

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة امحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

Aspect physiopathologique de l'hémophilie

Présenté par :

M^{elle} GHEZALI Lisa

Soutenu le 11 Novembre 2020 devant le jury composé de :

M^{me} LECHKHEB Y.

MCB (UMBB)

Présidente

M^r BENMOULOUD A.

MCB (UMBB)

Promoteur

M^{me} BELBLIDIA.

MCB (UMBB)

Examinatrice

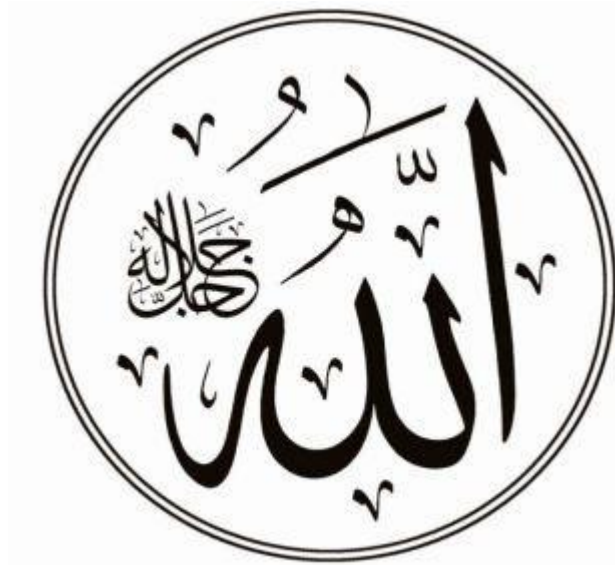
Année universitaire : 2019-2020

Dédicaces

A ALLAH

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

Au PROPHETE MOHAMED



« Gloire à Toi ! Nous n'avons du savoir que ce que Tu nous as appris.

*Certes c'est Toi L'Omniscient, Le Sage » [Sourate 2 versé : 32.] Oh DIEU
Clément et Miséricordieux, source divine de tout ce que j'étais et ce que je
suis devenue, vous avez toujours guidé mon chemin, accorde moi votre
clémence et soutient parce que tu sais tout ce que je veux et me l'obtient
à l'instant.*

« ولئن شكرتم لأزيدنكم »

A mes très chers parents,

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

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

Espérant que ce mémoire symbolise le fruit de tout votre sacrifice durant ces longues années.

A mon cher Papa Youcef,

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

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

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

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

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

A ma chère maman Dalila,

La plus douce et la plus aimante. Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement.

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

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer tout ce que tu mérites. ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

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

Je t'aime maman.

A mes chers deux frères Ghiles et Samy,

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

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

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

A mon cher oncle Ali,

Merci d'être toujours présent là pour moi, pour ton soutien et ton aide m'ont toujours touché et m'ont donné force et énergie. Je te dois en grande partie mon succès.

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

Trouve ici ma reconnaissance et ma grande estime. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement cher oncle.

Enfin ; à tous ceux qui ont contribué afin d'accomplir ce travail de loin ou de prêt

Lisa

Remerciements

*A Monsieur Professeur Benmouloud A,
Promoteur du Mémoire,*

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos travaux chargés.

Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance, ainsi qu'à votre soutien intellectuel et moral tout au long de mon cursus de Master. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente.

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

*A Madame Professeur Lechekheb Y,
Présidente du Mémoire,*

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

*Soyez assurée de mes sincères remerciements pour votre disponibilité,
Votre soutien, vos encouragements.*

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

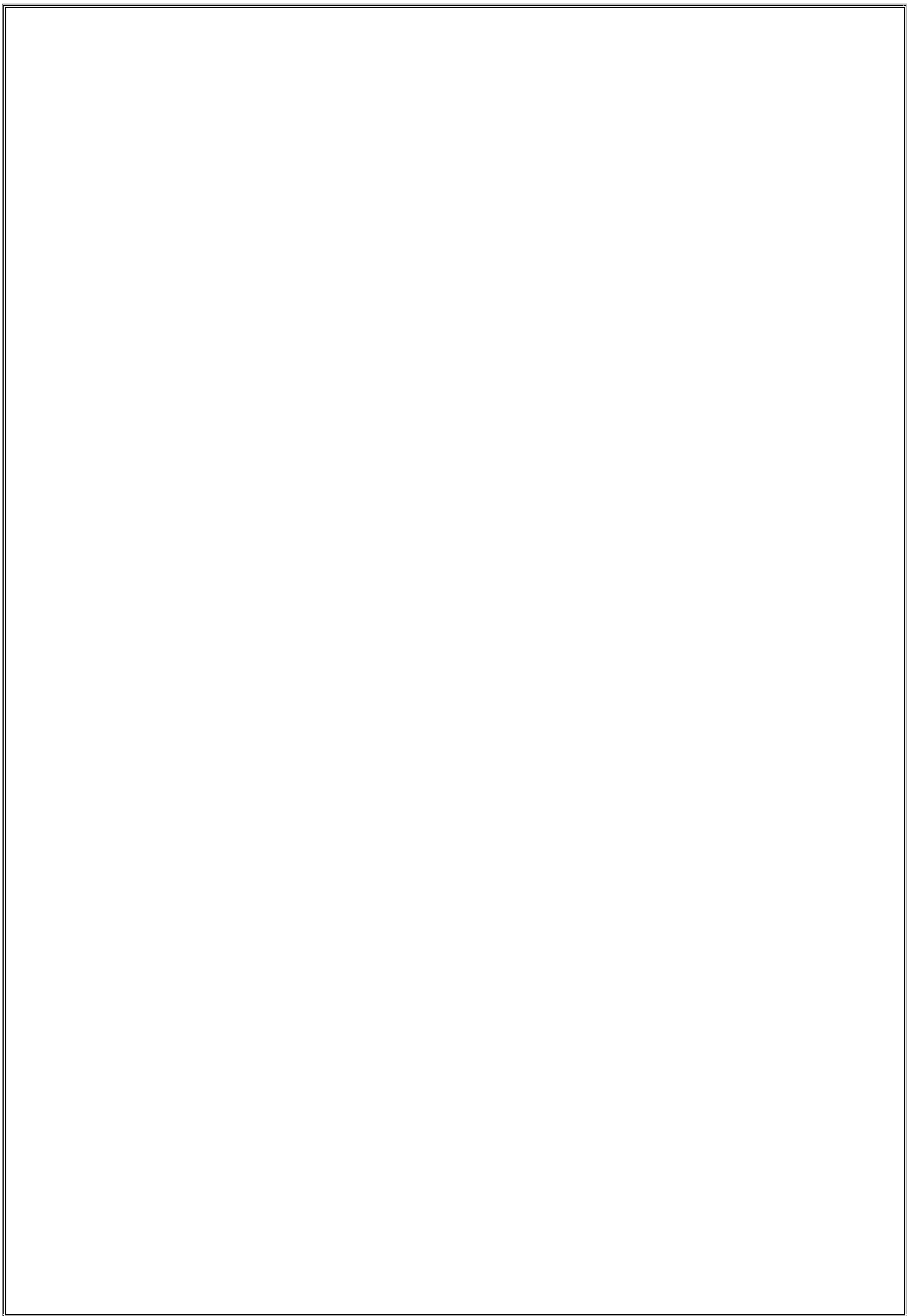
*A Madame Professeure Belblidia,
Examinatrice du Mémoire,*

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

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

*Je remercie l'ensemble des enseignants de l'université,
Enfin, je remercie toutes personnes que je n'ai pas citées et qui ont
contribué à la réalisation de ce travail.*

Lisa



Index des figures

N°	Titre	Page
01	Représentation schématique des trois tuniques constituant un vaisseau sanguin (Boneu et Cazenave, 1997)	2
02	Schéma de l'hémostase primaire (Versteeg et al., 2013)	4
03	Schéma de la cascade de la coagulation (Ballois, 2015)	6
04	Rôle de la thrombine dans l'hémostase (Negrier et al., 2019)	7
05	Inhibition du complexe facteur tissulaire-facteur VIIa par le complexe TFPI - facteur Xa (Butterfield et al., 2020)	9
06	Structure du facteur VIII (Santagostino, 2014)	12
07	Activation par la thrombine ou le facteur Xa (Bihoreau, 1992)	12
08	Structure primaire du F IX (Orlova et al., 2012)	14
09	Schéma comparatif entre la coagulation chez une personne saine et chez une personne hémophile (Oyesiku et al., 2005)	16
10	Transmission du gène de l'hémophilie à travers les générations (Oyesiku et al., 2005).	17
11	Manifestations des saignements articulaires (Oyesiku et al., 2005)	20
12	Conséquences des saignements aux articulations (Oyesiku et al., 2005)	21
13	Comparaison des caractéristiques de l'hémophilie A et B (facteur FIX vs facteur IX) (Castaman et Matino, 2019)	31

Index des tableaux

N°	Titre	Page
I	Classification des hémophilies selon le taux du facteur anti-hémophilique A ou B (Alli et al., 2018)	18
II	Types de traitements prophylactiques de l'hémophilie, d'après (Fédération mondiale de l'hémophilie, 2012)	23

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
ADP : Adénosine Di Phosphate
AP: Activation peptide
ARN : Acide Ribo-Nucléique
ARNm : Acide Ribo-Nucléique messenger
EGF : Epidermal Growth Factor - facteur de croissance épidermique
FT : Facteur Tissulaire
Gla domain : domaine gamma-carboxyglutamique
GP : Glyco-Protéine
HER2 : Human Epithelial growth factor Receptor 2 – récepteur 2 au facteur de croissance épithélial humain
HMWK : High Molecular Weight Kininogen - Kininogène de haut poids moléculaire
kDa : kilo Daltons
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor – inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
TIH : Thrombopénie Induite par les Héparines
TP : Taux de Prothrombine
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
vWF : Facteur von Willebrand
FIIa: Facteur IIa
FIX: Facteur IX
FT: Facteur tissulaire
FVa: Facteur Va
FVII: Facteur VII
FVIII: Facteur VIII
FX: Facteur X
FXI: Facteur XI
FXII: Facteur XII
FXIII: Facteur XIII
Gla: Gamma-carboxyglutamic acid-rich du FIXa
GPIIb/IIIa: Glycoprotéine IIb/IIIa
WFH: World Federation of Hemophilia

