT)	- Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode de Bethesda chromogénique utilisant un réactif d'origine bovine - Temps de thrombine (TT) - Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le taux de prothrombine - Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII - Dosages immunologiques (ex : ELISA, méthodes immunoturbidimétriques) - Analyse moléculaire des facteurs de coagulation (exemple : Facteur V Leiden, Prothrombin G20210A)

Tableau 13 : les tests biologiques et HEMLIBRA

XI. 4. 2. 2. Le Concizumab : est un anticorps monoclonal humanisé utilisé comme traitement non substitutif de l'hémophilie A et B, particulièrement chez les patients ayant développé des inhibiteurs contre les facteurs de coagulation classiques. Il agit en bloquant le Tissue Factor Pathway Inhibitor **(**TFPI**)**. Ce traitement présente plusieurs avantages, notamment une administration sous-cutanée au lieu d'injections intraveineuses, une longue demi-vie permettant une réduction de la fréquence des injections, ainsi qu'une efficacité démontrée dans la prévention des saignements chez les patients hémophiles avec inhibiteurs.[119]

XI. 4. 3. Indications des spécialités des agents « by-passant » et emicizumab :

NovoSeven *:* [3]

- Traitement et prévention des accidents hémorragiques survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour :

Patients ayant une hémophilie congénitale avec inhibiteur dirigé contre le FVIII ou le FIX de titre > 5 UB.

Patients ayant une hémophilie congénitale chez lesquels une forte réponse anamnestique à l'administration de FVIII ou de FIX est prévisible.

La Recommandation Temporaire d'Utilisation **(**RTU) pour le traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B avec inhibiteur hors situations d'interventions chirurgicales et/ou procédures invasives et lorsqu'il n'y a aucune alternative thérapeutique

FEIBA : [3]

- Traitement des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en FVIII chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur contre le FVIII.

- En cas d'échec de traitement par le facteur VIIa dans le traitement et la prévention des hémorragies et en situation chirurgicale dans le déficit en FIX chez les patients « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur contre le FIX.

- En prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des hémorragies chez les patients présentant des épisodes hémorragiques très fréquents et hémophiles A « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le FVIII ou hémophiles B « forts répondeurs » ayant développé un inhibiteur dirigé contre le FIX, après échec par le facteur VIIa.

Emicizumab : [3]

- En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A a

yant développé un inhibiteur anti FVIII. Peut être utilisé dans toutes les tranches d'âges. Absence de données pour les patients < 1 an.

XI. 4. 4. Précautions d'emploi des agents « by-passant » et emicizumab :

NovoSeven : L'administration de ce traitement doit être réalisée avec précaution, car en cas de surdosage ou d'utilisation prolongée, il donne des complications thromboemboliques. Une surveillance accrue est donc nécessaire chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne ou hépatique, ceux en post-opératoire, ainsi que les personnes présentant un risque élevé de thrombose ou de CIVD. [3]

FEIBA : Son utilisation est contre-indiquée en présence des signes biologiques ou cliniques de CIVD, d**'**insuffisance hépatique (en raison d'une élimination réduite des facteurs activés) ou de risque thrombotique car il entraîner des complications thromboemboliques graves, telles que CIVD**,** thrombose veineuse, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral. [3]

Emicizumab : Lors de l'instauration du traitement par emicizumab, les agents bypassants doivent être arrêtés la veille. Un risque de micro-angiopathie thrombotique (MAT) et de thrombose est associé à des doses de complexe prothrombique activé (CCPa) supérieures à 100 U/kg/24 h**.** En cas de signes de MAT ou de thrombose, il est impératif d'interrompre immédiatement CCPa et emicizumab, avec une prise en charge médicale adaptée. Si aucune alternative n'est disponible, la dose initiale de CCPa ne doit pas dépasser 50 U/kg, sous surveillance biologique. Toute administration supplémentaire doit respecter une limite de 100 U/kg sur 24 h, avec un monitoring rapproché. [3]

XI. 4. 5. La thérapie génique :

XI. 4. 5. 1. Définition :

L'information génétique est composée de plusieurs éléments parmi eux les gènes sont partie de l'ADN qui donne des instructions aux cellules pour qu'elles fabriquent des protéines spécifiques, comme les protéines de facteur de coagulation. La thérapie génique est un traitement qui fournit aux cellules une copie fonctionnelle d'un gène [120].Dans le cas de l'hémophilie, le gène est de taille raisonnable, surtout pour le FIX dont l'ADNc (ADN complémentaire) ne mesure que 1 400 nucléotides ce qui rend son transport par un vecteur relativement aisé. Pour le FVIII, la taille de l'ADNc (8 000 nucléotides) est moins favorable ce qui explique que la plupart des premières tentatives aient porté sur le FIX bien que l'hémophilie B qui lui correspond soit nettement moins fréquente que l'hémophilie A[121].

Le gène corrigé est transmis aux cellules dans ce que l'on appelle un vecteur. Un vecteur est comme un emballage qui transporte le gène fonctionnel vers les cellules qui en ont besoin. C'est une structure qui provient initialement d'un virus, mais qui a été modifiée pour en retirer les parties susceptibles de provoquer une maladie. Une fois que le vecteur est à l'intérieur du corps, il cible les cellules spécifiques qui ont besoin du gène fonctionnel : dans le cas de l'hémophilie, il s'agit des

cellules du foie. Le gène fonctionnel est ensuite traité par les cellules pour produire des protéines de facteur de coagulation efficaces. Bien que la thérapie génique ne modifie pas l'ADN de la personne, elle introduit une copie saine du gène du facteur dans les cellules. Les thérapies actuelles font appel à des vecteurs viraux adéno-associés (AAV), mais il existe de nombreux types de vecteurs et d'autres vecteurs pourraient être utilisés dans l'avenir. Une fois que le vecteur a fait son travail et libéré le gène fonctionnel, celui-ci reste dans les cellules du foie, tandis que le vecteur est naturellement évacué du corps par l'urine, les selles, le sang, la salive et le sperme ; C'est ce qu'on appelle l'élimination du vecteur. [120]

XI. 4. 5. 2. L'objectif de la thérapie génique consiste à amener l'organisme d'un patient à fabriquer son propre facteur de coagulation afin de prévenir les saignements, d'éviter les perfusions prophylactiques régulières, de prévenir d'autres dommages et d'améliorer la qualité de vie. La thérapie génique peut permettre d'obtenir des taux de facteur stables et proches de la normale pendant des années et élimine la nécessité d'une prophylaxie chez la majorité des patients bénéficiant d'un tel traitement. [120]

XI. 4. 5. 3. La surveillance : Les effets de la thérapie génique commencent à se manifester environ trois à quatre semaines après l'administration du traitement. Quand celui-ci fonctionne, les taux de facteur de coagulation commencent à augmenter et se stabilisent en l'espace de quelques mois, c'est pour ça Le traitement par thérapie génique nécessite un suivi régulier. La fréquence des consultations dépend du type de traitement et des exigences du centre de traitement. Ces consultations avec d'examens de laboratoire permettent de surveiller l'état de santé du patient et son taux de facteur afin de s'assurer que le traitement est toujours efficace. Une fois la période de suivi initiale terminée, le patient doit continuer à consulter dans le cadre de contrôles réguliers afin de bénéficier des meilleurs soins et du meilleur soutien possibles au regard de son hémophilie. [120]

XI. 4. 5. 4. La déférence entre la thérapie génique d'hémophilie A et B : La thérapie génique de l'hémophilie A diffère de celle de l'hémophilie B et les avantages et les risques associés au traitement sont différents. Par exemple, après un traitement par thérapie génique, la plupart des patients atteints d'hémophilie A (~ 80 %) et certains patients atteints d'hémophilie B (20–50 %) nécessitent des traitements complémentaires (des corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs) sur une durée s'échelonnant de plusieurs semaines à quelques mois afin de traiter les réactions immunitaires occasionnées dans le foie. Bien que la prise de tels médicaments puissent entraîner des effets secondaires importants, nécessite une prise en charge [122]. Même il existe des différences dans la durée de la thérapie génique entre l'hémophilie A et l'hémophilie B : les patients avaient été suivis pendant trois ans pour l'hémophilie A et deux ans pour l'hémophilie B dans le cadre d'essais cliniques. [123]

XI. 4. 5. 5. Avant l'administration de traitement de la thérapie génique doit : [124]

Vérification des problèmes de foie, y compris l'hépatite ou augmentation des enzymes hépatique

Recherche d'inhibiteurs du facteur de coagulation ou d'antécédents d'inhibiteurs.

Faire un test VIH.

Arrêter de boire l'alcool pendant au moins un an, puis limite leur consommation par la suite car cela peut réduire l'efficacité de traitement et augmenter les niveaux d'enzymes hépatiques.

XI. 4. 5. 6. Pour la thérapie génique de l'hémophilie B : deux produits sont actuellement utilisés : HEMGENIX et BEQVEZ.

HEMGENIX (etranacogène dezaparvovec) est autorisé pour les adultes atteints d'hémophilie B. Le traitement est indiqué chez les patients qui utilisent actuellement du facteur IX sous prophylaxie, ou chez qui soit un événement hémorragique, actuel ou passé, engage le pronostic vital, soit des épisodes répétés d'hémorragies spontanées graves surviennent [120]. Avant de recevoir HEMGENIX, il est essentiel de vérifier l'absence d'anticorps neutralisants contre le virus AAV5 vecteur, car leur présence pourrait limiter l'efficacité du traitement. [122]

HEMGENIX doit être administrée dans des centres spécialisés dans le traitement de l'hémophilie, à travers une perfusion unique réalisée dans une veine du bras de 2×10^{13} copies de génome/kg de poids corporel, correspondant à 2 mL/kg de poids corporel. La durée de cette perfusion varie généralement entre une et quatre heures, mais il est recommandé au patient de prévoir une journée complète au centre de traitement afin de permettre un suivi adéquat et d'assurer la sécurité du processus. Après l'administration de la perfusion, une surveillance médicale attentive est mise en place pendant plusieurs heures. Cette étape vise à vérifier l'état général de santé du patient et à détecter rapidement toute réaction inattendue avant son retour chez lui. [122]

Après le traitement de l'hémophilie B par HEMGENIX, les taux moyens de facteur étaient de 42 % après un an, de 37 % après un an et demi et de 37 % après deux ans. Des études sont en cours pour déterminer si les taux de facteur se stabiliseront à long terme. [120]

Lors des essais cliniques de phase 3 portant sur HEMGENIX, les personnes atteintes d'hémophilie B ont présenté en moyenne 1,1 saignement par an, dont 0,8 saignement par an nécessitant un traitement. Chez la plupart des patients (64 %), aucun saignement nécessitant un traitement n'est survenu [120]

Pour la prophylaxie : Les patients continuent le traitement prophylactique jusqu'à ce qu'ils produisent leur propre facteur, ce qui prend généralement quelques semaines.

Dans les essais cliniques, 96 % des patients ayant reçu HEMGENIX n'ont pas eu besoin de reprendre le traitement prophylactique deux ans après le traitement [120]

Surveillance : Suivi minimum recommandé en cas de thérapie génique : [120]

Semaines 1 à 12	Hebdomadaire
Semaines 13 à 52	Trimestriel
Année 2	Tous les 6 mois
Année 3+	Une fois par an

BEQVEZ (fidanacogene elaparvovec) est une thérapie génique approuvée par la FDA pour le traitement des adultes atteints d'hémophilie B modérée à sévère[120]. Avant de recevoir BEQVEZ, il est essentiel de vérifier l'absence d'anticorps neutralisants contre le virus AAVRh74 vecteur, car leur présence pourrait limiter l'efficacité du traitement. [124]

BEQVEZ doit être administrée dans des centres spécialisés dans le traitement de l'hémophilie, à travers une perfusion unique réalisée dans une veine du bras de 5×10^{11} génomes du vecteur/kg de poids corporel. La durée de cette perfusion varie généralement entre une et quatre heures, mais il est recommandé au patient de prévoir une journée complète au centre de traitement afin de permettre un suivi adéquat et d'assurer la sécurité du processus. Après l'administration de la perfusion, une surveillance médicale attentive est mise en place pendant plusieurs heures. Cette étape vise à vérifier l'état général de santé du patient et à détecter rapidement toute réaction inattendue avant son retour chez lui. [122]

Après administration d'une thérapie génique avec BEQVEZ pour l'hémophilie B, les taux moyens de facteur étaient de 28 % après 6 mois, 28 % après 15 mois et 25 % après 24 mois. Des données à plus long terme sont disponibles et peuvent être discutées avec votre équipe soignante.[120]

Dans les essais cliniques de phase 3 de BEQVEZ, les personnes atteintes d'hémophilie B ont eu en moyenne 2,2 saignements par an, dont 0,8 saignement nécessitant un traitement. La plupart des patients (64 %) n'ont eu aucun saignement. [120]

Pour la prophylaxie : c'est comme HEMGENIX les patients continuent le traitement prophylactique jusqu'à ce qu'ils produisent leur propre facteur, ce qui prend généralement quelques semaines

Dans les essais cliniques, 100% des patients ayant reçu BEQVEZ n'ont pas eu besoin de reprendre le traitement prophylactique deux ans après le traitement [120]

Surveillance : Suivi minimum recommandé en cas de thérapie génique : [120]

Semaines 1 à 12	Deux fois par semaine
Semaines 13 à 18	Hebdomadaire
Semaines 19 à 52	Toutes les 8-10 semaines
Années 2-3	Trimestriel
Années 4-6	Tous les 6 mois
Années 6+	Une fois par an

les essais cliniques de la thérapie génique chez hémophilie B : [122]

Essais cliniques en cours : Les thérapies géniques pour l'hémophilie B sont encore à l'étape de la recherche. Les données proviennent de petits essais cliniques, appelés études de phase 3, qui incluent uniquement des patients adultes (18 ans ou plus) ayant des formes sévère ou modérée de la maladie. Ces essais visent à évaluer si ces thérapies réduisent les saignements par rapport au traitement standard actuel (une thérapie prophylactique utilisant le facteur IX exogène).

Résultats actuels : Les deux traitements étudiés, Hemgenix et Beqvez, semblent être tout aussi efficaces que les traitements classiques à court terme, sans montrer de supériorité, mais au moins sans être inférieurs. Cela s'appelle la "non-infériorité".

Les essais clinique de Hemgenix **:** Les preuves disponibles concernant Hemgenix se limitent à deux essais en cours, ouverts AMT-061 et HOPE-B

L'essai clinique de Beqvez : La sécurité et l'efficacité de Beqvez ont été principalement établies à partir de l'essai en cours BEGENE-2 (n=45), une petite étude multicentrique, ouverte ou un seul bras, visant à démontrer une non-infériorité chez des patients atteints d'hémophilie B modérément sévère ou sévère.

XI. 4. 5. 7. Pour la thérapie génique d'hémophilie A :

Dans la fin décembre 2017, des résultats sont publiés pour la correction du déficit en facteur VIII. Les essai de phase I débuté en 2015 et qui a porté sur 9 patients sous traitement : ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec), nouvelle substance active, est un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non réplicatif contenant l'ADNc de la forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humain, sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie. Le facteur hFVIII-SQ exprimé remplace le facteur VIII de coagulation déficitaire nécessaire à une hémostase efficace. Après une seule perfusion à trois doses différentes (6 x 10^{12}, 2 x

10^{13} et 6 x 10^{13} génomes viraux par kg) de valoctocogene roxaparvovec, l'ADN du vecteur va se forme des transgènes épisomiques (une forme indépendante, n'altère pas l'ADN naturel du patient) qui reste stable dans la cellule permettant la production à long terme du facteur hFVIIISQ. [121] [125]

Lors des essais cliniques de phase 3 portant sur ROCTAVIAN, les personnes atteintes d'hémophilie A ont présenté très peu d'épisodes hémorragiques, avec une moyenne de 2,6 saignements par an, dont 0,8 saignement par an nécessitant un traitement. Chez la plupart des patients (74 %), aucun saignement nécessitant un traitement n'est survenu[123]

Les patients éligibles sont des adultes atteints d'hémophilie sévère ou modérément sévère, âgés d'au moins 18 ans et qui ne doit pas avoir été exposé à des anticorps contre le vecteur AAV5 et ne doit pas avoir d'antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et qui ne présentent aucun signe de dysfonctionnement hépatique avancé et sont par ailleurs en bonne santé. Si le patient répond à ces critères, il peut alors participer à un essai clinique en cours.[123]

Après le traitement les taux moyens de facteur étaient de 42 % après un an, de 23 % après deux ans et de 15 % après trois ans. Des études sont en cours pour déterminer si les taux de facteur continueront à diminuer. Des données à plus long terme sont disponibles et le patient peut en discuter avec l'équipe soignante[125]

Taux de facteur VIII chez les personnes atteintes d'hémophilie A jusqu'à 3ans après traitement[123] :

	Pourcentage de personnes atteintes d'hémophilie A sous ROCTAVIAN		
Taux d'expression du FVIII	Année 1 (n = 134)	Année 2 (n = 134)	Année 3 (n = 19)
0–3%	10%	15%	26%
3–5%	2%	10%	11%
5-15%	17%	34%	42%
15–40%	34%	26%	5%
>40%	31%	13%	16%

La prophylaxie :Dans les essais cliniques, 96 % des patients ayant reçu ROCTAVIAN n'ont pas eu besoin de reprendre le traitement prophylactique deux ans après le traitement [123]

La surveillance **:** se fait par des consultations et des bilan, typiquement en une ou deux consultations de suivi par semaine pendant les six premiers mois, puis en une consultation toutes les une à quatre semaines au cours des six mois suivants. Au cours de la deuxième année, la fréquence des consultations peut être réduite à une fois tous les trois mois, puis à une fois tous les six mois à compter de la troisième année, on peut utiliser les corticoïdes lorsque des élévations des taux d'ALAT ont été observées, afin d'atténuer les réactions inflammatoires potentielles et les éventuelles réductions associées de l'expression du facteur VIII. A noter que les seuils d'élévations d'ALAT justifiant l'initiation du traitement ont été modifiés à plusieurs reprises en cours d'étude. Cent six des 134 patients (79,1%) ont ainsi débuté une corticothérapie uniquement en réponse à une élévation de leur taux d'ALAT (généralement à une dose initiale de 60 mg/jour progressivement diminuée par la suite.[125]

XI. 4. 6. Traitements adjuvants :

XI. 4. 6. 1. L'acide tranexamique : est un antifibrinolytique de synthèse, analogue de la lysine qui va pouvoir bloquer les récepteurs à la lysine du plasminogène, de la plasmine et de l'activateur tissulaire du plasminogène (10 fois plus que l'acide aminocaproïque). L'ATX inhibe ainsi la formation de plasmine, donc limite la dégradation de la fibrine et ainsi va retarder la fibrinolyse naturelle et donc

la dégradation du caillot. Il fut utilisé initialement lors de saignements anormaux (hémorragies méningées, hémorragies digestives, ménorragies, épistaxis ainsi que dans l'hémophilie…). C'est vers la fin des années 70 que les premiers travaux décrivant son intérêt dans la prévention ou le traitement des manifestations hémorragiques localisées aux tissus riches en activité fibrinolytique, les muqueuses : sphères ORL et buccale (épistaxis, adénoïdectomie, amygdalectomie, chirurgie buccodentaire) .Ce médicament est habituellement bien toléré mais on peut rarement observer des troubles digestifs.[126], [127]

XI. 4. 6. 2. Desmopressine : connue également sous le nom de DDAVP (1-deamino8-D-arginine vasopressine), est un analogue synthétique de la vasopressine. Ce médicament permet d'augmenter les concentrations plasmatiques du facteur VIII, du facteur von Willebrand (VWF), ainsi que de l'activateur tissulaire du plasminogène. Cet effet provient de la libération de ces éléments par l'endothélium, où ils sont stockés. Après administration, les taux de facteur VIII et de VWF peuvent s'élever de 2 à 5 fois en 30 à 60 minutes, avant de revenir à leur niveau initial dans un délai de 6 à 9 heures. Cependant, un usage répété sur une courte période peut entraîner une diminution de son efficacité, un phénomène appelé tachyphylaxie. La desmopressine est généralement administrée par voie sous-cutanée, mais elle peut également être administrée par injection intraveineuse ou par spray nasal. Bien que la réponse à la desmopressine soit constante chez un même individu, elle peut varier considérablement d'une personne à l'autre. C'est pourquoi un test thérapeutique préalable est indispensable avant une première utilisation en contexte clinique. Ce traitement est principalement indiqué pour les patients atteints d'hémophilie A (HA) mineure (FVIII > 5 %) ou pour les femmes porteuses de cette condition, lorsqu'elles présentent un risque hémorragique [129]. L'effet secondaire le plus fréquent est une rougeur temporaire du visage. Il peut arriver que le patient ressente des maux de tête, des vertiges et des douleurs abdominales légères. Étant donné que la DDAVP provoque une rétention des fluides par l'organisme et il est contre-indiquée chez les enfants de moins de deux ans.[129]

Tableau 14 : Principales caractéristiques des traitements hémostatiques. [130]

Spécialité (DCI)	Dosage	Forme galénique	posologie
EXACYL® AT	0,5 g/5 mL	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,5 à 1 g en IVL (1 mL/mn) 2 à 3 fois/j en cas de fibrinolyse locale ; 1 g en IVL (1 mL/mn) toutes les 6 à 8 h en cas de fibrinolyse généralisée. Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale (IR), CI en cas d'IR grave.
EXACYL® / SPOTOF®	AT 1 g/ 10 mL 500 mg	Ampoule buvable Comprimé	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 2 à 4 g par 24 heures à répartir en 2 ou 3 prises (2 à 4 amp/j). Enfant : 20 mg/kg/j à partir de 1 an, répartie en 2 à 3 prises (données limitées) ; adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale. En cas de saignements buccaux, une administration en bains de

			bouche durant 2-3 minutes est préférable, en avalant dans un deuxième temps, le contenu pour cumuler l'effet local et l'effet systémique. Chez le tout petit enfant le contenu de l'ampoule peut être versé sur une compresse et tamponné sur le site du saignement.
MINIRIN® desmopressine Trihydrate acétate	4 µg/1 mL	Ampoule IV	Traitement préventif ou curatif : Adulte : 0,3 µg/kg dilué dans 50 à 100 mL de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 mn ; si l'augmentation du FVIII est jugée suffisante, l'administration peut être répétée toutes les 12 h jusqu'à arrêt de la prophylaxie. Enfant, sujet âgé ou présentant des troubles cardiovasculaires : 0,2 µg/kg dilué dans 50 à 100 mL de NaCl 0,9 % et administré en 15 à 30 mn. Une restriction hydrique doit être observée lors de l'utilisation de la desmopressine pendant les 24 h post administration (750 mL chez l'adulte et 20 mL/kg chez l'enfant en dehors des apports alimentaires), son usage chez l'enfant de moins de 2 ans n'est pas recommandé.
OCTIM®* desmopressine Trihydrate acétate	150 µg/ 1 mL	Spray nasal	Dès le début du saignement ou 1 heure avant une chirurgie : Patient moins de 50 kg : 1 pulvérisation nasale soit 150 µg dans une narine. Patient de plus de 50 kg : 2 pulvérisations nasales soit 300 µg dans chaque narine. Respect d'un intervalle de 2 à 3 jours avant le traitement de deux épisodes hémorragiques. L'administration doit être précoce et ne doit pas se prolonger au-delà de 48 h.
OCTOSTIM®* acétate de desmopressine	15 µg/1mL	Ampoule IV (boite de 10 ampoules)	Adulte : 0,3 µg/kg par voie sous cutanée ; une ampoule soit 15 µg correspond à la dose d'un adulte d'un poids de 50 kg ; en cas de nécessité d'utiliser deux

			ampoules pour un patient d'un poids supérieur à 100 kg, il est recommandé d'éviter l'auto administration sous cutanée et de consulter le centre de suivi hospitalier Enfant : pas d'information

XI. 4. 6. 3. Acide Epsilon aminocaproique (AEAC) : Il est similaire à l'acide tranexamique, est un analogue de la lysine approuvé depuis 1963 pour traiter les hémorragies liées à une fibrinolyse locale ou systémique, comme celles d'origine dentaire ou chirurgicale. Toutefois, son utilisation est moins fréquente en raison de sa demi-vie plus courte, de son efficacité moindre et de ses effets secondaires plus marqués, tels que des sensations de vertige, de l'hypotension et des céphalées. Le risque d'hypotension est particulièrement accru en cas d'administration rapide par perfusion. [130]

XI. 4. 6. 4. Antalgiques : L'hémophilie est l'une des maladies les plus douloureuses qu'elle soit aiguë ou chronique, elle est très fréquente et multifactorielle :

La Douleur causée par l'accès veineux particulièrement chez les enfants, par le saignement articulaire ou musculaire, après une intervention chirurgicale. Cependant, le choix des médicaments nécessite de façon systématique la vérification de l'absence d'interférence avec l'hémostase et d'interactions avec les autres médicaments. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être évitée car elle est susceptible d'aggraver la symptomatologie hémorragique.[131]

Tableau 15 : les paliers du traitement de la douleur.

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

Il y a 3 échelle pour évalue le degré de la douleur :

visuelle analogique (EVA)

Echelle verbale simple (EVS)

Echelle de visage (Faces pain scale ;FPS)

XI. 4. 7. Kinésithérapie :

La kinésithérapie joue un rôle essentiel dans la préservation de la mobilité et de la fonction articulaire. Elle repose sur des exercices ciblant la flexibilité, la force musculaire, ainsi que la

proprioception et l'équilibre. Pour les personnes atteintes d'hémophilie, elle permet de ralentir la perte de mobilité et d'adapter les traitements en fonction de leur état. Certains patients ont une faible amplitude articulaire, mais conservent une force musculaire exploitable. Pour ceux avec des

postures fixées, l'approche se concentre davantage sur des stratégies de compensation et de prévention des déformations. En fonction des besoins individuels, une combinaison d'exercices dynamiques et isométriques permet d'améliorer la force musculaire, la proprioception et la santé articulaire.[132] La kinésithérapie trouve toute son importance lors de la phase subaiguë afin de prévenir autant que possible les séquelles fonctionnelles. Cette phase commence dès que l'hémostase est corrigée après un incident hémorragique[133]

XI. 4. 7. 1. objectifs du kinésithérapeute sont : [3]

- Aider le patient à rester actif et à maintenir un poids de forme permettant de diminuer les pressions articulaires,

- Détecter les premiers signes de lésion articulaire, dans le but de prévenir d'autres dysfonctionnements musculo-squelettiques,

- Veiller à ce que les patients choisissent des formes d'activité physique et de sport adapté. Pour être efficace, la rééducation doit être adaptée au cas par cas en fonction de l'état clinique, radiologique et des risques de récidives hémorragiques,

- Préserver le pronostic fonctionnel en maintenant l'amplitude des mouvements,

- Récupérer des amplitudes articulaires suite à un accident hémorragique,

- Réduire la douleur,

- Augmenter la force musculaire pour minimiser les saignements,

- Améliorer l'équilibre et la proprioception qui aident à éviter les chutes

XI. 4. 7. 2. Kinésithérapie préventive :

Le score HJHS (Hemophilia Joint Health Score) est un outil d'évaluation réalisé chaque année à partir de l'âge de 4 ou 5 ans. Il est composé de 9 éléments et a été développé et validé par l'International Prophylaxis Study Group (IPSG) afin d'identifier et d'évaluer les premiers signes de lésions articulaires chez les personnes atteintes d'hémophilie. Il concerne trois articulations : les coudes, les genoux et les chevilles [135]**.** Il y a d'autres scores (Pettersson, IPSG MRI scale) pour mesurer la progression des lésions articulaires.[134]

Cependant, le score HJHS n'est pas suffisamment sensible pour détecter des changements articulaires mineurs. À cet effet, d'autres outils d'évaluation sont nécessaires, tels que les mesures goniométriques, l'analyse quantifiée de la marche, la posturographie et l'échographie articulaire. Chez l'enfant, le meilleur moyen d'évaluer l'impact d'un épisode hémorragique est d'observer ses activités récréatives. Bien que l'amplitude articulaire et la force musculaire puissent sembler normales, son mouvement peut être inadapté et entraîner à long terme des hémarthroses, en raison d'une sollicitation excessive des articulations [133].

L'examen des membres inférieurs a pour objectif de détecter les troubles statiques mineurs (pieds plats, genu valgum, valgus calcanéen) et d'orienter vers un podologue pour confectionner des semelles à des fins correctives ou antalgiques. L'examen psychomoteur chez le jeune enfant doit être associé au bilan kinésithérapique, car il peut révéler des troubles qui ne sont pas liés à un déficit articulaire ou musculaire, ainsi que des anomalies de la coordination ou de la symbolique gestuelle, fréquemment observées chez l'enfant [136].

XI. 4. 7. 3. Kinésithérapie curative : Prise en charge des hémarthroses : En parallèle du traitement substitutif, on associera le protocole :

PRICE (protection, repos, glace, compression et élévation) : [136]

Glace : L'application de glace a plusieurs objectifs : soulager la douleur aiguë liée à l'hémarthrose en diminuant la vitesse de conduction des fibres nerveuses et ainsi entraîner un effet analgésique temporaire, réduire l'œdème en diminuant les réponses pro-inflammatoires mais elle ne doit pas dépasser 15 à 20 minutes.

Repos : Immobilisation de l'articulation en position de fonction, non douloureuse et en fonction de l'intensité de l'hémarthrose, l'immobilisation sera plus ou moins longue tout en veillant à conserver un équilibre entre le repos, la mobilisation précoce et la remise en charge, soit dans une attelle avec une articulation non mise en charge. La mise au repos de l'articulation permet d'éviter une récidive précoce, l'augmentation de phénomènes inflammatoires et l'installation de rétractions capsulo-ligamentaires.

Compression : L'objectif est d'obtenir une tamponnade plus rapidement, de ralentir le saignement des capillaires vasculaires lésés, de limiter la distensibilité de la capsule articulaire et de réduire le gonflement de l'articulation. Il faut vérifier régulièrement que le bandage ne soit pas trop serré notamment chez les plus jeunes enfants.

Elévation : L'articulation hémorragique est positionnée au-dessus du niveau du cœur du patient. Le but est de réduire la pression hydrostatique dans les capillaires au niveau de la zone atteinte en utilisant les propriétés de gravité pour aider au retour de fluide.

POLICE : (protection, charge optimale, glace, compression et élévation) : est une évolution de PRICE**,** remplaçant **"**repos**"** par **"**charge optimale**"**, mettant l'accent sur la mobilisation précoce et la mise en charge progressive pour éviter les complications liées à l'immobilisation prolongée [137]

La kinésithérapie après un saignement musculaire ou articulaire suit trois phases :[138]

Phase aiguë (0-72h) : Immobilisation et soutien de la coagulation pour limiter les risques de récidive.

Phase subaiguë (4-21 jours) : Mobilisation progressive avec prudence pour limiter les complications et l'immobilisation prolongée et minimiser les saignements.

Phase post-aiguë (>21 jours) : Récupération complète de la force et de la fonctionnalité musculaire et articulaire.

XI. 4. 7. 4. Les principales recommandations :[138]

Adapter progressivement l'intensité de l'entraînement pour améliorer la capacité de charge.

Intégrer des exercices fonctionnels liés aux activités quotidiennes (marche, montée d'escaliers, etc.).

Favoriser l'autonomie et encourager la continuité des exercices thérapeutiques progressifs.

Envisager l'hydrothérapie comme alternative pour les patients présentant des douleurs importantes.

Utiliser des techniques manuelles douces, uniquement comme complément à l'exercice.

Éviter les thérapies sans preuves d'efficacité comme : dry needling**,** Laser**,** TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)**,** Taping.

XI. 4. 8. Prise en charge des complications :

XI. 4. 8. 1. Prise en charge des complications musculo-squelettiques : Le traitement des complications musculo squelettique devrait être effectué dans le cadre d'un programme complet par une unité d'hémophilie multidisciplinaire, bien que la prophylaxie puisse éviter leur développement, un tel objectif n'a pas, jusqu'à présent, été atteint même dans les pays développés.