Sommaire

Introduction.....	1
Rappels bibliographiques.....	2
I. Circulation sanguine.....	2
II. Physiologie de l'hémostase	3
II.1. Hémostase primaire	3
II.1.1. Spasme vasculaire	3
II.1.2. Spasme plaquettaire	4
II.1.3. Acteurs de l'hémostase primaire.....	4
II.2. Hémostase secondaire	5
II.2.1. Initiation de la coagulation	5
II.2.2. Amplification de la coagulation	5
II.2.3. Rôle de la thrombine au cours de la cascade de coagulation sanguine	6
II.2.4. Synthèse des facteurs de la coagulation.....	7
II.3. Fibrino-formation	8
II.4. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation.....	8
II.4.1. Tissue Factor Pathway Inhibitor	8
II.4.2.1. Inhibition de la coagulation par le TFPI	9
II.4.2. Antithrombine	10
II.4.3. Système protéines C/S.....	10
II.5. Fibrinolyse	10
III. Facteurs anti-hémophilique A et B	11
III.1. Facteur anti-hémophilique A (facteur VIII)	11
III.1.1. Synthèse	11
III.1.2. Structure	11
III.1.3. Activation.....	12
III.1.4. Inactivation.....	13
III.2. Facteur anti hémophilique B (Facteur IX)	13
III.2.1. Définition	13
III.2.2. Sécrétion	13
III.2.3. Structure	13
III.2.4. Activation	14
III.2.4.1. Activation par le complexe Ténase extrinsèque	15
III.2.4.2. Activation par le F XIa	15
III.2.5. Inhibition	15
IV. Hémophilie.....	15
IV.1. Définition de l'hémophilie.....	15
IV.2. Historique.....	16

IV.3. Génétique	17
IV 4. Différentes formes d'hémophilie	18
IV.5. Signes cliniques	18
IV.6. Diagnostic	19
IV.6.1. Conseil génétique	19
IV.6.2. Diagnostic prénatal	19
IV.6.3. Diagnostic préimplantatoire.....	19
IV.7. Complications	19
IV..7.1. Arthropathie hémophilique	20
IV.7.2. Infections virales.....	21
IV.7.3. Inhibiteurs	21
IV.7.3.1.Définition	21
IV.7.3.2. Mécanisme d'action.....	22
IV.7.3.3. Dosage des inhibiteurs.....	22
IV.7.3.4. Facteurs de risque.....	22
V. Traitement et Prévention.....	23
V.1. Prophylaxie	23
V.2. Desmopressine	24
V.3. RICE	24
VI. Nouvelles approches thérapeutiques dans l'hémophilie.....	25
VI.1. Amélioration des produits existants	25
VI.2. Thérapie génique	25
Matériel et Méthodes.....	26
I. Objectifs de l'étude	26
II. Matériel.....	26
II.1. Matériel utilisé	26
II.2. Appareillages	26
II.3. Réactifs	26
II.3.1. Réactifs pour les explorations de l'hémostase	26
II.3.2. Réactifs pour la préparation des différents plasmas	27
II.3.3. Réactifs pour le dosage des facteurs VIII et IX	27
III. Méthodes : Etude de l'hémostase.....	27
III.1. Prélèvement sanguin	27
III.2. Temps de Céphaline Active (TCA)	27
III.2.1. Principe	27
III.2.2. Plasmas témoins.....	27
III.2.3. Réalisation du test.....	28
III.3. Temps de Quick (TQ)	28
III.3.1. Principe	28
III.3.2. Réalisation du test.....	28

III.4. Dosage du facteur VIIIc de la coagulation	28
III.5. Dosage du facteur IX	28
III.6. Dosage immunologique du vWF	28
III.7. Dépistage et titrage des inhibiteurs anti FVIII	29
IV. Screening et diagnostic de nouveau cas	29
V. Discussion	30
Conclusion	36
Références bibliographiques	37
Résumés	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire à transmission liée au chromosome X. Elle touche essentiellement les hommes, et les femmes sont des conductrices. Elle est caractérisée par un déficit en facteur VIII (Anti-hémophilie A) ou en facteur IX (Anti-hémophilie B) de la coagulation (**Théron et Chved, 2018**). Il s'agit d'une affection relativement rare avec une incidence de 1/5000 naissances pour l'hémophilie A et 1/20000 naissances pour l'hémophilie B (**Lee et Berntorp, 2010**).

L'hémophilie reste une maladie sous-diagnostiquée. Sur 1 125 000 personnes estimées atteintes d'hémophilie à travers le monde, seulement 196 706 cas ont été déclarés (**Goga et al., 2019**). La symptomatologie clinique est dominée par les saignements intra-articulaires ou hémarthroses, Les saignements profonds sont plus rares mais graves et doivent être pris en charge en urgence. Les saignements muqueux ou cutanés ne doivent pas non plus être négligés chez ces patients.

La survenue d'une plaie vasculaire entraîne un mécanisme de défense qui lutte contre l'issue du sang hors du système vasculaire appelé hémostasie. L'hémostasie est le processus physiologique regroupant les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés par la formation d'un thrombus plaquettaire qui sera par la suite consolidé par un réseau de fibrines. Ce processus comprend trois phases très intriquées : l'hémostasie primaire, l'hémostasie secondaire et la fibrinolyse (**Mannucci, 2019**).

Selon le taux sanguin du facteur, l'hémophilie peut être mineure, modérée ou sévère. Le diagnostic se fait par dépistage dans les familles à risque ou à l'occasion de signes hémorragiques pour les cas sporadiques. Il est habituellement posé dans la petite enfance pour les formes sévères mais peut être fait à l'âge adulte dans les formes modérées et mineures (**Kloosterman et al., 2020**).

L'hémophilie est une pathologie associée à une forte morbidité comprenant les hémorragies, les arthropathies et un risque de mortalité très élevé. Plusieurs anomalies moléculaires au niveau du gène Facteur 8 (F8) sont à l'origine du déficit qualitatif ou quantitatif en FVIII. Le traitement de l'hémophilie repose essentiellement sur la substitution du facteur anti hémophilique déficitaire (**Butterfield et al., 2020**). La complication principale et redoutée de l'hémophilie est l'arthropathie post-hémophilique, parfois très invalidante, résultant de la répétition d'hémarthroses.

L'éducation thérapeutique du patient et de sa famille avec la formation du personnel médical et paramédical constituent les éléments clés de la prise en charge (**Théron et Chved, 2018**).

Ce travail a pour objectif d'une part, d'analyser le profil clinique et thérapeutique des hémophiles via la description de la structure des vaisseaux sanguins, mécanisme de l'hémostasie, la cascade de coagulation, facteurs de la coagulation et la physiopathologie de l'hémophilie. Une discussion générale suit la partie matériel et méthodes. Ce mémoire est terminé par une conclusion générale et des perspectives.

RAPPELS

BIBLIOGRAPHIQUES

I. Circulation sanguine

Le cœur est une pompe qui pousse le sang dans tout le corps, et ceci par des vaisseaux appelés artères, veines et capillaires. Certains de ces vaisseaux sont gros artères et veines tandis que d'autres sont étroits ; les capillaires.

Chez l'humain, les vaisseaux sanguins sont des structures faisant partie d'un système circulatoire clos, dont sa fonction est d'assurer la circulation du sang permettant les échanges gazeux et le transport des nutriments nécessaires au bon fonctionnement de chaque organe.

La composition anatomique des vaisseaux sanguins repose sur un assemblage de plusieurs couches cellulaires et non cellulaires variant selon la nature et le calibre vasculaire. Les vaisseaux sanguins sont constitués de trois couches, également appelées tuniques séparées par deux limitantes élastiques ; l'adventice, la média et l'intima (**Figure 1**) (**Mulvany et Aalkjaer, 1990**).

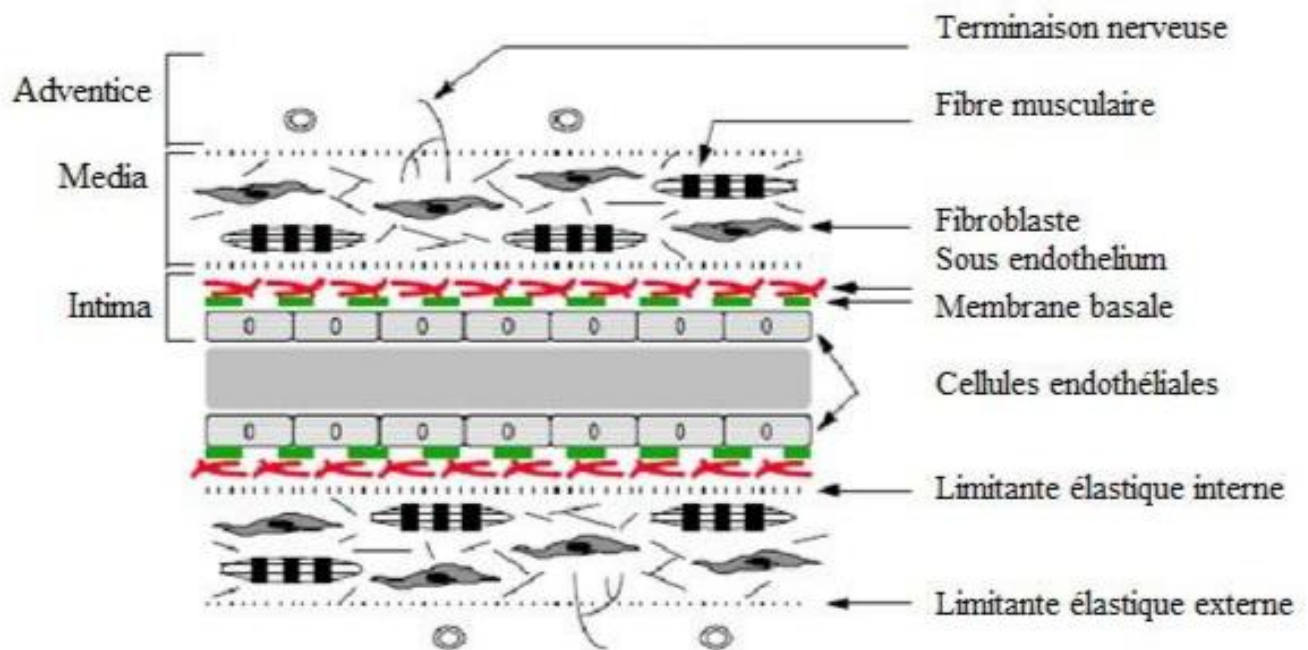


Figure 1. Représentation schématique des trois tuniques constituant un vaisseau sanguin (**Boneu et Cazenave, 1997**)

Selon le type de vaisseau, l'importance des trois tuniques varie, pouvant aller de la simple monocouche de cellules endothéliales (micro-vascularisation) à des vaisseaux très épais (artères). L'adventice, couche externe de la paroi vasculaire, est constituée principalement de collagènes et de fibroblastes.