XI. 4. 8. 1. 1. Traitement articulaire :

XI. 4. 8. 1. 1. 1. Synovite aigue : A ce stade, une immobilisation par une attelle et des bandages compressifs de l'articulation assure sa protection tout en diminuant l'activité physique jusqu'à atténuation complète des signes inflammatoires, un traitement antalgique est impératif. [138]

XI. 4. 8. 1. 1. 1. Synovite chronique : Le traitement de la synovite chronique vise à supprimer l'activation synoviale et à réduire l'inflammation afin de préserver l'intégrité et la fonction articulaire, la WFH recommande un traitement non chirurgical basé sur une kinésithérapie pour améliorer la force musculaire et la fonction articulaire, en cas de sa persistance d'autres approches thérapeutiques sont ainsi recommandées : [139]

A/Synoviorthèse : empêche l'inflammation en facilitant la formation d'un tissu fibreux qui inhibe la formation des vaisseaux et réduit le risque de saignement intra articulaire. Cette procédure, très peu invasive, peut être réalisée en ambulatoire et ne nécessite pas de couverture importante en facteurs de coagulation. Cette procédure est envisagée lorsque le traitement substitutif ne permet pas de contrôler le saignement [140] et se fait par l'injection intra articulaire radio isotopique ou chimique du : Rhénium 186. L'acide osmique tend également à être abandonné car il ne répond pas aux spécifications de la pharmacopée et ses résultats, bien qu'intéressants, sont inférieurs à ceux obtenus par les isotopes**.** La Rifampicine, dont l'usage est économique mais nécessite des injections itératives douloureuses, est surtout utilisée dans les pays d'Amérique du Sud, pour la cheville et le coude. L'Erbium 169 qui intéresse les petites articulations, n'a que des indications exceptionnelles dans l'hémophilie. L'Yttrium 90, b émetteur, est l'isotope le plus employé pour le genou, la cheville ou le coude, aux doses respectives de 5 mCi, 3 mCi et 3 mCi . Plus récemment, le phosphore 32 a été approuvé par la FDA, les doses sont de 0,5 à 1 mCi chez l'adulte suivant la taille de l'articulation, 0,25 à 0,5 mCi chez l'enfant ; pour induire une fibrose de la synoviale. Les altérations chromosomiques observées dans les suites de l'injection sont transitoires et ne sont pas cancérigènes. Elles constituent le traitement de choix des hémarthroses itératives et de la synovite hémophilique, qu'elles soient utilisées d'emblée ou après échec du traitement prophylactique : [141]

Synoviorthèse chimique nécessite des injections hebdomadaires pendant cinq à six semaines jusqu'à la maîtrise complète de la synovite de l'acide osmique ou de Rifampicine, ces injections sont douloureuses et nécessitent l'administration intra-articulaire de xylocaine quelques minutes avant l'injection de l'agent sclérosant, et des analgésiques oraux et doit se faire sous traitement substitutif deux à trois fois par jours.[141]

Synoviorthèse radio-isotopique : Elle est indiquée pour toute synovite (confirmée cliniquement ou par échographie) causant au moins deux saignements dans une articulation particulière au cours des six derniers mois, utilisant un émetteur bêta ; phosphore32, L'Erbium 169, rhénium-186/188, lyttrium-90, c'est un traitement peu agressif avec un pouvoir de pénétration tissulaire et un faible rayonnement γ qui provoque une fibrose synoviale par nécrose radique progressive. Le choix de la synoviorthèse radio-isotopique et du dosage dépend de l'articulation à traiter, de l'état de la synovie et des radio-isotopes disponibles avec une injection de concentrés de facteur de coagulation avant toute radio synoviorthèse et une immobilisation, au moins 24 à 48 heures avec une attelle, après quoi la rééducation peut commencer. [139]

Tableau 16 : Les radio-isotopes efficace selon le siège de la synovite

Isotope	Yttrium Y 90	Rhénium Rh 186	Phosphore P32
Demi-vie (jours)	2,8	3,8	14,3
Type de radiation	β émetteur	β émetteur + Gamma	β émetteur
Articulation ++	Genou	Coude et cheville	Genou

B/Synovectomie : Elle peut se pratiquer soit à ciel ouvert soit par arthroscopie

Chirurgicale : Elle peut être envisagée lorsque d'autres procédures moins invasives ont échoué, par l'exérèse chirurgicale la plus complète possible de toute membrane synoviale pathologique. Elle permet en même temps de laver l'articulation et d'extraire des corps étrangers..[140]

Arthroscopique : permet cependant d'éviter de larges incisions, est associée à des pertes fonctionnelles moins importantes, permet une rééducation plus précoce ainsi qu'une excision plus importante du tissu synovial que la procédure à ciel ouverte[140] . Elle nécessite une protection prophylactique appropriée, incluant l'administration des concentrés de facteur de coagulation pendant toute la durée de la procédure et de la rééducation postopératoire. Elle permet également de nettoyer une articulation de ses caillots, de procéder à des opérations telles qu'une résection méniscale, une régularisation du cartilage ou le retrait de corps étrangers. Il est impératif de la pratiquer avant que la hauteur du cartilage articulaire ne diminue de plus de 50 %. Cette intervention doit être réalisée par une équipe expérimentée dans un centre spécialisé dans le traitement de l'hémophilie.[141]

XI. 4. 8. 1. 1. 3. Arthropathie hémophilique : Le traitement a pour objectif principal de réduire l'incidence des hémarthroses, d'améliorer la mobilité articulaire, de soulager la douleur et de permettre au patient de reprendre ses activités quotidiennes. Les choix thérapeutiques liés à l'arthropathie dépendent de nombreux facteurs : l'âge du patient, l'évolution de la pathologie, les symptômes, les capacités fonctionnelles, le mode de vie et les ressources disponibles. [140]

Lors de la phase aiguë, l'intervention essentielle consiste en l'administration de facteur de coagulation, idéalement dans les deux heures suivant le début de l'hémorragie. Plusieurs injections à intervalles réguliers peuvent être nécessaires. Pendant les 2 à 3 premiers jours, l'articulation doit être immobilisée dans une position fonctionnelle, accompagnée d'une compression par bandage élastique pour limiter le gonflement. Une cryothérapie locale est également recommandée pour induire une vasoconstriction, limiter l'extension du saignement et réduire la douleur. Il est conseillé de l'appliquer poche de glace 5 à 10 minutes, 3 à 4 fois par jour, tout en évitant le contact direct avec la peau. Le recours aux antalgiques, comme le paracétamol, les opioïdes ou les AINS COX-2 sélectifs, est souvent nécessaire pour la gestion de la douleur.[139]

La kinésithérapie devient indispensable afin de prévenir d'éventuelles séquelles fonctionnelles. Elle constitue une pierre angulaire dans la prise en charge de l'arthropathie hémophilique chronique, permettant de préserver la force musculaire et les capacités fonctionnelles. Son intensité doit être augmentée progressivement et adaptée selon la protection prophylactique mise en œuvre. D'autres thérapies complémentaires, telles que la thérapie manuelle, l'électrothérapie ou l'hydrothérapie, peuvent enrichir le programme de rééducation.[139]

Si ces mesures non chirurgicales ne suffisent pas à soulager la douleur et à améliorer la capacité fonctionnelle de manière satisfaisante, il faut peut-être envisager une intervention chirurgicale selon l'état d'avancement de la pathologie à type de :

Synovectomie, débridement de l'articulation par l'arthroscopie pour libérer les adhérences intra articulaires, Libération des tissus mous extra-articulaires pour traiter les contractures et restaurer la fonction articulaire ,Ostéotomie pour corriger la déformation angulaire et les fixateurs externes pour aider à stabilise l'os, L'arthroplastie comme la prothèse totale de genou (PTG) est devenue le traitement de choix pour les patients hémophiles souffrant d'arthropathie sévère du genou et l'arthrodèse de la cheville. [139]

XI. 4. 8. 1. 2. traitement musculaire :

XI. 4. 8. 1. 2. 1. les hématomes musculaires : Ils représentent plus de 10 % des saignements hémophiliques et surviennent généralement à la suite d'un traumatisme donc le traitement est selon la localisation :

Lorsqu'un hématome se forme sur les faces palmaires de l'avant-bras ou de la main, il est essentiel de prévenir le risque de syndrome de Volkmann. Pour cela, la main doit être immobilisée avec les doigts en extension sur une planchette. Si un début de flessum des doigts apparaît, il peut être corrigé à l'aide d'attelles digitales exerçant un rappel en extension. En cas de persistance de la contracture, une aponévrotomie palmaire peut être envisagée pour libérer les structures affectées et restaurer la mobilité.[142]

En présence d'un hématome dans la loge antéro-externe de la jambe, une aponévrotomie large doit être envisagée rapidement, surtout si la mesure des pressions intra-loge révèle une tendance à l'augmentation ou si des signes de souffrance du nerf tibial antérieur apparaissent, tels qu'une parésie des releveurs. Par ailleurs, tout hématome de la jambe doit être pris en charge afin de prévenir un équin irréversible du pied. Pour cela, l'utilisation d'une attelle et une rééducation adaptée sont essentielles pour maintenir la mobilité et éviter les complications fonctionnelles.[142]

En cas d'hématome du psoas, une perfusion précoce de FAH est réalisée, suivie de repos et d'étirements passifs pour limite les complications. Si aucun flessum n'apparaît après 8 à 12 heures**,** la reprise progressive de la marche est autorisée. En cas de flessum établi, un alitement strict, des

périodes en décubitus ventral et une rééducation progressive sont nécessaires. La corticothérapie peut être indiquée en cas d'atteinte du nerf crural. La chirurgie est rarement envisagée en raison des risques infectieux.[142]

XI. 4. 8. 1. 2. 2. les Pseudotumeurs : ils sont rares, affectant seulement 1 % des hémophiles, elles se développent à la suite d'un volumineux hématome musculaire, mal traité, qui s'encapsule, ou après formation d'un hématome sous périosté. La prise en charge des pseudotumeurs est complexe et associée à un taux élevé de complications potentielles, elle dépend du site, de la taille et du degré de croissance de la pseudotumeur et de ses effets sur les structures voisines, les options thérapeutiques comprennent le traitement avec remplacement de facteur et le suivi, l'embolisation, l'aspiration, la radiation, l'excision chirurgicale et l'ablation chirurgicale.[142]

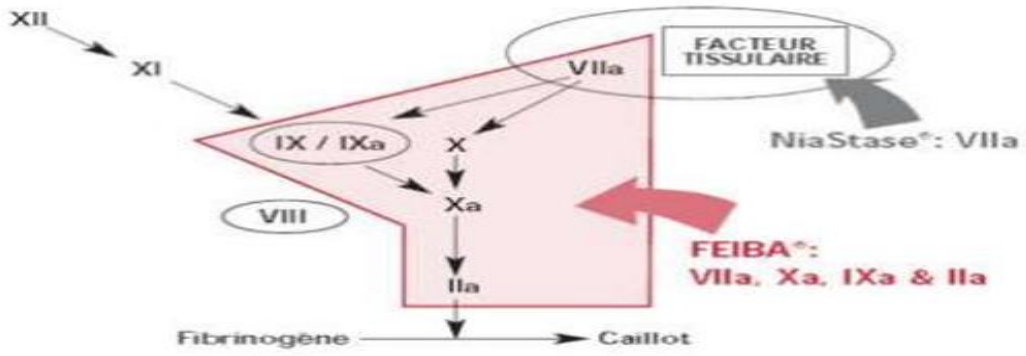
• Pour les pseudotumeurs précoces de petite taille, il faut essayer la mise en œuvre d'un traitement court avec remplacement de facteur (6-8 semaines) et une surveillance échographique en série, sinon, l'aspiration de la pseudotumeur, suivie d'injections de colle de fibrine, d'une embolisation artérielle ou de radiothérapie, peuvent guérir les petites lésions . [142]

• Pour les pseudotumeurs de grande taille l'excision chirurgicale peut être nécessaire avec leur pseudocapsule, pour les hémophilies la résection chirurgicale des pseudotumeurs abdominales pelviennes de grande taille ne doit être réalisée que par des équipes expérimentées en hémophilie avec embolisation préopératoire [142]

XI. 4. 8. 2. Traitement des complications immunologiques :

L'inhibiteur, habituellement détecté au cours des premières dizaines de journées de traitement leur prise en charge doit être réalisée en consultation avec un centre de traitement de l'hémophilie et par un personnel qualifié dans le traitement des inhibiteurs, le principe de la prise en charge est triple : le traitement des accidents hémorragiques aigus, le traitement de fond c'est-à-dire l'éradication des anticorps et la prophylaxie, les traitement utilisés sont soit les agents de contournements plasmatiques Feiba ,ou recombinants Novoseven ou l'emicizumub . [143]

Figure 8 : Mécanisme d'action des agents de contournement



XI. 4. 8. 2. 1. Hémophilie A avec inhibiteurs :

XI. 4. 8. 2. 1. 1. Traitement des accidents hémorragiques aigus : Le choix d'un produit thérapeutique dépend du titre de l'inhibiteur, de la réponse clinique au produit, de la localisation, de la nature du saignement et la disponibilité du produit dans les pays. [144]

Les faibles répondeurs : Chez les patients à faible réponse, où l'inhibiteur peut être neutralisé par le contact avec l'antigène, le traitement substitutif conventionnel basé sur les concentrés de FVIII reste généralement efficace. En effet, le titre d'inhibiteur demeure peu affecté par les

administrations répétées de FVIII. Dans ce contexte, le traitement avec facteur de remplacement est privilégié selon la formule suivante : La quantité de facteur VIII nécessaire comme dose de charge pour neutraliser l'inhibiteur= poids corporel (kg) × 80 × [(1 − hématocrite) × titrage de l'anticorps (UB)]. Une dose supplémentaire à la dose de charge de 50 UI/kg est ajoutée pour obtenir une activité mesurable du facteur VIII [144]

Les inhibiteurs à fort répondeur : la production d'anticorps est de nouveau stimulée lors des réexpositions à l'antigène FVIII et il n'y a pratiquement aucune chance d'acquisition spontanée d'une tolérance immune, les saignements sont traités à l'aide d'un agent de contournement (facteur VII activé recombinant ou concentré de complexe de prothrombine activé) [144] **:**

- **Complexe prothrombinique activé ou le Feiba®** : du fait de sa composition, a un mécanisme d'action complexe qui n'est pas encore totalement élucidé. En raison de son contenu en plusieurs formes activées (VIIa mais aussi Xa et IXa) et en phospholipides il a probablement un mécanisme d'action plus complet que le facteur VIIa recombinant, Les doses préconisées sont indépendantes du titre de l'inhibiteur et vont de 50 à 100 UI/kg selon la gravité de l'hémorragie, en général 70UI toutes les 6 à 12 heures. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose quotidienne de Feiba de 200UI/kg de poids. [145]

- **Facteur VII activé ou Novoseven** : Les fondements de la découverte et du développement du facteur VII activé remontent à la fin des années 1970, la dose qui utilisé est de 90 µg/kg toutes les 2 heures, ou bien en dose unique de 270 µg/kg. [146]

- Dans la mesure où il n'existe aucun test de laboratoire fiable pour assurer le suivi d'un traitement par agents de contournement, il est conseillé de surveiller attentivement les taux d'hémoglobine, le volume de sang perdu, la cicatrisation des lésions et la réponse clinique au traitement, et notamment de collecter les résultats rapportés par le patient et ses commentaires.[146]

- Bien que l'efficacité des deux produits soit similaire, certains patients peuvent répondre mieux à l'un qu'à l'autre, soulignant ainsi l'importance de personnaliser le traitement. Si la prise en charge de l'hémostase n'est pas optimale avec le facteur VII activé recombinant ou le concentré de complexe de prothrombine activé en monothérapie, une alternance entre ces deux agents toutes les six heures peut être envisagée. Par ailleurs, chez les patients traités par emicizumab en cas d'hémorragie aiguë, la fédération mondiale de l'hémophilie (WFH) privilégie l'utilisation du facteur VII activé recombinant plutôt que celle du concentré de complexe de prothrombine activé, afin de minimiser le risque de microangiopathie thrombotique, risque d'infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST et d'embolie pulmonaire. [147]

Tableau 17 : Traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs.

Hémophilie A	Inhibiteurs à faible répondeur	Inhibiteurs à fort répondeur
Agent	• FVIII[31,a]	• rFVIIa ou aPCC[33,40,47,b] ou FVIII[39,c]
Surveillance	• Test de l'activité du FVIII (FVIII:C)	• Thromboélastographie ou test de génération de thrombine[46,d]

Tableau 18 : Traitement séquentiel alternant les agents de contournement de facteur VII activé recombinant et de concentré de complexe de prothrombine activé.

6 h	90 µg/kg rFVIIa
9 h	50 U/kg aPCC
12 h	90 µg/kg rFVIIa
15 h	50 U/kg aPCC
18 h	90 µg/kg rFVIIa
21 h	50 U/kg aPCC
0 h	90 µg/kg rFVIIa
3 h	50 U/kg aPCC
6 h	90 µg/kg rFVIIa

Emicizumab : C'est un anticorps monoclonal bispécifique qui imite le facteur VIII autorisé pour la prévention des saignements chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A avec et sans inhibiteurs qui permet une prophylaxie efficace. L'emicizumab étant injecté par voie sous-cutanée toutes 1/2/4 semaines donc réduit la morbidité, les complications, le temps d'hospitalisation [147]

XI. 4. 8. 2. 1. 2. Traitement de fond : Il est basé sur l'induction de tolérance immune (ITI)

Principe : Il est possible d'envisager l'élimination à long terme de l'inhibiteur en utilisant des méthodes telles que l'induction de tolérance immune (ITI). Cette stratégie repose sur l'administration régulière, souvent quotidienne, de doses élevées de FVIII ou de FIX. L'objectif est de moduler la réponse immunitaire et d'éliminer l'anticorps. Cette approche affiche un taux de réussite situé entre 70 et 80 % chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, bien que les résultats soient moins favorables chez ceux souffrant d'hémophilie A légère ou modérée.[148]

Facteurs pronostic :

• Lors d'une réponse immune secondaire : le titre de l'inhibiteur au moment de l'induction est le facteur prédictif le plus important, il affecte à la fois l'issue et la durée de l'ITI. Un **titre** <10 UB/m est prédictif de succès.[149]

• Le délai entre la détection de l'inhibiteur et l'initiation de l'ITI : Le passage met en évidence l'importance de réduire au minimum le délai entre la détection de l'inhibiteur et l'initiation de l'induction de tolérance immune (ITI) ; Un intervalle court après la détection de l'inhibiteur augmente significativement les chances de réussite de l'ITI, selon certaines études. Cela s'explique par le fait qu'une intervention précoce permet de mieux contrôler l'activité de l'inhibiteur et de favoriser la modulation de la réponse immunitaire avant que l'inhibiteur ne devienne trop actif ou difficile à éradiquer dont le moment le plus favorable est celui de la réponse primaire, quel que soit le titre de l'inhibiteur [149]

• L'âge à l'initiation de l'ITI est aussi un facteur prédictif souligné dans la plupart des études, la tolérance étant plus facile à obtenir chez le jeune enfant. [148]

• Le type de FVIII administré pour l'ITI : depuis que les facteurs VIII de haute pureté et recombinants sont disponibles, certains auteurs considèrent qu'ils sont moins efficaces pour induire une tolérance par rapport aux concentrés de pureté intermédiaire.[150]

• Les doses de FVIII : l'influence des doses de FVIII administrées reste très débattue. Les posologies varient largement et 3 régimes peuvent être individualisés :[151]

Fortes doses > 100 à 300 UI/kg/jour

Faibles doses ≥ 50 UI/kg 3 fois par semaine

Doses intermédiaires = 50 à 100 UI/kg/jour

Tableau 19 : Principaux protocoles de tolérance immune Protocole Régime [151]

Protocole	Régime thérapeutique
Bonn	-Protocole 1 : FVIII 100 UI/kg, 2 fois par jour FEIBA 100 UI/kg, 2 fois par jour -Protocole 2 : FVIII 150 UI/kg, 2 fois par jour
Van Creveld	Saturation de l'inhibiteur Puis FVIII 25 à 50 UI/kg 2 fois par jour pendant 1 à 2 semaines Puis régime de tolérance 25 UI/kg toutes les 48 heures.
Malmö	Saturation de l'inhibiteur et injection de FVIII pour maintenir en circulation un taux de 30% pendant 10 à 14 jours Cyclophosphamide 12-15 mg/kg IV J1 et J2 Cyclophosphamide 2-3 mg/kg per os J3 à J10 Immunoglobulines IV 2,5 à 5 g à J1 et 0,4 g/kg / jour à J4 et J5 Immunoadsorption sur colonne de Protéine A si l'inhibiteur est > 10 UB à l'initiation, jusqu'à obtention d'un titre < 10 UB.

Dans l'essai I-ITI (International ITI), aucune différence d'efficacité n'a été constatée entre un protocole à dose et à fréquence faibles et un protocole à dose et à fréquence élevées, la durée raisonnable d'un échec d'ITI est comprise entre 9 mois au minimum et 33 mois au maximum. [151]

Début d'ITI : La détermination du moment idéal pour initier une induction de la tolérance immune a été longtemps débattue ,les données figurant dans les registres des années 1990 et 2000 ont montré que l'induction de la tolérance immune donne de meilleurs résultats lorsqu'elle est démarrée chez des patients avec des inhibiteurs à faible répondeur et que le titrage de l'inhibiteur soit < 10 UB avant d'initier l'induction ; toutefois, plus récemment, des cliniciens ont commencé à initier l'induction dès le dépistage de l'inhibiteur, quel que soit le titrage, avec une réponse satisfaisante . [151]

Critères de succès pour le traitement avec le facteur VIII :

Pour qu'un succès total soit atteint, les critères suivants doivent être évalués après une période d'au moins 72 heures sans injection de facteur VIII : [151]

Absence d'anticorps détectable selon la méthode de Bethesda

Taux de récupération ≥ 66 % par rapport au taux théorique (en fonction de l'âge)

Demi-vie du facteur VIII ≥ 6 heures.

Critères de succès partiel : Un succès partiel peut être défini après une période de traitement comprise entre 12 et 33 mois selon les critères suivants : [151]

Réduction du titre d'anticorps à moins de 5UB

Récupération < 66 %

Demi-vie < 6 heures.

Ce succès partiel biologique doit être accompagné d'une réponse clinique positive aux injections de facteur VIII.

Critères d'interruption :

L'arrêt d'une tolérance immune doit être envisagé dans les circonstances suivantes :

- Si réactions allergiques graves au facteur VIII. [151]

- Si échec d'une induction de tolérance pendant plus de 24 mois. La modification du protocole thérapeutique soit augmentation des doses de FVIII injecté, ou modification du rythme des injections voire le changement de produit est discutée par plusieurs médecins spécialistes de l'hémophilie [151]

Critères d'échec :

- Persistance de l'inhibiteur à un titre significatif empêchant le traitement d'un accident hémorragique par du facteur VIII. [151]

- Réduction de moins de 20% du titre maximal de l'inhibiteur sous ITI pendant une période continue de 6 mois et après les 3 premiers mois de traitement [151]

- La durée maximale d'ITI au terme de laquelle un échec est compris selon les études entre 12 et 33 mois la durée raisonnable d'un échec d'ITI est comprise entre 9 mois au minimum et 33 mois au maximum. [151]

Critères de rechute : Une rechute peut être affirmée chez un patient en rémission complète après une ITI sur les critères suivants :[151]

Inhibiteur positif par la méthode Bethesda (≥0,6 UB) et récupération < 66%, et/ou

Récupération diminuée à reprises et/ou demi-vie diminuée < 6h

XI. 4. 8. 2. 1. 3. Prophylaxie :

Lorsque le patient est sous induction de la tolérance immune et qu'il présente des saignements fréquents, il est possible de mettre en œuvre une prophylaxie par agents de contournement (facteur VII activé recombinant, concentré de complexe de prothrombine activé) ou par emicizumab, la prophylaxie par emicizumab est corrélée à une réduction des saignements nettement plus importante qu'avec une prophylaxie par agents de contournement, cause pour laquelle la FMH le recommande plutôt que par des agents de contournement vu son efficacité dans la prévention des saignements et sa facilité d'administration particulièrement chez les jeunes enfants ,dont l'accès veineux est difficile où il est parfois nécessaire de poser un dispositif d'accès veineux central qui expose à des complications infectieuses et/ou thrombotiques. [151]

Produit	Posologie	Efficacité	Etude	ABJR	ABR
Feiba	80 UI/kg 3 fois /semaine	75% bons répondeurs	PROOF et Pro-FEIBA	≤61–73.8%.	≤50%
Novoseven	90µg/kg Chaque jour ou 1j/2		PRO–PACT		46 a 52%
Emicizumab	1,5mg/kg/semaine chez les enfants <12 ans		HAVEN 2	≤100%	≤77%

Tableau 20 : Résultats de la prophylaxie dans l'hémophilie A avec inhibiteurs

Il est possible de différer, voire d'éviter, l'induction de la tolérance immune grâce à l'utilisation de l'emicizumab en prophylaxie, compte tenu des taux de saignements extrêmement faibles observés avec cette molécule. Les données préliminaires d'une petite série de cas suggèrent que l'administration de facteur VIII à une dose de 100 UI/kg, trois fois par semaine, en association avec une prophylaxie par emicizumab, est non seulement sûre, mais également efficace pour réduire le titre des inhibiteurs. [151]

Prophylaxie par facteur VIII après induction de la tolérance immune :

Après le succès de l'induction de la tolérance immune, une prophylaxie avec le facteur VIII (FVIII) peut être mise en place, avec une surveillance attentive de la réponse clinique. Parmi les concentrés de FVIII à demi-vie prolongée, seul l'Eloctate a été étudié pour son potentiel à prévenir la formation d'inhibiteurs et pour favoriser l'induction de la tolérance immune. [151]

XI. 4. 8. 2. 2. Hémophilie B et inhibiteurs du facteur IX :

Les stratégies thérapeutiques pour lutter contre les inhibiteurs du facteur IX sont semblables à celles pour les inhibiteurs du facteur VIII ; elles visent plus particulièrement à contrôler l'hémostase et à éradiquer les inhibiteurs ,en cas d' une réaction anaphylactique au traitement par facteur IX, la WFH recommande le dépistage d'un syndrome néphrotique, dans la mesure où il est plus fréquent chez les patients avec inhibiteurs dirigés contre le facteur IX, l'administration du facteur VII activé recombinant en cas d'hémorragie aiguë et s'oppose à toute utilisation de concentré de complexe de prothrombine activé, dans la mesure où il contient du facteur IX susceptible d'aggraver la réaction allergique. [152]

XI. 4. 8. 2. Traitement des complications infectieuses :

Principes de prise en charge de l'infection du VHB chez les hémophiles : Une infection du virus de l'hépatite B (VHB) actif doit être prise en charge conformément aux lignes directrices et protocoles des maladies infectieuses, il convient d'administrer le vaccin anti VHB à ceux qui ne sont pas immunisés et la séroconversion protectrice doit être revérifiée après la vaccination. L'infection chronique par le VHB est traitée chez les personnes à haut risque de maladies chronique du foie par des médicaments anti-viraux spécifiques comme le Tenofovir ou l'Entecavir. [153]

Principes de prise en charge de l'infection du VIH chez les hémophiles : Le traitement du virus de l'immunodéficience acquise (VIH) chez les hémophiles repose largement sur les directives utilisées dans la population non hémophile, aucune des catégories de médicaments anti HIV existante aujourd'hui n'est contre-indiquée chez les hémophiles.[141]

Principes de prise en charge de l'infection du VHC chez les hémophiles :

Le traitement actuel pour le VHC est le PEG-Interféron (PEG_INF) et la ribavirine utilisant des injections hebdomadaires pendant 48 semaines qui donnent des réponses virologiques durables chez 61 % des hémophiles, de nouveaux traitements en combinaison avec ces médicaments peuvent améliorer les taux durables de réponse virologique tels que le sofosbuvir, le siméprévir, le télaprévir ou le bocéprévir. De nouveaux traitements recommandés par l'OMS appelés agents antiviraux directs (DAA) sont bien plus efficaces et mieux tolérés que les traitements plus anciens et d'une durée plus courte de 12 semaines.[153]

XI. 4. 9. L'éducation thérapeutique :

La définition de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) :

L'OMS précise que « L'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Cela a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ».[154]

Donc l'éducation thérapeutique du patient, bien que liée aux soins, s'inscrit avant tout dans une démarche éducative. Elle aborde les défis classiques de l'éducation, notamment pour les **enfants**, en intégrant des dimensions cognitives, psychoaffectives, corporelles et pratiques. Les ressources éducatives, essentielles à ce processus, doivent être utilisées avec discernement en raison de leurs spécificités et limites. L'ETP, perçue comme une "école de santé", nécessite une révision constante de ses approches, particulièrement pour les enfants. [154][155]

Dans le cas de l'hémophilie, l'ETP constitue un pilier de la prise en charge, rassemblant une équipe pluridisciplinaire (médecins, psychologues, kinésithérapeutes, etc.) formée à cette approche. [154][155]

Elle vise à transmettre aux patients des compétences pour gérer leur maladie chronique, améliorer leur autonomie et leur qualité de vie, tout en favorisant leur intégration sociale. [156]

Les étapes pratiques de la démarche éducative :

Diagnostic éducatif : c'est la première étape de la démarche pédagogique, en parallèle au diagnostic clinique. Elle s'appuie sur une suite d'entretiens et repose sur un questionnement qui ne se réduit pas à un recueil de données ; il doit aider le patient à comprendre, relater ses expériences et faire des liens entre des événements. [155]

Programmation personnalisée : c'est la formulation d'objectifs d'apprentissage en collaboration avec le patient et planification des situations et séquences nécessaires pour atteindre ces objectifs. [155]

Séances d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) : C'est l'organisation des séances collectives et/ou individuelles, au cours desquelles on utilise des ressources pédagogiques variées **(**documents, vidéos, etc.) pour soutenir l'apprentissage. [155]

Evaluation de l'éducation thérapeutique : vise à améliorer la qualité des pratiques en : Personnalisant l'approche éducative selon les besoins et objectifs du patient, assurant un **suivi** éducatif cohérent et stimulant l'adhésion des professionnels. Elle bénéficie également aux recherches en apportant des éléments pour analyser la validité et l'applicabilité des résultats. En intégrant cette démarche, il est possible d'examiner les effets sur le patient, les soignants et l'organisation, contribuant à une prise en charge globale et adaptée.[156]

Méthodologie pédagogique centrée sur le patient :

Contrat, compétences et planification de leur apprentissage : au terme du diagnostic éducatif, il est possible d'identifier un ou plusieurs objectifs qui mobilisent un apprentissage visant à assurer lors de son application dans la vie quotidienne la sécurité du patient. [155]

Interventions et ressources éducatives : le principe selon lequel l'éducation est un processus continu a conduit à considérer 3 étapes distinctes et complémentaires :

Phase d'éducation initiale : qui vise à rassurer le patient et à le mettre en essai sur l'ensemble des compétences attendues. [155]

Suivi éducatif : qui a pour but d'accompagner les essais et les mises en expérience du patient.[155]

Phase de reprise éducative : qui intervient lorsqu'un événement est considéré comme important aussi bien pour le patient que pour le soignant. [155]

Le programme éducatif : est conçu selon une approche multiprofessionnelle et multidisciplinaire. Remplaçant les anciens « stages d'auto-traitement », il peut être dispensé sous forme d'ateliers individuels ou collectifs, réunissant plusieurs patients atteints des maladies chroniques. [157]

Dans le cas de l'hémophilie, l'objectif principal de ce programme est d'informer et de former les patients et les familles sur la pathologie (transmission génique), les risques et les complications associés, les options de traitement et la gestion des urgences et l'apprentissage des injections antihémophiliques à domicile et les règles d'asepsies, ainsi que les recommandations médicales et paramédicales constituent des étapes essentielles pour une prise en charge optimale. [157]

Au-delà de la maîtrise des soins médicaux, ces programmes visent à favoriser une intégration scolaire, sociale et professionnelle harmonieuse, contribuant ainsi à l'épanouissement personnel des patients. L'acquisition de ces compétences leur permet d'être plus autonomes et reconnus comme des véritables partenaires de soin. Un des défis majeurs reste de les encourager à participer activement à ces programmes afin de garantir une prise en charge efficace et adaptée. [157]

La loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires), adoptée en 2009, a marqué une avancée majeure en intégrant officiellement l'éducation thérapeutique dans la prise en charge des maladies chroniques, y compris l'hémophilie et d'autres maladies hémorragiques rares. Cette loi vise à renforcer l'autonomie des patients en leur permettant d'acquérir les compétences nécessaires pour mieux gérer leur maladie au quotidien. Cette approche favorise une meilleure qualité de vie pour les

patients en les rendant acteurs de leur propre santé. Elle contribue également à réduire les complications liées aux maladies chroniques grâce à une meilleure observance des traitements et à une gestion proactive des symptômes. [157]

Les trois modalités opérationnelles reconnues par cette loi sont :

- Programmes d'éducation thérapeutique médicalisés : Ces programmes sont structurés et validés par des professionnels de santé. Ils visent à fournir aux patients des connaissances approfondies sur leur maladie, les traitements disponibles, et les gestes techniques nécessaires, comme l'administration de médicaments ou la gestion des urgences. [157]

-Actions d'accompagnement : Ces actions ont pour but d'apporter un soutien personnalisé aux patients et à leur entourage. Elles incluent des conseils pratiques, un suivi psychologique, et des outils pour mieux vivre avec la maladie. [157]

-Intégration dans les parcours de soins : L'éducation thérapeutique est intégrée dans les parcours de **soins** des patients, en collaboration avec les professionnels de santé, afin d'assurer une prise en charge globale et continue. [157]

L'éducation à la pratique de l'activité physique chez l'enfant hémophile :

L'activité physique est un élément essentiel de la prévention et du traitement de nombreuses maladies. Autrefois déconseillée aux enfants hémophiles par crainte des blessures et des saignements, elle est aujourd'hui encouragée sous certaines conditions. Grâce à une gestion adaptée et à la sélection de sports appropriés, ces enfants peuvent améliorer leur force musculaire, protéger leurs articulations, limiter les risques inflammatoires liés au tissu adipeux, renforcer leur bien-être général, favoriser leur inclusion sociale, développer leur estime de soi et contribuer à leur épanouissement physique et mental, tout en améliorant leur qualité de vie. [157]

Selon l'OMS, le nombre précis des séances dépend de plusieurs facteurs, notamment la gravité de la maladie et les capacités physiques individuelles.[157]

Les types de sports :[158]

Les Types	Les exemples
Sports recommandés (faible risque)	Natation, Cyclisme, Marche et randonnée, Yoga, Golf
Sports à risque modéré	Tennis, Basketball et football (sans contact), Ski de fond
Sports déconseillés (risque élevé)	Sports de contact (boxe, hockey), Sports extrêmes (escalade en extérieur), Powerlifting

Les conditions **:**[158]

Prophylaxie adaptée : La prise de facteur anti-hémophilique avant l'exercice permet de réduire le risque de saignement et de protéger les articulations, en assurant une meilleure tolérance à l'effort.

Équipement de protection : L'utilisation de casques, genouillères ou coudières limite les traumatismes et prévient d'éventuels chocs qui pourraient provoquer un hématome ou une hémarthrose.

Encadrement médical : Un suivi par un kinésithérapeute ou un médecin spécialisé est essentiel pour adapter l'intensité de l'effort aux capacités du patient et éviter les blessures.

Échauffement et récupération : L'échauffement prépare le corps à l'effort en augmentant la flexibilité musculaire et articulaire, tandis que la récupération après l'exercice aide à réduire l'inflammation et favoriser la circulation sanguine.

XII. Principes de prise en charge des hémophiles :

une maladie complexe à diagnostiquer et à prendre à charge qui nécessite une prise en charge globale, pour cela, des recommandations internationales : les recommandations internationales de la WFH, et européennes ont tracé les principes de sa prise en charge. [159]

Les recommandations internationales de la WFH dans ses différentes éditions 2008-2012 2020 définissent les principaux axes de prise en charge comme suit :

Principe 1 : Coordination nationale et offre de soins :

1/Une prise en charge globale avec des soins prodigués par une équipe pluridisciplinaire.

2/ Un réseau national ou régional de centres de traitement de l'hémophilie (CTH) : Les hôpitaux dispensant des soins cliniques aux personnes atteintes d'hémophilie sont fortement encouragés à demander aux autorités sanitaires locales de les certifier officiellement comme centre de traitement de l'hémophilie (CTH) ou, le cas échéant, centre de traitement intégré de l'hémophilie dont les services sont expliqués dans le Tableau

Tableau 21 : Rôle des centres de traitement intégré de l'hémophilie et des centres de traitement de l'hémophilie

Centre de traitement intégré de l'hémophilie	Centre de traitement de l'hémophilie (CTH)
• Fournir un service 24 h/24 avec un personnel expérimenté	• Fournir un service 24 h/24 avec une prise en charge hématologique
• Fournir une prise en charge des inhibiteurs et de la tolérance immune	• Dispenser des soins en matière d'inhibiteurs et de tolérance immune, en coopération avec le centre de traitement intégré de l'hémophilie
• Fournir des concentrés de facteur de coagulation et d'autres agents hémostatiques sûrs et efficaces	• Fournir des concentrés de facteur de coagulation et d'autres agents hémostatiques sûrs et efficaces
• Assurer la liaison avec les différentes parties prenantes, comme des visites dans l'établissement scolaire ou au domicile de la famille	• Donner un accès au personnel infirmier, aux services de kinésithérapie, aux travailleurs sociaux, aux services gynécologiques/obstétriques
• Disposer de services de laboratoire 24 h/24, offrant une large gamme de tests	• Fournir un conseil génétique préliminaire avant d'adresser le patient à un centre de traitement intégré de l'hémophilie pour une évaluation complète
• Donner un accès au personnel infirmier, aux services de kinésithérapie, aux travailleurs sociaux, aux services dentaires, gynécologiques/obstétriques et psychosociaux	• Fournir un accès à l'offre de soins dans le domaine du VIH et de l'hépatite C, par l'entremise d'un centre de traitement intégré de l'hémophilie, si nécessaire
• Fournir des soins dans le domaine du VIH et de l'hépatite C	• Proposer un suivi régulier et un traitement à domicile, en coopération avec un centre de traitement intégré de l'hémophilie
• Disposer d'un accès à un laboratoire en génétique et d'un service de conseil en génétique	• Fournir une prophylaxie en coopération avec un centre de traitement intégré de l'hémophilie
• Fournir un traitement à domicile	• Tenir à jour des registres fiables
• Tenir à jour des registres fiables	• Dispenser des programmes pédagogiques d'ordre médical

3/ Un registre national des patients atteints d'hémophilie.

5/ Un accès équitable auxdits services et traitements.

6/ La reconnaissance de diversités socio-économiques et culturelles au sein d'une communauté, d'une région ou d'un pays donné.

Principe 2 : Accès aux concentrés de facteur de coagulation, à d'autres médicaments hémostatiques et à d'autres traitements curatifs

Principe 3 : Services de laboratoire et diagnostic génétique de l'hémophilie : Disposer d'infrastructures de laboratoire, ainsi que d'équipes compétentes et des ressources adéquates disponibles, afin de mener à bien des dosages de facteurs et effectuer un profilage complet des gènes des facteurs VIII et IX par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ou séquençage de la prochaine .

Principe 4 : Éducation et formation dans la prise en charge de l'hémophilie : Recrutement des médecins dans le domaine de la thrombose et de l'hémostase en leur assurant une formation initiale et continue en la matière.

Principe 5 : Recherche épidémiologique et clinique : Mise en route d'un dispositif fondamental commun, tel que la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (CIF) de l'OMS et promouvoir la recherche clinique pertinente sur le plan local.

Principe 6 : Hémorragies aiguës et urgentes : Faire face aux situations d'urgence et fournir des conseils et un soutien spécialisé sans délai par la mise en place des systèmes accessibles 24 heures sur 24 pour la prise en charge des complications graves engageant le pronostic vital ou entraînant des risques articulaire particulièrement un service des urgences pédiatriques, un service d'hôpital de jour pédiatrique, une tutelle et des infirmiers pédiatriques.