Cette tunique contient également des nerfs du système nerveux autonome permettant l'innervation du muscle lisse de la média. La média contient exclusivement des cellules musculaires lisses vasculaires et des constituants matriciels tels que l'élastine ou le collagène. L'intima ou l'endothélium est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales imbriquées les unes aux autres directement en contact avec le sang et d'une lame basale formée de collagène et de fibres élastiques. Les cellules endothéliales sont impliquées dans la régulation de la plupart de fonctions physiologiques vasculaires telles que l'hémostase, la réponse immunitaire et inflammatoire, le tonus vasomoteur et la réparation tissulaire **(Puissant et al., 2014)**.

Toute altération de l'intégrité d'un vaisseau sanguin met à nu des structures sous-endothéliales telles que le collagène et le Facteur tissulaire (FT) qui, en contact direct avec le sang induisent les phénomènes de l'hémostase **(Furie et Furie, 2008)**.

Lors d'une plaie ou d'un traumatisme, il peut y avoir une petite brèche de la paroi des vaisseaux sanguins et un saignement plus ou moins important se produit. La survenue de cette brèche déclenche un processus destiné à la colmater, et le principal mécanisme intervenant dans le saignement c'est l'hémostase **(Goudemand et al., 2006)**.

II. Physiologie de l'hémostase

C'est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements et d'éviter l'hémorragie, en participant à la réparation de la brèche vasculaire et d'une façon générale elle assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux sanguins.

Elle comprend :

- **Hémostase primaire** : Temps vasculaire et temps plaquettaire.
- **Coagulation plasmatique** : mettant en jeu différents facteurs d'activation et d'inhibition.
- **Fibrinolyse**

Lors d'une effraction vasculaire, une coupure par exemple, ces mécanismes cellulaires et moléculaires vont s'activer pour arrêter le saignement :

II.1. Hémostase primaire

Lorsqu'il y a une brèche vasculaire dans un vaisseau sanguin, la première mission est de boucher cette brèche. Et ce sont les petits éléments du sang qui comprennent les plaquettes ainsi que le fibrinogène qui vont entrer en action afin de colmater cette brèche en formant le clou plaquettaire.

Elle se résume en deux phases **(figure 2) (Versteeg et al., 2013)** :

II.1.1. Spasme vasculaire

C'est une vasoconstriction locale du vaisseau sanguin qui entraîne la diminution du flot sanguin, minimise et perte du sang, ce qui permet l'accumulation des plaquettes sanguines et

les facteurs de coagulation. Cette réaction comporte un avantage évident : l'intense contraction d'une artère peut endiguer une hémorragie pendant 20 à 30 minutes, qui est le temps nécessaire à la formation du clou plaquettaire et du caillot.

II.1.2. Spasme plaquettaire

Ensuite les plaquettes s'agglutinent à la paroi du vaisseau sanguin pour former une fine membrane appelée clou plaquettaire ou thrombus blanc et obture la brèche vasculaire.

II.1.3. Acteurs de l'hémostase primaire

Les principaux acteurs de l'hémostase primaire sont les vaisseaux, les plaquettes et deux facteurs : le fibrinogène et le facteur von Willebrand (vWF) (Versteeg et al., 2013).

Les molécules d'adhésion qui jouent un rôle important sur la plaquette : les glycoprotéines (GP) GPIb-IX-V qui se lient au facteur vWF présent au niveau du sous endothélium et la GPIa-IIa qui se fixe au collagène également présent au niveau du vaisseau lésé. Le vWF se lie également au collagène du sous endothélium. Lorsque les plaquettes adhèrent au sous-endothélium par l'intermédiaire du vWF, la GP IIb-IIIa peut alors fixer le fibrinogène qui forme des ponts entre les plaquettes activées (agrégation). Le VWF peut également former un pont entre deux molécules de GP IIb-IIIa. En dehors de ces molécules d'adhésion présentes à la surface des plaquettes, des petits granules présents à l'intérieur de ces cellules vont également jouer un rôle important (figure 02).

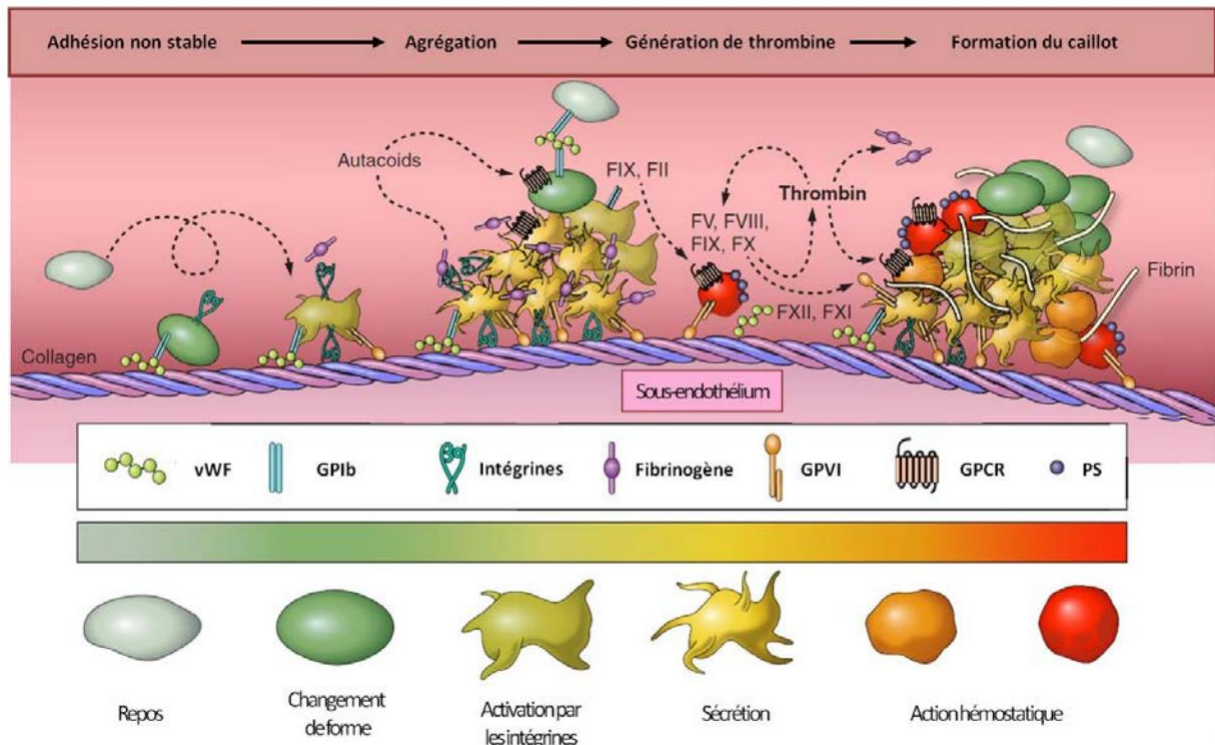


Figure 02. Schéma de l'hémostase primaire (Versteeg et al., 2013)

En effet, lorsque les plaquettes adhèrent au vaisseau lésé elles sont activées et libèrent dans la circulation le contenu de leurs granules ce qui va favoriser et entretenir leur agrégation. Des réactions biochimiques ont également lieu à l'intérieur des plaquettes activées, elles permettent la formation de molécules qui favorisent et stabilisent l'agrégation des plaquettes et donc le clou plaquettaire formé (**Versteeg et al., 2013**).

II.2. Hémostase secondaire

C'est le renforcement du clou plaquettaire (thrombus blanc) pour former le caillot sanguin (thrombus rouge) et ceci par des filaments de fibrine, qui servent en quelque sorte de colle moléculaire pour les plaquettes agglutinées (**Ballois, 2015**).

Ensuite le sang se transforme en une masse gélatineuse par un processus de cascades enzymatiques activées : cascade de coagulation) (**figure 3**).

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. On observe rapidement une gélification du sang due à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette transformation se fait par l'action de la thrombine (FIIa), qui ne peut pas circuler dans le sang sous sa forme enzymatique et existe donc sous une forme inactive : la prothrombine (FII). Son activation résulte d'une série d'activation d'autres molécules enzymatiques (facteurs de la coagulation) qui circulent dans le sang sous forme inactive aussi. On parle de cascade de la coagulation (**Ballois, 2015**).

II.2.1. Initiation de la coagulation

Elle a lieu lorsque le sang circulant rentre en contact avec le facteur tissulaire (FT). Ce FT n'existe pas en circulation mais est présent au niveau du sous endothélium mis en contact avec le sang par la brèche vasculaire. Le FT se fixe au facteur VII (FVII) de la coagulation qui est activé en FVIIa. Le complexe FT/FVIIa (complexe ténase extrinsèque), en présence de phospholipides (PL) et de calcium, va former un complexe enzymatique qui active un autre facteur : le facteur X en facteur Xa. Ces phospholipides proviennent des cellules vasculaires lésées et des plaquettes activées. Cette étape est immédiatement suivie d'une étape d'amplification.

II.2.2. Amplification de la coagulation

A son tour, le facteur Xa se regroupe avec le facteur V sur les PL pour former le complexe prothrombinase qui active la prothrombine en thrombine toujours en présence de calcium. La thrombine va alors transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Le complexe FT/Facteur VII activé est également capable d'activer le facteur IX ou facteur anti-hémophilique B. Le Facteur IXa se fixe à la surface des PL en présence de facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) pour former un complexe enzymatique activateur du FX (complexe ténase intrinsèque), qui rejoint la voie de la coagulation initiée par le FT. Dans la circulation le facteur von Willebrand transporte le FVIII et le protège de la dégradation enzymatique.

Le Facteur X peut également être activé par d'autres voies d'activation. Lorsque le sang est au contact d'une surface électro-négative (telle que le verre), la coagulation se déclenchera sans faire appel au FT. Cette surface est capable d'activer le facteur XII qui lui-même activera le facteur XI et ce dernier activera le Facteur IX. Le facteur IX activé en présence de facteur VIII de PL et de calcium pourra activer le Facteur X en Facteur Xa (Ballois, 2015).

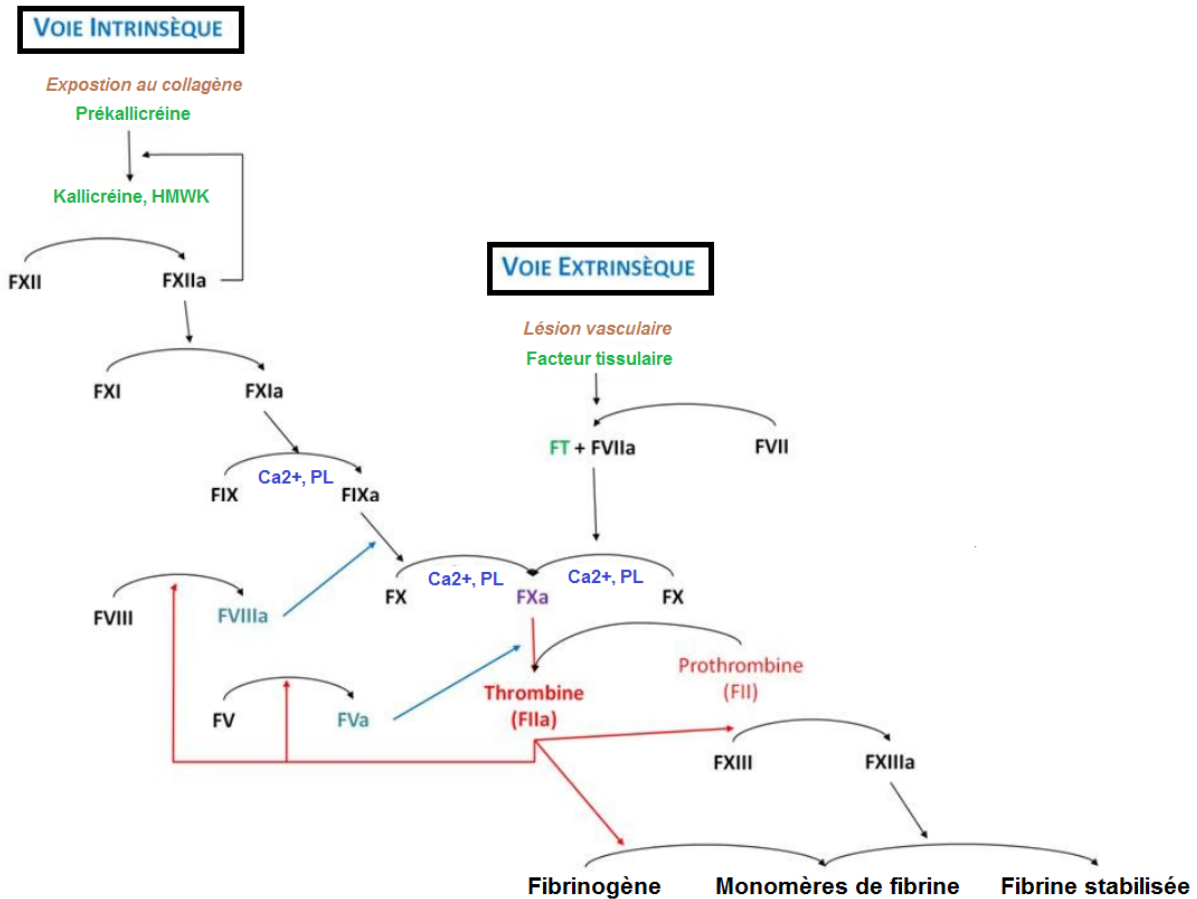


Figure 03. Schéma de la cascade de la coagulation (Ballois, 2015)

HMWK : High Molecular Weight Kininogen : Kininogène de haut poids moléculaire ; PL : Phospholipides.

II.2.3. Rôle de la thrombine au cours de la cascade de coagulation sanguine

La thrombine est une enzyme clé dans le processus hémostatique (Negrier et al., 2019). Ses actions sont multiples et ont lieu aux différentes étapes de ce processus complexe (figure 04). Elle intervient dans le processus de fibrino-formation, dans l'amplification de la coagulation en activant les facteurs V, VIII et XI, et participe à l'activation plaquettaire en se fixant aux récepteurs plaquettaires PAR-1. La thrombine intervient aussi indirectement dans le processus d'inhibition de la coagulation, notamment en activant la protéine C, et dans la régulation négative de la fibrinolyse en activant le TAFI (Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor) (Hamilton et al., 2004).

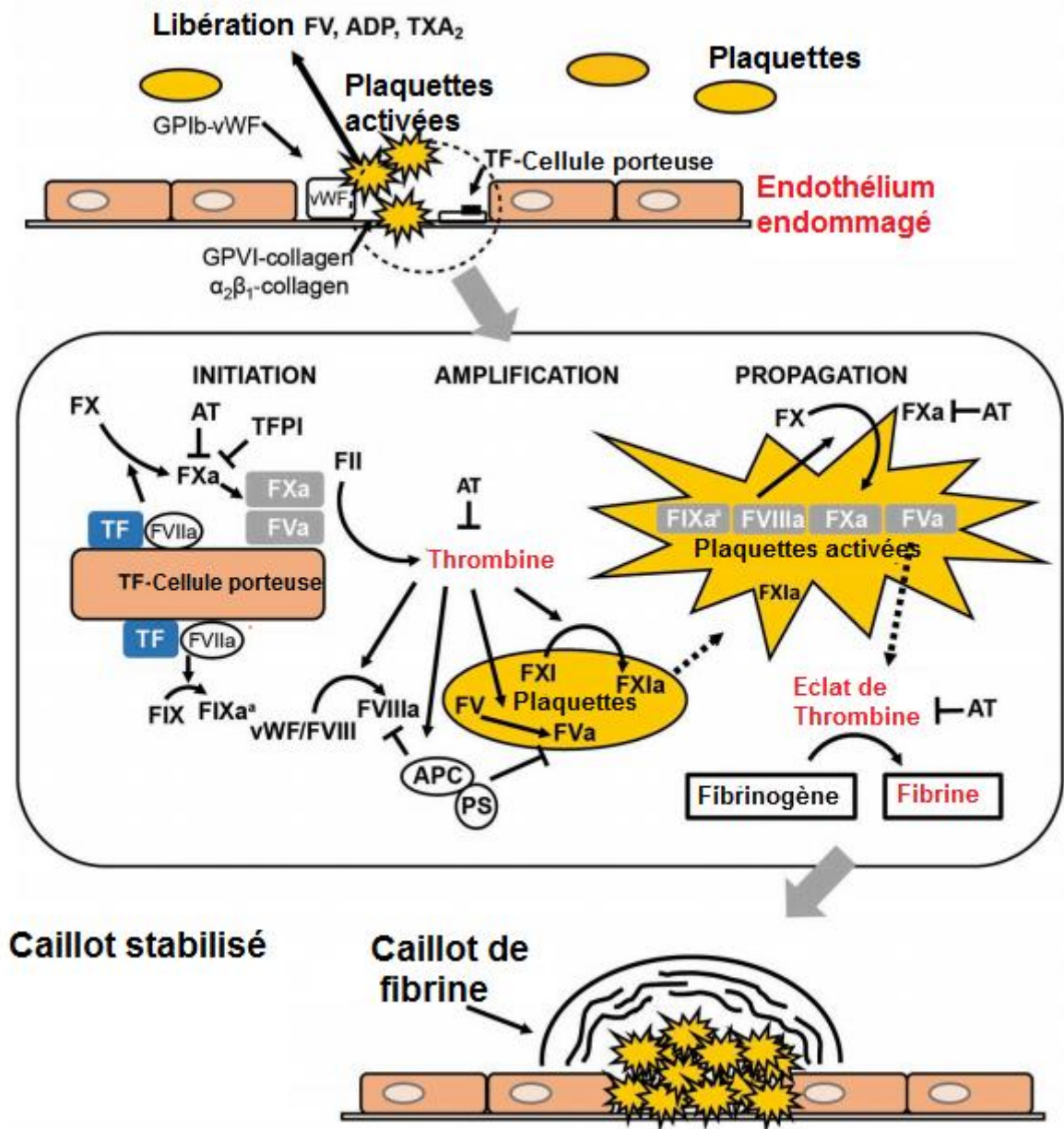


Figure 04. Rôle de la thrombine dans l'hémostase (Negrier et al., 2019)

II.2.4. Synthèse des facteurs de la coagulation

Tous les facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, facteurs de la phase contact) sont synthétisés par le foie. C'est également le cas pour l'antithrombine et les protéines C et S. La synthèse de certains facteurs nécessite de la vitamine K : c'est le cas des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S (Liebman et al., 1982).

Facteurs de la phase contact

Les facteurs de la phase contact comprennent trois protéines : le facteur XII, la prékallikréine et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). La prékallikréine et le KHPM forment un complexe équimolaire. Au contact de surfaces anioniques chargées négativement, le facteur XII s'auto-active en changeant de conformation. Une fois activé, le facteur XII clive la prékallikréine et la convertit en kallikréine qui, à son tour, active le facteur XII. Cette activation réciproque crée une boucle d'auto-amplification. Le KHPM lié à la (pré) kallikréine accélère cette activation du facteur XII par la kallikréine. Le facteur XIIa généré est aussi capable d'activer le facteur XI (essentiellement complexé au KHPM) qui active à son tour le facteur IX, accroissant la formation du complexe ténase intrinsèque qui active le facteur X (**Schapira et al., 1982**).

II.3. Fibrino-formation

La fibrinoformation implique la polymérisation des monomères de fibrine (provenant des molécules de fibrinogène) pour former un réseau de fibrine constituant le caillot. Ce réseau conditionne les propriétés mécaniques du caillot et constitue une matrice pour la reconstruction tissulaire.

Au cours de la fibrinoformation, la thrombine clive les fibrinopeptides A et B du domaine E d'une molécule de fibrinogène et convertit les molécules de fibrinogène en monomères de fibrine (**Ferry, 1952**).