Principe 7 : Prise en charge pluridisciplinaire de l'hémophilie.

Principe 8 : Traitement préventif régulier (prophylaxie) : Démarrer une prophylaxie chez les enfants à un jeune âge (avant 3 ans) est le meilleur moyen pour un pays de mettre en œuvre une prophylaxie universelle chez toutes les personnes atteintes d'hémophilie.

Principe 9 : Prise en charge des patients avec inhibiteurs : Assurer un traitement par induction de la tolérance immune (ITI) est la manière la plus efficace pour éradiquer les inhibiteurs, sinon des agents de contournement et d'autres médicaments pertinents devraient être mis à disposition des patients n'y répondant pas.

Principe 10 : Prise en charge des complications musculosquelettiques : Fournis par des spécialistes de la santé musculosquelettique (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, spécialistes de la médecine physique ou experts en réadaptation, rhumatologues, orthopédistes, chirurgiens orthopédiques) ayant une expérience de l'hémophilie, pour procéder à des évaluations annuelles de l'appareil locomoteur.

Principe 11 : Prise en charge de conditions spécifiques et des comorbidités : Interventions chirurgicales et procédures invasives

Principe 12 : Évaluation des résultats : Une évaluation standardisée et validée des résultats de la prise en charge clinique de chaque patient afin d'estimer la qualité des soins fournis et aux fins de recherche, l'indicateur le plus important est la fréquence des saignements.

Les recommandations européennes de l'EAHAD (European Association for Haemophilia and Associated Disorders) : Sur le même élan, en 2008 elles définissent les 10 principes de soins de l'hémophilie qui soulignent l'importance de l'accès à une équipe multidisciplinaire de spécialistes dans les centres de soins complets (CCC) et les centres de traitement de l'hémophilie (CTH) :

1/Une organisation centrale de l'hémophilie avec soutien des groupes locaux.

2/ Tenue de registres nationaux des patients hémophiles.

3/Création de Centres de Soins Intégrés et Hémophilie et Centres de traitement.

4/Fonder des partenariats dans la prestation des soins hémophiliques entre les représentants des cliniciens spécialisés, l'organisation nationale de patients hémophiles et le ministère de la Santé et/ou l'autorité de financement.

5/ Assurer des concentrés sûrs et efficaces et optimisation des nouveaux traitements.

6/ Mise en route du traitement à domicile.

7/ Assurer le traitement prophylactique.

8/ La coordination de services spécialisés pour assurer un accès immédiat aux soins d'urgence.

9/ Gestion des inhibiteurs

10/Enseignement et Recherche.

Depuis lors, le Consortium européen de l'hémophilie (EHC) a mené des enquêtes régulières pour contrôler le respect des principes par l'Europe. Des enquêtes menées en 2009, 2012, 2015 et 2018 et 2020 ont révélé des variations significatives dans l'organisation des soins hémophiliques et l'accès aux concentrés de facteur à travers l'Europe.

D'autres recommandations de 2013 et 2016 ont été approuvées par le Conseil des ministres du Conseil de l'Europe, ce qui leur donne une influence significative dans l'élaboration des politiques nationales, ont également été fortement guidées par les principes originaux de soins.

Des collaborations clinicien-patient ont également établi le réseau européen de l'hémophilie (EUHANET) et le système européen de surveillance de la sécurité de l'hémophilie (EUHASS).

XIII. **l'impact psychosocial de l'hémophilie :**

Le parcours scolaire : [3] [160]

Le parcours scolaire des enfants atteints d'hémophilie est souvent marqué par une double vulnérabilité : d'une part, le risque de harcèlement en raison de leur maladie, et d'autre part, les difficultés structurelles liées à l'inclusion scolaire. la pathologie peut exposer l'élève à des attitudes stigmatisantes, affectant son estime de soi et sa qualité de vie. Ce contexte psychologique s'ajoute aux défis d'une scolarité nécessitant des aménagements spécifiques (dispense d'activités physiques à risque, absences répétées pour soins, aménagement des examens, etc.). Ces enfants rencontrent souvent un sentiment d'exclusion ou de surprotection, une sous-performance scolaire, et un isolement social renforcé par les craintes parentales. Ce cumul de facteurs engendre fréquemment de l'anxiété, du stress, voire des troubles dépressifs, chez l'enfant comme au sein de sa famille. Le recours à un accompagnement psychopédagogique et à des groupes de soutien s'avère alors crucial pour restaurer la confiance en soi, favoriser l'expression des émotions et soutenir l'intégration dans un environnement scolaire adapté, bienveillant et stimulant

Il est essentiel aussi que les parents saisissent les occasions de socialisation, notamment à travers les activités scolaires spécifiques telles que les sorties et les colonies de vacances. Ces expériences permettent aux enfants de nouer des liens avec leurs pairs dans un environnement bienveillant, de renforcer leur confiance en eux et de favoriser leur intégration sociale. Par ailleurs, il est primordial que les enseignants et les responsables scolaires soient clairement informés des points suivants :

Les modalités de soutien permettant à l'enfant de participer aux activités ordinaires de l'école.

Les types d'activités compatibles avec l'état de santé de l'enfant, selon chaque situation individuelle.

La conduite à tenir en cas d'hémorragie, ainsi que les personnes à contacter en urgence.

Les activités à éviter et les zones corporelles particulièrement vulnérables (par exemple : tête, abdomen)

La vie professionnelle : [3] [160]

L'hémophilie, en tant que maladie chronique potentiellement invalidante, influence significativement le parcours professionnel des patients tout au long de la vie adulte. À la fin de la scolarité obligatoire, les jeunes hémophiles doivent être accompagnés dans leurs choix académiques et professionnels afin de s'orienter vers des filières compatibles avec leurs capacités physiques et leurs aspirations personnelles, tout en évitant les activités à haut risque hémorragique. Une évaluation pluridisciplinaire des capacités fonctionnelles, incluant médecin hématologue, psychologue, assistant social et conseiller d'orientation, permet d'adapter les projets de formation, de soutenir l'autonomisation progressive du patient.

À l'âge adulte, la conciliation entre traitements médicaux (prophylaxie, consultations, interventions) et emploi, la gestion des arrêts de travail, la couverture par les assurances et la reconnaissance du handicap peuvent constituer des obstacles à l'insertion ou au maintien dans l'emploi. Dans ce contexte, une approche intégrée est nécessaire. L'assistant social facilite l'accès aux dispositifs de formation ou d'emploi protégés, tandis que le psychologue accompagne la gestion du stress professionnel et l'acceptation des limitations liées à la maladie. Le conseiller en insertion professionnelle peut, quant à lui, orienter vers des métiers valorisants et adaptés, à travers des bilans de compétences ou des reconversions ciblées. L'objectif est d'assurer aux patients une trajectoire professionnelle épanouissante, réaliste, et respectueuse de leur état de santé, évitant les ruptures de parcours et favorisant leur pleine participation sociale.

Les activités sportives et de loisirs : [3]

L'activité physique et sportive joue un rôle fondamental dans la prise en charge des personnes atteintes d'hémophilie. Il est essentiel de distinguer l'activité physique de tout mouvement corporel impliquant une dépense énergétique, comme marcher, se déplacer ou bouger dans un cadre quotidien de l'activité sportive, qui se réfère à une forme particulière d'activité physique, encadrée, souvent organisée, et visant une performance ou un objectif précis.

Chez les patients hémophiles, le maintien d'une activité physique régulière est crucial pour préserver le capital ostéoarticulaire, réduire les douleurs chroniques, améliorer la mobilité, prévenir les mauvaises postures et les raideurs articulaires (favorisant les hémarthroses), renforcer les muscles et les os, prévenir l'obésité et les maladies cardiovasculaires, et enfin, favoriser une meilleure santé mentale ainsi qu'une intégration sociale harmonieuse.

Chez l'enfant, il est recommandé de pratiquer au moins 60 minutes d'activité physique par jour à partir de 6 ans, tandis que les adultes devraient viser un minimum de 2 h 30 par semaine d'activité d'intensité modérée, complétée par deux séances hebdomadaires de renforcement musculaire. Avant toute reprise d'activité physique, une évaluation ostéoarticulaire et générale est indispensable, réalisée par un professionnel qualifié (kinésithérapeute ou enseignant en activité physique adaptée), afin d'évaluer les risques et d'ajuster le programme en fonction de l'état du patient.

Concernant l'activité sportive, celle-ci doit être strictement encadrée et adaptée en fonction de l'état articulaire du patient, du type de sport envisagé, de la proximité avec le traitement prophylactique, ainsi que des objectifs fixés. Les sports sont classés en trois catégories : à faible risque généralement permis et recommandés (comme la natation, le yoga ou la randonnée), à risque modéré Peuvent être envisagés au cas par cas, avec encadrement médical, prophylaxie adéquate, et évaluation articulaire préalable (tennis, vélo, ski de fond), et à risque élevé Déconseillés en général sauf exception exceptionnelle avec encadrement très strict (Football, judo, boxe , gymnastique).

Le parcours parental : [160] [97]

Le soutien psychosocial aux parents d'enfants atteints d'hémophilie est fondamental car ces derniers peuvent éprouver une variété d'émotions complexes face à la maladie. Les femmes porteuses de l'hémophilie peuvent éprouver des émotions négatives telles que la culpabilité d'avoir transmis la maladie, la tristesse face à la souffrance potentielle de leur enfant, et une pression importante liée aux décisions reproductives. Ces sentiments peuvent s'accompagner d'une angoisse durable concernant la transmission génétique et l'avenir familial. Il est essentiel de les aider à gérer leurs réactions, pensées et inquiétudes car ce soutien leur permet non seulement de préserver leur propre équilibre psychologique, mais aussi de mieux accompagner leur enfant au quotidien. Le personnel psychosocial doit également accompagner les parents dans l'éducation de leur enfant, car cela peut les aider à développer des stratégies efficaces pour répondre aux questions difficiles que l'enfant pourrait poser. Le dialogue ouvert, la recherche de réponses appropriées et une communication de qualité sont essentiels pour encourager l'optimisme chez l'enfant. Ces échanges favorisent également l'empathie, l'autodiscipline et l'écoute

La période de transition entre l'enfance et l'âge adulte : [3]

Cette période est complexe. Elle implique non seulement des changements physiques et psychologiques propres à l'adolescence, mais aussi le transfert des responsabilités de gestion de la maladie des parents vers le jeune patient. Ce processus nécessite une préparation précoce, avec un suivi médical adapté, des consultations spécifiques et un programme d'éducation thérapeutique pour favoriser l'autonomie du patient. La transition vers les soins adultes doit se faire en coordination, avec une attention particulière à la cohérence des traitements et à l'adhésion aux soins, car un manque de préparation peut nuire à la qualité de vie à long terme

La deuxième partie

Partie pratique

I. Méthodologie :

I. 1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, transversale et analytique, réalisée sur 27 cas (adultes et enfants) atteints d'hémophilie A ou B .

Lieu d'étude : les services d'Hématologie et de Pédiatrie de l'Hôpital Mixte de Laghouat, de l'EPH de Ksar El Hirane et de l'EPH d'Aflou,

Durée d'étude : pendant la période s'étendant du 2019 au 31-01-2025.

I. 2. Objectif de l'étude :

I. 2. 1. Objectif principal :

Détermination de la prévalence de l'hémophilie B et A dans la région de Laghouat.

I. 2. 2. Objectif(s) secondaire(s) :

- Étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de l'hémophilie B et A.
- Décrire les différentes stratégies thérapeutiques et leur efficacité en fonction de la sévérité de la maladie (Identifier les modalités de traitement (prophylaxie ou traitement à la demande), Analyser la qualité du suivi médical.
- Évaluer la fréquence et la nature des complications (inhibiteurs, infections, atteintes articulaires, etc.).

I. 3. Population d'étude :

Tous les patients observés en consultation ou hospitalisés dans les services d'Hématologie, de Pédiatrie, des Urgences et de consultations externes, ou bénéficiant d'un traitement délivré par la pharmacie centrale à l'Hôpital Mixte de Laghouat, à l'EPH de Ksar El Hirane et à l'EPH d'Aflou, durant la période d'étude.

I. 3. 1. Les critères d'inclusion :

Patients de tout âge, suivis, hospitalisés, consultés, ou bénéficiant d'un traitement délivré par la pharmacie centrale de l'Hôpital Mixte de Laghouat, de l'EPH de Ksar El Hirane et de l'EPH d'Aflou pour une hémophilie A ou B confirmée biologiquement (dosage du facteur VIII ou IX).
Patients ayant bénéficié d'un suivi médical régulier ou d'au moins une évaluation évolutive.

I. 3. .2. Les critères d'exclusion :

Patients avec un diagnostic douteux ou incomplet.

Cas d'hémophilie acquise.

Les patients atteints d'autres troubles de l'hémostase.

I. 4. Collecte des données :

Les données ont été recueillies directement auprès des patients à travers des examens cliniques et des questionnaires structurés. Une fiche de renseignement standardisée a été utilisée pour consigner les différentes variables étudiées (voir annexe)

I. 5. Analyse des données :

Nous avons traité et analysé les données grâce aux logiciels SPSS et l'EXCEL.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes ± écart-type ou en médiane selon la distribution. Les variables qualitatives ont été présentées en pourcentages.

I. 6. Les variables étudiées :

Les données épidémiologiques : âge, sexe, origine géographique.

Les antécédents personnels pathologiques, médicaux et chirurgicaux.

Les antécédents familiaux d'hémophilie.

Les données cliniques :

- Présence de syndrome hémorragique, en précisant son siège et sa fréquence.
- Manifestations articulaires ou musculaires.
- Accidents qui engagent le pronostic vital

Les données biologiques : taux de facteur IX VII, bilan d'hémostase, NFS.

Le bilan radiologique : radiographies articulaires, échographies, IRM si indiqué.

Le traitement instauré : prophylaxie ou traitement à la demande, type de facteur utilisé, réponse au traitement.

L'évolution : fréquence des saignements, complications oesteoarticulaire, infectieuse, immunologique, qualité de vie.

Méthodes statistiques utilisées

Les résultats ont été traités selon une approche statistique rigoureuse.

Les comparaisons ont été effectuées entre sous-groupes (âge, type d'hémophilie, traitement) afin d'identifier des différences significatives ou des corrélations éventuelles.

I. 7. Considérations éthiques :

L'anonymat et la confidentialité des patients ont été strictement respectés. Cette étude a été réalisée dans le respect des principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Aucune intervention directe sur les patients n'a été entreprise dans le cadre de cette étude rétrospective

II. Résultats :

II. 1. Les données épidémiologiques

II. 1. 1. Prévalence d'hémophilie

Durant la période allant de janvier 2019 à janvier 2025, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons recensé 27 cas d'hémophilie dans les localités de Laghouat, Ksar El Hirane et Aflou.
En se basant sur une population totale estimée à **360 000** habitants, la prévalence des hémophiles dans cette région est évaluée à environ **7,5** cas pour 100 000 habitants.

II. 1. 2. Répartition selon le sexe

Dans notre série de cas, Tous les patients inclus étaient de sexe masculin (27patients), avec un sexe-ratio non déterminable.

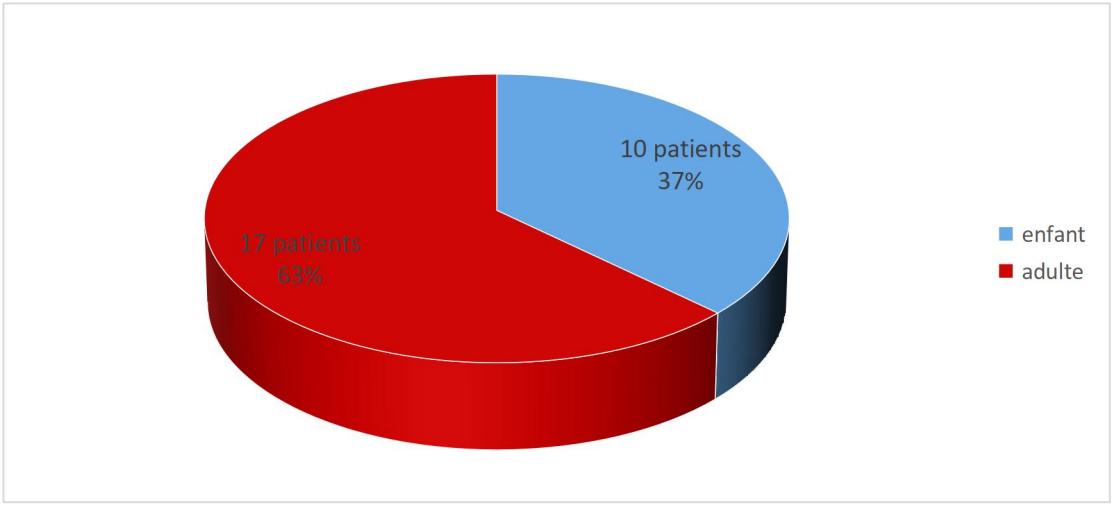
II. 1. 3. Répartition selon la tranche d'âge

Nous avons réparti les patients selon 2 tranches d'âge : ≤ 16 ans pour les enfants , > 16 ans pour les adultes. La répartition des patients selon l'âge est la suivante :

- 10 patients **(37%)** ont un âge égal ou moins de 16 ans.

- 17 patients **(63%)** ont plus de 16 ans.

leur âge moyen était de 24 ans avec des extrêmes de 2 an et 63 ans.



Graphe 01 : Répartition des patients selon l'âge.

II. 1. 4. Répartition selon l'origine géographique

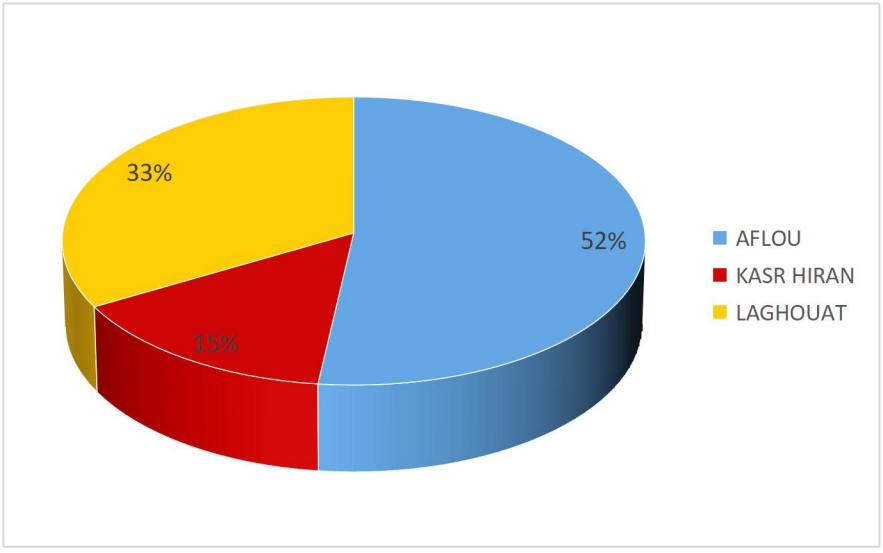
La répartition géographique est comme suite :

- 9 patients (**33%**) proviennent de la région de Laghouat.

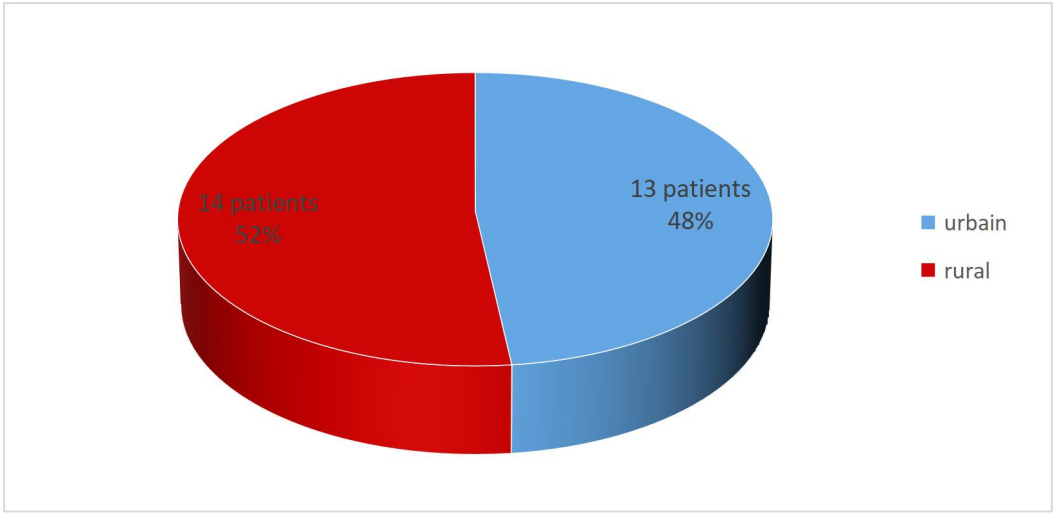
- 14 patients (**52%**) de Aflou.

- 4 patients (**15%**) de Ksar Elhirane.

51.85% d'entre eux sont issus du milieu rural et 48.15% du milieu urbain.



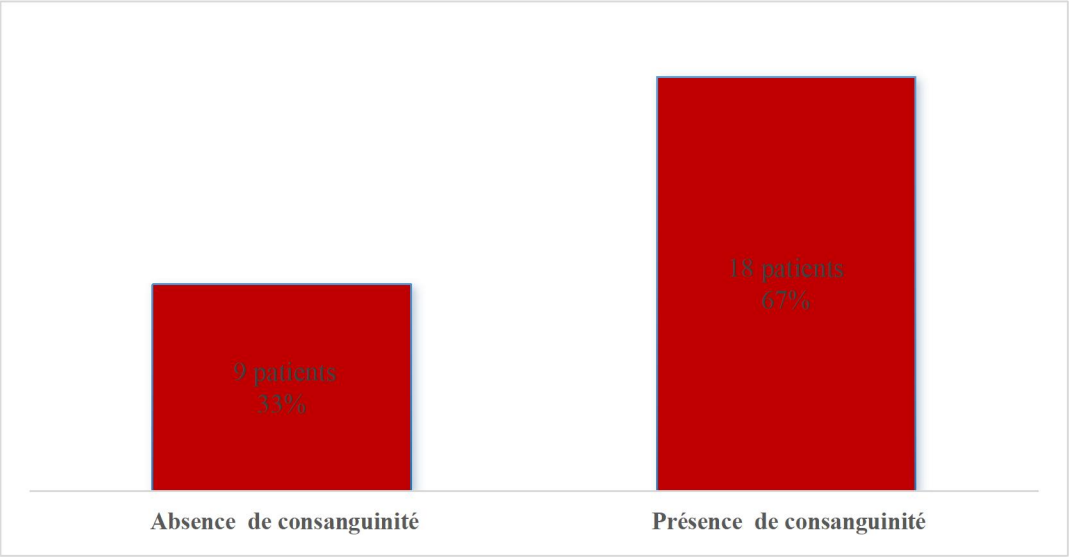
Graphe 02: Différentes villes de provenance des patients.



Graphe 03 : Origine des patients.

II. 1. 5. Mariage consanguin

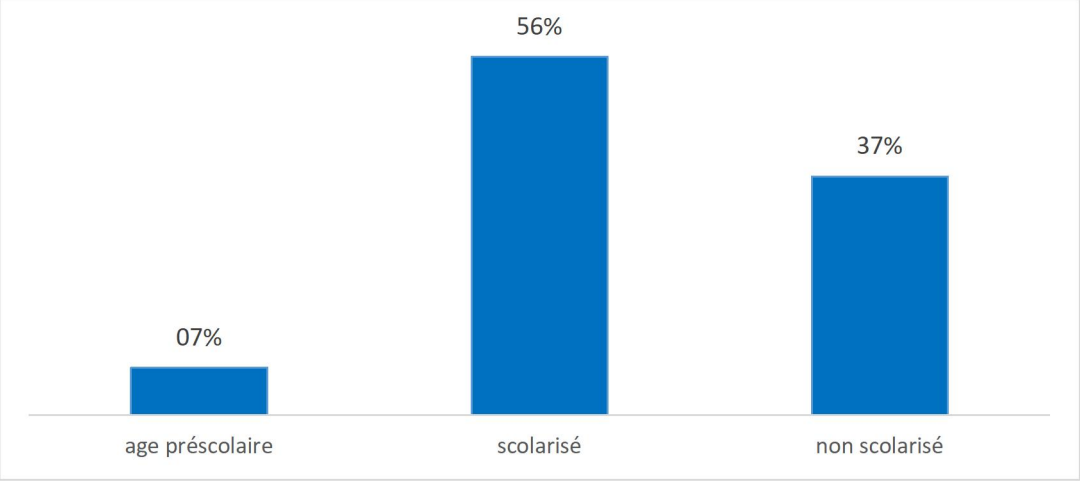
67 % des patients étaient essues de mariage consanguin .



Graphe 04 : Répartition des cas d'hémophilie selon la consanguinité parentale.

II. 1. 6. Scolarité

37% des patients n'étaient pas scolarisés



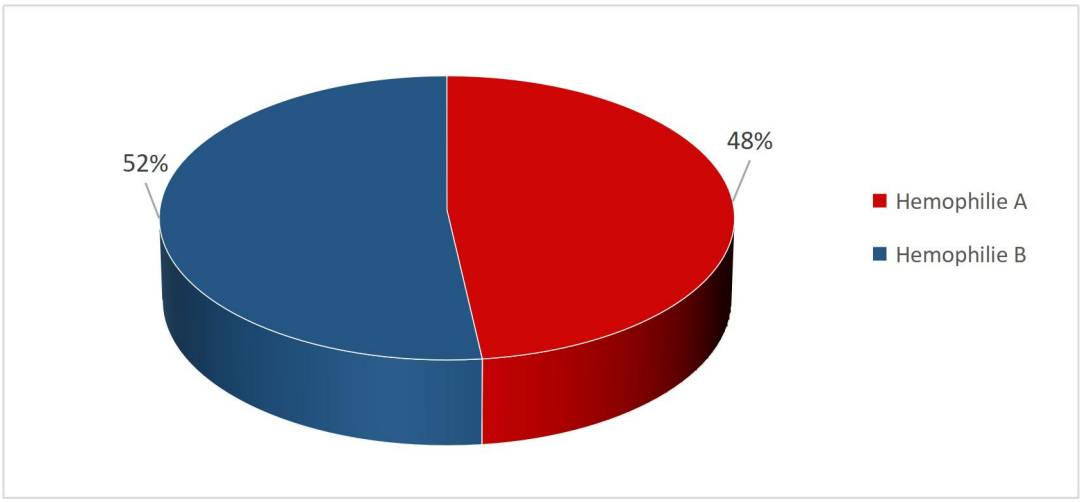
Graphe 05 : Scolarisation des patients.

II. 2. Caractéristiques cliniques

II. 2. 1.Type et sévérité de l'hémophilie

Selon le type de l'hémophilie :

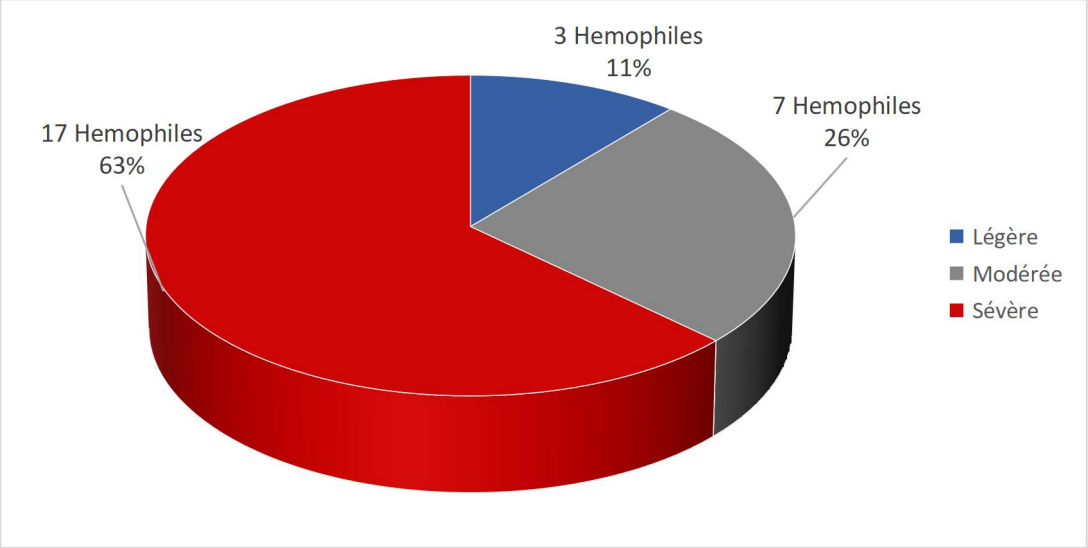
Les patients ont été répartis en **48**% (13/27) hémophiles A et **52**% (14/27) hémophiles B, Ce qui signifie un **léger prédominance de l'hémophilie B**, avec un ratio B/A de **1,08.**



Graphe 06 : Répartition selon le type d'hémophilie.

Selon la sévérité de l'hémophilie :

Les patients ont été répartis selon le degré de sévérité de l'hémophilie en 17 hémophiles sévères, 07 hémophiles modérés et 03 hémophiles mineurs



Graphe 07 : Répartition selon sévérité de l'hémophilie

La sévérité de l'hémophilie A :

La forme sévère d'hémophilie A est la plus répandue au sein de notre série.

Tableau 22: Répartition des patients selon la sévérité du déficit factoriel.

Déficit factoriel	SEVÉRE	MODRÉE	MINEURE
Nombre d'Hémophiles A	**11**	**0**	**2**
Pourcentage	**84,6 %**	**0%**	**15,4 %**

La sévérité de l'hémophilie B:

Tableau 23: Répartition des patients selon la sévérité du déficit factoriel.

Déficit factoriel	SEVÉRE	MODRÉE	MINEURE
Nombre d'Hémophiles B	**6**	**7**	**1**
Pourcentage	**42,9 %**	**50%**	**7,1%**

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

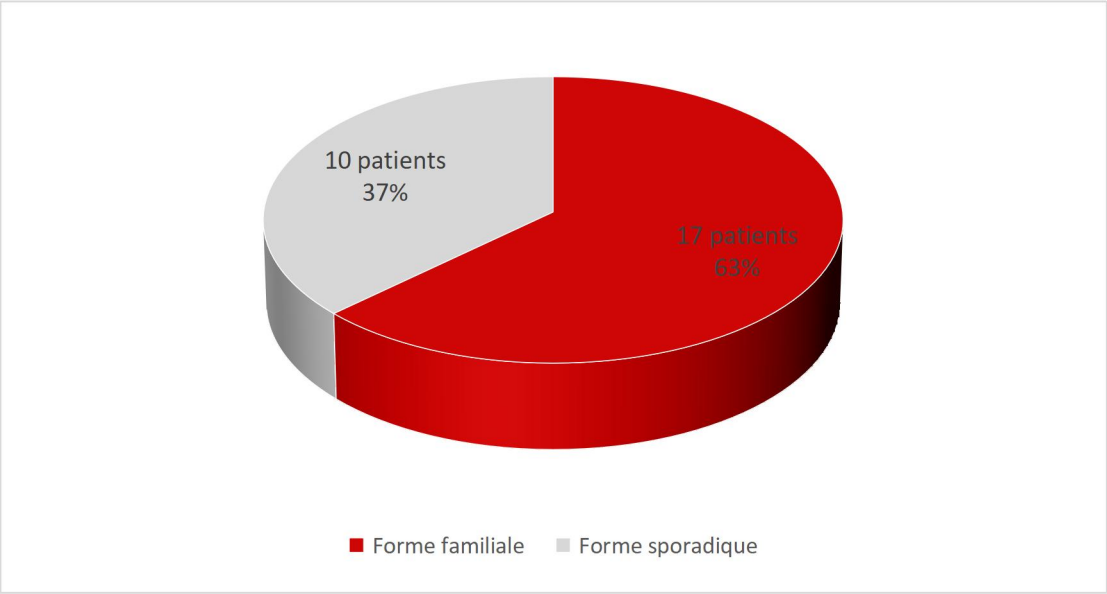
D'après le type et la sévérité de l'hémophilie, les patients étaient répartis comme suit

Tableau 24 : Répartition des cas d'hémophilie selon le degré de sévérité.

Sévérité	Hémophilie A	Hémophilie B
SÉVÈRE	**11**	**6**
MODÉRÉE	**0**	**7**
MINEURE	**2**	**1**
Total	**13**	**14**

II. 2. 2.Présence de cas similaires dans la famille

Parmi les 27 cas étudiés, le caractère familial de l'hémophilie a été trouvé chez **63**% des patients



Graphe 08 : Présence de cas similaire dans la famille.

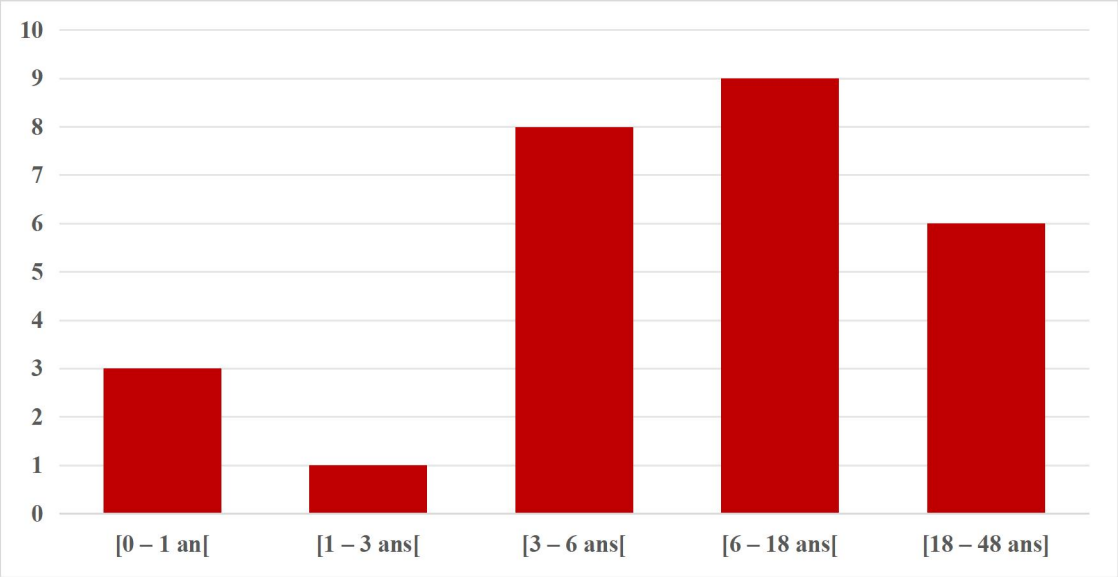
II. 2. 3.Circonstances de découverte de la maladie

L'âge au diagnostic:

La moyenne d'âge au diagnostic des patients est de **9 ans et demi** avec des extrêmes de 1 mois et 48 ans.11% des patients ont été diagnostiqués à la 1ére années de vie, et 44% des patients ont été diagnostiqués avant l'age de 6 ans .

Tableau 25 :répartition des intervalles d'âge au diagnostic.