Enfin, le facteur XIIIa résultant d'une activation du facteur XIII par la thrombine stabilise le réseau de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les chaînes latérales des monomères de fibrine pour constituer un caillot stable, insoluble (**Schroeder et al., 2007**).

II.4. Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Des mécanismes régulateurs viennent rétro-contrôler négativement les processus procoagulants précédemment mis en jeu. Il existe trois systèmes inhibiteurs physiologiques de la coagulation capables de neutraliser différentes sérine-protéases : le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), l'antithrombine et le système protéine C / protéine S.

II.4.1. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)

Le TFPI est l'inhibiteur physiologique de la voie du facteur tissulaire : il fixe le facteur Xa pour former le complexe TFPI - Xa qui inhibe le complexe ténase extrinsèque. Le TFPI est surtout synthétisé au niveau des cellules endothéliales mais il peut aussi être exprimé par d'autres types cellulaires : les cellules musculaires lisses (**Caplice et al., 1998**), les mégacaryocytes et les plaquettes (**Kereveur et al., 2001**), les fibroblastes (**Osterud et al., 1995**), les monocytes (**Petit et al., 1999**) et les cardiomyocytes (**Osterud et al., 1995**).

II.4.2.1. Inhibition de la coagulation par le TFPI

L'inhibition physiologique du complexe ténase extrinsèque par le TFPI comporte deux étapes (**figure 5**).

Lors de la première étape, le domaine K2 (Arg 107) du TFPI fixe de façon réversible le site catalytique du facteur Xa (**Girard et al., 1989**). Cette étape ne nécessite pas de calcium en l'absence de phospholipides (**Huang et al., 1993**).

En revanche, en présence de phospholipides membranaires, les ions calcium assurent la fixation du domaine Gla du facteur Xa aux phospholipides et facilite l'interaction du facteur Xa avec le TFPI dont la queue C-terminale se fixe aux phospholipides.

La seconde étape implique la liaison du complexe facteur Xa - TFPI au complexe facteur tissulaire - facteur VIIa. Le domaine K1 (Lys36) du TFPI fixe le site actif du facteur VIIa (**Girard et al., 1989**). Cette étape requiert des ions Ca^{2+} pour la fixation des domaines Gla des facteurs Xa et VIIa aux phospholipides. La formation du complexe quaternaire facteur Xa - TFPI - facteur VIIa - facteur tissulaire bloque l'activation du facteur IX et du facteur X par le facteur VIIa.

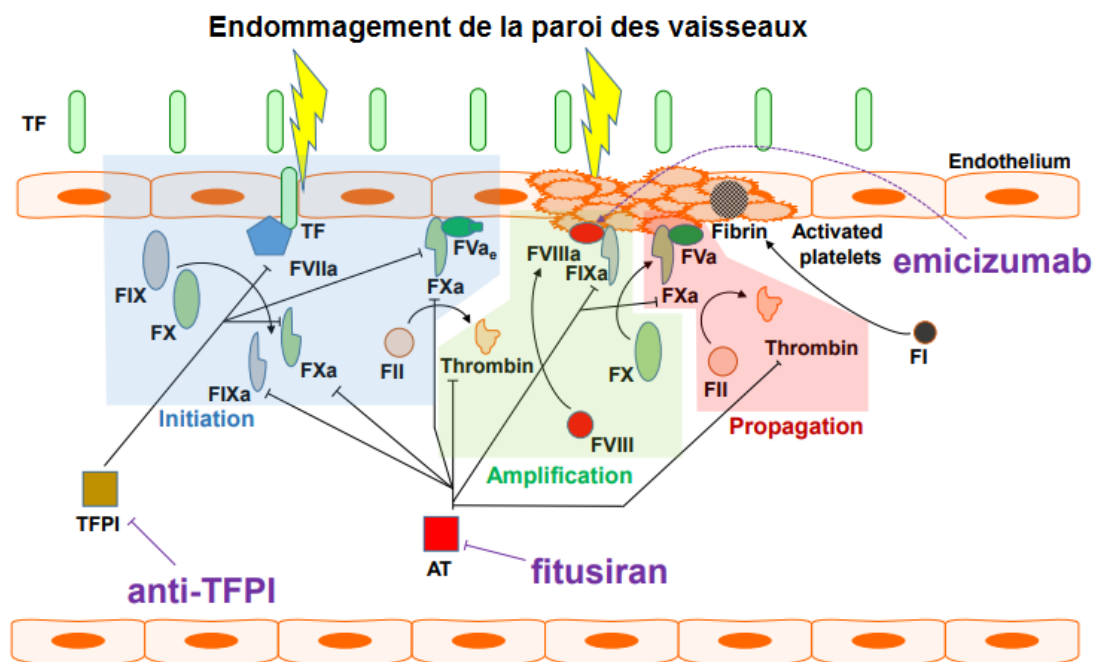


Figure 05. Inhibition du complexe facteur tissulaire-facteur VIIa par le complexe TFPI - facteur Xa (**Butterfield et al., 2020**)

II.4.2. Antithrombine

L'antithrombine est un inhibiteur physiologique capital de la coagulation plasmatique, capable d'inhiber de façon stoechiométrique de nombreuses sérine protéases : facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa. Elle les inhibe irréversiblement en se comportant comme un substrat suicide. C'est une glycoprotéine de 58 kD synthétisée par le foie. La protéine existe sous deux formes : 90% sous forme α et 10% sous forme β (**Quinsey et al., 2004**).

- La forme α est glycosylée au niveau des 4 sites de glycosylation : Asn96, Asn135, Asn155 et Asn192.
- La forme β n'est pas glycosylée en position Asn135.

L'antithrombine appartient à la superfamille des serpinines :SERPIN correspond en anglais à « SERine Protease INhibitors ». Elles sont caractérisées par 3 feuillets β , 9 hélices α et une longue boucle flexible RCL « Reactive Center Loop », Lors de la neutralisation de sérine-protéases par l'antithrombine, cette boucle RCL interagit avec le site actif de ces dernières pour former un complexe michaelien. Le site actif de la sérine-protéase clive alors la boucle RCL au niveau de la liaison P1-P1' (nomenclature de Schechter et Berger) pour former un complexe acyl intermédiaire dans lequel la liaison est clivée et le résidu P1 fixe de façon covalente la sérine du site catalytique de la protéase (**McCoy et al., 2003**).

II.4.3. Système protéines C/S:

Le dernier système inhibiteur est le système des protéines C et S : une partie de la thrombine générée au cours de la coagulation plasmatique se lie à la thrombomoduline, cofacteur présent de façon constitutive à la surface des cellules endothéliales, puis active la protéine C fixée sur son récepteur endothélial EPCR (Endothelial Protein C Receptor).

Une fois activée, la protéine C clive et inactive les facteurs V/Va et VIII/VIIIa en présence de son cofacteur la protéine S (**Eaton et al., 1986**).

II.5. Fibrinolyse

Plus tard lorsque le saignement soit arrêté, la fibrine qui s'est formée dans l'organisme devra être dissoute. Et durant cette phase, plusieurs enzymes vont intervenir comme la plasmine qui elle-même va couper la fibrine et la rendre soluble, cette étape contribue également à la réparation du vaisseau blessé.

La fibrinolyse est un processus lent à l'état physiologique qui permet la dégradation progressive du caillot de fibrine formé, le temps que la paroi endothéliale du vaisseau lésé soit réparée. Ce processus met en jeu plusieurs acteurs dont le principal est la plasmine, enzyme capable de dégrader la fibrine du caillot en petits fragments. La plasmine résulte de l'activation du plasminogène dont l'activateur principal (dans le plasma) est le t-PA sécrété par les cellules endothéliales. Cette activation requiert la fixation du t-PA et du plasminogène à la surface de la fibrine du caillot (**Bodary et al., 2002**).

III. Facteurs anti-hémophilique A et B

III.1. Facteur anti-hémophilique A (facteur VIII)

III.1.1. Synthèse

Le facteur VIII est synthétisé dans les cellules hépatiques, bien que de l'ARNm de facteur VIII ait été détecté dans d'autres tissus. Le clonage et l'expression de l'ADNe du facteur VIII dans des cellules de mammifère ont permis de proposer un mécanisme de biosynthèse et de maturation (**Kaufman et al., 1988**).

L'ADNe code pour un polypeptide de 2351 acides aminés qui perdrait son peptide signal de 19 acides aminés au cours du passage dans le réticulum, où s'effectuerait la glycosylation. Une fraction du facteur VIII fixé à des protéines du réticulum endoplasmique, les Binding protein (BiP) (**Dorner et al., 1987**), serait dégradée. L'autre partie transiterait vers le Golgi où s'effectueraient, d'une part, les modifications post-traductionnelles (addition des ions sulfates aux résidus tyrosines et des carbohydrates aux acides aminés sérines et thréonine) et d'autre part, la coupure de la protéine de 330 kDa en une chaîne légère (80 kDa) et une chaîne lourde (210 kDa). La formation de complexes actifs dépendrait de la présence du facteur Von Willebrand qui associe les deux chaînes. En son absence, les chaînes lourde et légère du facteur VIII non associées seraient sécrétées et dégradées (**Kaufman et al., 1988**).

III.1.2. Structure

L'analyse de la séquence en acides aminés, déduite de l'ADNe humain, a montré que le facteur VIII est constitué de trois domaines structuraux différents :

- Domaine A (330 acides aminés), présent en trois exemplaires.
- Région B unique (983 acides aminés).
- Deux domaines C (150 acides aminés) situés dans la partie carboxy-terminale du facteur VIII.

Ces différents domaines sont arrangés suivant l'ordre A1 -A2-B-A3-C1-C2 (**figure 06**). Le facteur VIII possède 23 résidus cystéines dont 19 répartis dans les domaines A et C, ce qui suggère la formation de ponts disulfures équivalents dans chacun de ces domaines. Le domaine C présente une homologie avec des lectines capables de se lier aux phospholipides chargés négativement.

Le facteur VIII est présent dans le plasma en faible concentration (0,1 µg g/ml) et est coupé par de nombreuses sérines protéases. Des méthodes d'immuno-purification ont permis de purifier la protéine du facteur VIII (**Hornsey et al., 1987**), et permettent, en une seule étape, de piéger les différentes formes de facteur VIII actif pour obtenir, avec un rendement élevé, un produit de haute activité spécifique et forte concentration. A partir du produit immuno-purifié, différents complexes actifs de facteur VIII ont été séparés et caractérisés (**Fay et al., 1986**). Ce sont des formes bicaténaires ayant en commun une chaîne légère (80 kDa) et une autre chaîne lourde (poids moléculaire 210-90 kDa. Les séquences N-terminales des différentes chaînes lourdes identiques (**Andersson et al., 1986**).

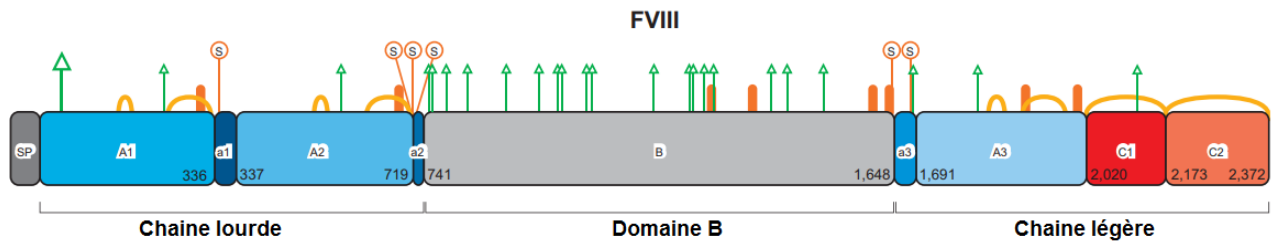


Figure 06. Structure du facteur VIII (Santagostino, 2014)

III.1.3. Activation

Plusieurs protéines interviennent dans la régulation de l'action du facteur VIII, qui est activé par la thrombine, le facteur Xa et le facteur IXa, et d'autre part, inactivé par la protéine C activée.

Eaton et al. (1986) ont démontré que l'augmentation brutale de l'activité coagulante est observée après action de la thrombine liée à la protéolyse de la chaîne légère et de la chaîne lourde du facteur VIII pour former le complexe activé de 70-50-45 kDa (**figure 07**).

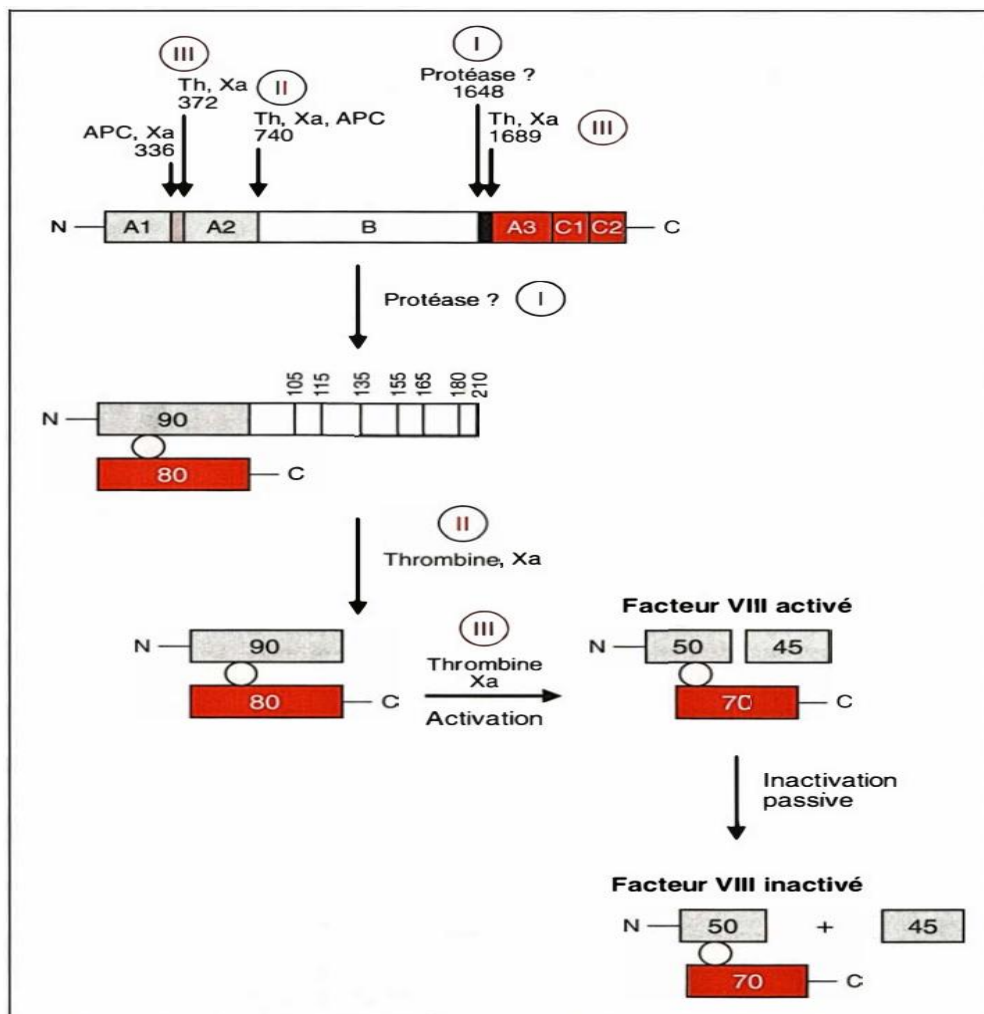


Figure 07. Activation par la thrombine ou le facteur Xa (Bihoreau, 1992)

Pittman et Kaufman (1988) ont déterminé, par mutagenèse dirigée, les sites de clivage du facteur VIII par la thrombine. La mutation des arginines (740 et 1648) par des isoleucines empêche la protéolyse, qui engendre les polypeptides de 90 et 80 kDa, sans altérer l'activation *in vitro*.

Enfin, l'hémophilie sévère observée chez certains patients dont la structure du facteur VIII diffère par une substitution de l'arginine 1689 en cystéine, ou de l'arginine 372 en histidine, confirme l'importance de ces sites de clivage pour l'activité du facteur anti-hémophilique A *in vivo* (**Gistshier et al., 1988**).

III.1.4. Inactivation

Après formation du complexe activé (70-50-45kDa), la phase d'inactivation observée à la suite du contact prolongé avec la thrombine est indépendante de cette protéase ; une dissociation du complexe en un dimère de 70-50 kDa et un fragment de 45 kDa.

Le facteur Xa modifie aussi les formes activées en protéolysant les polypeptides de 70 et 50 kDa en deux fragments de 67 et 45 kDa.

Ces clivages entraînent une diminution brutale de l'activité pro-coagulante. La protéine C activée se lie à la chaîne légère du facteur VIII pour couper la chaîne lourde, (après les résidus 740 et 336).

La région entre ces deux résidus (15 résidus acides aspartique et glutamique pour seulement 4 résidus lysine et arginine), joue donc un rôle important (**Foster et al., 1988**). La protéolyse du polypeptide de 80 kDa par la thrombine et le facteur Xa (après sérine 1689) permet de libérer ce fragment acide, jouant un rôle important dans la liaison du facteur VIII au facteur Von Willebrand.

III.2. Facteur anti hémophilique B (Facteur IX)

III.2.1. Définition

C'est une protéine synthétisée par le foie sous forme d'un précurseur immature (461 acides aminés), qui subit ensuite des modifications post-traductionnelles avant d'acquies sa structure définitive (415 acides aminés) qui est la forme zymogène plasmatique (**Bond et al., 1998**).

III.2.2. Sécrétion

Au fur et à mesure de sa synthèse, le précurseur du F IX subit une série de modifications post-traductionnelles nécessaires au bon repliement et à la sécrétion de la protéine, ainsi qu'à son activité enzymatique. Ces modifications ont lieu dans les hépatocytes : le réticulum endoplasmique rugueux RER, et l'appareil de Golgi (**Kaufman, 1998**).

III.2.3. Structure

Suite aux modifications et à la composition de la séquence protéique, on définit 06 domaines du facteur IX, dont la fonction de chacun est reliée à ses propres modifications (**figure 08**) (**Orlova et al., 2012**) :

- Domaine Gla (résidus 1 à 38) : contient 12 acides γ -carboxyglutamiques, interagissant avec la surface des plaquettes, les vésicules phospholipidiques et la membrane des cellules endothéliales (via le collagène).
- Zone hydrophobe (résidus 39 à 46) : une petite séquence de 8 acides aminés. Avec le domaine EGF-1 elle aurait une importance dans le maintien de l'intégrité du domaine Gla dans la liaison avec les cellules endothéliales.
- Domaines EGF-like (EGF-1/EGF-2) : nommés ainsi car sont homologues à la structure des facteurs EGF de croissance, constitués de 3 ponts disulfures.
- Peptide d'activation (résidus 146-180) : il est clivé lors de l'activation du F IX en F IXa et il possède un nombre de glycosylation permettant l'amélioration de la demi-vie des facteurs de coagulation.
- Domaine catalytique (résidus 181-415) : assure l'activité enzymatique (triade 221-269-365).

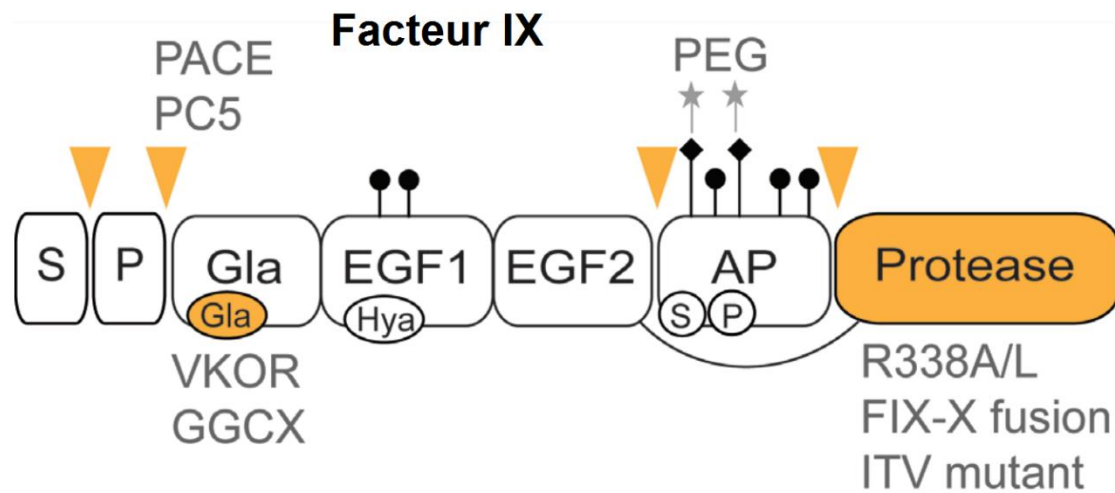


Figure 08. Structure primaire du F IX (Orlova et al., 2012)

S: Signal peptide; P: Propeptide, **Gla**: Gla domain, **EGF1** and **EGF2**: Epidermal growth factor-like domains, **AP**: Activation peptide, **Protease**: serine Protease domain. Posttranslational modifications sites: Gla – γ -carboxylation, Hya – β -hydroxylation; S – sulfation, P – phosphorylation, \blacklozenge – N-linked and \bullet – O-linked glycosylation.