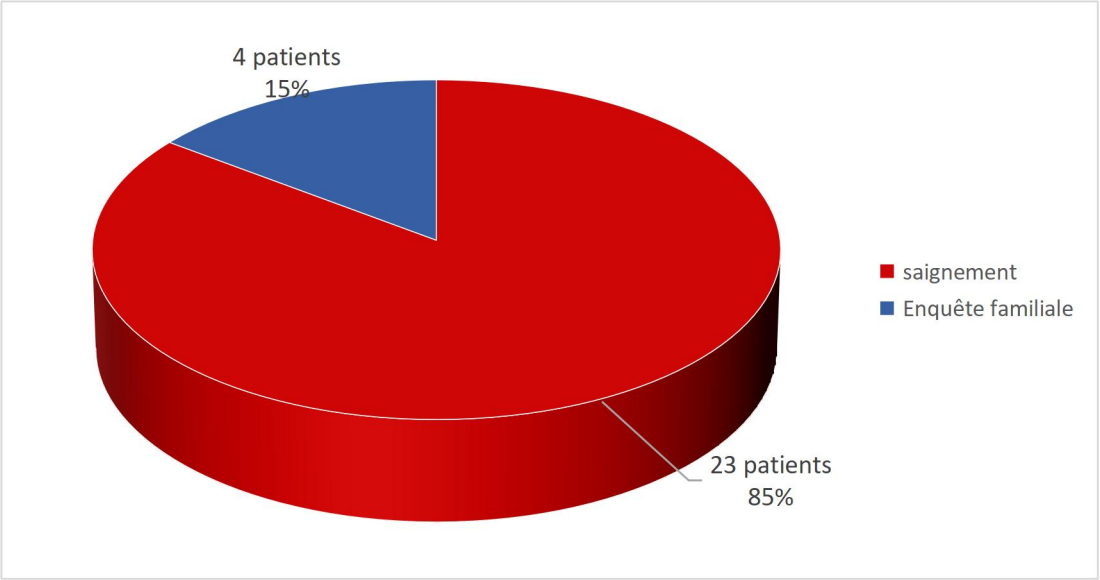
Intervalle d'âge	Nombre de patients	Pourcentage
[0 – 1 an[	3	11.1%
[1 – 3 ans[	1	3.7%
[3 – 6 ans[	8	29.6%
[6 – 18 ans[	9	33.3%
[18 – 48 ans]	6	22.2%



Graphe 09 : Age au diagnostic des patients.

Mode de révélation

Les patients ont été diagnostiqués suite à des accidents hémorragiques et des saignements dans 85 % des cas, et dans un contexte d'enquête familiale dans 15 % mais aucun cas été diagnostiqués fortuitement lors d'un bilan systématique



Graphe 10 : Circonstances de découverte de l'hémophilie.

Selon les circonstances du saignement :

Les patients ont été diagnostiqués suite à des accidents hémorragiques post traumatisme minime dans **47.8 %** des cas, hémorragie post circoncision dans **39.1 %** des cas, hémorragie spontanée dans **4.3 %** des cas, hémorragie post vaccination dans **4.3 %** des cas .

Tableau 26 : Répartition des cas d'hémophilie selon les circonstances du saignement.

Mode révélateur	Nombre	Pourcentage
Post-circoncision	**9**	**39.1 %**
Post-traumatisme	**11**	**47.8 %**
Chirurgie	**1**	**4.3 %**
Saignement spontané	**1**	**4.3 %**
Post-vaccination	**1**	**4.3 %**
Total	**23**	**100 %**

II. 2. 4.La localisation des accidents hémorragiques

La manifestation clinique du syndrome hémorragique la plus répandue était l'hémarthrose de genou **(55.6%)**, suivie par l'hématome superficiel sous cutané **(48,1%)** puis les hémorragies extériorisées ORL (29,6%).

Hémarthroses

Tableau 27 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège des hémarthroses.

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Genou	15	55.6 %
Coude	6	22.2 %
Cheville	7	25.9 %

Hématomes

Tableau 28 : Répartition des cas d'hémophilie selon le siège des hématomes.

Type	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hématome superficiel	13	48.1 %
Hématome musculaire	2	7.4 %
Hématome cérébral	2	7.4 %

Hémorragies ORL

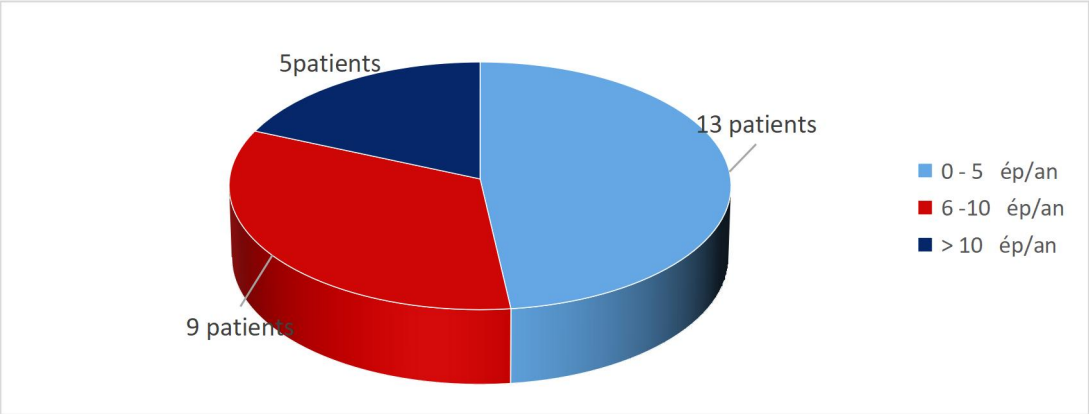
Tableau 29 : Répartition des cas d'hémophilie selon le type d hémorragie ORL .

Type	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Gingivorragies	5	18.5 %
Épistaxis	3	11.1 %

II. 2. 5.La fréquence d'accidents hémorragiques par an

48% des patients présentaient moins de 5 épisodes hémorragiques par an

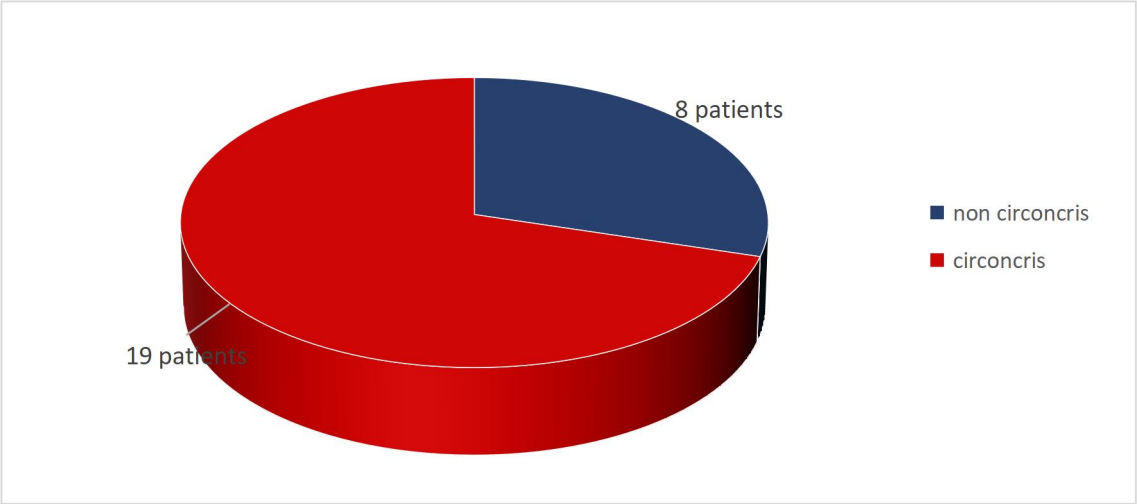
33 % entre 6 et 10 épisodes, et 18,5 % plus de 10 épisodes par an.



Graphe 11 : frequence d'accidents hémorragiques par an .

II. 2. 6.La circoncision

Parmi les 27 cas étudiés, 70% des patients ont été circoncis.



Graphe 12 : Circoncision des patients.

Age de circoncision:

Tableau 30 :répartition des intervalles d'âge de circoncision :

Tranche d'âge	Nombre d'enfants	Pourcentage (%)
Avant 2 ans	1	5.9 %
Entre 2 et 4 ans	9	47.4 %

Tranche d'âge	Nombre d'enfants	Pourcentage (%)
De 5 à 9 ans	9	47.4 %
Total	19	100 %

Circonstances de la circoncision :

Tableau 31: répartition selon la circonstance de découverte

Circonstance	N	%
Circonstance de découverte	8	29,6 %
Circonstance programmée	11	40,7 %
Total	19	70,3 %

II. 2. 7. Extraction dentaire

26 % des cas ont bénéficié d'une extraction dentaire programmée.

Tableau 32 : **répartition selon le bénéfice d' un extraction dentaire programmée.**

	N	%
Extraction dentaire	7	25,90%

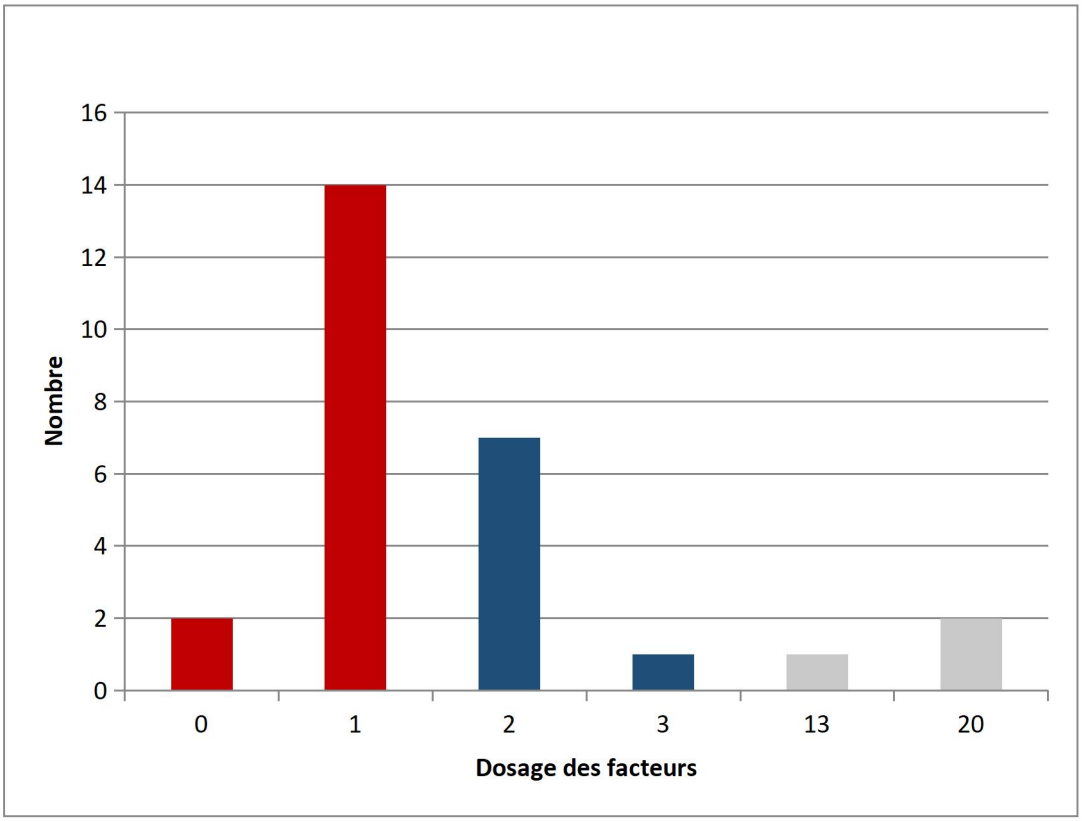
II. 3. Examen paraclinique

II. 3. 1.Examen biologique

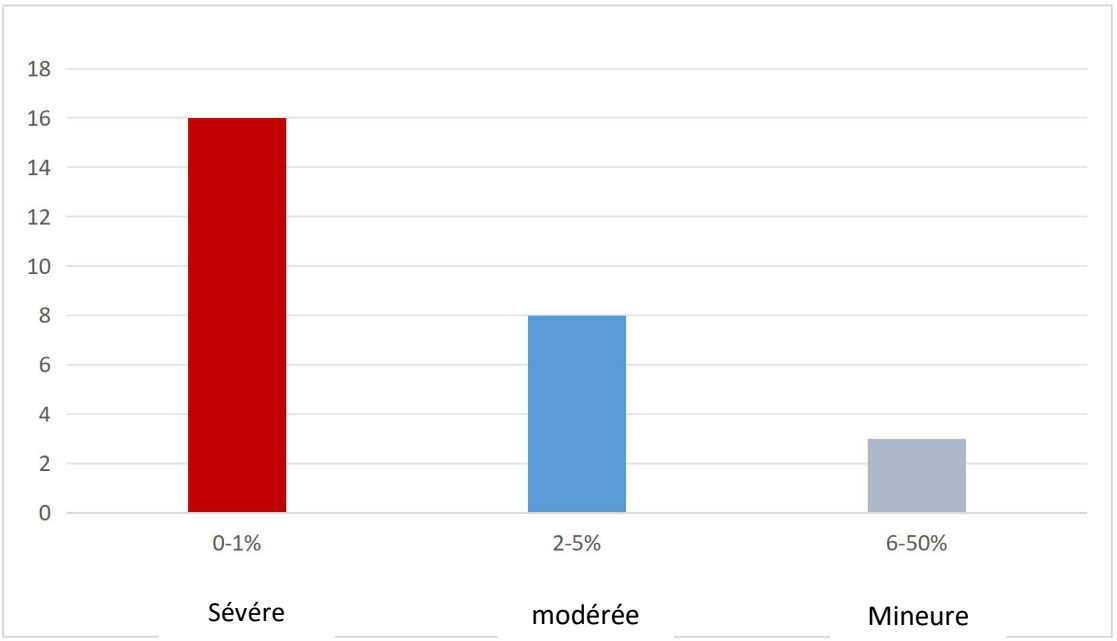
Dosage des facteur

Tableau 33 : Répartition des cas d'hémophilie selon le taux du facteur antihémophilique au diagnostic.

Dosage des facteurs	Nombre	Percent
0	2	07%
1	14	52%
2	7	26%
3	1	04%
13	1	04%
20	2	07%



Graphe 13: Répartition des cas d'hémophilie selon le taux du facteur antihémophilique au diagnostic

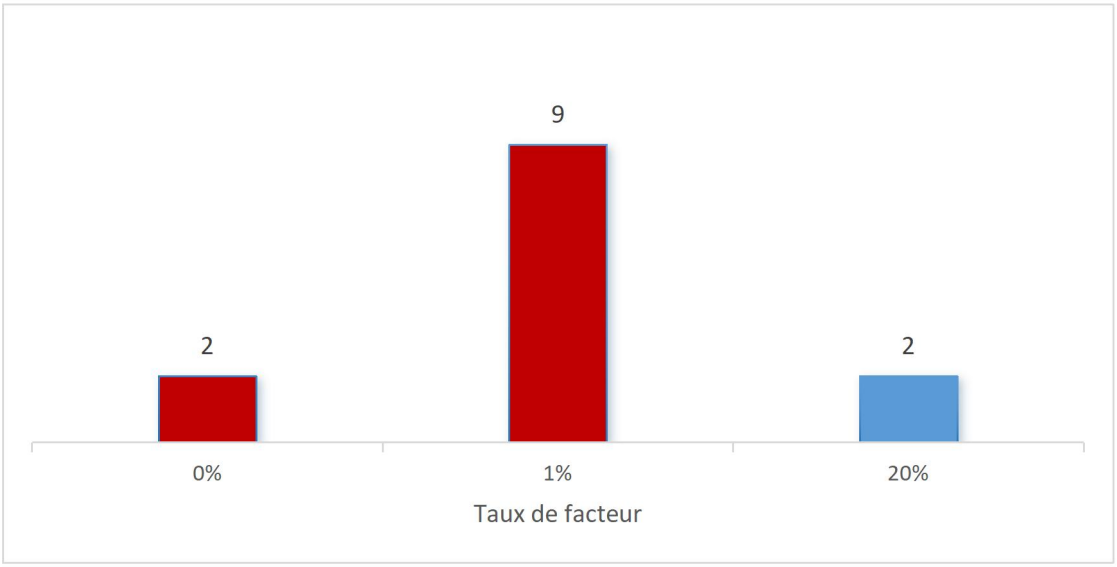


Graphe 14: Répartition des cas d'hémophilie selon le taux et la sévérité du facteur antihémophilique au diagnostic.

Taux du facteur VIII :

Tableau 34: Taux de facteur chez les hémophiles A

Taux de facteur	0	1	20
Nombre d'Hémophiles A	**2**	**9**	**2**

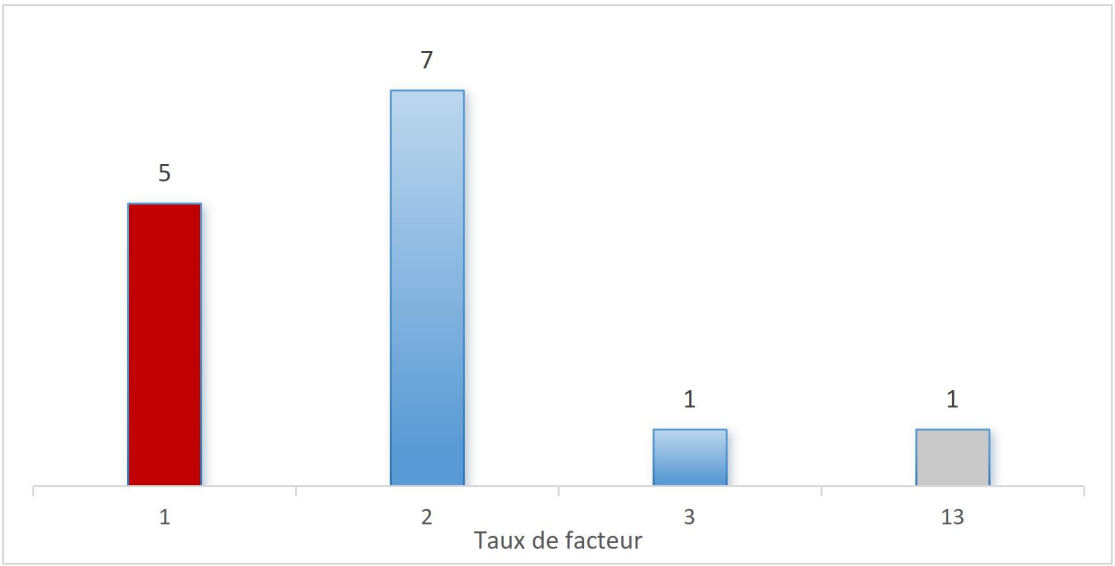


Graphe 15: Répartition des cas d'hémophilie A selon le taux du facteur antihémophilique A au diagnostic.

Taux du facteur IX :

Tableau 35: Taux de facteur chez les hémophiles B.

Taux de facteur	1	2	3	13
Nombre d'Hémophiles B	**5**	**7**	**1**	**1**

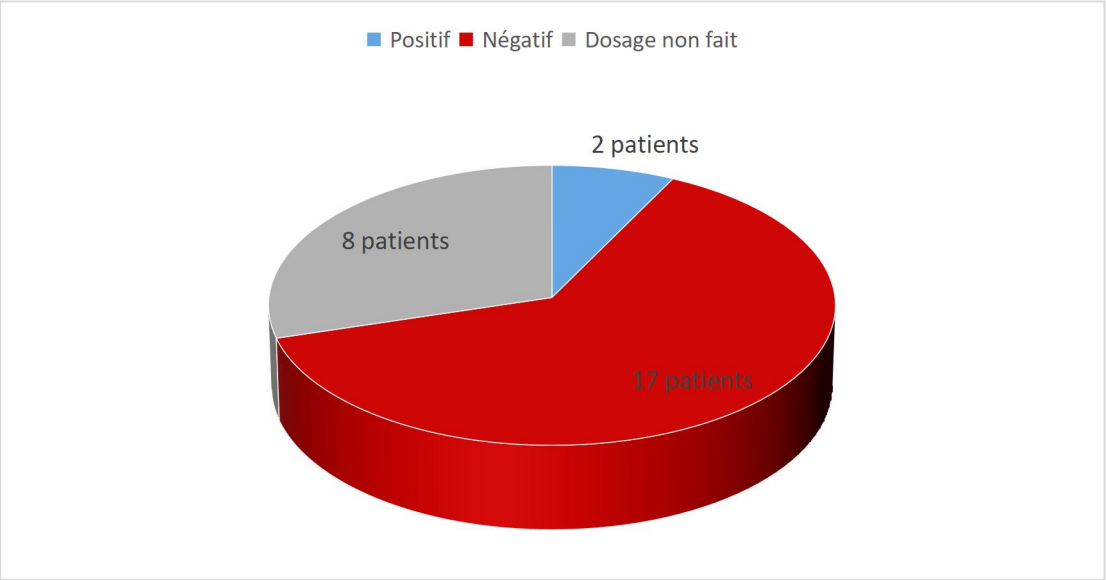


Graphe 16: Répartition des cas d'hémophilie B selon le taux du facteur antihémophilique B au diagnostic.

Dosage des ACC

Tableau 36: Répartition des cas d'hémophilie selon la présence des ACC .

Statut des anticorps (ACC)	Nombre	%
Positif	2	7,4 %
Négatif	17	63,0 %
Dosage non fait	8	29,6 %

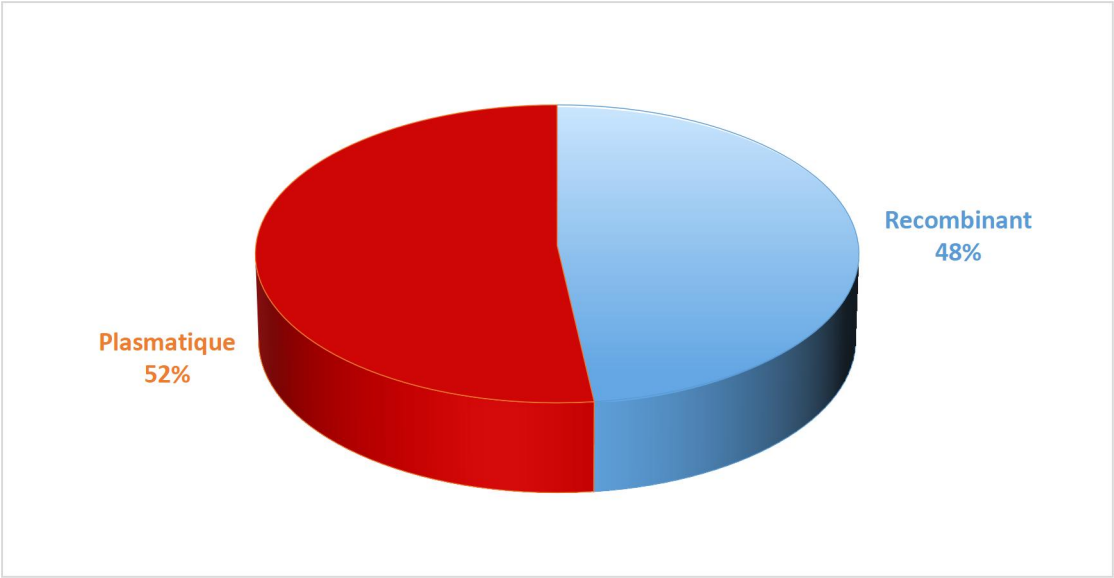


Graphe 17: Répartition des cas d'hémophilie selon la présence des ACC .

II. 4. PEC thérapeutique

II. 4. 1.Le Traitement substitutif

Globalement, le traitement le plus répandu dans notre série est la substitution en facteur recombinant pour les hémophiles A et plasmatique pour les hémophiles B .

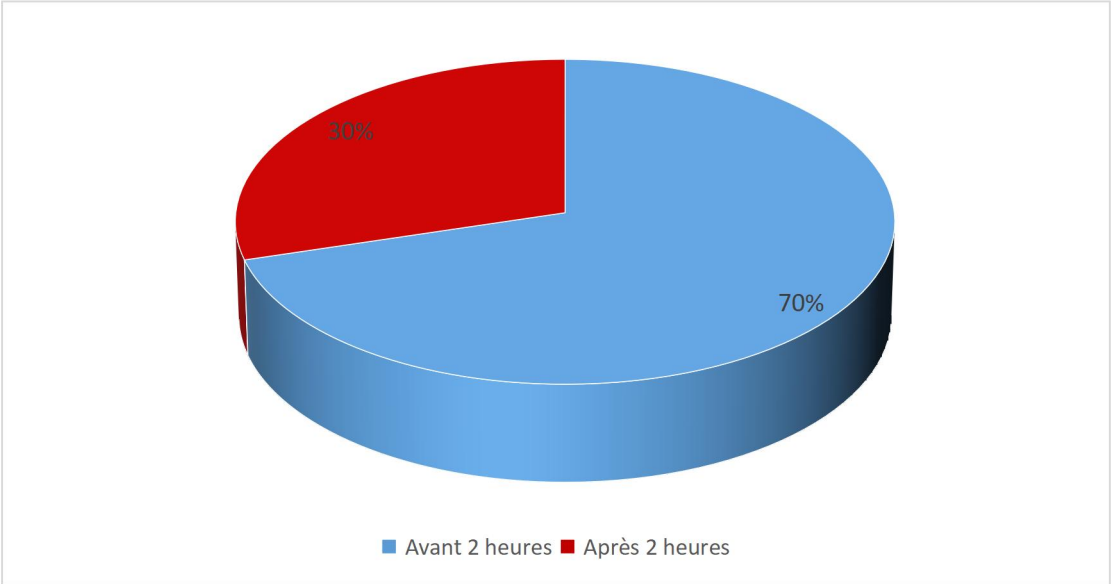


Graphe 18 : Répartition selon le type de traitement substitutif utilisé

II. 4. 2.Traitement à la demande

Tous les malades ont bénéficié au moins une fois d'un traitement substitutif à la demande.

Précocité de la substitution :

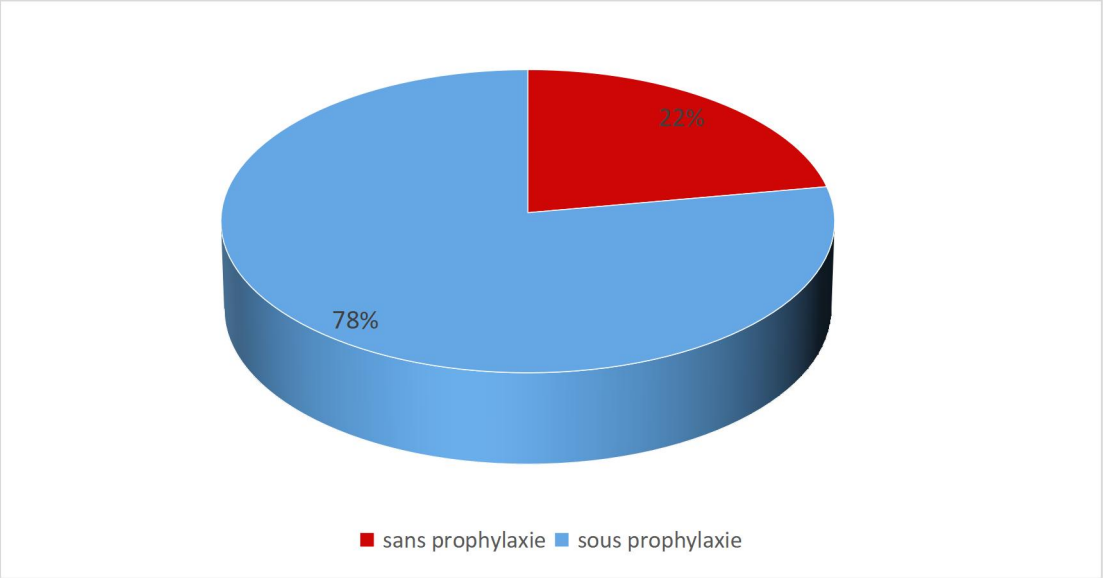


Graphe 19 : Répartition des cas selon la précocité du traitement substitutif.

II. 4. 3.La prophylaxie

Prophylaxie standard :

Parmi les 27 patients inclus dans notre étude, 21 patients ont reçu un traitement prophylactique

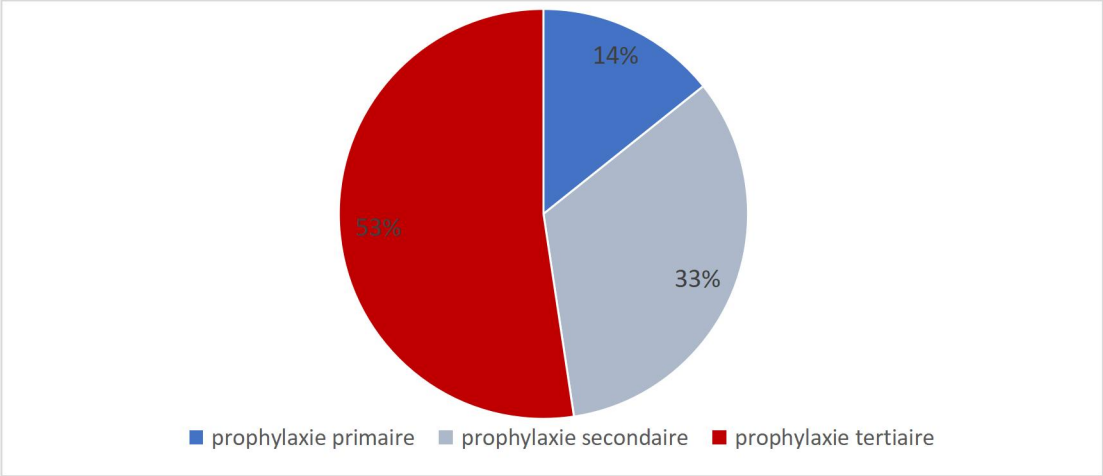


Graphe 20: Répartition des cas selon la prophylaxie standard.

Type de prophylaxie

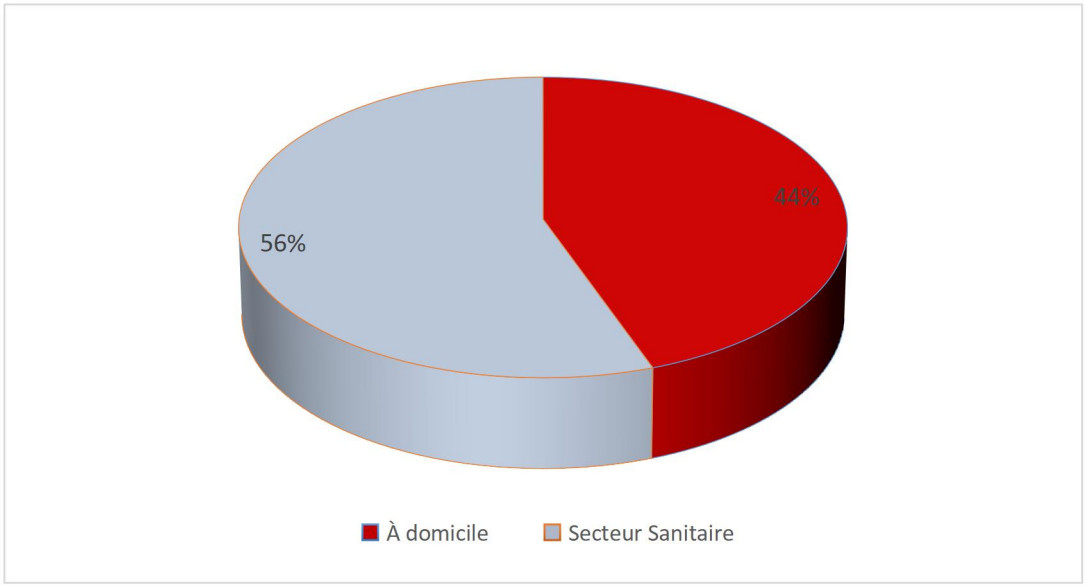
Tableau 37 : Répartition des cas selon le type de prophylaxie.

Type de prophylaxie	Nombre	Pourcentage
Prophylaxie primaire	3	14.3 %
Prophylaxie secondaire	7	33.3 %
Prophylaxie tertiaire	11	52.4 %
Total	21	100 %



Graphe 21 : Répartition des cas selon le type de prophylaxie.

Lieu de la prophylaxie :



Graphe 22 : Répartition des cas d'hémophilie sous prophylaxie selon le lieu de la prophylaxie.

II. 4. 4.Le traitement non substitutif

Utilisation de l'agent bypassant (Novoseven):

Parmi les 27 patients inclus dans notre étude, seuls 3 patients (11,1 %) ont reçu un traitement par agent bypassant de type Novoseven, tandis que la majorité (24 patients, soit 88,9 %) n'en ont pas bénéficié

Tableau 38: Répartition des cas d'hémophilie selon l utilisation d agents bypassant.

Agent bypassant : Novoseven	Nombre	%
Oui	3	11,1 %
Non	24	88,9 %
Total	27	100 %

La kinesitherapie :

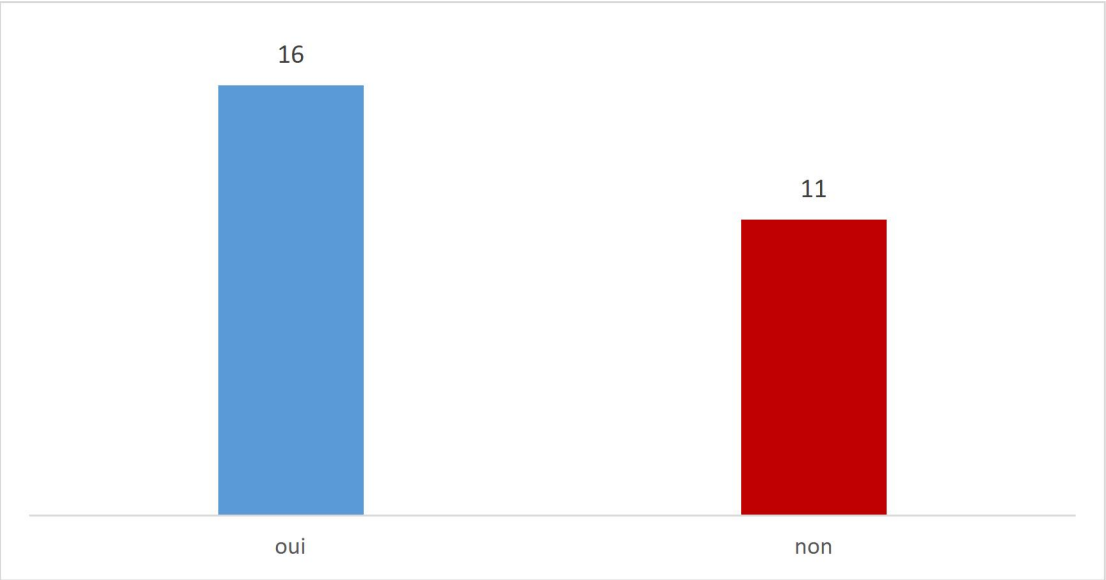
Tableau 39: **Répartition des cas d'hémophilie selon la kinésithérapie utilisé dans la PEC d'hémarthrose aigu .**

mesure générale	N	%
RICE	22	81,5 %
Antalgique (paracétamol)	22	81,5 %

la Kinésithérapie fonctionnelle prolongée et préventif a consisté chez 0 % des patients .

II. 4. 5. Éducation thérapeutique

Dans notre étude, environ 60 % des patients ont bénéficié au moins une fois d'une séance d'éducation thérapeutique.



Graphe 23 : Proportion des patients bénéficiant d'une séance d'éducation thérapeutique

La psychothérapie : Il n'a été constaté aucune prise en charge psychothérapeutique régulière chez les patients.

II. 4. 6.Suivi des patients:

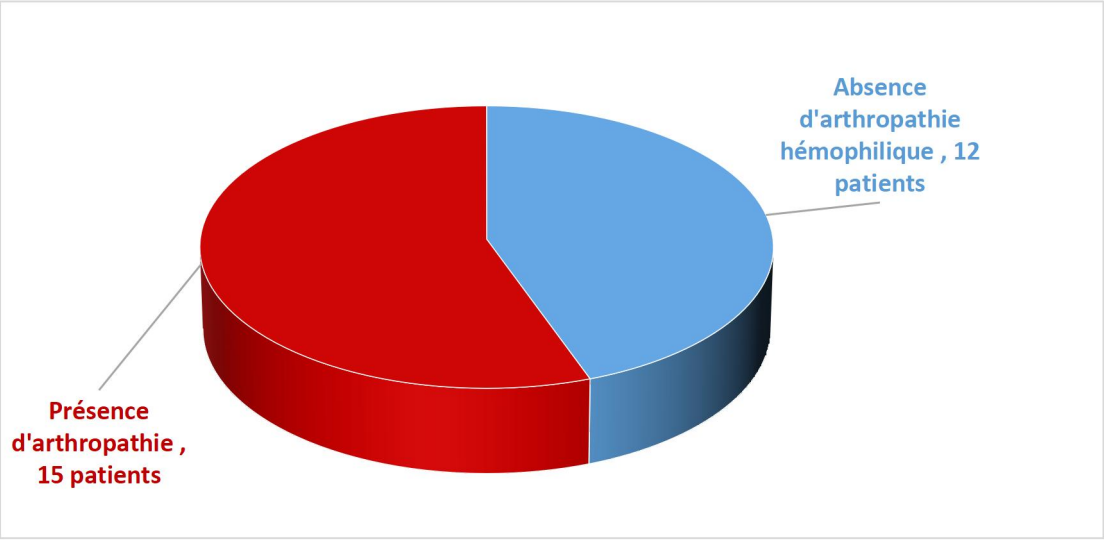
Pendant la période de l'étude, 100 % des patients avaient un suivi non régulier.

II. 5. Complications

II. 5. 1.Complication orthopédique liées à la maladie

Arthropathie post hémophilique:

L'arthropathie hémophilique a été constatée chez plus de la moitié des patients étudiés, 15 patients sur 27 (55,5 %).

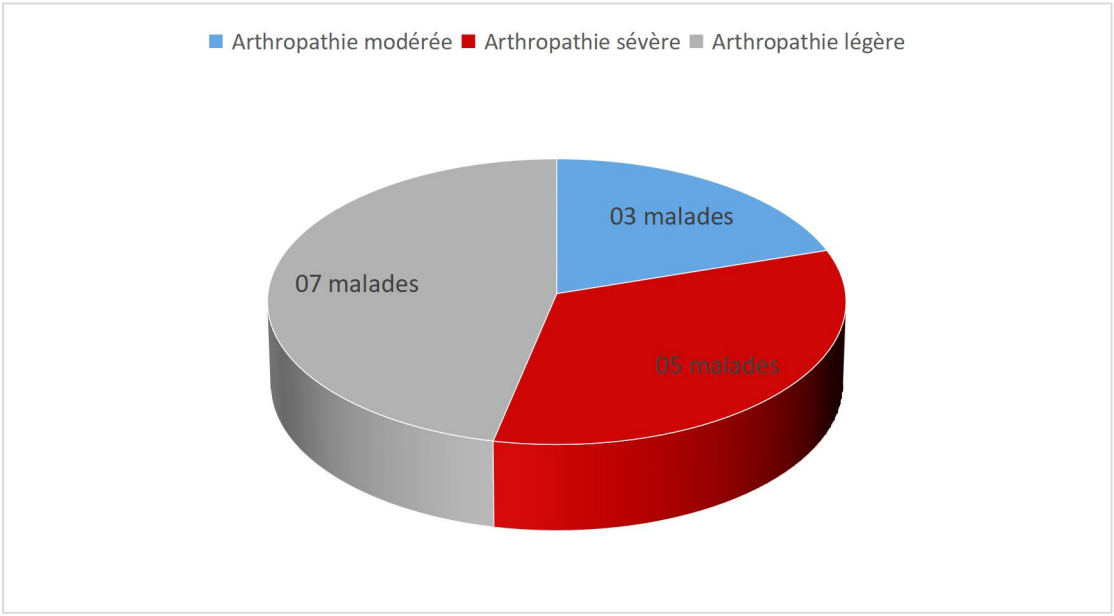


Graphe 24 : Répartition des cas d'hémophilie selon les complications orthopédiques type Arthropathie post hémophilique.

En absence de données radiologiques, La sévérité de l'arthropathie post-hémophilique a été évaluée à l'aide du score HJHS (Hemophilia Joint Health Score), un score clinique permettant d'apprécier l'état des articulations chez les patients hémophiles. Il prend en compte des paramètres comme la douleur, l'amplitude des mouvements, l'atrophie musculaire ou encore la déformation articulaire. Parmi les patients présentant une arthropathie post-hémophilique (n = 15), les formes légères représentaient près de la moitié des cas (46,7 %), tandis que les formes sévères concernaient un tiers des patients (33,3 %), et les formes modérées, 20 %.

Tableau 40 : Répartition des patients présentant une arthropathie post-hémophilique selon la sévérité (HJHS estimé)

HJHS estimé (Interprétation)	Nombre	Pourcentage (%)
Arthropathie légère	7	46,7 %
Arthropathie modérée	3	20,0 %
Arthropathie sévère	5	33,3 %
Total	15	100 %



Graphe 25 : Répartition des patients présentant une arthropathie post-hémophilique selon la sévérité (HJHS estimé).

Traitement de l'arthropathie post-hémophilique :

La prise en charge de l'arthropathie post-hémophilique soit par chirurgie orthopédique (la synovectomie, l'arthroplastie totale...) ou une Kinésithérapie fonctionnelle prolongée et préventif a consisté chez 0 % des patients .

Les fractures:

Dans la période d'étude aucun patient n'a présenté une fracture.

Syndrome de volkmann :

Au cours de la période d'étude, aucun patient n'a présenté de syndrome de Volkmann.

Pseudo-tumeur hémophilique :

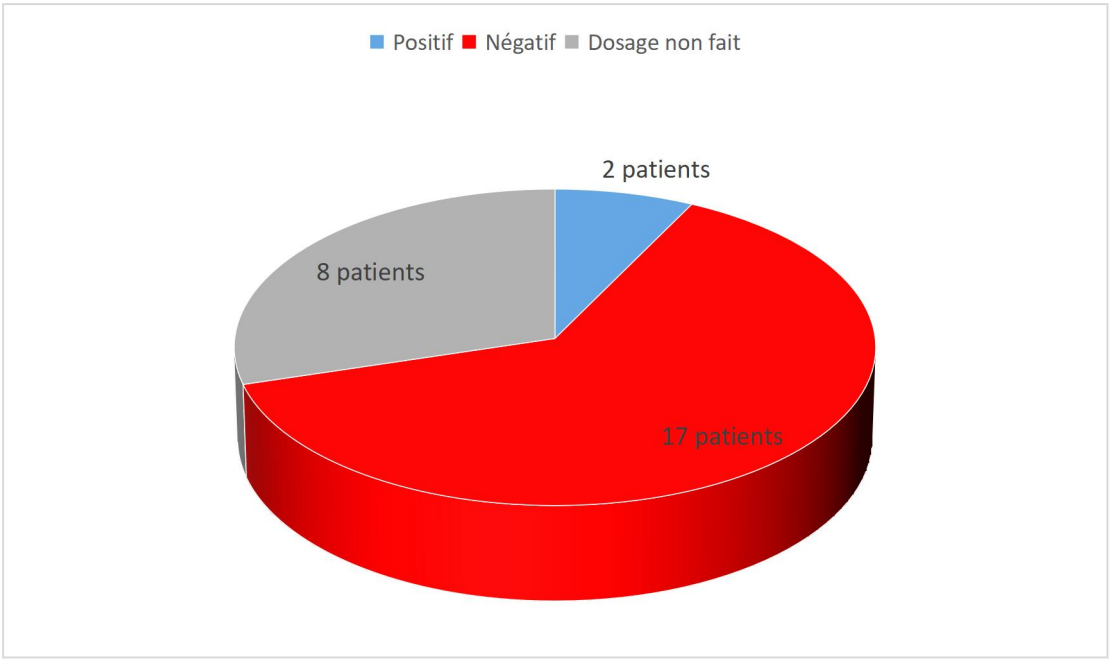
Aucun cas de Pseudo-tumeur hémophilique n'a été observé chez les patients durant la période d'étude.

II. 5. 2.Complications liées au traitement substitutif

Immunologique :

Tableau 41 : Répartition des cas d'hémophilie en fonction des complication immunologique par le recherche des ACC .

Statut des anticorps (ACC)	Nombre	%
Positif	2	7,4 %
Négatif	17	63,0 %
Dosage non fait	8	29,6 %



Graphe 26: Répartition des cas d'hémophilie en fonction des complication immunologique par le recherche des ACC .

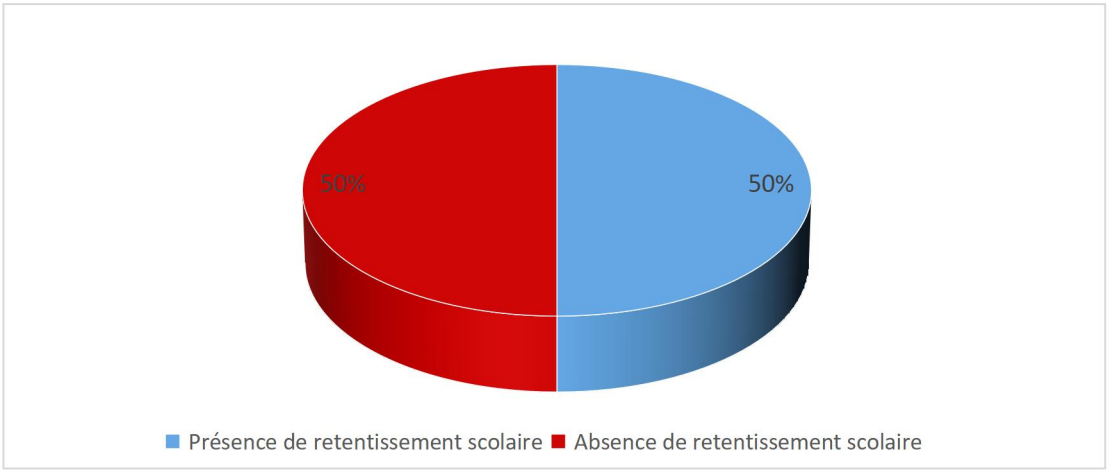
Infectieuse :

L'absence de bilan sérologique chez les patients, inclus a limité l'évaluation des complications infectieuses.

II. 6. Impact psychosocial de la maladie :

II. 6. 1.Retentissement scolaire et universitaire

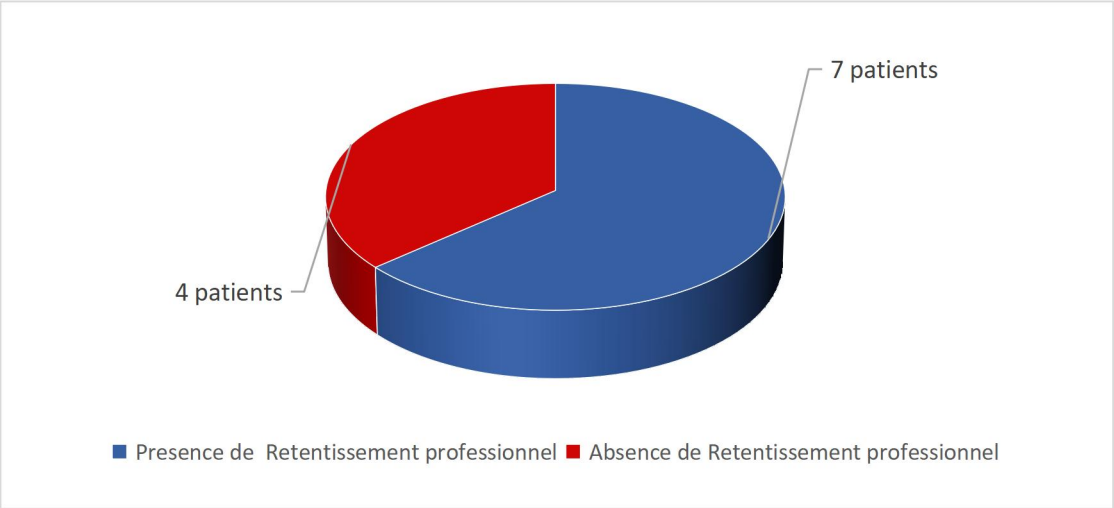
Parmi les 10 patients en cours de scolarité ou d'études universitaires, un retentissement scolaire a été rapporté chez 5 d'entre eux, tandis que les 5 autres n'ont déclaré aucune perturbation de leur parcours éducatif.



Graphe 27 :Répartition des patients selon le retentissement scolaire lié à l'hémophilie

II. 6. 2.Retentissement professionnel

Sur un total de 11 patients actifs professionnellement, 7 patients (soit environ **64 %**) ont présenté un retentissement professionnel, ce qui indique que leur condition a eu un impact négatif sur leur activité professionnelle .En revanche, 4 patients (soit environ 36 %) n'ont rapporté aucune perturbation de leur activité professionnelle, poursuivant leur travail sans impact notable lié à leur pathologie



Graphe 28: Répartition des patients selon le retentissement professionnel lié à l'hémophilie

III. Discussion :

III. 1. Les données épidémiologiques

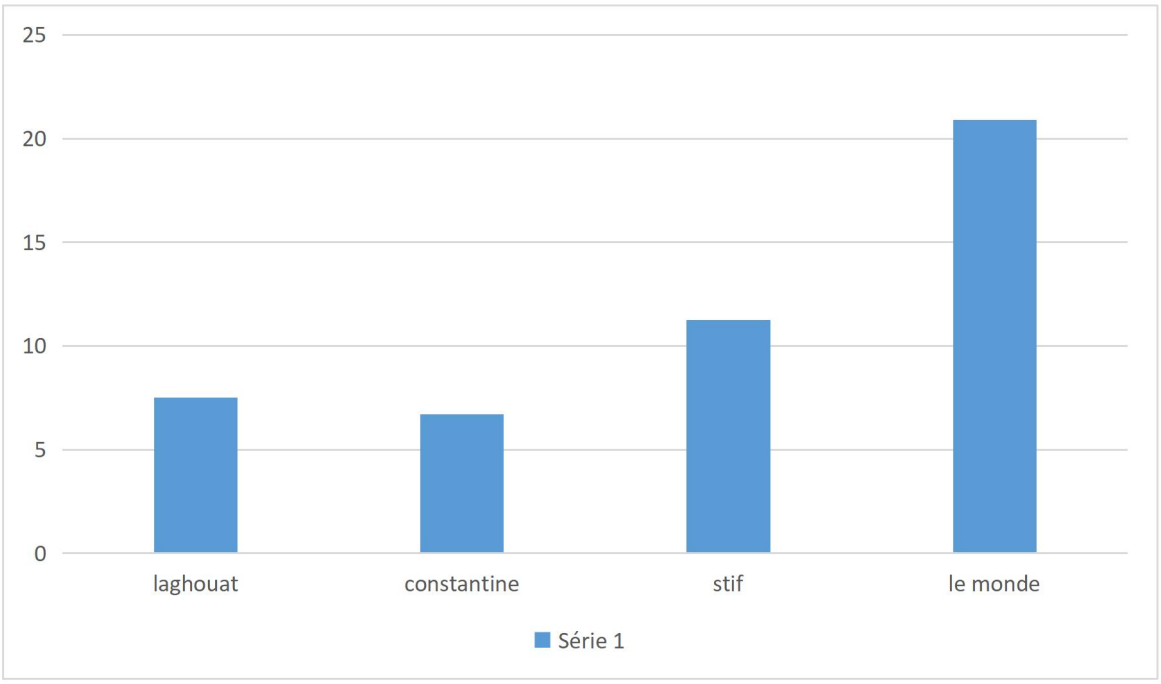
III. 1. 1. Prévalence d'hémophilie

Dans notre étude rétrospective portant sur **27** patients atteints d'hémophilie, nous avons identifié un taux moyen de prévalence à Laghouat de **7,5** pour 100 000 habitants. Cette prévalence ne reflète pas celle de la population générale, mais plutôt celle observée lors d'une consultation spécialisée en hématologie, couvrant la période de janvier 2019 à mai 2025.

Le profil de notre série est cohérent avec les données de la littérature nationale sur la pratique locale au CHU de Constantine [161], la prévalence est estimée à **6,71** pour 100 000 habitants, tandis qu'au CHU de Sétif [6], elle est plus élevée, atteignant **11,25** pour 100 000 habitants.

Selon le Sondage mondial annuel 2022 de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) [162], on recense 257 146 cas d'hémophilie dans le monde, avec une prévalence qui est élevé par pour a nous aussi, estimée à **20,9** pour 100 000 hommes.

Cette disparité s'explique par plusieurs facteurs, notamment la fréquence des mariages consanguins, le nombre d'infrastructures médicales disponibles, les méthodes de recensement et l'accès aux soins.



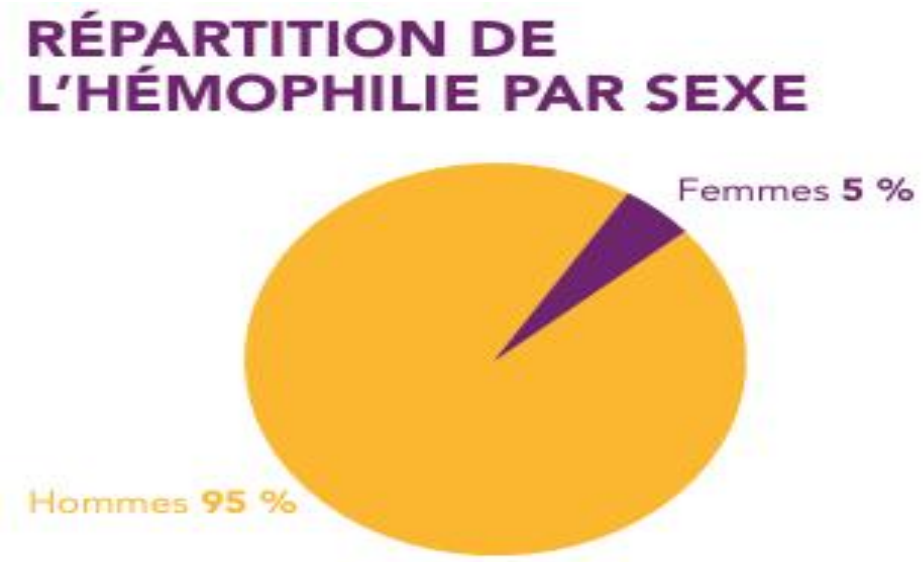
Graphe 29: la répartition de prévalence d'hémophilie dans l'Algérie et le monde.

III. 1. 2. Répartition selon le sexe

Dans notre étude, tous les patients inclus étaient de sexe masculin (27 patients). Cette absence de femmes atteintes d'hémophilie a également été observée dans la série réalisée à Blida [163], en 2022 , ainsi qu'au Maroc [10], dans l'étude menée par Mlle. Sara KECHNAOUI en 2019.

En revanche, à l'échelle mondiale, **5 %** des cas d'hémophilie concernent des femmes, selon le Sondage mondial annuel 2022 de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH).

Cette différence peut s'expliquer par le faible taux de dépistage, ainsi que par un défaut de connaissance , ou à un accès limité aux soins médicaux spécialisés pour les femmes dans notre région, ce qui entraîne un sous-diagnostic de la maladie.

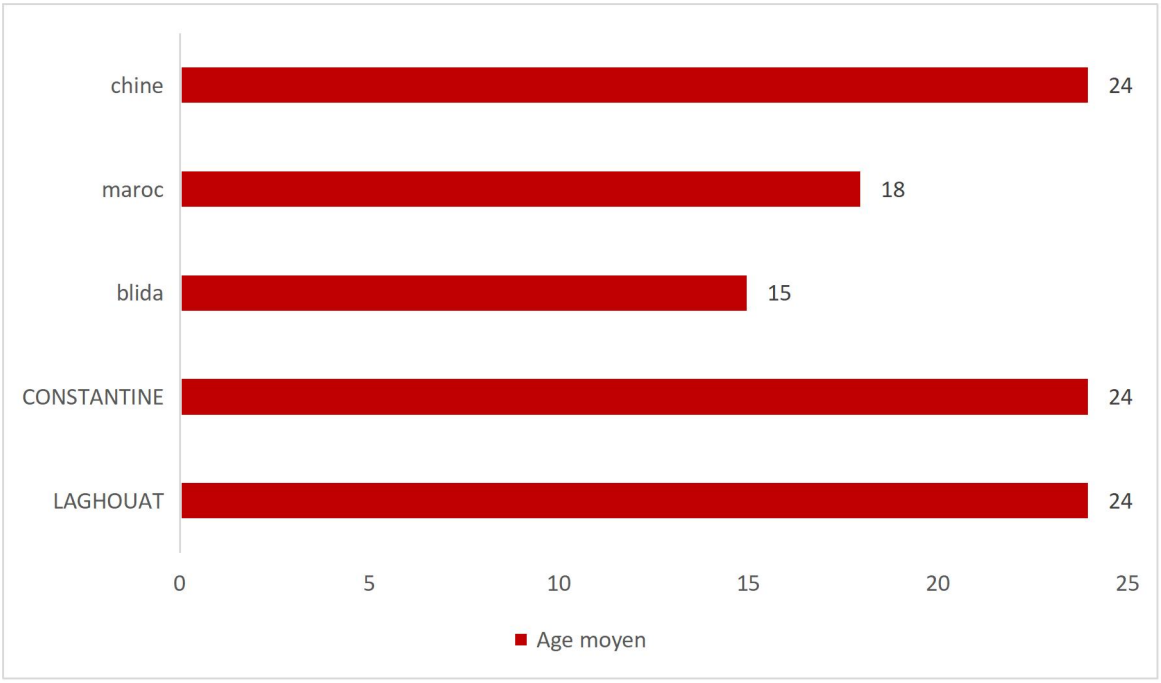


III. 1. 3. Répartition selon la tranche d'âge

Nous avons trouvé que l'âge moyen des patients atteints d'hémophilie est de 24 ans, une valeur similaire à celle observée dans plusieurs autres wilayas d'Algérie. Selon les données de la série du CHU de Constantine, menée par Salhi Choubeila en 2017, l'âge moyen est également de 24 ans. En revanche, l'étude réalisée à Blida révèle un âge moyen plus jeune, estimé à 15 ans.

À l'international, les résultats montrent une tendance similaire. L'étude menée au Maroc en 2019 indique un âge moyen de 18 ans et l'étude réalisée en Chine par Kang et al en 2020 rapporte un âge moyen de 24 ans.

Cette différence dans les âges moyens suggère l'existence des centres spécialisés dans l'hémophilie à Blida, qui disposent d'age plus jeune que nôtre.



Graphe 30 : l'age moyen de l'hémophilie dans l'Algérie et le Maroc et la chine

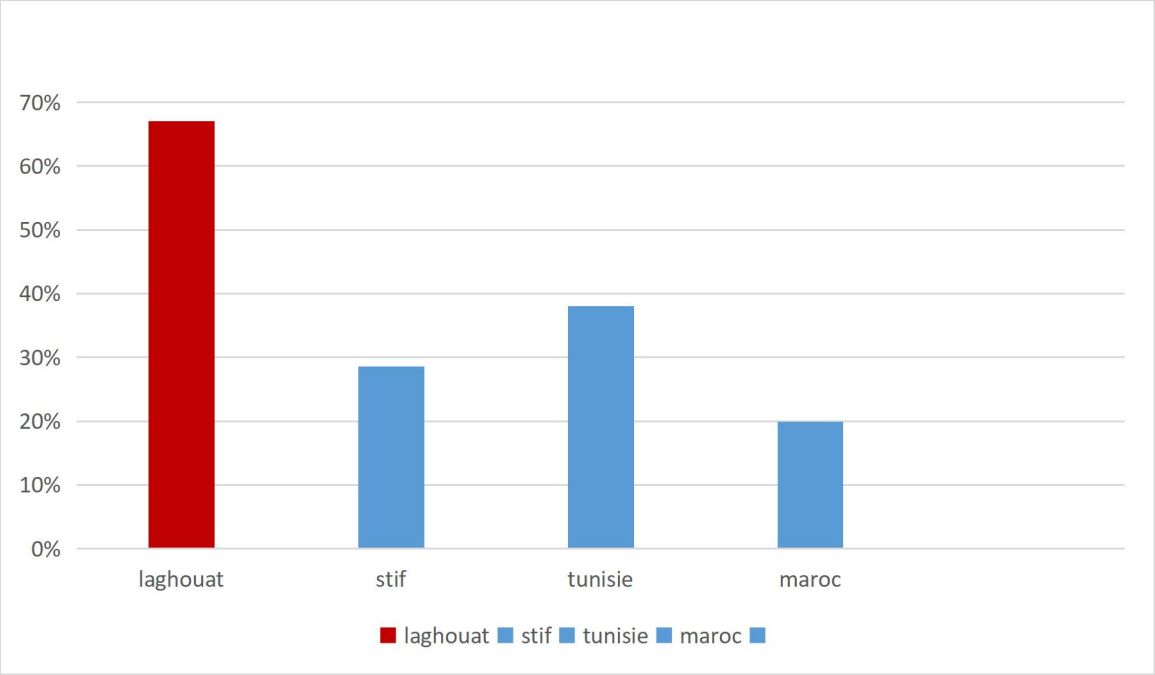
III. 1. 4. Répartition selon l'origine géographique

52 % des patients atteints d'hémophilie provenaient d'Aflou, tandis que le reste était originaire de Ksar El Hirane et de la wilaya de Laghouat**.** Cette forte concentration de cas à Aflou pourrait être liée à la fréquence des mariages consanguins, une pratique profondément ancrée dans les traditions locales, favorisant la transmission des maladies génétiques.

III. 1. 5. Mariage consanguin

Dans notre étude, nous avons observé un taux de mariage consanguin de 67 %, nettement plus élevé que les données de la littérature rapportée au CHU de Sétif de 28,60 %, Maroc de 19,87 % et l'étude tunisienne [164] réalisée par Maha Charfi et Olfa Kassar, publiée dans 2023, rapporte un taux de 38,02 %.

Cette forte prévalence est liée aux traditions locales, combinée à une influence culturelle et sociale favorisant les unions entre proches, ainsi qu'à un manque de sensibilisation aux risques génétiques, contribue à une transmission accrue de maladies héréditaires comme l'hémophilie.[]



Graphe 31: le taux de mariage consanguin chez les hémophilies dans l'Algérie, Tunisie et Maroc.

III. 2. Caractéristiques cliniques

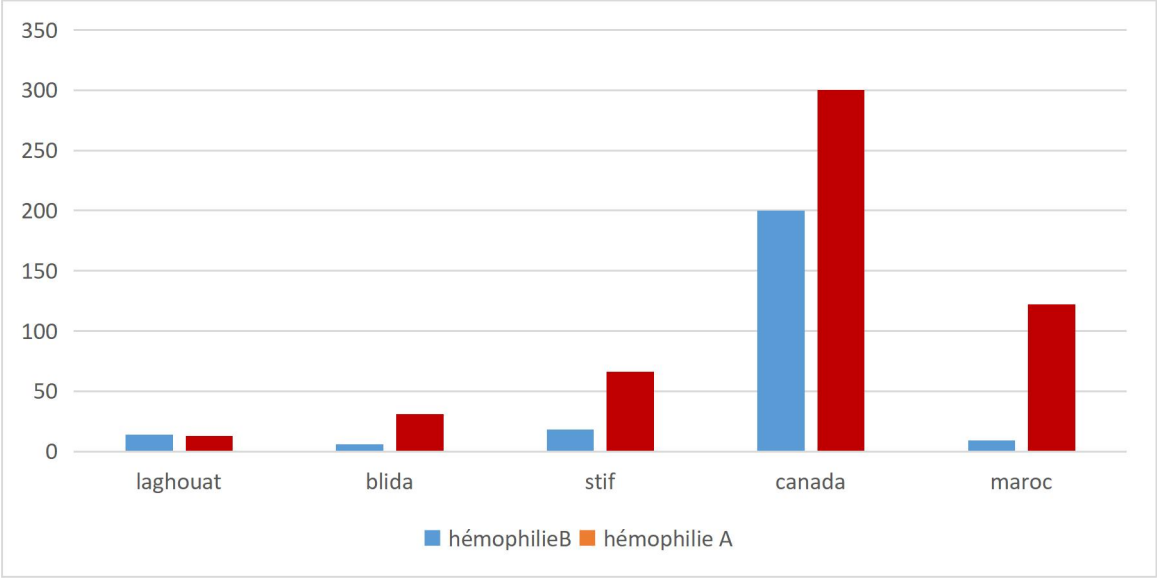
III. 2. 1. Type et sévérité de l'hémophilie

Le type de l'hémophilie :

Dans notre étude, l'hémophilie B est le type le plus fréquent à Laghouat, avec **14** patients (52%), tandis que l'hémophilie A touche **13** patients. Cette distribution diffère de celle rapportée dans d'autres études, notamment à Blida, on recense **6** cas d'hémophilie B contre **31** d'hémophilie A ; à Sétif, **18** cas d'hémophilie B pour **66** d'hémophilie A ; au Maroc, **9** cas d'hémophilie B contre **122** d'hémophilie A ; enfin, au Canada [165], selon l'étude menée par David Page est publiée en 2025, on dénombre **727** cas d'hémophilie B contre **33 230** cas d'hémophilie A.

À l'échelle mondiale, l'hémophilie A est plus répandue, notamment en raison de la grande taille et de la complexité du gène F8, qui le rendent plus vulnérable aux mutations spontanées. Cette tendance se vérifie en Algérie, à l'exception notable de la région de Laghouat, où la prévalence de l'hémophilie B est plus marquée.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer cette particularité. Le brassage génétique et la consanguinité jouent un rôle majeur dans la stabilisation des mutations, les mariages fréquents entre communautés proches favorisant la transmission de certains traits génétiques. Un effet fondateur pourrait également être en cause : un nombre restreint d'ancêtres porteurs de mutations spécifiques à l'hémophilie B aurait pu les transmettre de manière dominante.



Graphe 32 : les taux de deux types d'hémophilie dans l'Algérie,Canada et Maroc

La sévérité :

Dans notre étude, 17 des 27 cas (63%) présentaient une hémophilie sévère, qui est la forme la plus fréquente. cette répartition est similaire à celle observée dans les séries de Constantine, Blida, Sétif, ainsi qu'au Maroc et dans le reste du monde. Cette prédominance s'explique par le fait que l'hémophilie sévère entraîne des symptômes graves et visibles, favorisant ainsi un diagnostic précoce. De plus, elle requiert un suivi médical régulier et bénéficie d'un meilleur enregistrement dans les systèmes de santé par rapport aux autres formes de la maladie.

Tableau 42 : la répartition de la sévérité d'hémophilie dans l'Algérie, Maroc et le monde

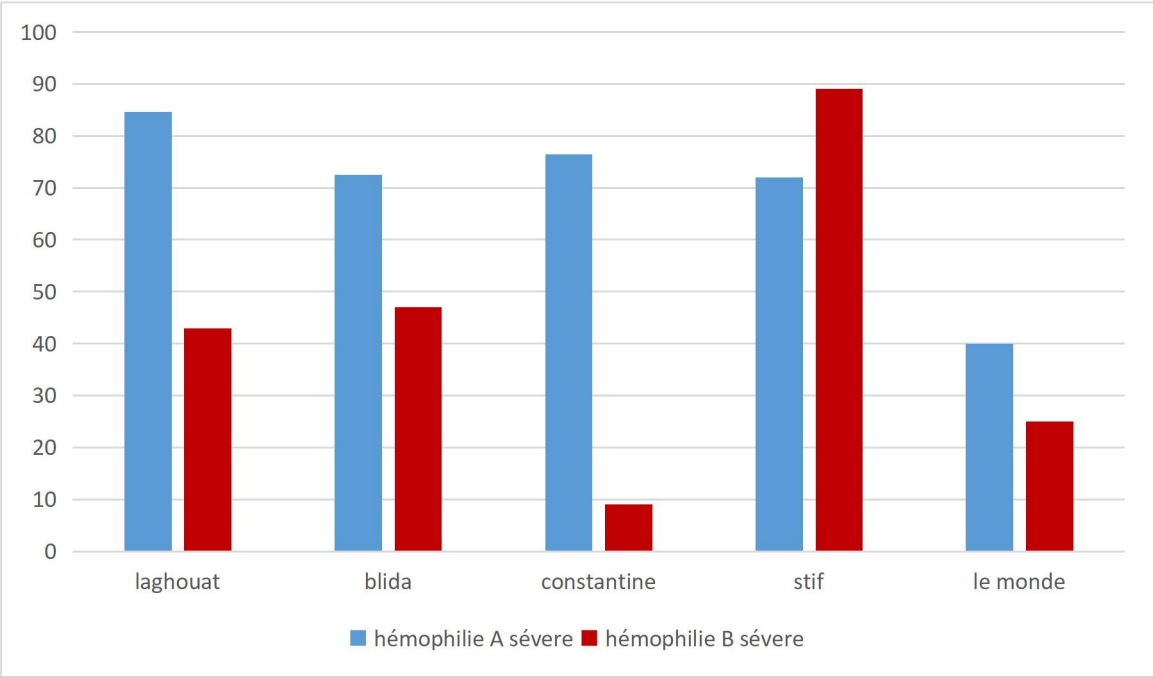
	sévère	**modérée**	**légère**
Laghouat	63%	26%	11%
Maroc	45%	39%	16%
Blida	81%	10%	9%
Stif	76%	17%	7%
Constantine	86 ,27%	9,15%	4,56%
Le monde	55%	35%	15%

La forme la plus sévère :

Dans notre étude, la forme la plus répandue est l'hémophilie A sévère (84,6%), une tendance similaire à celle observée dans l'étude menée à Blida, où l'hémophilie A sévère représente 72,46% des cas contre 47,05% pour l'hémophilie B sévère. À Constantine, l'hémophilie A sévère est également prédominante avec 76,46% des cas, tandis que l'hémophilie B sévère est beaucoup moins fréquente 9%. Même sur l'échelle mondiale, Selon le Sondage mondial annuel 2022 de la Fédération mondiale de l'hémophilie, l'hémophilie A sévère est également prédominante avec 40% des cas, tandis que pour l'hémophilie B, la forme sévère concerne environ 20 à 25 % des cas

En revanche, les résultats de l'étude menée à Sétif montrent une prévalence plus marquée de l'hémophilie B sévère (89%), bien que l'hémophilie A est de 72%.

Malgré à Laghouat l'hémophilie B soit la plus rapportée, cela ne signifie pas qu'elle est la plus sévère. En effet, sur le plan biologique, l'hémophilie A reste la forme la plus souvent sévère en raison de mutations génétiques plus graves due a Complexité et vulnérabilité du gène**.**



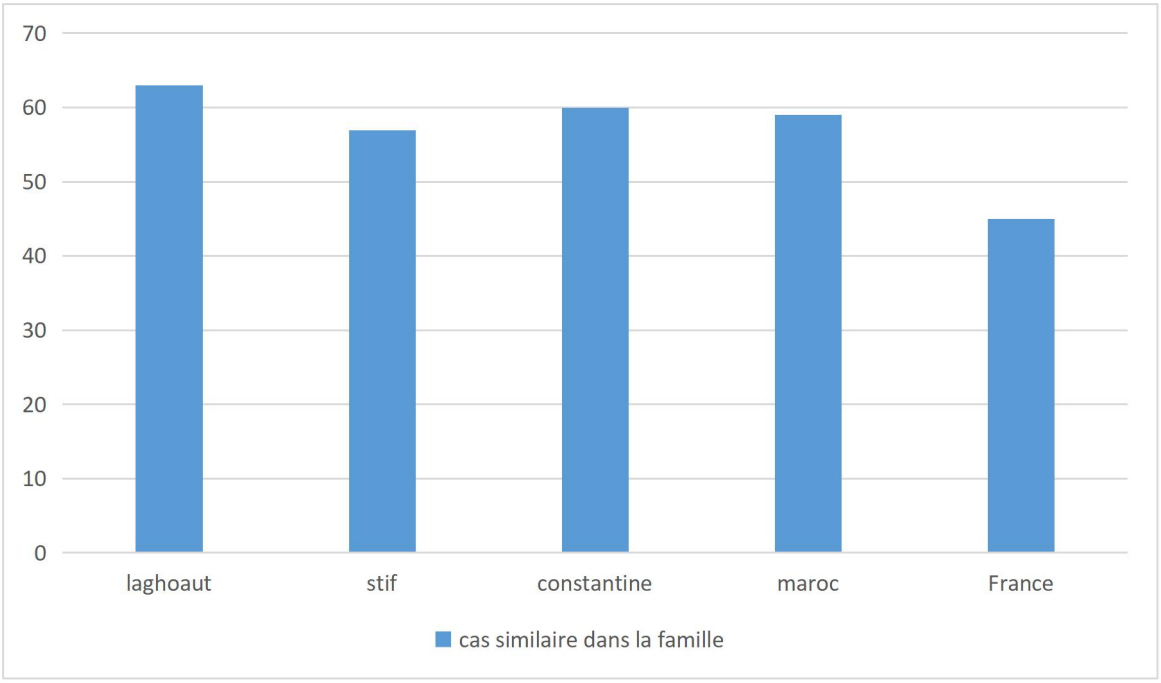
Graphe 33 : la répartition du l'hémophilie A et B sévère dans l'Algérie et le monde

III. 2. 2. Présence de cas similaires dans la famille

Dans notre étude, 63 % ont des antécédents familiaux d'hémophilie, le même pourcentage a été rapporté dans l'étude de stif 56,97%, Constantine 60%, Maroc 59%

cependant, l'absence d'antécédents connu par la famille est une situation fréquente lors du diagnostic d'un nouveau cas d'hémophilie, ces cas isolés dit sporadiques représentant 37% dans notre série sont majoritaires dans la cohorte française 55% (en 2021 par Anum Shaikh, et al) [167], cette diminution relative des formes familiales dans ces pays peut être expliquée par le diagnostic prénatal, en particulier dans l'hémophilie sévère et qui fait défaut dans notre pays.