III.2.4. Activation

Les partenaires activateurs sont : le complexe F VIIa-FT et le F XIa.

L'activation se déroule en 2 temps:

- Clivage entre (145-146) formant le F XIa intermédiaire formé de 2 chaînes une légère (18kDa) qui correspond à celle du F XIa et une lourde (46 kDa) qui correspond au domaine catalytique et au peptide d'activation.
- Clivage entre (arg180-val 181) permettant la libération du peptide d'activation de 11 kDa et la formation du F XIa β formé d'une chaîne légère et lourde 18-28 kDa reliées entre elles par un pont disulfure (Di Scipio et al., 1978).

III.2.4.1. Activation par le complexe Ténase extrinsèque

Le complexe initiateur de la coagulation en présence de Ca et de PL permet l'activation du F X et du F XI. Le domaine EFGF-1 possède un motif de reconnaissance du FT (**Zhong et al., 1994**).

III.2.4.2. Activation par le F XIa

Le F XIa possède un domaine catalytique de type trypsin-like (+A1 + A2 + A3 +A4) (**Geng et al., 2013**). Le F IX une fois fixé au domaine A3 du F XIa ; le domaine catalytique du F XIa permet de cliver le F IX en F IXa. Ensuite le deuxième clivage en revenant au domaine A3 donne le F IXa β final (**Geng et al., 2012**).

III.2.5. Inhibition :

L'inhibition se fait par AT, et forme le complexe 1 :1 , la transformation du F IX en F IXa est inhibé par la protéase nexine 2 (**Walsh, 2001**).

IV. Hémophilie

IV.1. Définition de l'hémophilie

Le mot hémophilie vient des mots grecs : *haima* : signifie sang, *philia* : signifie ami. L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire due à l'absence ou au déficit d'un facteur de la coagulation. Si c'est le facteur VIII qui est absent on parle d'hémophilie A, si c'est le facteur IX on parle d'hémophilie B.

La personne hémophilique ne parvient pas former un caillot solide au cours du processus de la coagulation. Elle ne saigne pas plus qu'un autre, mais plus longtemps car le caillot ne tient pas (**figure 09**).

Chez les hémophiles, un facteur de coagulation est absent ou insuffisant. Le sang a donc de la difficulté à coaguler, ce qui signifie que les hémophiles saignent plus longtemps que la normale, mais ils ne saignent pas plus abondamment (**Oyesiku et al. 2005**).

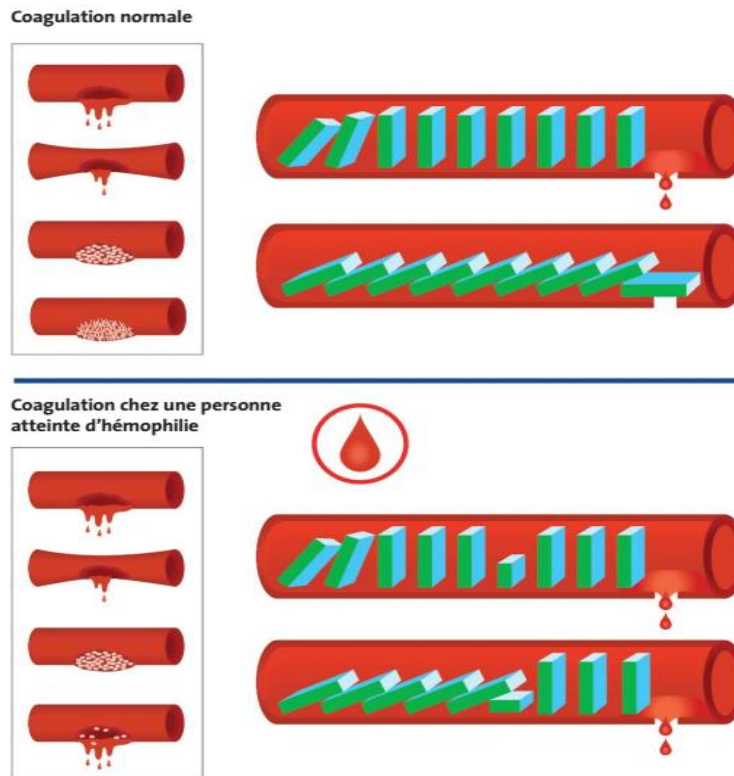


Figure 09. Schéma comparatif entre la coagulation chez une personne saine et chez une personne hémophile (Oyesiku et al., 2005)

IV.2. Historique

Les maladies hémorragiques héréditaires sont connues depuis l'Antiquité. A cette époque, on ne pratiquait pas de circoncision chez un jeune garçon si deux de ses frères étaient déjà morts de cette procédure (Rosner, 1995).

John Conrad Otto (1774-1844), médecin américain, rapporte pour la première fois dans la littérature moderne un cas d'hémophilie qu'il décrit comme une disposition hémorragique existant dans certaines familles et affectant les garçons. Le nom d'hémophilie fut donné plus tard en 1839 par Schonlein (Rosner, 1995).

L'hémophilie fut longtemps appelée « maladie royale » car la reine Victoria d'Angleterre (1837-1901) était conductrice d'hémophilie. Le huitième fils de la reine Victoria, Léopold, atteint d'hémophilie, mourut d'une hémorragie cérébrale à l'âge de 31 ans. Deux de ses filles, étaient également conductrices de la maladie. Trois de ses petits fils et sept de ses arrière-petit-fils étaient affectés par la « maladie royale ». Le jeu des alliances répandit la maladie dans plusieurs familles royales européennes, notamment dans la maison royale de Prusse, dans la maison impériale de Russie et dans la maison royale d'Espagne (Rosner, 1995).

Des analyses ADN furent réalisées en 1991 sur la tombe supposée des Romanov (Maison impériale de Russie), exécutés par Lénine (dont le Tsar Nicolas II). L'analyse de l'ADN mitochondrial, transmis par la mère, confirma qu'il s'agissait bien de leur tombeau. La découverte d'une deuxième tombe en 2007 a permis d'identifier les restes du corps d'Alexis

Nikolaïevitch de Russie (1904-1918), fils de Nicolas II et arrière-petit-fils de la Reine Victoria d'Angleterre; l'analyse ADN d'Alexis qui était porteur de la « maladie royale » a mis en évidence une mutation dans le site d'épissage de l'exon 4 du gène du facteur IX (**Rogaev et al., 2009**). L'étude de l'ARN messenger correspondant était compatible avec une forme sévère d'hémophilie B (**Gill et al., 1994**).

IV.3. Génétique

L'hémophilie est une maladie génétique et héréditaire qui se transmet avec le chromosome X (**figure 10**). Les gènes sont liés aux chromosomes. Deux de ces chromosomes X et Y dictent le sexe de chaque personne. Les femmes ont deux chromosomes X tandis que les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y (**Oyesiku et al., 2005**).

L'hémophilie se transmet selon un mode d'hérédité appelée « liée à l'X ». Un homme hémophile ne peut pas transmettre la maladie à un garçon, mais il va transmettre le gène altéré à toutes ses filles qui pourront le transmettre à leur tour. Une femme porteuse du gène altéré – appelée « conductrice » - pourra le transmettre, avec un risque de 50%, aussi bien à ses garçons, qui seront atteints, et à ses filles, qui seront conductrices. Dans de très rares cas, le gène altéré de la mère conductrice s'exprime (prend le pas sur le chromosome du père) s'il se produit ce qu'on appelle un défaut d' «inactivation du chromosome X». Dans ces cas, la fille sera hémophile (**Oyesiku et al., 2005**).

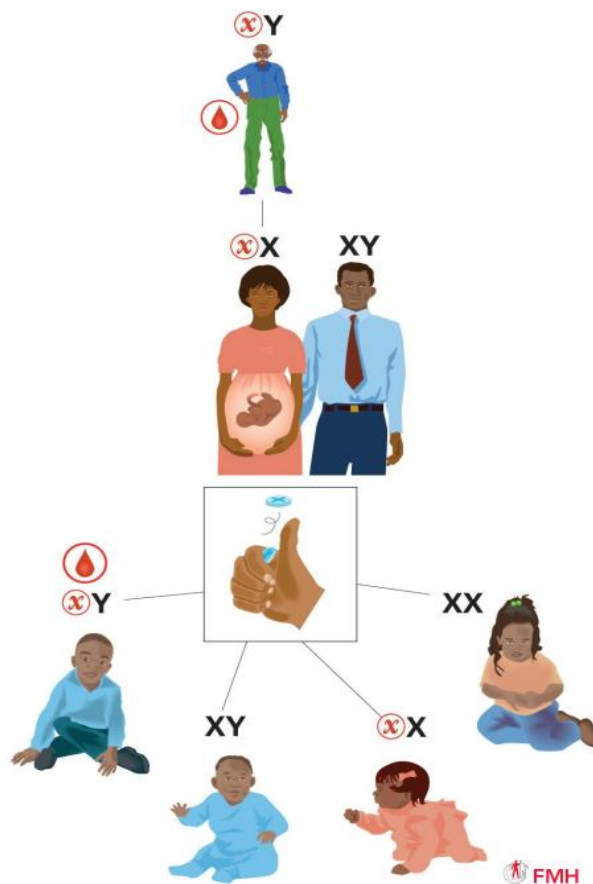


Figure 10. Transmission du gène de l'hémophilie à travers les générations (**Oyesiku et al., 2005**).