Donc, cette augmentation des cas similaires d'hémophilie peut s'expliquer d'une part du fait que la transmission de l'hémophilie obéit à la loi de l'hérédité récessive liée au chromosome X et par la constitution démographique des familles dans notre société ainsi que notre culture d'une autre part.



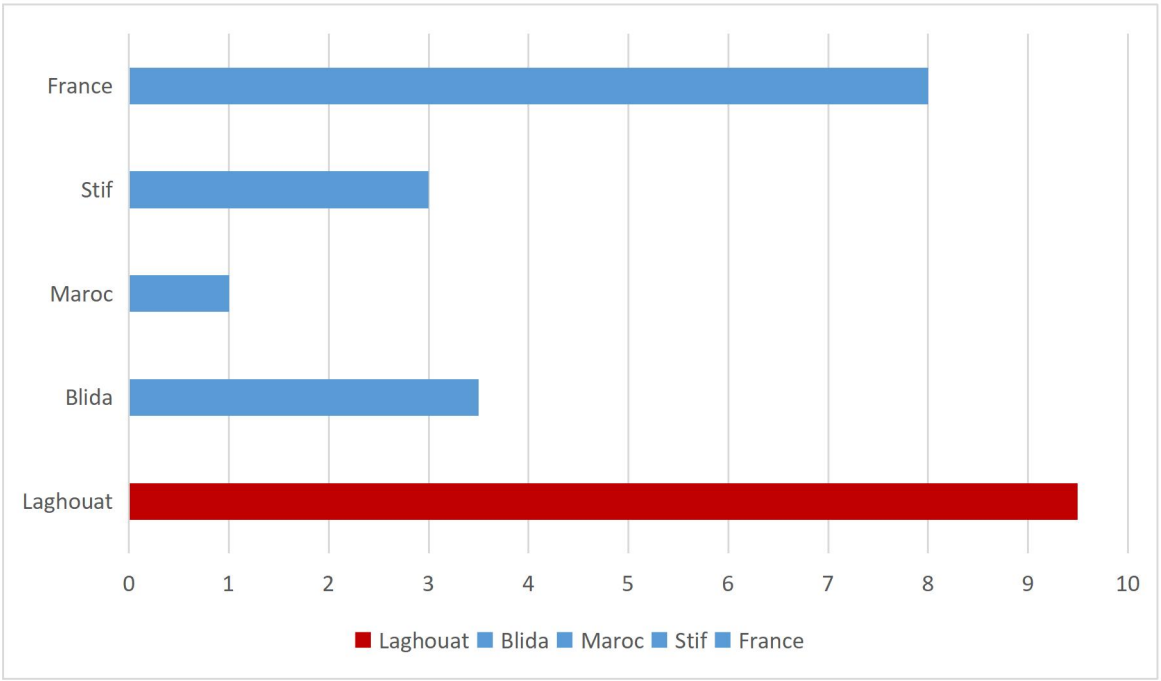
Graphe 34: la repartition des cas similaire d'hémophilie dans l'Algérie et Maroc et la France

III. 2. 3. Circonstances de découverte de la maladie

Age de diagnostic:

Dans notre étude, l'âge moyen de diagnostic est de 9 ans et demi, un chiffre proche de celui rapporté dans l'étude de cohorte française, qui est de 8 ans. Cependant, ce taux reste élevé par rapport aux données de la littérature, notamment celles du CHU de Sétif (3 ans), de Blida (3 ans et demi) et du Maroc (1 an).

Cette augmentation peut etre expliqué par: le retard diagnostic , fréquenté de formes légères



Graphe 35: la repartition d'age moyen de diagnostic entre l'algérie et france et maroc

Les extrêmes observés dans notre études varient entre 1 mois et 48 ans cela peut expliquer par:

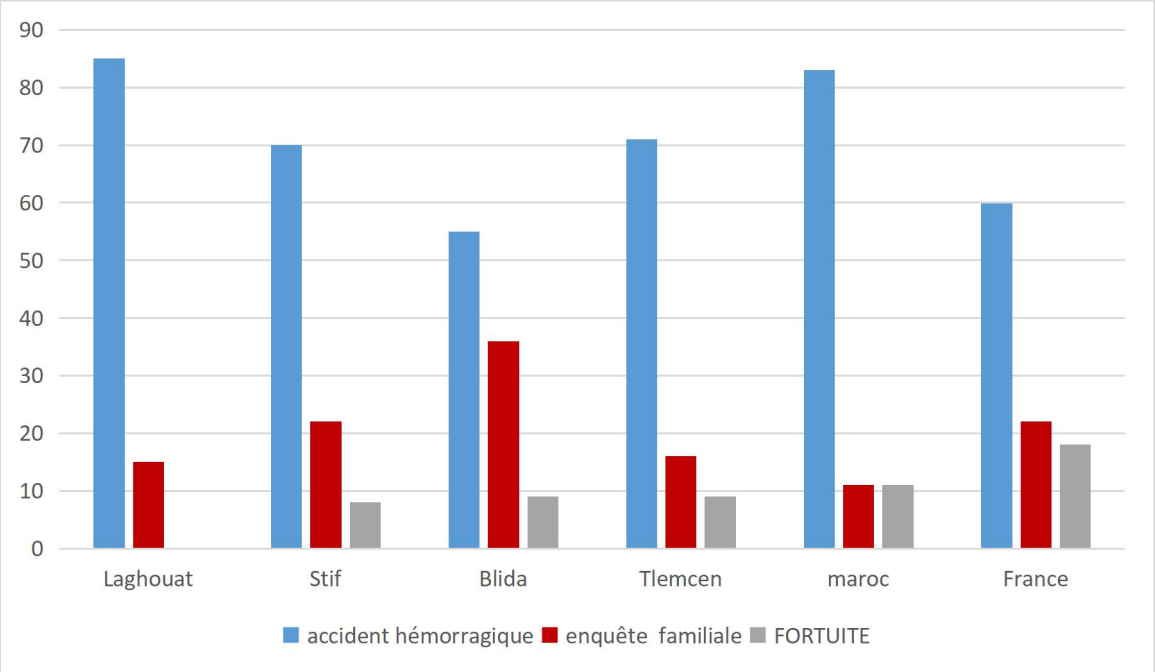
Un diagnostic précoce est généralement associé à un contexte familial connu, avec des cas similaires dans la famille. Il est également favorisé par des manifestations cliniques précoces, notamment lorsque l'enfant commence à bouger ou à subir des traumatismes. La forme sévère de la maladie ainsi que certains événements tels que la circoncision peuvent aussi conduire à une identification rapide de la pathologie.

En revanche, un diagnostic tardif concerne principalement les cas d'hémophilie modérée ou légère, où les symptômes sont moins marqués et peuvent passer inaperçus pendant une longue période

Mode de révélation :

Une symptomatologie hémorragique était la principale raison du diagnostic d'hémophilie dans notre série, représentant 85 **%** des cas. Ce chiffre est proche de ceux observés au Maroc (83 **%**), à Sétif (70 **%**) et à Blida (55 **%**). Cette proportion est également rapportée dans les pays développés, comme la France (59,9 **%**).

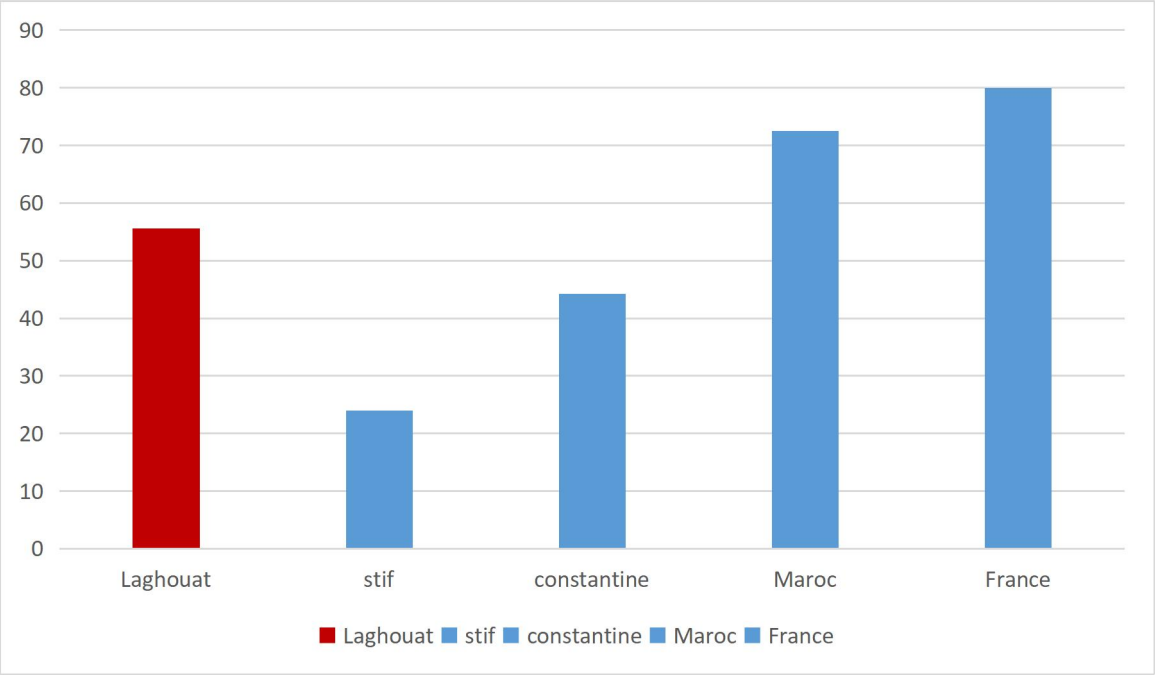
La forte prévalence des diagnostics basés sur des épisodes hémorragiques souligne la nécessité d'améliorer le dépistage de l'hémophilie familiale, qui ne représente que **15 %** des cas dans notre étude. Ce retard diagnostique, souvent constaté après l'apparition d'un saignement, est principalement lié à la réticence des parents à divulguer la maladie, à une sensibilisation insuffisante, à un accès limité aux soins spécialisés et à l'absence de dépistage systématique. Les facteurs socioculturels jouent également un rôle majeur dans la sous-estimation des cas familiaux. Une meilleure identification précoce permettrait de réduire la dépendance aux signes cliniques pour poser le diagnostic.



Graphe 36: le mode de révélation d'hémophilie en l'algérie , maroc et la France

Les symptômes :

Hémarthrose: Dans notre étude, l'hémophilie se manifestait principalement sous forme d'hémarthrose dans 55,6 % des cas, une proportion comparable à celles observées dans l'étude de Constantine (44,27%), Maroc (72,5%) et France (80%). Cette prévalence pourrait s'expliquer par un retard dans la consultation, l'absence de prophylaxie et la répétition de microtraumatismes. En revanche, à Sétif, l'hémarthrose représentait le deuxième symptôme le plus fréquent après hématome par 24%.



Graphe 37 : répartition de hémarthrose Dans Algérie et Maroc France.

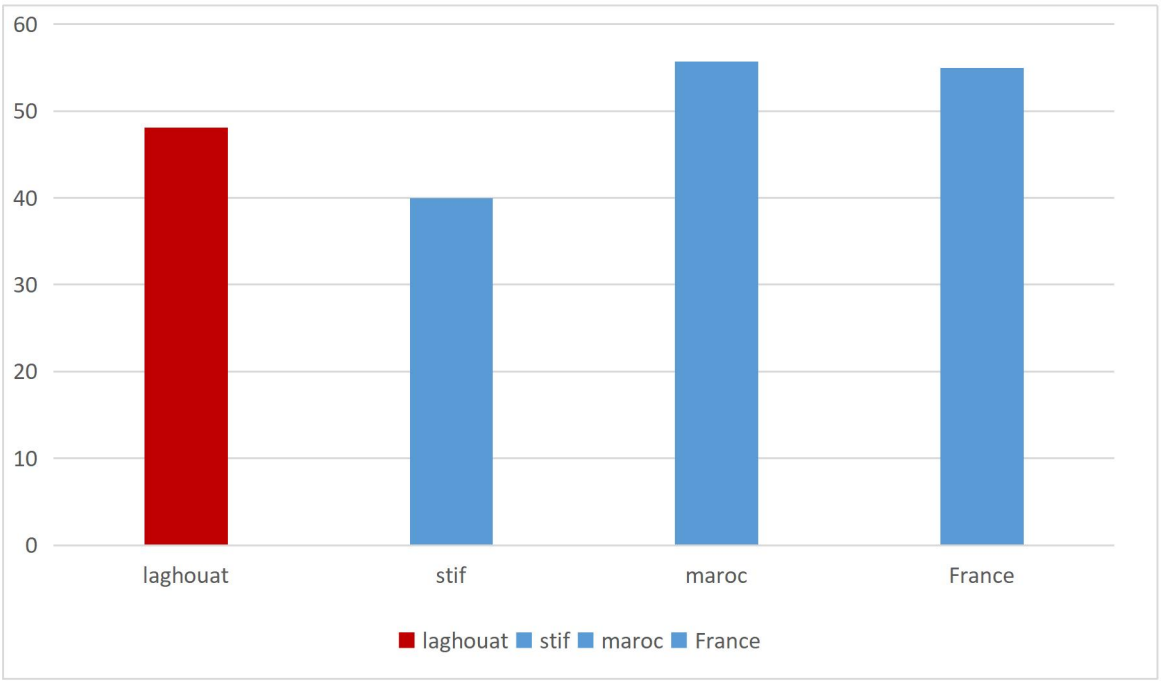
Les hémarthroses touchaient préférentiellement le genou **(55,6 %)**, suivi du coude **(22,2 %)** et de la cheville **(25,9 %**). Ces résultats concordent avec ceux d'autres études, notamment au Maroc, où le genou était le site le plus affecté **(58,8 %)**, suivi du coude **(38,2 %)** et de la cheville **(38,2 %**). À Constantine, la répartition était légèrement différente, avec une prédominance du genou **(44,27 %**), suivi du coude **(38,31 %**), de l'épaule **(9,27 %)** et enfin de la cheville **(6,23 %)**. À Sétif, la tendance était encore plus marquée, avec une atteinte du genou dans 90 % des cas puis la cheville dans 10 % des cas et même pour France ; genou **(50%)** puis cheville **(30%)** suivi de coude **(20%) .**

Donc, on remarque que le genou est la première articulation touchée dans tous les études, cela expliquer par : son rôle dans le soutien du poids du corps et la pression mécanique exercée lors des mouvements quotidiens, comme la marche et la course, contribue à l'aggravation des lésions et favorise l'apparition d'hémarthroses. De plus, sa cavité articulaire relativement large et sa vascularisation importante facilitent l'accumulation de sang lors des épisodes hémorragiques.

hématome :

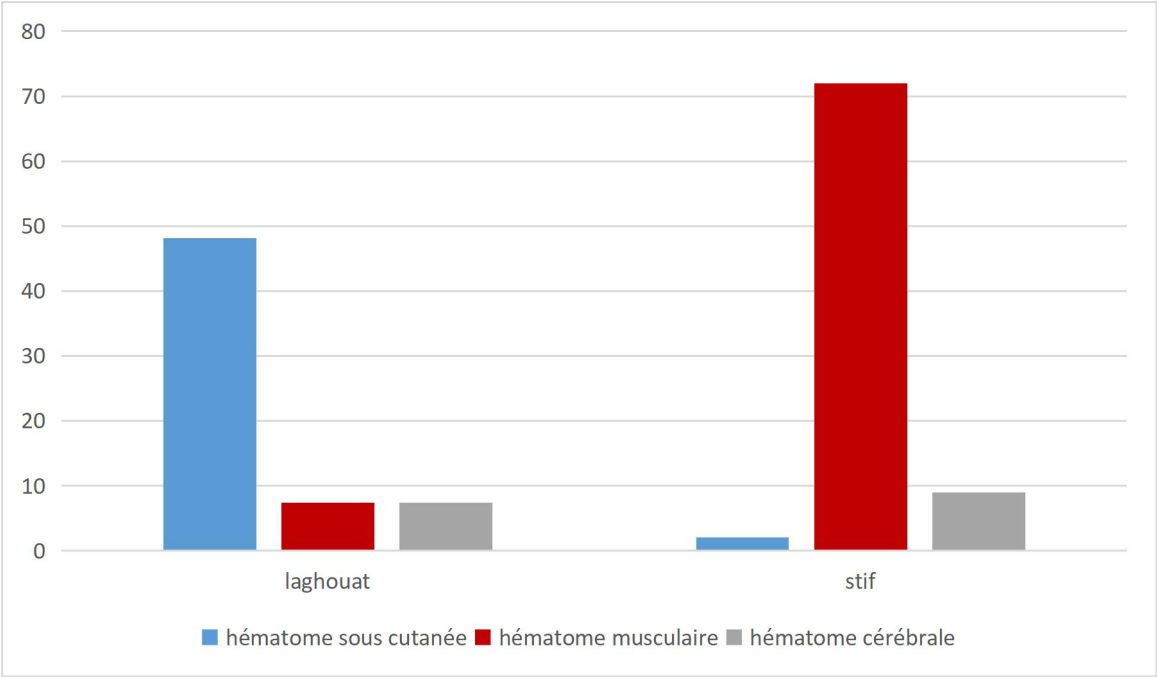
Dans notre étude, les hématomes constituent la deuxième manifestation hémorragique en termes de fréquence chez les patients hémophiles, représentant 48,1 % des cas. Ce taux est proche de celui observe dans l'étude de Maroc (55,7 %), Sétif (40 %) et la France (55%)

Cela est dû à l'absence de prophylaxie et au fait que la plupart des cas concernent une hémophilie sévère, ainsi qu'à la jeunesse de notre population, qui est très active et donc plus exposée aux traumatismes plus.



Graphe: pourcentage d' hématome entre l'Algérie, Maroc et La france.

La localisation des hématomes se trouve le plus souvent au niveau du site d'impact du traumatisme qui donne une répture des vaisseaux par la suite l'accumulation de sang dans le site. Dans notre étude, l'hématome sous-cutané est le plus fréquent, représentant 48, 1 % des cas. En revanche, à Sétif, les hématomes les plus courants sont musculaires (72%), principalement situés au niveau des fesses et des cuisses.

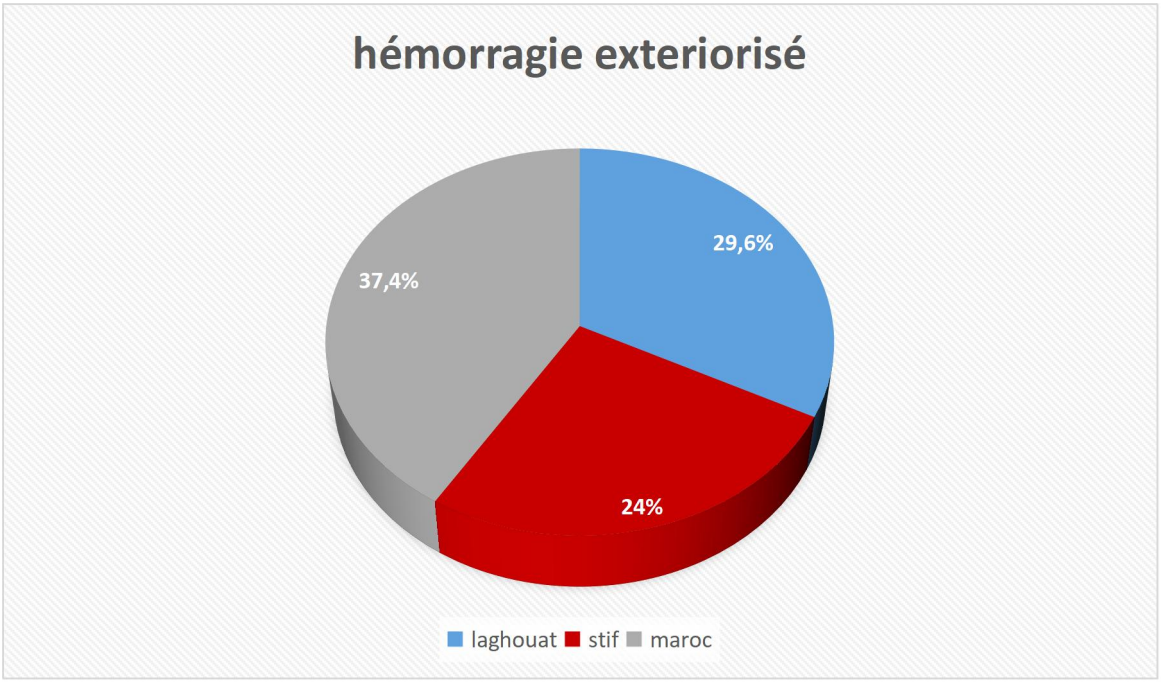


Graphe 38 : les types des hématomes répartie dans Laghouat et Sétif.

Hémorragies exteriorisées:

Dans notre série, les hémorragies extériorisées représentent 29,6 % des cas, ce qui se situe dans la fourchette des données de la littérature, avec 24 % à Sétif et 37,4 % au Maroc

Ces hémorragies sont réparties en deux types dans notre étude : la gingivorragie (18,5 %) et l'épistaxis (11,1 %). On observe que la gingivorragie est la plus fréquente, comme à Sétif (93 %) et au Maroc (22,1 %).On peut également expliquer la fréquence élevée des gingivorragies par une mauvaise hygiène bucco-dentaire, les difficultés d'accès aux soins dentaires, la présence d'autres problèmes buccaux comme Accumulation de tarter et Parodontite, ainsi que par des facteurs aggravants tels que le tabac et la vascularite fragile de la bouche."



Graphe 39: la répartition des hémorragie extériorisé entre Algérie et Maroc.

III. 2. 4. La fréquence d'accidents hémorragiques par an

Dans notre étude, 81% des patients avaient moins de 10 épisodes hémorragiques, tandis que 18 ,5 % en comptaient plus de 10 épisodes. À l'inverse, au Maroc, seulement 13 % des patients avaient moins de 10 épisodes hémorragiques, tandis que 87 % en comptaient plus de 10 épisodes.

Donc cette diminution de nombre de saigments en cas de plus de 10 épisodes justifie par : le traitement est efficace et adapter et il y a pas développement d'inhibiteurs donc le nombre de saignemen

III. 2. 5. La circoncision

70 % des cas ont été circoncis, ce qui est un taux relativement élevé compte tenu du risque hémorragique que représente cet acte chez ces patients.

Concernant l'âge de la circoncision, les résultats montrent que près de 95 % des enfants ont été circoncis après l'âge de 2 ans, avec une répartition égale entre les tranches d'âge de 2 à 4 ans et de 5 à 9 ans (47,4 % chacune). Ces données traduisent probablement une prise de conscience progressive du risque hémorragique lié à la pathologie, repoussant l'âge de l'intervention. Cela est en contraste avec la pratique dans la population générale, où la circoncision est généralement réalisée au cours de **la première année de vie**.

Pour 29,6 % des patients, la circoncision a été réalisée dans un contexte de découverte de la maladie. Cette situation souligne l'importance d'un dépistage précoce, notamment en cas d'antécédents familiaux. À l'inverse, dans 40,7 % des cas, la circoncision a été programmée en connaissance du

diagnostic,confirment que, malgré le diagnostic de l'hémophilie, la circoncision reste pratiquée chez une majorité de patients ce qui laisse supposer un encadrement médical plus sécurisé.

Des études similaires, telles que celles menées au Maroc (Rkain et al., 2018)[166] et en Algérie (Salhi et al., 2017**)**[161], rapportent également des cas où la circoncision était le mode révélateur de l'hémophilie, ce qui souligne un déficit dans la prévention et l'éducation des familles à risque. Dans une série tunisienne (Ben Halima et al., 2016), plus de 30 % des diagnostics ont été posés à la suite d'un saignement post-circoncisionnel.

III. 2. 6. Extraction dentaire

26 % des patients ont bénéficié d'une extraction dentaire programmée. Ce taux relativement bas pourrait s'expliquer par une appréhension vis-à-vis du risque hémorragique associé à ce geste invasif, ainsi que par **un manque d'encadrement multidisciplinaire** entre les services d'hématologie et les soins bucco-dentaires.

Cette proportion est comparable à celle rapportée dans certaines séries régionales, comme celle de **Casablanca (Hafid et al., 2018)**[167]**, où environ 20 à 30 % des patients hémophiles avaient subi des extractions dentaires**.

À l'échelle internationale, notamment dans les pays développés, les extractions dentaires chez les patients hémophiles sont plus fréquentes, mais elles sont réalisées dans des conditions strictement encadrées. Le protocole comprend généralement l'administration prophylactique de facteurs de coagulation, souvent recombinants, associés à des antifibrinolytiques comme l'acide tranexamique.

Le faible taux d'extractions dentaires programmées dans notre série reflète à la fois une carence en suivi dentaire spécialisé et une peur justifiée des complications hémorragiques. Ces constats mettent en évidence l'urgence de renforcer l'intégration des soins dentaires dans la prise en charge globale de l'hémophilie, avec un encadrement thérapeutique sécurisé et des campagnes de sensibilisation à l'hygiène bucco-dentaire dès le jeune âge.

III. 3. PEC thérapeutique

III. 3. 1. Le Traitement substitutif

Dans notre série rétrospective portant sur 27 patients hémophiles, le traitement substitutif le plus fréquemment utilisé était le facteur recombinant chez les hémophiles A **(13patients)** (principalement Kogenate® et Advate®), tandis que les hémophiles B recevaient des concentrés plasmatiques (Immunine®, Hemonine®). Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature nationale de la pratique local CHU de Blida [163]et Maroc [10],où le recours aux recombinants pour le type A reste prioritaire, tandis que les dérivés plasmatiques sont encore utilisés pour le type B . En outre, Dans notre étude, aucun patient n'a reçu de facteur à demi-vie prolongée.

Selon le Sondage mondial annuel 2022 de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH)[162], dans les pays à revenu élevé le recours aux facteurs recombinants classiques (comme Kogenate®, Advate®...) est largement majoritaire, représentant en moyenne 80 à 90 %, et l'accès aux produits à demi-vie prolongée (produits EHL – extended half-life) est largement inégal à travers le monde. dans les pays à revenu élevé, plus de 40 à 60 % des patients hémophiles sévères bénéficient de ces produits innovants (comme Elocta®, Alprolix®, ou Nuwiq®), et leur utilisation reste quasiment inexistante dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Ces disparités sont principalement dues à :Coût élevé des traitements EHL,Manque de financement public ,Dépendance aux dons internationaux. Notre étude, bien que limitée par sa nature rétrospective et la taille restreinte de l'échantillon, met en lumière la nécessité d'études multicentriques prospectives pour évaluer l'efficacité comparative des différents produits et envisager l'introduction de nouvelles alternatives thérapeutiques telles que les facteurs à demi-vie prolongée.

Tableau 43 : Disparités mondiales dans l'accès aux traitements substitutifs chez les patients hémophiles selon le niveau de revenu des pays

Variable	Pays à revenu élevé	Pays à revenu intermédiaire ou faible (Algerie)
Utilisation des recombinants classiques	80 à 90 %	10 à 40 %
Accès aux recombinants innovants à demi-vie prolongée	40 à 60 %	Quasiment inexistant,

III. 3. 2.Traitement à la demande

La totalité des patients hémophiles ont reçu au moins une fois un traitement substitutif à la demande, illustrant le recours encore fréquent à cette stratégie thérapeutique, Toutefois, seuls 70 % des patients ont bénéficié d'une administration précoce (dans les deux heures suivant l'épisode hémorragique), ce qui est relativement insuffisant au regard des recommandations internationales. En effet, selon la Fédération mondiale de l'hémophilie (Rapport 2022)[162], un traitement substitutif optimal doit être initié dans les deux heures pour réduire les complications articulaires et limiter la consommation globale de facteur

Comparativement, dans les pays à revenu élevé, l'accès au traitement immédiat à domicile dans 95% a permis de diminuer significativement les séquelles articulaires et la morbidité globale.

ce retard peut s'expliquer par des facteurs logistiques, une éducation insuffisante des patients et de leur entourage, ainsi que par l'éloignement géographique et le manque de centres de référence spécialisés dans certaines régions.

III. 3. 3.La prophylaxie

21 patients sur 27 **(soit 77,8 %)** ont bénéficié d'un traitement prophylactique standard, ce qui représente un taux relativement encourageant. Ce constat témoigne du progrès significatif accompli en matière de prophylaxie dans la région de Laghouat. Parmi ces cas, la prophylaxie tertiaire a été la plus représentée **(52,4 %)**, suivie de la secondaire. **(33,3 %)** puis de la primaire **(14,3 %)**. Cette répartition reflète une introduction tardive du traitement préventif, souvent après l'apparition de complications articulaires. Contrairement aux données rapportées dans la littérature nationale, notamment l'étude réalisée à Sétif [6] sur la population pédiatrique ou la prophylaxie tertiaire a été le moins representé **(6,39%)**,puis secondaire**(16%)** primaire**(77,61%)**,

À l'échelle internationale, ces résultats aussi contrastent avec les recommandations de la FMH (Rapport 2022)[162], qui préconise la mise en place d'une prophylaxie primaire dès le plus jeune âge pour les patients atteints d'hémophilie sévère, L'accès tardif ou inégal à la prophylaxie est souvent influencé par la disponibilité des produits, le coût, et la structure du système de santé,des écarts marqués entre pays à revenu élevé et faible.Prophylaxie par région :Amériques : 77 % des patients,Europe : 63 %,Pacifique occidental : 58 %,Méditerranée orientale : 37 %, Afrique : 3 %, Asie du Sud-Est : 6 % Ces chiffres mettent en évidence des disparités significatives dans l'accès à la prophylaxie, avec une couverture nettement plus faible en Afrique et en Asie du Sud-Est.

Tableau 44 : les disparités significatives dans l'accès à la prophylaxie

Région	Taux de prophylaxie (%)
Notre étude (laghouat)	77,8 %
Amériques	77 %
Europe	63 %
Pacifique occidental	58 %
Méditerranée orientale	37 %
Afrique	3 %
Asie du Sud-Est	6 %

Le fait que la majorité des patients de notre étude reçoivent leur prophylaxie en structure hospitalière plutôt qu'à domicile traduit un besoin de renforcement de l'autonomisation des patients à travers l'éducation thérapeutique et la généralisation du traitement à domicile. Ainsi, bien que notre taux global de prophylaxie soit supérieur à la moyenne mondiale rapportée par la FMH, la prédominance de la prophylaxie tertiaire reflète encore une gestion sub-optimale, avec un impact probable sur la qualité de vie des patients et le risque d'arthropathies hémophiliques.

III. 3. 4.Le traitement non substitutif

Utilisation des agents bypassants :

seuls 3 patients sur 27 (soit **11,1 %**) ont reçu un traitement prophylactique et a la demande par Novoseven, agent bypassant utilisé chez les hémophiles développant des inhibiteurs ou en cas d Hémorragies sévères non contrôlables.
Prévalence de l'utilisation mondiale : Selon le rapport de la World Federation of Hemophilia (WFH) de 2022 , seulement 10 patients sur 6 393 (environ 0,16 %) ont reçu une prophylaxie par agent bypassant, soulignant une utilisation très limitée à l'échelle mondiale. Pays à hauts revenus : La majorité des patients traités avec des agents bypassants se trouvent dans ces pays. Par exemple, Emicizumab est disponible pour les patients avec ou sans inhibiteurs dans plus de 100 pays, mais son utilisation est largement concentrée dans les pays à revenus élevés[168].Pays à revenus intermédiaires : L'accès à ces traitements est plus limité. En Chine, par exemple, bien qu'Emicizumab ait été approuvé en 2019, moins de 100 patients l'utilisaient en 2022[169].Pays à faibles revenus : L'accès est extrêmement restreint, souvent limité aux programmes d'aide humanitaire.

Tableau 45 :les disparités mondiale d 'utilisation d'agents de contournement

Pays / Région	Utilisation d'agents de contournement (emicizumab, etc.)
Chine	Utilisation croissante, notamment chez les enfants, avec des doses réduites pour des raisons économiques.
Corée du Sud	Adoption significative d'emicizumab chez les enfants sans inhibiteurs, avec une réduction notable du taux de saignement.
Côte d'Ivoire	Introduction réussie d'emicizumab grâce à des programmes d'aide humanitaire, améliorant l'accès aux soins.
Pays à revenu élevé	Large adoption des agents de contournement, avec plus de 40 à 60 % des patients hémophiles sévères bénéficiant de ces produits innovants.
Pays à revenu intermédiaire	Utilisation limitée des agents de contournement, souvent restreinte à 10 à 30 % des patients en raison de contraintes économiques.
Notre étude	L'utilisation des agents de contournement s'est révélée restreinte par NovoSeven®. Le FEIBA®, bien qu'utilisé dans certaines régions d'Algérie, n'était pas disponible dans nos centres. Par ailleurs, l'émicizumab demeure totalement indisponible à l'échelle nationale.

Cette limitation est due à divers facteurs, principalement Les coûts des agents bypassants qui sont généralement 5 à 10 fois plus élevés que ceux des concentrés de facteur VIII ou IX, ce qui limite leur accessibilité, en particulier dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.

Kinésithérapie et gestion de l'hémarthrose aiguë:

81,5 % des patients ont reçu une prise en charge symptomatique des hémarthroses aiguës, reposant sur le protocole RICE et l'administration d'antalgiques tels que le paracétamol, témoignant d'une bonne application des mesures de base. Cependant, l'accès à la kinésithérapie spécialisée restait totalement inexistant.Toutefois, nous pouvons bénéficier de l'expérience de Sétif , où depuis 2021, les kinésithérapeutes de l'équipe multidisciplinaire ont suivi une formation dans un centre référent de rééducation à Alger, ce qui a considérablement amélioré l'accessibilité de la kinésithérapie pour les patients hémophiles dans cette région.Dans l'étude de Maroc, la kinésithérapie a été indiquée chez 44% des patients atteints d'arthropathie post-hémophilique .

Les recommandations internationales, notamment celles de la Fédération mondiale de l'hémophilie, soulignent l'importance de la kinésithérapie dans la prévention des arthropathies hémophiliques [162]. Cependant, l'accès à la rééducation fonctionnelle varie selon les pays. Une enquête européenne a révélé que des pays comme la France, l'Irlande, l'Espagne, le Royaume-Uni et la République tchèque offrent un accès illimité et gratuit à la kinésithérapie pour les patients

hémophiles 95% , tandis que d'autres pays comme la Belgique et la Suède imposent des frais aux patients [170].

Dans les pays à faibles revenus, l'accès est encore plus limité. Par exemple, en Roumanie, les hémophiles ne sont jamais évalués pour des complications musculosquelettiques ni inclus dans des programmes de rééducation[171].

III. 3. 5. Éducation thérapeutique

60 % des patients ont bénéficié d'au moins une séance d'éducation thérapeutique. ce taux reste insuffisant pour garantir une bonne adhésion aux traitements et une autonomie dans la gestion des hémorragies, cela explique le taux très diminuer de l'autotraitement à domicile Nos chiffres sont loin, de la série de setif qui rapporte que **85%** des cas bénéficient de l'ETP . et de la série Constantinoise de Salhi,qui rapporte un taux de **84,61%** chez les enfants hémophiles [161].
selon les données mondiales [162], seuls **43** % des patients dans les pays à faibles ressources sont formés à l'autogestion, ce qui reflète une tendance proche de la nôtre. Comparée à l'Europe de l'Ouest, où l'éducation atteint plus de **80 %**, la différence est notable.

Des études menées dans divers pays illustrent ces disparités. Par exemple, une enquête européenne a révélé que l'adhésion au traitement chez les patients hémophiles variait de 80 à 87 % selon les pays, avec une corrélation positive entre une meilleure adhésion et une éducation thérapeutique adéquate . En Espagne, une étude a montré que 80,3 % des patients adultes présentaient un taux d'adhésion modéré à élevé (>70 %), soulignant l'importance de l'éducation continue [173]. En Allemagne, l'adhésion au traitement prophylactique était la plus élevée chez les patients âgés de 0 à 14 ans, mettant en évidence l'efficacité des programmes éducatifs précoces [174].

En revanche, dans les pays à faibles revenus, l'accès à l'éducation thérapeutique reste limité. Par exemple, en Roumanie, les jeunes patients hémophiles ne sont souvent jamais évalués pour des complications musculosquelettiques ni inclus dans des programmes de rééducation, en particulier dans les zones rurales où l'accès aux services spécialisés est restreint [172].

Ces données suggèrent que le déficit en éducation thérapeutique peut contribuer à une mauvaise adhésion au traitement et à la chronicité des atteintes articulaires malgré le traitement substitutif. Il est donc essentiel de renforcer l'accès à des programmes éducatifs spécialisés dans les pays à ressources limitées pour améliorer la qualité de vie des patients hémophiles.

III. 3. 6. Suivi des patients

Notre série révèle que 100 % des patients avaient un suivi non régulier, ce qui témoigne d'une faiblesse majeure dans le système de soins.

Le rapport FMH 2022 [162] fait état de la même difficulté dans plusieurs pays à revenus faibles ou intermédiaires, où le suivi standardisé n'est assuré que dans moins de 30 % des cas. Cette situation entraîne une augmentation du risque de complications à long terme, notamment les hémarthroses récidivantes, les arthropathies, et les retards dans la détection des inhibiteurs.Des études menées en Inde [175] et en Afrique subsaharienne [176] soulignent également ces lacunes dans le suivi régulier des patients hémophiles, souvent dues à des ressources limitées, à l'absence d'une coordination efficace des soins et à la difficulté d'accès géographique aux centres spécialisés. En Amérique latine, une enquête confirme que moins de 25 % des patients bénéficient d'un suivi conforme aux

recommandations internationales, ce qui se traduit par une morbidité accrue [177].En revanche, dans des pays à hauts revenus comme la France, le Royaume-Uni, ou le Canada, le suivi des patients est beaucoup plus rigoureux et régulier [178,179]. Cette différence s'explique par l'existence de réseaux nationaux de centres spécialisés bien financés, un personnel formé spécifiquement à l'hémophilie, avec des dossiers médicaux électroniques et une surveillance active des complications.Il s'agit donc d'un point critique à améliorer.

III. 4. Complications

III. 4. 1.Complication orthopédique liées à la maladie

Arthropathie hémophilique:
15 patients sur 27, soit **55,5 %**, présentaient des signes d'arthropathie hémophilique, traduisant une atteinte articulaire chronique liée à la répétition des hémarthroses, particulièrement chez les patients ayant un diagnostic tardif ou un accès irrégulier au traitement substitutif. Ce taux, bien que préoccupant, rejoint les résultats d'autres études local , Notamment celle de Maroc [10], où environ **60,3 %** des patients présentaient déjà des manifestations articulaires permanentes au moment du diagnostic.

À l'échelle mondiale, le Sondage mondial de la FMH 2022 montre que dans les pays à faibles revenus, plus de **60 %** des patients de plus de 18 ans présentent des limitations articulaires significatives, en raison du manque de prophylaxie précoce et du retard de prise en charge [162]. Par exemple, une étude menée en Inde a rapporté que près de **65 %** des patients adultes atteints d'hémophilie présentaient des arthropathies sévères [180]. En Afrique subsaharienne, un rapport de 2021 indique que **70 %** des patients hémophiles non suivis régulièrement développent des complications articulaires majeures [181].

En comparaison, ce taux tombe à moins de **25 %** dans les pays à hauts revenus, où la prophylaxie primaire est instaurée dès l'enfance, limitant ainsi significativement l'apparition des arthropathies [182,183]. Une étude canadienne récente a montré que grâce à un accès systématique à la prophylaxie, moins de **20 %** des patients adultes présentaient des signes d'arthropathie avancée [184].

La prévalence élevée dans notre série s'explique par :Un accès irrégulier à la prophylaxie ou un début tardif de celle-ci (Cela se reflète dans le recours majoritaire à la prophylaxie tertiaire observé chez nos patients).**Une absence** de **prise en charge fonctionnelle** adéquate (kinésithérapie, orthèses).

Ces données illustrent l'importance cruciale d'un diagnostic précoce et d'un suivi régulier avec un traitement substitutif adapté, afin de réduire la morbidité articulaire liée à l'hémophilie.

Tableau 46 :Comparaison internationale de la fréquence de l'arthropathie chez les hémophiles

Source / Étude	Prévalence de l'arthropathie
Notre étude (Laghouat)	55,5 % (15/27 patients)
Étude de Marrakech [10]	60,3 %
Afrique subsaharienne [181]	70 %
Inde [180]	65 %
Canada [184]	Moins de 20 %
Pays à faibles revenus (FMH 2022) [162]	Plus de 60 %
Pays à hauts revenus [182,183]	Moins de 25 %

Évaluation de la sévérité de l'arthropathie hémophilique (score HJHS)

En l'absence de données radiologiques, la sévérité de l'arthropathie chez nos patients hémophiliques a été évaluée à l'aide du score clinique HJHS, Parmi les 15 patients atteints d'arthropathie dans notre série, la majorité présentait des formes légères à modérées : **46,7 %** de formes légères, **20 %** de formes modérées, **33,3 %** de formes sévères.

Les études internationales notamment le FMH montrent que Un score < 4 indique un état articulaire quasi normal, entre 4 et 10 une atteinte modérée, et > 10 une arthropathie avancée[162].

Statistiques internationales selon le score HJHS :

Afrique subsaharienne : Selon Munyombwe et al. (2021), le score moyen HJHS chez les enfants hémophiles est supérieur à 12, avec plus de **50 %** des patients présentant des formes sévères [181].

Asie du Sud : Une étude en Inde (Kumar et al., 2019) rapporte un score moyen HJHS de 11 chez les enfants et adolescents, avec **40 %** ayant des arthropathies modérées à sévères [180].

Amérique latine : Dans une enquête menée par Rodriguez et al. (2020), le score moyen HJHS était d'environ 8, avec une proportion de **30 %** de patients atteints de formes sévères [183].

Dans ce contexte, nos résultats sont compatibles avec les tendances observées dans les pays en développement, Le recours au HJHS reste un atout dans ces milieux, en particulier en l'absence d'imagerie spécialisée, pour permettre un suivi longitudinal et orienter la prise en charge rééducative et prophylactique.

Dans les pays à hauts revenus (Europe, Canada) : Grâce à une prophylaxie précoce instaurée dès la petite enfance, le score moyen HJHS reste inférieur à 4 chez plus de **80 %** des enfants hémophiles (Ljung et al., 2018 ; Soucie et al., 2020) [182,183]. La fréquence des formes sévères est donc réduite à moins de **10 %.**

Tableau 47:Comparaison internationale de la fréquence des formes sévères d'arthropathie chez les patients hémophiles

Région / Pays (Étude)	Fréquence des formes sévères d'arthropathie
Notre étude (Algérie- Laghouat)	**33,3 %**
Afrique subsaharienne (Munyombwe et al., 2021)	**> 50 %**
Asie du Sud - Inde (Kumar et al., 2019)	**40 %**
Amérique latine (Rodriguez et al., 2020)	**30 %**
Europe / Canada (Ljung et al., 2018 ; Soucie et al., 2020)	**< 10 %**

Traitement de l'arthropathie post-hémophilique:

Aucun patient n'a bénéficié d'un traitement spécifique ciblant l'atteinte articulaire, qu'il s'agisse de kinésithérapie fonctionnelle structurée à visée préventive ou curative ou d'interventions chirurgicales (synovectomie, arthroplastie, etc.) visant à corriger l'atteinte articulaire liée à l'arthropathie hémophilique. Cette absence de recours à la chirurgie est cohérente avec des difficultés observées dans plusieurs pays à faibles et moyens revenus, où l'accès à la chirurgie spécialisée est limité[162].

En Afrique subsaharienne, selon Munyombwe et al. (2021), **moins de 10 %** des patients hémophiles présentant une arthropathie sévère ont eu accès à des interventions chirurgicales telles que la synoviorthèse ou l'arthroplastie, principalement à cause de contraintes financières, du manque d'infrastructures et de personnel formé [181].

En Asie du Sud, l'étude indienne (Kumar et al., 2019) rapporte que seulement **12 %** des patients atteints d'arthropathie hémophilique ont bénéficié d'une synovectomie, alors que les arthroplasties sont encore **plus rares**[180].

En Amérique latine, l'étude de Rodriguez et al. (2020) montre un taux plus élevé, avec environ **20 %** des patients adultes hémophiles ayant subi une intervention chirurgicale majeure liée à l'arthropathie, notamment des arthroplasties du genou et de la hanche [183].

Dans les pays à hauts revenus comme la France, le Royaume-Uni ou le Canada, les interventions chirurgicales sont plus fréquentes et bien intégrées dans la prise en charge multidisciplinaire. Par exemple, Ljung et al. (2018) rapportent que **30 %** des patients adultes avec arthropathie sévère ont subi une intervention chirurgicale, souvent après une évaluation approfondie et dans le cadre d'un suivi spécialisé [182,183].

Ces chiffres montrent que la fréquence des interventions chirurgicales dans l'arthropathie hémophilique dépend fortement de la disponibilité des ressources médicales, de l'accès aux **soins spécialisés**, et de **la sensibilisation des équipes soignantes**.

Complications rares : fractures, syndrome de Volkmann, pseudo-tumeur hémophilique:

Au cours de notre étude rétrospective, aucun cas de fracture, de syndrome de Volkmann ni de pseudo-tumeur hémophilique n'a été enregistré parmi les 27 patients inclus. Dans les études menées au CHU de Maroc, Dans la période d'étude aucun patient n'a présenté une pseudo-tumeur hémophilique[10].Ces résultats concordent avec le rapport de la Fédération Mondiale de l'Hémophilie (FMH) 2022, qui indique que les pseudo-tumeurs hémophiliques ne représentent que 1 à 2 % des complications musculo-squelettiques dans les pays à revenus faibles ou moyens, et sont quasiment inexistantes dans les pays bénéficiant d'un accès élargi à la prophylaxie.[162]

Leur absence dans notre série pourrait s'expliquer par :Un **meilleur accès ponctuel au traitement substitutif, u**ne **surveillance plus attentive** des hématomes profonds.Et possiblement, une **sous-déclaration ou sous-diagnostic**.

III. 4. 2.Les complications liées au traitement substitutif

Complications immunologiques : développement d'inhibiteurs

Le développement d'inhibiteurs constitue l'une des complications majeures du traitement substitutif chez les hémophiles. Dans notre série, 2 patients sur 27 (soit **7,4 %**) présentaient des anticorps inhibiteurs (ACC) positifs, tandis que 17 patients (63 %) avaient un résultat négatif. Chez 29,6 % des cas, le dosage n'a pas été réalisé. De plus, chez les patients positifs, aucun titrage n'a été effectué, ne permettant pas de distinguer les grands répondeurs des faibles répondeurs. Ces éléments traduisent certaines limites diagnostiques sur le plan biologique dans notre contexte.dans la série de Maroc **15%** des cas ont développé des inhibiteurs contre les facteurs de substitution dont 4 forts répondeurs et 16 faibles répondeurs[10].

Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, le sondage mondial de la FMH 2022 estime la prévalence moyenne des inhibiteurs entre 10 et 15 %, en soulignant des difficultés majeures liées au dépistage systématique et à l'accès à un traitement approprié [162]. Dans notre série, le taux observé (7,4 %) reste inférieur à cette moyenne mondiale. Ce chiffre pourrait refléter la réalité, mais il est probablement sous-estimé, notamment en raison de l'absence de dépistage systématique, près de 30 % des patients n'ont pas été testés. Ce constat souligne l'importance de généraliser le dosage des inhibiteurs, en particulier après les premières expositions au traitement, afin de permettre une prise en charge adaptée en temps .

En Amérique du Nord (États-Unis et Canada), la prévalence des inhibiteurs chez les patients hémophiles A sévères est d'environ 25 à 30 % selon les registres nationaux et études multicentriques (Gouw et al., 2013 ; Soucie et al., 2017) [186,187].

En Europe occidentale, notamment en France, le taux est généralement estimé entre 15 et 20 % chez les patients sévères, grâce à une meilleure organisation des soins et une prophylaxie précoce (Peyvandi et al., 2016 ; Blanchette et al., 2017) [188,189]

Complications infectieuses:

L'évaluation des complications infectieuses liées au traitement substitutif n'a pas pu être menée de manière exhaustive, en raison de l'absence de bilan sérologique chez les patients inclus. Cette lacune constitue une limite majeure dans l'appréciation du risque infectieux notamment pour le VIH, le VHC et le VHB historiquement associé à l'utilisation de concentrés de facteurs dérivés du plasma humain. Dans notre contexte, ce sont précisément **des dérivés plasmatiques du facteur IX** qui sont utilisés.

Des études régionales permettent toutefois d'apporter quelques éléments de comparaison. Au Marrakech (2019), une étude a montré que parmi les 7 % de patients ayant bénéficié d'un bilan sérologique, aucun cas d'infection par l'hépatite B ni par le VIH n'a été détecté, tandis qu'un seul patient était porteur du VHC [10]. En revanche, d'autres séries rapportent une prévalence plus élevée : celle de Constantine (Salhi et al.) et de Casablanca (Hafid et al.) ont retrouvé environ 15 % de cas positifs pour l'hépatite C [167,161]. Dans la série de Rkain, 2,3 % des patients présentaient une co-infection VIH–VHC [166].

À l'échelle internationale, les données du Sondage mondial de la FMH (2022) révèlent une nette diminution de la transmission des infections virales grâce à l'utilisation croissante de facteurs recombinants, qui éliminent tout risque viral résiduel. Toutefois, dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire, où les concentrés plasmatiques restent largement utilisés, le risque persiste en particulier chez les patients traités entre les années 1990 et 2000. Cela souligne l'importance de mettre en place un dépistage systématique du VIH et des hépatites virales, et de promouvoir, autant que possible, l'utilisation de facteurs recombinants ou de produits plasmatiques hautement sécurisés (traités par virucidation).

Impact psychosocial de l'hémophilie

Parmi les 10 patients scolarisés ou en études supérieures, la moitié **(50 %)** a rapporté un retentissement scolaire lié à leur pathologie. Ce chiffre rejoint les résultats rapportés par la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH, 2022)[162], où près de **40 à 60 %** des enfants ou adolescents hémophiles dans **les pays à ressources limitées** déclarent un absentéisme fréquent, des interruptions de parcours. Les causes principales sont les épisodes hémorragiques fréquents, la douleur articulaire.

Sur le plan professionnel, **64 %** des patients actifs dans notre série ont rapporté un impact négatif de la maladie sur leur travail, traduisant des limitations fonctionnelles, une réduction de la capacité à maintenir un rythme normal de travail .

Ce chiffre est cohérent avec les résultats de l'étude HERO (Haemophilia Experiences, Results and Opportunities) [190], une enquête multinationale menée dans 10 pays, y compris la France, canada, allemande indiquent que **80 %** des personnes atteintes d'hémophilie ont signalé un impact négatif de la maladie sur leur carrière professionnelle, et **20 %** ont déclaré avoir perdu un emploi en raison de leur condition .

Le rapport de la FMH (2022) insiste sur l'importance de l'intégration psychosociale, en appelant à des stratégies globales incluant l'éducation thérapeutique, l'accompagnement psychologique, la rééducation fonctionnelle, et l'adaptation scolaire et professionnelle.

Dans les pays en développement, y compris le nôtre, la prise en charge demeure essentiellement axée sur l'aspect médical, en particulier le traitement substitutif, laissant souvent en arrière-plan les besoins en réinsertion sociale et en accompagnement psychologique.

Recommandation

Sur la base de nos observations, il serait pertinent de proposer les orientations suivant :

création d'un centre de référence pour l'hémophilie réel sur le terrain.

Mettre en place des séances d'éducation thérapeutique afin de renforcer les connaissances des patients hémophiles sur leur maladie et d'améliorer leur autonomie dans la gestion du traitement.

Mise en place d'un laboratoire spécifique avec développement d'un plateau technique avec des tests spécifique de coagulation .

réalisation d'une Radiographie adaptée et former ou recruter un radiologue avec expertise en lésions ostéo-articulaires de l'hémophilie.

Identifier un chirurgien orthopédiste pour prendre en charge les complications .

Développer une équipe de rééducation spécialisée en pathologie articulaire hémophilique .

Décentraliser les soins et mettre en place des unités de suivi dans les régions éloignées pour rapprocher les soins des malades.

Formation continue des médecins généralistes et les sensibiliser à la reconnaissance des complications et au suivi régulier .

Création de guides de prise en charge nationaux adaptés aux réalités locales .

Limites

Comme toute étude, notre travail présente certaines limites qu'il convient de souligner :

Absence des dossiers médicaux, ce qui entrave l'analyse et le suivi des patients.

Taille réduite de l'échantillon (27 patients), rendant les résultats difficilement généralisables à l'ensemble de la population .

Absence d'étude de référence similaire menée à Laghouat, limitant les comparaisons et l'approfondissement des conclusions.

Difficulté d'accès aux patients résidant dans des régions éloignées, compliquant le recueil des données.

Manque de suivi des malades en raison des ressources insuffisantes, compromettant la prise en charge efficace.

CONCLUSION

Ce mémoire de fin d'étude a porté sur l'hémophilie, une maladie hémorragique héréditaire caractérisée par un déficit en facteurs de coagulation, entraînant des symptômes hémorragiques variables. L'objectif de cette étude était de fournir une analyse complète de cette pathologie, en examinant ses aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. À travers notre recherche approfondie, nous avons pu rassembler et analyser des données provenant de différentes sources, notamment des études cliniques, des dossiers médicaux et des revues spécialisées. Les résultats obtenus nous permettent de tirer plusieurs conclusions importantes concernant l'hémophilie. Premièrement, l'hémophilie est une maladie relativement rare, touchant principalement les enfants et les jeunes adultes, bien qu'elle puisse également être diagnostiquée à l'âge adulte.

Les symptômes cliniques de l'hémophilie sont dominés par des hémorragies prolongées ou spontanées, notamment au niveau des articulations (hémarthroses), des muscles ou des tissus mous. Dans certains cas, des saignements internes graves, tels que des hémorragies intracrâniennes, peuvent survenir, constituant une urgence médicale.

Le diagnostic de l'hémophilie repose sur la mesure des taux de facteurs de coagulation dans le sang (facteurs VIII ou IX) . Des tests complémentaires permettent d'évaluer la sévérité et la présence éventuelle d'inhibiteurs.

En ce qui concerne le traitement, plusieurs approches sont disponibles en fonction de la sévérité de la maladie et des besoins du patient. Le traitement substitutif par facteurs de coagulation reste la base de la prise en charge, associé dans certains cas à une prophylaxie régulière. La prise en charge des inhibiteurs, lorsqu'ils sont présents, nécessite des stratégies spécifiques incluant des agents by-passants .

Notre étude a examiné la prévalence de l'hémophilie dans la région de Laghouat. Cette étude a été menée dans le but de déterminer la fréquence de cette maladie dans la population locale et d'évaluer les facteurs associés à sa survenue. Les résultats de notre recherche ont démontré que l'hémophilie est une condition relativement rare dans la région de Laghouat. Sur une période de six ans, nous avons recensé 27 cas confirmés d'hémophilie, ce qui correspond à une prévalence de 7,5 pour 100 000 habitants.

Nous sommes conscients que notre étude présente certaines limites, notamment en termes d'effectif restreint et d'absence de suivi à long terme. Toutefois, elle constitue une base de réflexion locale, et ouvre des perspectives intéressantes pour des études futures à plus large échelle, avec une approche comparative ou interventionnelle.

Référence :

[1] Société Suisse d'Hémophilie. Guide de l'hémophilie. 2022.
[2] Vidal. Hémophilie : une nouvelle ère thérapeutique. 2025.
[3] Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins – Hémophilie. 2023.
[4] Berntorp E, Shapiro A, Makris M, Mahlangu J, Neufeld EJ, Pellegrini F, et al. Haemophilia. Nat Rev Dis Primers, 2021. 7(1):45. doi:10.1038/s41572-021-00278-x.
[5] Ingram GIC. The history of haemophilia. J Clin Pathol. 1976 Jun;29(6):469–479. doi: 10.1136/jcp.29.6.469.
[6]Messasset M. Prise en charge de l'hémophilie congénitale de l'enfant à Sétif [thèse de doctorat en sciences médicales]. Sétif: Université de Sétif; 2023.
[7]Eisenberg D. Hemophilia and Circumcision: From Observation to Classification: Connecting a Talmudic Presumption to a Modern Diagnosis. Jewish Med Ethics Halacha. 2016 Oct;Vol VIII(2).
[8]Franchini M, Mannucci PM. The History of Hemophilia. Semin Thromb Hemost. 2014 Jun;40(5):571–576. doi: 10.1055/s-0034-1381232.
[9]Angrini M, Kaadan A. Who discovered haemophilia. J Br Islamic Med Assoc. 2022 Aug;11(4).
[10]Kechnaoui S. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech [thèse de doctorat en médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2019.
[11] W. Schramm, « The history of haemophilia – a short review », *Thromb. Res.*, vol. 134, p. S4-S9, nov. 2014, doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.020.
[12] Sondage mondial annuel 2022 WFH,2023
[13] A. Levasseur, « L'hémophilie, une maladie royale : l'Histoire peut-elle changer le sang, et réciproquement ?: », *Rev. Biol. Médicale*, vol. N° 377, nº 2, p. 51-59, févr. 2024, doi: 10.3917/rbm.377.0051.
[14] A. Iorio *et al.*, « Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries », *Ann. Intern. Med.*, vol. 171, nº 8, p. 540-546, oct. 2019, doi: 10.7326/M19-1208.
[15] Sondage mondial annuel 2022 WFH,2023
[16] E. G. F. Di, « Abstracts des communications orales 11 +pPRSKLOLH HW PDODGLHV KpPRUUDJLTXHV UDUHV 25 Myélome Multiple », 2022.
[17] « Physiologie de l'hémostase », MHEMO. Disponible sur: https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/
[18] T. Sklarcyk, « Hémostase en chirurgie orale: guide de bonnes pratiques », PhD Thesis, Université de Lorraine, 2017. Disponible sur: https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932420/
[19] Université de Technologie de Compiègne (2016)Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - L'intima. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain1a_5.html
[20] J. Turpin, « Au coeur de l'hémostase primaire: réactualisation des connaissances », PhD Thesis, 2017. Disponible sur: https://pepite-depot.univ lille.fr/LIBRE/Th_Chirdent/2017/2017LIL2C062.pdf
[21] W. E. Winter, S. D. Flax, et N. S. Harris, nov. 2017, « Coagulation Testing in the Core Laboratory », *Lab. Med.*, vol. 48, nº 4, p. 295-313, doi: 10.1093/labmed/lmx050.
[22] O. Benzakour, A. Gely, R. Lara, et V. Coronas, oct. 2007 « Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S - Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM », *médecine/sciences*, vol. 23, nº 10, Art. nº 10, doi: 10.1051/medsci/20072310826.
[23] biomnis 2012 « FACTEUR_XIII.pdf ». Disponible sur: https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/FACTEUR_XIII.pdf
[24] C. Drouet, D. Ponard, N. Monnier, J. Lunardi, et J.-L. Bosson, oct. 2008, « Classification et diagnostic biologique des angioedèmes », *Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin.*, vol. 48, nº 6, p. 441-446, doi: 10.1016/j.allerg.2008.02.004.

[25] D. De Prost et A. Stépanian, janv. 2006, « Le facteur tissulaire: Nouveaux concepts », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2006, nº 378, p. 29-34, doi: 10.1016/S1773-035X(06)80032-8.
[26] M. Vallet et I. Tack, sept. 2012 « Physiologie du calcium et des phosphates », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 79, nº 4, p. 203-209, doi: 10.1016/j.monrhu.2012.07.006.
[27] S. Ferrière, 2020 « Etude du mode d'action d'agents contournant l'action du facteur VIII dans l'hémophilie A ». doi : https://theses.hal.science/tel-03220421v1
[28] ALLALI Tassadit, ATTOUCHE Rime, ABDELAZIZ Fatma (2019) La recherche des inhibiteurs anti-facteur VIII et anti-facteur IX chez les hémophiles diagnostiqués au niveau du CHU de Tizi Ouzou Doit : https://dspace.ummto.dz/server/api/core/bitstreams/ea787595-9bc2-4553-abe6-7db9436eb201/content
[29] devsante.org, 14/08/2001 « Physiologie de l'hémostase». Doi: https://devsante.org/articles/physiologie-de-l-hemostase/
[30] Michael B. Streiff, MD, 2023 « Revue générale de l'hémostase - Hématologie et oncologie », Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/hématologie-et-oncologie/hémostase/revue-générale-de-l-hémostase
[31] E. Brnjac *et al.* p. 47, 2019.« Lesley Black et Rita Selby », La coagulation simplifiée, doi : https://transfusionontario.org/wp-content/uploads/2020/06/ORBCON-FR-BE_Coagulation_v2Final-1-1.pdf
[32] Disponible sur: https://toubkal.imist.ma/bitstream/handle/123456789/30877/M1762023.pdf?sequence=1
[33] S. A. Maroney et A. E. Mast, juin 2015 « New insights into the biology of tissue factor pathway inhibitor », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 13, p. S200-S207, doi: 10.1111/jth.12897.
[34] V. Le Cam-Duchez, V. Barbay, C. Soria, et J.-Y. Borg, , août 2010 « Protéine Z, polymorphismes du gène de la protéine Z et thromboses », *Rev. Médecine Interne*, vol. 31, nº 8, p. 551-557, doi: 10.1016/j.revmed.2009.04.013.
[35] C. Guérois, avr. 2009, « L'hémophilie aujourd'hui », *Kinésithérapie Rev.*, vol. 9, nº 88, p. 32-36, doi: 10.1016/S1779-0123(09)70804-6.
[36] « Hémophilies-1.pdf ». Disponible sur: https://lss.chutanger.ma/wp-content/uploads/2020/04/He%CC%81mophilies-1.pdf
[37] MHEMO 2023 « L'hémophilie » . doi : https://mhemo.fr/les-pathologies/lhemophilie/
[38] HémophiLink 2024 « L'hémophilie, une maladie génétique liée à l'X ». Disponible sur: https://www.hemophilink.fr/hemophilie/maladie-genetique-liee-a-l-x/
[39] F. Boehlen *et al.* juin 2011, « Hémophilie dans la pratique du médecin de famille », *Forum Méd. Suisse – Swiss Med. Forum*, vol. 11, nº 26. doi: 10.4414/fms.2011.07552.
[40] pr_ouarhlent 2022 « hemophilie ». Consulté le: 1 février 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/hemophilie_-presentation_pr_ouarhlent.pdf
[41] T.-Y. Pan, S.-S. Chiou, C.-C. Wang, et S.-M. Wu, déc. 2014 « Separation of intron 22 inversion type 1 and 2 of hemophilia A by modified inverse-shifting polymerase chain reaction and capillary gel electrophoresis », *Talanta*, vol. 130, p. 328-335, doi: 10.1016/j.talanta.2014.06.072.
[42] *Turk J Hematol*. 2005 « 033-36 intron inversion mutati »,
[43] K. Rimtebaye, F. D. Sillong, A. Z. A. Tashkand, M. Kaboro, et F. A. Iii, mars 2017 «LA CIRCONCISION DES HEMOPHILES PAR LA TECHNIQUE DE SECTION CUTANEO-MUQUEUSE EN DEUX TEMPS SOUS PINCE GUIDE», *Uro-Andro Rev. Urol. Androl. ASU*, vol. 1, nº 7, Art. nº 7 , Disponible sur: http://revue-uroandro.org/index.php/uro-andro/article/view/157
[44] N. Benajiba, Y. E. Boussaadni, M. Aljabri, Y. Bentata, R. Amrani, et M. Rkain, 2014 « Hémophilie: état des lieux dans un service de pédiatrie dans la région de l'oriental du Maroc », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 18, doi: 10.11604/pamj.2014.18.126.4007.
[45] « Hémophilie - Hématologie et oncologie », Édition professionnelle du Manuel MSD. doi : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/hématologie-et-oncologie/troubles-de-la-coagulation/hémophilie

[46] Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins – Hémophilie. 2023.
[47] Isabelle Hoppenot 2023« Hémophilie : une nouvelle ère thérapeutique ». Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/30341-hemophilie-une-nouvelle-ere-therapeutique.html
[48] H. Chambost et S. Meunier, « Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère », *Arch. Pédiatrie*, vol. 13, nº 11, p. 1423-1430, nov. 2006, doi: 10.1016/j.arcped.2006.06.020.
[49] Kechnaoui S. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech [thèse de doctorat en médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2019. doi : http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these259-19.pdf
[50] J. Goudemand, 2009 « Urgences hémorragiques chez l'hémophile ».
[51] Medicover « Hémarthrose : causes, symptômes et traitement ». doi : https://www.medicoverhospitals.in/fr/diseases/hemarthrosis/
[52] Alexandra gerard 2022 « Hématome : définition, causes, différents types, comment le résorber ? », Femme Actuelle. doi : https://www.femmeactuelle.fr/sante/sante-pratique/hematome-definition-causes-differents-types-comment-le-resorber-2142337
[53] Swedish Orphan Biovitrum AB 2024 « Hémophilie, Préserver sa santé articulaire ». doi : https://hemophilie-liberatelife.fr/prendre-le-controle/preserver-sa-sante-articulaire
[54] M. G. Ward, A. Ornstein, A. Niec, et C. L. Murray, oct. 2013. « L'évaluation médicale des ecchymoses dans les cas de maltraitance présumée d'enfants : une perspective clinique », *Paediatr. Child Health*, vol. 18, nº 8, p. 438-442
[55] AHVH 2025 Hémophilie et saignement de nez : que faire ? . doi : https://www.ahvh.be/informations/faq/134-hemophilie-et-saignement-de-nez-que-faire.html
[56] R. Diehl *et al.* juill 2007 « Déficit en facteur XIII chez un nouveau-né », *Arch. Pédiatrie*, vol. 14, nº 7, p. 890-892 , doi: 10.1016/j.arcped.2007.03.012.
[57] R. Santoro, A. Molinari, M. Leotta, et T. Martini, « Isolated Prolongation of Activated Partial Thromboplastin Time: Not Just Bleeding Risk! », *Medicina*, vol. 59, nº 6, p. 1169, juin 2023, doi: 10.3390/medicina59061169.
[58] S. Jain et S. S. Acharya, « Management of rare coagulation disorders in 2018 », *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 57, nº 6, p. 705-712, déc. 2018, doi: 10.1016/j.transci.2018.10.009.
[59] World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia – 3rd edition. 2020. doi:10.1111/hae.14046
[60] D. Neutze et J. Roque, « Clinical Evaluation of Bleeding and Bruising in Primary Care ».
[61]Kechnaoui S. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech [thèse de doctorat en médecine]. Marrakech: Université Cadi Ayyad; 2019. doi : http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these259-19.pdf
[62] Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins – Hémophilie. 2023
[63] S. Kitchen, F. de P. Careta, C. T. Tagny, P. Toulon, G. F. Pierce, et A. Srivastava, « Chapter 3 LABORATORY DIAGNOSIS AND MONITORING ».
[64] F. Peyvandi, I. Garagiola, et G. Young, « The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications », *The Lancet*, vol. 388, nº 10040, p. 187-197, juill. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
[65] A. Srivastava *et al.*, « WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition », *Haemophilia*, vol. 26, nº S6, p. 1-158, août 2020, doi: 10.1111/hae.14046.
[66] World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia – 3rd edition. 2020. doi:10.1111/hae.14046
[67] B. Brenig *et al.*, « Christmas disease in a Hovawart family resembling human hemophilia B Leyden is caused by a single nucleotide deletion in a highly conserved transcription factor binding site of the *F9* gene promoter », *Haematologica*, vol. 104, nº 11, p. 2307-2313, nov. 2019, doi: 10.3324/haematol.2018.215426.
[68] Gaiz A, Mosawy S. Haemophilia C: What is Unknown. Open Acc Blood Res Trans J. 2018;2(3):555589. doi:10.19080/OABTJ.2018.02.555589

[69] Konstantinov K. Hémophilie A acquise iatrogène: étude de 185 cas issus de la base de données de pharmacovigilance Vigibase®. 2023.

[70] D. Benlaldj, « Maladie de von Willebrand type 3 faussement diagnostiquée en hémophilie A modérée : à propos d'une observation », *Rev Med Brux*, 2017.
[71] K. Konstantinov, « Hémophilie A acquise iatrogène: étude de 185 cas issus de la base de données de pharmacovigilance Vigibase® ».
[72] H. Mamad, S. Benkirane, Y. El Aissaoui, Z. Berchane, et A. Masrar, « Déficit combiné en facteurs V et VIII de la coagulation: à propos d'une fratrie de trois cas », *Pan Afr Med J*, vol. 39, 2021, doi: 10.11604/pamj.2021.39.65.24559.
[73] Badulescu OV, Scripcariu D-V, Badescu MC, Ciocoiu M, Vladeanu MC, Plesoianu CE, et al. Biomarkers involved in the pathogenesis of hemophilic arthropathy. Int J Mol Sci. 2024;25(18):9897. doi:10.3390/ijms25189897.
[74] Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of hemophilic arthropathy. J Clin Med. 2017;6(7):63. doi:10.3390/jcm6070063.
[75] Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. J Thromb Haemost. 2021;19(9):2112–2121. doi:10.1111/jth.15444.
[76] Plut D, Faganel Kotnik B, Preložnik Zupan I, Ključevšek D, Vidmar G, Snoj Ž, et al. Detection and evaluation of haemophilic arthropathy: Which tools may be considered more reliable? Haemophilia. 2020;00:1–8. doi:10.1111/hae.14153.
[77] Van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. Haemophilia. 2020;26(6):1014–1022. doi:10.1111/hae.14025.
[78] Van Bergen EDP, van Leeuwen FHP, Foppen W, Timmer MA, Schutgens REG, Mastbergen SC, et al. Subclinical synovial proliferation in patients with severe haemophilia A: The value of ultrasound screening and biochemical markers. Haemophilia. 2023;29(2):357–366. doi:10.1111/hae.14861.
[79] G. GERSTNER,2009, Prevalence and risk factors associated with decreased bone mineral density in patients with haemophilia DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01963.x
[80] Angelo Alito,2023, Haemophilia and Fragility Fractures: From Pathogenesis to Multidisciplinary Approach, https://doi.org/10.3390/ijms24119395
[81] Pia Ransmann,2024, Theinfluenceofseverityofhemophiliaonbonemineral densityandfractureris, https: //doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102624
[82] Shritik Devkota,2024,Hemophilic pseudotumor of the knee joint: Emphasizing prevention and early diagnosis in a rare disease, doi:10.1002/ccr3.882
[83] Alex Kiu, MD, 2024, Pseudotumour: an uncommon complication of severe haemophilia, https: //doi.org/10.1093/bjrcr/uaae019
[84] Giscard Joel Adeclat, 2022, Acute forearm compartment syndrome in the setting of acquired hemophilia A, http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
[85] Letícia Lemos Jardim MSc, PhD,2019, Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review . DOI: 10.1002/rth2.12335
[86] Kristina Kihlberg,2022,Factor IX antibodies and tolerance in hemophilia B in the Nordic countries – The impact of F9 variants and complications, https: //doi.org/10.1016/j.thromres.2022.06.015
[87] Anastasia Spanoudaki,2022, Hepatitis C Virus Infections in Patients with Hemophilia: Links, Risks and Management
[88] Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins – Hémophilie. 2023.
[89] A. Srivastava *et al.*, « WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition », *Haemophilia*, vol. 26, n° S6, p. 1-158, août 2020, doi: 10.1111/hae.14046.
[90] Schved JF. Traitements de l'hémophilie. EMC – Hématologie. 2009;13-021-B-20. 2009 Elsevier Masson SAS.
[91] Delignat , S, repesse ,y, navarrete, A6M , Meslier,Y. GUpta, christophe,O. D, Kaveri , S. V, lacroix-desmazes, S. (2012);immunoprotective effoct of von willebrand factor towards therapeutic factor in experimental https://doi.org/10.1111/J.1365-2516.2011.02679

[92] haemophilia. (2024). recombinant f8 replacement products for haemophilia A : An updated valuation by indirect comparison measuring area under the curve haemophilia, 30(3),1220-1231? doi: 10.1111/hae.15076
[93] Mannucci PM. hémophilia treatment innovation : 50 years of progress and more to more to come, j thromb haemost, vol. 21, pp. 403-412,2023, doi: 101016/j.jtha.2022.12.029.
[94] Franchini,M,Crestani, S, Sissa, C, bonfanti, C (2013). treatment of hemophilia B : Focus on recombinant factor 9 . biologics: targets and therapy, 33-38? https://doi.org/10.2147//BTT.S24799
[95] Franchini M, Mannucci PM. the more recent History of Hemophilie treatment, Semain Thromb Hemost, vol. 48, pp. 904-910,2022, doi : 10.1055/S-0042-1756188
[96] Man-chiu poon, M.D,M,SC, FRPC, Adrienne lee (2022) concentrés por les troubles de l'hémostase et l'angioedème héréditaire
[97] A. Srivastava *et al.*, « lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie de la FMH, 3rd edition », *Haemophilia*, vol. 26, n° S6, p. 1-158, août 2020
[98] FMH 2020, lignes directrictrices pour la prise en charge de l'hémophilie
[99]M.J.MANCO-JOHNSON, 2016, effet of late prophylaxis in hemophilia on joint status, doi: 10.1111/jth.13811
[100]S. Meunier et al ,2009, prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévères en prévention de l'arthropathie
[101] B.M.Feldman , 2006, tailored prophylaxies in severe hemophilia A
[102]Giangrande PFL,Peyvandi F, O'Mahony B, et al. kreuth IV : propositions de consensus européen pour le traitement de l'hémophilie par des conentrés de facteures de coagulation
[103] Cédric Hermans, Amandine Hansenne, 2020, Catherine Lambert, INNOVATIONS. EN HÉMOSTASE THROMBOSE
https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/fev2021_ hermansc_hemostase.pdf
[104] J .Michael soucie, 2015, joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia : prévalence
[105] Alda Hummelinck , Kristian Pollock ,2006, parents information needs aboot the treatment of their chronically ill child : Aqualitative study, doi : 10.1016/j.pec.2005.07.0606
[106]Maria Abbattista , 2002, hemorrhagic and thrombotic adverse events associated with emicizumab and extended half-life factor 8 replacement drugs
[107] Alok srivastava , 2020, WFH guidelines for the management of hemophilia , doi: 10.1111/hae.14046
[108] Flora peyvandi , 2020, kreuth v initiative : european consensus proposals for treament of hemophilia using standard products, doi : 10.3324/Haematol.2019.242735
[109]M.Markris,2018 , the definitiondiagnosis and management of mild hemophilia A,doi: 10.1111/jth.14315
[110]Lisette M Schutte, 2019, desmopressin treatement combined with clotting factor 8, doi: 10.1136/bmjopen-2018-022719
[111]Charles R. M. HAY, 2006, the diagnosis and management of facteur 8 and 9 inhibitors , doi : 10.1111/j.1365-2141.2006.06087.x
[112]B.T.COLVIN ,2008, european principales of haemophilia care ,doi: 10.1111/j.1365-2007.01625.x
[113] Cédric Hermans, Amandine Hansenne, 2020, Catherine Lambert, INNOVATIONS. EN HÉMOSTASE THROMBOSE
https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/fev2021_ hermansc_hemostase.pdf
[114] B. Carine, 2023 « NOVOSEVEN 1 mg (50 KUI), 2 mg (100 KUI), 5 mg (250 KUI), 8 mg (400 KUI) » https://www.has-sante.fr/
[115] RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170126136967/anx_136967_fr.pdf

[116] Pfizer Canada ULC, 2022, PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION, https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061442.PDF
[117] Hautte autorité de santé, 2005. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032361.pdf
[118] Michael A. Nardi , L'émicizumab et le laboratoire de coagulation clinique , avril 2023, DOI : https://doi.org/10.29074/ascls.2019002204
[119] APPROBATION ANSM, Juillet 2019 « hemlibra-guide-destine-aux-professionnels-de-sante-hemlibra-v2-0-jul2019.pdf ». https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/19/hemlibra-guide-destine-aux-professionnels-de-sante-hemlibra-v2-0-jul2019.pdf
[120] EAHAD, 2017, Thérapeutiques non substitutives dans l'hémophilie. ». https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/EAHAD_web-Th%C3%A9rapeutiques-non-substitutives-dans-l%E2%80%99h%C3%A9mophilie.pdf
[121] THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE B, 2024, FMH https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2389.pdf
[122] B. Jordan, « Hémophilie : la thérapie génique,», *médecine/sciences*, vol. 34, n° 3, Art. n° 3, mars 2018, doi: 10.1051/medsci/20183403016.
[123] Medication Policy Manual 2023« dru735». https://regence.myprime.com/content/dam/prime/memberportal/forms/AuthorForms/Cambia/Program_Summaries/dru735reg.pdf
[124] FMH 2024, THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE A https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2387.pdf
[125] An FDA Approved Gene Therapy for Hemophilia B 2024, BEQVEZ™ (fidanacogene elaparvovec-dzkt). https://www.beqvez.com/
[126] D. Clara, « ROCTAVIAN 2 x 10^13 génomes vecteurs/mL »,.
[127] P. Sitbon, « Acide trAnexAmique en prAtique », 2009.
[128] A. Jendoubi *et al.*, « Intérêt de l'acide tranexamique dans les résections endoscopiques urologiques : étude prospective randomisée », *Prog. En Urol.*, vol. 27, n° 16, p. 1036-1042, déc. 2017, doi: 10.1016/j.purol.2017.09.008.
[129] Thomas Snell1, Caroline Oliver, 2020 « Vasopressin-428_Fr_Beauve_final.pdf ». https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/Vasopressin-428_Fr_Beauve_final.pdf
[130] FMH 2020 , Desmopressine (DDAVp) ,https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1651.pdf
[131] Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins – Hémophilie. 2023.
[132] FAD. Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments, la voie d'administration, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les états membres 2012, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121010124181/anx_124181_fr.pdf
[133] Better Health, Brighter Future 2020 « Prise-en-charge-en-kinésithérapie-du-patient-hémophile». https://afph.eu/wp-content/uploads/2021/03/Prise-en-charge-en-kine%CC%81sithe%CC%81rapie-du-patient-he%CC%81mophile.pdf
[134] S. Lobet, N. Roussel, et N. Grinda, « Os et articulations - 2e partie Le rôle de la kinésithérapie (physiothérapie) dans le suivi de l'hémophilie : l'indispensable complément ».
[135] Nicolas, 2020 « Le protocole RICE est-il vraiment efficace ? Ce que disent les données scientifiques les plus récentes », Athlé expliqué. https://athleexplique.fr/le-protocole-rice-est-il-vraiment-efficace-ce-que-disent-les-donnees-scientifiques-les-plus-recentes/
[136] « Orthopedie_diagnose chronische enkelinstabiliteit_FR.pdf ». https://www.azgroeninge.be/sites/default/files/documents/2024/Orthopedie_diagnose%20chronische%20enkelinstabiliteit_FR.pdf
[137] « Guide-de-pratique-clinique-de-kinesitherapie.pdf ». https://www.eahad.org/wp-content/uploads/2024/11/Guide-de-pratique-clinique-de-kinesitherapie.pdf
[138] Plume Charpentier, Ethno-Médecin de Médecine Chinoise, Spécialisée en Traumatologie Sportive 2022 « La synovite du genou traitée par la Médecine Chinoise », COURSE À PIED, CONSEILS

RUNNING ET COURSES À PIEDS : LE BLOG JIWOK. https://www.jiwok.com/blog/la-synovite-du-genou-traitee-par-la-medecine-chinoise/
[139] E. Isenborghs, O. Schaeffer, et P. Paulus, 2020 « Les synoviorthèses radio-isotopiques : synthèse des indications et des différents résultats rapportés dans la littérature », *Médecine Nucl.*, vol. 44, nº 5-6, p. 320-325, nov. 2020, doi: 10.1016/j.mednuc.2020.05.002.
[140] Sébastien Lobet et Cédric Hermans, 2012, LA PRISE EN CHARGE DES HÉMARTHROSES CHEZ LES PATIENTS HÉMOPHILES. PARTIE 1, https://sebastienlobet.com/wp-content/uploads/2020/06/ORTHO-RHUMATO-La-prise-en-charge-des-h%C3%A9marthroses-chez-les-patients-h%C3%A9mophiles-1.pdf
[141] M. Alcalay et A. Deplas, « Prise en charge rhumatologique de l'hémophilie (première partie : manifestations articulaires) », *Rev. Rhum.*, vol. 69, nº 9, p. 868-876, oct. 2002, doi: 10.1016/S1169-8330(02)00394-0.
[142] M. Alcalay et A. Deplas, « Prise en charge rhumatologique de l'hémophilie », *Rev. Rhum.*, vol. 69, nº 12, p. 1191-1194, déc. 2002, doi: 10.1016/S1169-8330(02)00439-8.
[143] « JustifFeiba022020.pdf ». Consulté le: 4 avril 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/02/JustifFeiba022020.pdf
[144] H. Chambost, Y. Guillaume, C. Falaise, C. Roux, et F. Monpoux, « Actualité sur le risque de survenue d'inhibiteur à l'initiation du traitement par concentré de facteur VIII dans l'hémophilie A sévère », *Rev. Oncol. Hématologie Pédiatrique*, vol. 3, nº 2, p. 78-87, juin 2015, doi: 10.1016/j.oncohp.2015.03.002.
[145] F. Laporte *et al.*, « Traitement d'une hémophilie acquise chez un patient septique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 24, nº 10, p. 692-695, oct. 2003, doi: 10.1016/S0248-8663(03)00253-4.
[146] C. Boyerneumann, F. Mercier, et A. Veyradier, « Facteur VII active recombinant (NovoSeven®): indications et limites », *Réanimation*, vol. 15, nº 7-8, p. 576-583, déc. 2006, doi: 10.1016/j.reaurg.2006.10.003.
[147] J. Mahlangu, A. Iorio, et G. Kenet, « Emicizumab state-of-the-art update », *Haemophilia*, vol. 28, nº S4, p. 103-110, 2022, doi: 10.1111/hae.14524.
[148] J. Goudemand, 2009 « Urgences hémorragiques chez l'hémophile ».
[149] omedit 2017, Facteur IX de coagulation humain https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/02/RecoFIXplasmatique012020.pdf
[150] Laurent ARDILLON, 2018, Type-de-facteur-VIII-développement-des-inhibiteurs. https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2018/05/Type-de-facteur-VIII-d%C3%A9veloppement-des-inhibiteurs.pdf
[151] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2006, Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante .
[152] J. Oldenburg *et al.*, « Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, nº 9, p. 809-818, août 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
[153] Institut Pasteur 2024, « Hépatites virales », Institut Pasteur. https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales
[154] C. Guérois, « L'éducation thérapeutique du patient hémophile », *Kinésithérapie Rev.*, vol. 9, nº 88, p. 37-40, avr. 2009, doi: 10.1016/S1779-0123(09)70805-8.
[155] A. Giordan, « Éducation thérapeutique du patient : les grands modèles pédagogiques qui les sous-tendent », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 4, nº 3, p. 305-311, mai 2010, doi: 10.1016/S1957-2557(10)70065-1.
[156] A.-F. Pauchet-Traversat, S. Morin, E. Blondet, et C. Grenier, « Évaluation de la qualité des processus : préalable à l'évaluation de l'efficacité des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) ».
[157] S. Lobet, N. Roussel, et N. Grinda, « Os et articulations - 2e partie Le rôle de la kinésithérapie (physiothérapie) dans le suivi de l'hémophilie : l'indispensable complément ».
[158] Alice Anderson, PT, MS, PCS Angela Forsyth, MS, PT, 2005, « Playing it Safe.». https://www.hemophilia.ca/files/PlayingItSafe.pdf

[159] A. Srivastava *et al.*, « WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition », *Haemophilia*, vol. 26, nº S6, p. 1-158, août 2020, doi: 10.1111/hae.14046.
[160] Frederica R.M.Y.Cassis . psychosocial care for people with hemophilia (2023) WFH
[161] Salhi Choubeila, 03/juillet/2017, Épidémiologie et génétique des hémophilies dans la région de Constantine, Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
[162] World Federation of Hemophilia. Annual Global Survey 2022. Montréal: WFH; 2023Farouzi A,
[163] Rouhyem A, Zerkani A. Aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs de l'hémophilie A et B au CHU de Blida [thèse de doctorat en médecine]. Blida (Algérie) : Université Saad Dahlab de Blida 1; 2020
[164] Maha Charfi et Olfa Kassar, 16 septembre 2023, Registre régional des patients atteints d'hémophilie : Mise en place d'un registre régional des patients atteints d'hémophilie à propos de 107 cas" 978-620-6-69105-1
[165] Anum Shaikh, Tom Burke, Charles Hawes, Gaetan Duport, Jamie O'Hara, Charlotte Camp, 2021, Association of factor expression levels with annual bleeding rate in people with haemophilia B
166-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*

167-Hafid I, Handiri Y, Maani K, Hachim J. Hémophilie: experience du centre d'hémophilie de l'hôpital d'enfants de Casablanca. *Archives de Pédiatrie. 2015;22(5):296*.

168-Ozelo MC, Yamaguti-Hayakawa GG. Impact of novel hemophilia therapies around the world. Haemophilia. 2022;28 Suppl 4:1-10. DOI: 10.1111/hae.14624

169-Liu G, Huang K, Li G, et al. Real-world experience of emicizumab prophylaxis in young children with hemophilia A: retrospective data from China. Haemophilia. 2023;29(1):45-53. DOI: 10.1111/hae.14676

170-Lewandowska M, Nasr S, Shapiro AD. Emerging therapies in hemophilia: improving equitable access to care. Haemophilia. 2021;27(6):909-917. DOI: 10.1111/hae.14364

171-Cuesta-Barriuso R, Torres-Ortuño A, Nieto-Munuera J, Galindo-Piñana G. Physiotherapy in haemophilia: preventive or therapeutic? A European survey. Haemophilia. 2017;23(3):e196–e203. DOI: 10.1111/hae.13190

172-Păunescu C, Tudor A, Deak G, et al. Challenges in the management of hemophilia in Romania: access to treatment and multidisciplinary care. Haemophilia. 2012;18(2):e44–e46. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02875.x

173-Lindvall K, Månsson A, Persson U, et al. Adherence to prophylactic treatment among young patients with severe haemophilia in Sweden and Denmark. Haemophilia. 2008;14(3):605-610. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01681.x

174-Jiménez-Yuste V, Aznar JA, Otero M, et al. Assessment of treatment adherence in patients with haemophilia: the importance of the educational process. Blood Transfus. 2020;18(6):457-466. DOI: 10.2450/2020.0216-20

175-Schrijvers LH, Fischer K, Peters M, et al. Adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. Haemophilia. 2013;19(5):692-699.
DOI: 10.1111/hae.12108

176-Kumar R, et al. Challenges in the management and follow-up of hemophilia patients in India. Indian J Hematol Blood Transfus. 2019;35(2):345-352.

177-Munyombwe T, et al. Hemophilia care in Sub-Saharan Africa: Barriers and opportunities. Pan Afr Med J. 2021;38:123.

178-Rodriguez D, et al. Hemophilia management and follow-up in Latin America: A multicenter study. Haemophilia. 2020;26(5):832-839.

179-Ljung R, et al. National comprehensive care for hemophilia: The European model. Haemophilia. 2018;24(1):38-44.

180-Kumar R, et al. Prevalence of severe arthropathy in Indian hemophilia patients. Indian J Hematol Blood Transfus. 2019;35(2):360-367.

181-Munyombwe T, et al. Articular complications in hemophilia patients in Sub-Saharan Africa. Pan Afr Med J. 2021;38:145.

182-Ljung R, et al. Impact of early prophylaxis on hemophilic arthropathy in Europe. Haemophilia. 2018;24(2):234-241.

183-Rodriguez D, et al. Hemophilia care and joint outcomes in Latin America. Haemophilia. 2020;26(5):840-847.

184-Soucie JM, et al. Effectiveness of prophylaxis in reducing hemophilic arthropathy in Canada. Haematologica. 2020;105(3):549-556.

185-El Hassani A, et al. Étude des complications orthopédiques rares de l'hémophilie au CHU de Rabat. J Marocain Hématol. 2018;10(1):22-27.

186-Gouw SC, et al. "Factor VIII inhibitor development in hemophilia A: a systematic review." Blood. 2013;121(1):46-55.

187-Soucie JM, et al. "Inhibitors in hemophilia: US experience." Haemophilia. 2017;23(5):662-667.

188-Peyvandi F, et al. "Hemophilia A: Inhibitor risk and management." Haematologica. 2016;101(9):1078-1088.

189-Blanchette VS, et al. "Management of inhibitors in hemophilia patients in France." Haemophilia. 2017;23(1):11-19.

190-Forsyth AL, Gregory M, Kavakli K, Lam WY, Pedra G, Zozulya N, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: impact of haemophilia on employment and career. Haemophilia. 2014;20(4):e338–e346

ANNEXE 01

Hemophilia Joint Health Score:

	Coude gauche		Coude droit		Genou gauche		Genou droit		Cheville gauche		Cheville droit	
Gonflement		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Durée (gonflement)		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Atrophie musculaire		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Craquement articulaire		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Perte de flexion		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Perte d'extension		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Douleur articulaire		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Force		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE		☐ NE
Total articulaire												

Somme du total articulaire et du score de la marche + ☐

(☐ NE dans les items relatifs à la marche)

NE = Non-évaluable

Score total HJHS = ☐

Gonflement
0 = Aucun gonflement
1 = Mineur
2 = Modéré/modérée
3 = Sévère

Durée
0 = Aucun gonflement ou < 6 mois
1 = > 6 mois

Craquement articulaire
0 = Aucun
1 = Mineur
2 = Sévère

Perte de flexion

Controlatérale :	Tableaux normatifs :
0 = < 5°	0 = dans la norme
1 = 5° - 10°	1 = 1° - 4°
2 = 11° - 20°	2 = 5° - 10°
3 = > 20°	3 = > 10°

Atrophie musculaire
0 = Aucune
1 = Mineure
2 = Sévère

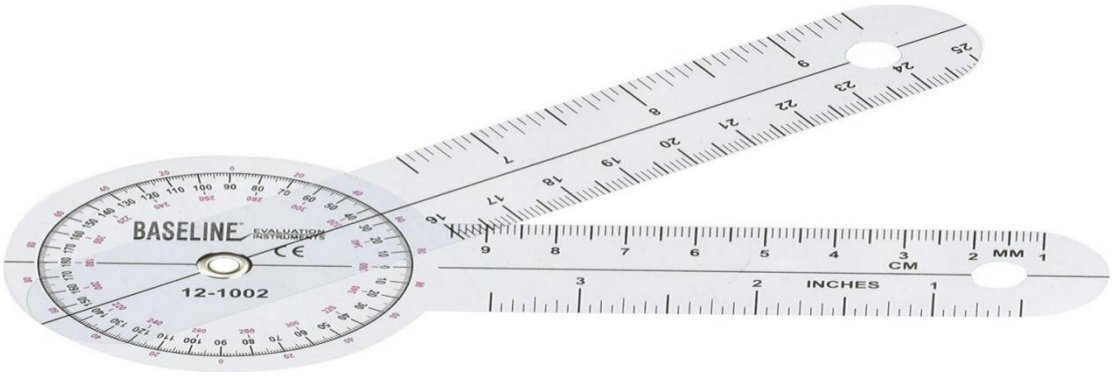
Perte d'extension
(à partir de l'hyperextension)

Controlatérale :	Tableaux normatifs :
0 = < 5°	0 = dans la norme
1 = 5° - 10°	1 = 1° - 4°
2 = 11° - 20°	2 = 5° - 10°
3 = > 20°	3 = > 10°

Douleur articulaire
0 = Pas de douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement compétence dans les limites normales
1 = Pas de douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement ; douleur uniquement en cas de légère compression ou palpation
2 = Douleur dans les limites de l'amplitude active de mouvement

Force (avec l'échelle de Daniels & Worthingham)
Dans la limite de l'amplitude de mouvement disponible
0 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance maximale (gr.5)
1 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance (mais n'est pas en mesure de le faire avec une résistance maximale) (gr.4)
2 = Maintien de la position de test contre la gravité avec une résistance minimale (gr. 3+), ou maintien de la position de test contre la gravité (gr.3)
3 = Capable d'effectuer partiellement l'amplitude de mouvement contre la gravité (gr.3-/2+),
ou capable de se mouvoir dans la limite de l'amplitude de mouvement sans gravité (gr.2),
ou dans la limite partielle de l'amplitude de mouvement sans gravité (gr.2-)
4 = Résidu (gr.1) ou aucune contraction musculaire (gr.0)
NE = Non évaluable

Marche globale (marche, escaliers, course, saut sur 1 jambe)
0 = Toutes les compétences sont dans les limites normales
1 = Une des compétences n'est pas dans les limites normales
2 = Deux des compétences ne sont pas dans les limites normales
3 = Trois des compétences ne sont pas dans les limites normales
4 = Aucune
NE = Non évaluable



ANNEXE 02

IPSG MRI Scale to Assess Hemophilic Arthropathy

Soft tissue changes	Effusion/hemarthrosis	Small	(1) ___
		Moderate	(2) ___
		Large	(3) ___
	Synovial hypertrophy	Small	(1) ___
		Moderate	(2) ___
		Large	(3) ___
	Hemosiderin	Small	(1) ___
		Moderate	(2) ___
		Large	(3) ___
Soft tissue changes subscore		Maximum 9 points	___
Osteochondral changes	Surface erosions involving subchondral cortex or joint margins	Any surface erosion	(1) ___
		Half or more of the articular surface eroded in at least one bone	(1) ___
	Subchondral cysts	At least one subchondral cyst	(1) ___
		Subchondral cysts in at least two bones, or cystic changes involving a third or more of the articular surface in at least one bone	(1) ___
	Cartilage degradation	Any loss of joint cartilage height	(1) ___
		Loss of half or more of the total volume of joint cartilage in at least one bone	(1) ___
		Full-thickness loss of joint cartilage in at least some area in at least one bone	(1) ___
		Full-thickness loss of joint cartilage including at least one half of the joint surface in at least one bone	(1) ___

ANNEXE 03

Échelle visuelle analogique (EVA) douleur

Définition

C’est une échelle unidimensionnelle d’auto-évaluation de l’intensité de la douleur.

A utiliser en première intention auprès des patients communicants, à partir de 5 ans (enfants/adultes).

C’est une échelle simple, rapide qui permet des mesures répétées et rapprochées.

Elle permet de dépister la douleur du patient, de la quantifier et de suivre son évolution.

Conditions d’utilisation

Vérifier l’acuité visuelle (appareillage si besoin).

Vérifier la compréhension de l’utilisation de l’échelle.

En cas de mauvaise compréhension de l’EVA, proposer l’Echelle Numérique, puis l’Echelle Verbale Simple.

Pour les enfants, ne pas hésiter à faire un test en prenant l’exemple d’un événement douloureux que l’enfant

a déjà expérimenté.

Modalités d’utilisation

Présenter horizontalement la réglette EVA en montrant la face non chiffrée et en expliquant : « Ceci est une

échelle pour évaluer l’intensité de votre douleur » ou « Ceci est une échelle qui va m’aider à comprendre combien

vous avez mal. Nous avons besoin de votre aide pour mieux soigner votre douleur ».

Bouger le curseur sur le la partie gauche de l’échelle : « Cette partie est celle où vous placez le curseur si

vous n’avez pas de douleur ».

Bouger le curseur sur la partie droite de l’échelle : « Cette partie est celle où vous placez le curseur si votre

douleur est la pire imaginable ».

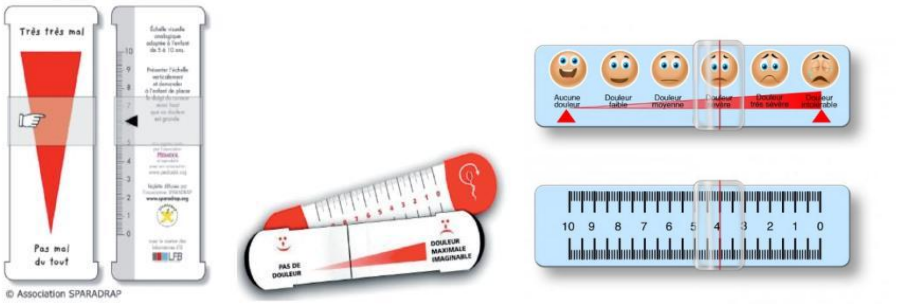
« Je vous laisse placer le curseur au niveau qui correspond à la douleur que vous ressentez maintenant ». Le

patient bouge lui-même le curseur.

Repérer la valeur chiffrée indiquée au dos de la réglette correspondant au niveau du curseur.

Pour la retranscription sur le dossier du patient, arrondir au chiffre rond supérieur si ≥ 0,5 et au chiffre

inférieur si < 0,5.



Annexe 04

Questionnaire:

Fiche technique

Hémophilie

-Nom : type d'hémophilie :

-prénom : sévérité :

-N de téléphone 1 : groupage rhésus :

-N de téléphone 2 :

- Adresse :

1 / les critères sociaux démographique :

Le sexe	
L'Age	
Situation famille	
Nombre des enfants si marié	
Nombre de frères et sœurs	
origine	
profession	

2 / les critères épidémiologique :

A / terrain :

Obésité (IMC) : Oui ☐ Non ☐

Notion de vaccination Oui ☐ Non ☐

Notion de geste chirurgical invasif + circoncision : Oui ☐ Non ☐

Notion de ponction intramusculaire: Oui ☐ Non ☐

Notion de plâtre circulaire Oui ☐ Non ☐

Notion de récidive sur même lieu Oui ☐ Non ☐

Notion de chirurgie dentaire Oui ☐ Non ☐

Notion de prise des AINS Oui ☐ Non ☐

Notion de prise d'aspirine Oui ☐ Non ☐

Notion de sport violent Oui ☐ Non ☐

Notion de prise de température intra rectal Oui ☐ Non ☐

Autres :

Hygiène bucco-dentaire OUI ☐ NON ☐

Prise d'alcool OUI ☐ NON ☐

Tabac OUI ☐ NON ☐

B/ Les antécédents personnels :

Les antécédents médicaux :

HTA Oui ☐ Non ☐

Cardiopathie Oui ☐ Non ☐

Autres :

Notion hospitalisation récente Oui ☐ Non ☐

Notion de traumatisme Oui ☐ Non ☐

Les antécédents chirurgicaux Oui ☐ Non ☐

C / Les antécédents familiaux : Oui ☐ Non ☐

Nombres d'hémophiles : qui :

Autres

3 / diagnostic / clinique :

- âge de diagnostic :

- circonstance de découverte :

Dépistage individuel : Oui ☐ Non ☐

Lors de consultation : Oui ☐ Non ☐

		non	oui
Saignement	Type Abondance Nombre d'épisodes Facteur déclenchant		
ecchymose	Siege nombres Facteur déclenchant		
Hémorragie viscérale	Siege Abondance Facteur déclenchant		
Hémorragie musculaire			
hémarthrose	Nombre : articulations : douleur Picotement Œdème chaleur		
hématome	Nombre Lieu Abondance		

7 /complication

A / amélioration sans complication oui ☐ non ☐

B / avec complication :

		OUI	NON
Lié à hémarthrose	Inflammation de synoviale		
	Hyper hémi de synoviale		
	Récidive sur même articulation		
	Dommage articulaire		
	Atrophie musculaire		
	Perte de mouvement		
	Arthropathie hémophilique		
Apparition des inhibiteurs anti facteurs	Faible répondeur ≤ 5 UB/ml		
	Fort répondeur ≥ 5 UB/ml		
Transmission virale	VIH		
	hépatite		
	autres		
Anémie par spoliation sanguine			
Apparition d agglutinines irrégulier			

4/ les examens complémentaires :

	oui	non
FNS/CRP/VS		
TP		
TS		
TQ		
TCA		
Dosage des facteurs 8/9		
Dosage des ACC		
échographie		
radio		
TDM		
autres		

5/ Degré de gravite

_ Sévère : ≤ 1% de taux normal Oui ☐ Non ☐

_ modéré : 1 % – 5 % Oui ☐ Non ☐

_ Légère : 5 % – 40 % Oui ☐ Non ☐

Note = pour évaluer le handicap moteur il faut s aider par les scores clinique et radiologique (voir les annexe)

6/ Traitement :

Prophylactique

- A la demande Oui ☐ Non ☐
- Bénéfice prophylactique Oui ☐ Non ☐
- Durée de à
- **SI NON pourquoi**
  Patient ne pas laisser faire
  Facteur non disponible
  Autre
- **Si OUI**
- Type de prophylaxie I aire II aire
- schéma de la prophylaxie 1XS 2XS 3XS PROGRESSIF
- origine de facteur hôpital secteur sanitaire autre
- lieu d'injection hôpital secteur sanitaire domicile

Traitements des épisodes hémorragiques

- Traitements reçu FVIII plasmatique FVIII recombinant
  FIX plasmatique FIX recombinant

- Patient transfusé sang total PFC
  JAMAIS UNE FOIS DEUX FOIS PLUSIEURS FOIS

- NOVOSEVEN
- Antalgique
- desmopressine
- Drainage d'une collection

Traitements des complications

- TRT hémarthrose / hématome :
- Hospitalisation oui ☐ non ☐
- Repos oui ☐ non ☐
- Immobilisation oui ☐ non ☐
- Poche à glace oui ☐ non ☐
- Compression jusqu' a l'arrêt de sang oui ☐ non ☐
- Surélévation de membre oui ☐ non ☐

- Rééducation précoce oui ☐ non ☐
- Antalgie oui ☐ non ☐
- Arthrocentése oui ☐ non ☐
- synoviorthèse oui ☐ non ☐
- Synovectomie oui ☐ non ☐
- Prothèse oui ☐ non ☐
-

- <u>TRT des complications immunologiques</u> : agents by –passants VIIa (novoseven) , PCCA
- <u>TRT DES INFECTIONS</u>
- <u>TRT D ANEMIE</u>

Résumé

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire rare qui reste un défi de santé publique malgré les avancées médicales

Objectifs : Décrire une série de 27 hémophiles recrutés dans les services d'Hématologie et de Pédiatrie à l'Hôpital Mixte de Laghouat, à l'EPH de Ksar El Hirane, et à l'EPH d'Aflou durant la période d'étude du 1 janvier 2019 au 31 janvier 2025, notre étude vise à explorer les caractéristiques cliniques et biologiques des patients hémophiles tout en évaluant leur prise en charge et aspects évolutifs et la qualité de vie.

Matériel et méthodes : Notre étude de type retrospective descriptive portant sur l'ensemble des cas d'hémophilie enregistrés au niveau du centre de suivi des hémophiles

Résultats : 27 hémophiles ont été étudiés, l'âge moyen au diagnostic est 24 ans, L'hémophilie B est plus fréquente (52%) suivie de l'hémophilie A (48%) avec un ratio à 1,08 et La forme sévère représente 63%, La consanguinité est retrouvée chez 67%.

Le taux de prévalence de l'hémophilie à la region de laghouat entre 2019-2025 est de 7,5/100 000, Les circonstances de découverte étaient des saignements dans 85 % des cas et dans un contexte d'enquête familiale dans 15 % Une prophylaxie standard adoptée chez 78% des cas Les complications ostéoarticulaires type arthropathies sont (55,5 %) et 7,4 % des cas ont développé des inhibiteurs.

Summary

Hemophilia is a rare hereditary bleeding disorder that remains a public health challenge despite medical advances.

Objectives: To describe a series of 27 hemophiliacs recruited in the Hematology and Pediatrics departments at the Mixed Hospital of Laghouat, the EPH of Ksar El Hirane, and the EPH of Aflou during the study period from January 1, 2019, to January 31, 2025. Our study aims to explore the clinical and biological characteristics of hemophilic patients while assessing their management, disease progression, and quality of life.

Materials and Methods: Our study is a retrospective descriptive study covering all hemophilia cases recorded at the hemophilia follow-up center.

Results: 27 hemophiliacs were studied. The average age at diagnosis is 24 years. Hemophilia B is more frequent (52%), followed by Hemophilia A (48%) with a ratio of 1.08. The severe form accounts for 63%. Consanguinity was found in 67% of cases.

The prevalence rate of hemophilia in the Laghouat region between 2019–2025 is 7.5/100,000. The discovery circumstances were bleeding episodes in 85% of cases, and family screening in 15%. Standard prophylaxis was adopted in 78% of cases. Osteoarticular complications, such as arthropathy, were present in 55.5% of patients, and 7.4% developed inhibitors.

الملخص

الهيموفيليا مرض نزفي وراثي نادر لا يزال يشكل تحديًا في مجال الصحة العامة على الرغم من التقدمات الطبية
الأهداف: وصف سلسلة من 27 مريضًا بالهيموفيليا تم تجنيدهم في مصالح أمراض الدم وطب الأطفال في المستشفى
المختلط بالأغواط، وفي المؤسسة العمومية الاستشفائية بقصر الحيران، وفي المؤسسة العمومية الاستشفائية بأفلو،
خلال الفترة الممتدة من 1 يناير 2019 إلى 31 يناير 2025. تهدف دراستنا إلى استكشاف الخصائص السريرية
والبيولوجية للمرضى المصابين بالهيموفيليا، مع تقييم التكفل العلاجي، تطور المرض، وجودة الحياة.المواد والطرق:
دراستنا من نوع استعادية وصفية، شملت جميع حالات الهيموفيليا المسجلة على مستوى مركز متابعة المصابين
تم دراسة 27 مريضًا بالهيموفيليا، وكان متوسط العمر عند التشخيص 24 سنة. الهيموفيليا ب كانت أكثر .بالهيموفيليا
، تليها الهيموفيليا أ (48%) بنسبة 1.08. الشكل الحاد يمثل 63%. وُجدت القرابة الدموية في 67% من (52%) شيوعًا
معدل انتشار الهيموفيليا في منطقة الأغواط بين 2019 و2025 هو 7.5 لكل 100.000. كانت ظروف .الحالات
الاكتشاف نزيفًا في 85% من الحالات، وفي سياق تحقيق عائلي في 15%. تم اعتماد الوقاية المعيارية في 78% من
الحالات. المضاعفات المفصلية من التهاب من نوع التهاب المفاصل ظهرت في 55.5% من المرضى، و7.4% من الحالات
طوّرت أجسامًا مضادة (المثبطات)