IV. 4. Différentes formes d'hémophilie

- Les personnes qui présentent un faible taux du facteur 8 souffrent d'hémophilie A.
- Les personnes qui présentent un faible taux du facteur 9 souffrent d'hémophilie B.

L'hémophilie peut être légère, moyenne ou aigue selon le taux du facteur de coagulation (**Tableau I**) (**Alli et al., 2018**).

- Une forme sévère avec un taux de facteur inférieur à 1%.
- Une forme modérée, moyenne avec un taux de facteur entre 1% et 5%.
- Une forme frustre ou atténuée, avec un taux de facteur entre 6% et 30 %.

Tableau I : Classification des hémophilies selon le taux du facteur anti-hémophilique A ou B (**Alli et al., 2018**)

Classification	Taux de facteur VIII ou facteur IX dans le sang (%)	Phénotype de saignement
Grave	<1	Saignement spontanée sans blessure
modérée	1 – 5	Saignement lors d'un défi hémostatique mineur/blessure
Légère	6 – 40	Saignement sur un défi hémostatique majeur/blessure

IV.5. Signes cliniques

La symptomatologie clinique dépend beaucoup du taux de facteur :

- Chez les hémophiles mineurs, les saignements ne sont jamais spontanés et font suite en général à un traumatisme grave ou à une intervention chirurgicale.
- Chez les hémophiles modérés, des saignements peuvent survenir après des traumatismes peu importants.
- Enfin, chez les hémophiles sévères, les hémorragies sont fréquentes.

Les hémophiles sévères sont notamment sujets à des saignements intra-articulaires (hémarthroses) qui peuvent survenir sans notion de traumatisme évident. Des hématomes intramusculaires peuvent également survenir à l'occasion de traumatismes minimes. Les premiers saignements surviennent généralement dans la première année de vie.

Les hémarthroses touchent préférentiellement les articulations des genoux, des coudes et des chevilles. Des hémarthroses répétées sur la même articulation entraînent progressivement une destruction cartilagineuse pouvant conduire à une authentique arthropathie après plusieurs années. Par ailleurs, certains hématomes, de localisation dangereuse (hématomes intracrâniens, péri-laryngés, du plancher buccal, périorbitaires, ou comprimant un paquet vasculo-nerveux), peuvent mettre en péril le pronostic fonctionnel ou vital. L'espérance de vie d'un hémophile A sévère en l'absence de traitement est de seulement 16 ans (**Darby et al., 2007**).

IV.6. Diagnostic

L'intérêt du diagnostic moléculaire dans l'hémophilie réside en plusieurs points :

IV.6.1. Conseil génétique

Il s'adresse à toutes les femmes ayant dans leur famille une personne atteinte d'hémophilie et aux patientes qui présentent un taux de facteur VIII ou IX abaissé sans antécédent familial d'hémophilie connu. Dans un tiers des cas, les conductrices ont un bilan d'hémostase normal. Seule l'étude génétique permet la détermination avec certitude du statut chez toutes les femmes à risque. Ceci nécessite au préalable l'identification de la mutation responsable de la maladie chez un apparenté atteint.

La détermination du statut de conductrice d'hémophilie peut mener à une démarche de diagnostic prénatal dans l'éventualité d'un fœtus de sexe masculin. Pour cette raison, l'étude moléculaire doit être réalisée le plus rapidement possible avant une éventuelle grossesse (Swystun et James, 2017).

IV.6.2. Diagnostic prénatal

Il commence par le diagnostic prénatal non invasif du sexe fœtal. Ceci est réalisé par l'étude précoce du fœtus sur une simple prise de sang de la mère en général vers la X^{ème} semaine de grossesse. Cette technique décrite en 2002 est recommandée par la Haute Autorité de Santé car elle ne fait courir aucun risque à la grossesse en cours.

Dans le cas d'un fœtus de sexe masculin et sur la demande des parents, il est nécessaire d'obtenir des cellules fœtales pour rechercher l'anomalie génétique et savoir si le fœtus est atteint ou non. Le prélèvement fœtal est obtenu par ponction de villosités choriales ou de liquide amniotique selon le terme de grossesse (Ljung, 1996).

IV.6.3. Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) offre aux couples, ayant un risque élevé de transmettre une maladie héréditaire sévère, une alternative au diagnostic prénatal (DPN) et l'éventuelle interruption médicale de grossesse qui s'ensuit parfois. Il est effectué à partir d'une ou deux cellules prélevées sur un embryon âgé de trois jours, issu d'une fécondation *in vitro* (FIV). Il consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie dans la famille, afin de ne transférer chez la patiente que les embryons sains (Chen et al., 2016).

IV.7. Complications

Ces dernières décennies, de grands progrès ont été faits dans le domaine de la prise en charge et du traitement de l'hémophilie. Cependant, il existe des complications auxquelles certains individus doivent faire face. La première complication qui est causée par des hémarthroses (saignements dans les articulations), est l'arthrite hémophilique ; qui se traduit par une douleur et une perte de mobilité graduelle de l'articulation (**figure 11**). La deuxième complication, qui survient généralement au début d'exposition au produit chez les nouvelles personnes traitées, est le développement d'anticorps (Inhibiteurs), dirigés contre le facteur de remplacement utilisé pour arrêter le saignement. Enfin, la troisième complication, est la possibilité théorique d'une transmission virale par les facteurs de coagulation (Pelzer et al., 2020).

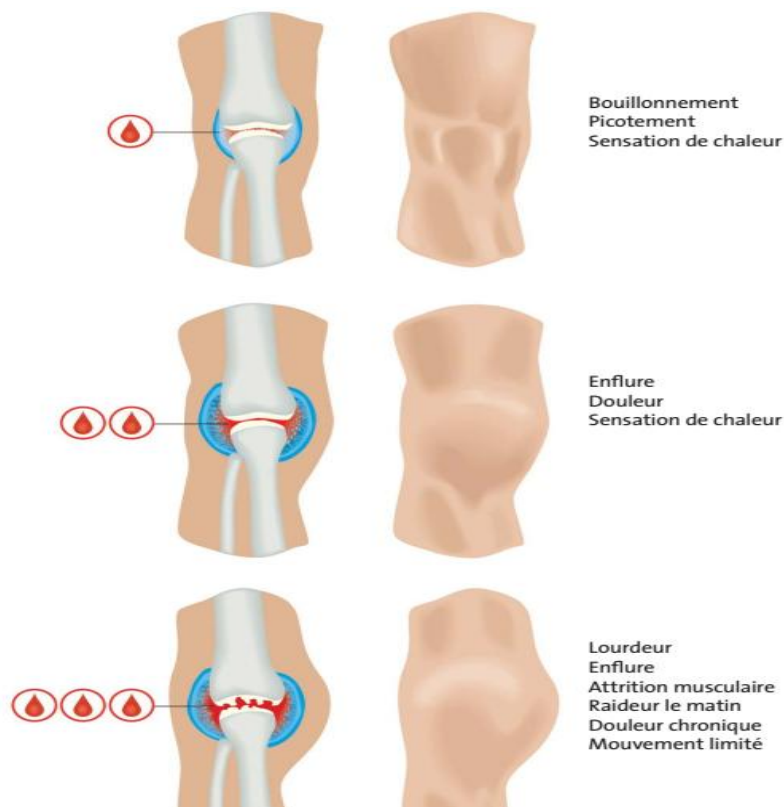


Figure 11. Manifestations des saignements articulaires (Oyesiku et al., 2005)

IV.7.1. Arthropathie hémophilique

Il est bien connu qu'environ 90% des personnes atteintes d'hémophilie sévère subissent des changements dégénératifs chroniques (arthropathie hémophile) dans une à six articulations principales (chevilles, coudes, genoux) au cours de la deuxième ou de la troisième décennie de leur vie (figure 12) (Pasta et al., 2020).

Ces changements dégénératifs sont principalement dus à des hémorragies intra-articulaires récurrentes spontanées. Un facteur critique pour éviter l'arthropathie hémophile est la prévention des hémorragies articulaires au moyen d'un traitement prophylactique.

La répétition des hémarthroses constitue un véritable cercle vicieux où les saignements intra-articulaires itératifs libèrent du fer, responsable d'une destruction cartilagineuse et d'une inflammation de la membrane synoviale. La membrane synoviale inflammatoire et hyper-vascularisée re-saigne alors plus facilement (Calcaterra et al., 2020).

Le cartilage lisse qui recouvre l'extrémité des os est alors endommagé. L'articulation raidit et devient douloureuse et instable. Elle devient de plus en plus instable à mesure que les muscles qui entourent l'articulation faiblissent. Avec le temps, la plupart du cartilage se dégrade et il y a usure d'une partie de l'os, ce qui cause parfois l'immobilisation de l'articulation (Goyal et Khadgawat, 2019).



Figure 12. Conséquences des saignements aux articulations (Oyesiku et al., 2005)

IV.7.2. Infections virales

Des interactions virales complexes impliquant à la fois des agents hépatotropes et le VIH peuvent survenir chez les hémophiles, dont les réponses à l'infection peuvent présenter des schémas atypiques. L'interféron semble prometteur comme agent thérapeutique. La vaccination contre l'infection par le virus de l'hépatite B reste obligatoire chez les patients sans preuve sérologique d'immunité (Lacroix et al., 1999).

V. Inhibiteurs

V.1. Définition

Le développement des inhibiteurs est une complication grave de l'hémophilie qui empêche la prévention et le traitement efficace des saignements.

Chez environ 30% des personnes atteintes d'hémophilie, le système immunitaire réagit au concentré de facteur de la coagulation en développant des anticorps. Le système immunitaire

est un ensemble de mécanismes biologiques qui permet à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient et de rejeter ce qui lui est étranger. Le concentré de facteur est perçu comme une substance étrangère. Les mécanismes de défense de l'organisme ne le reconnaissent pas et développent ainsi des anticorps, les anticorps éliminent ou neutralisent le concentré de facteur et l'empêchent ainsi d'arrêter le saignement.

Cette complication survient habituellement durant les 50 premières expositions au produit de la coagulation. Après cette période critique, le risque de développer des anticorps est presque nul. On ne peut malheureusement pas, malgré les études en cours, identifier tous les facteurs qui influencent le développement des inhibiteurs. Cependant certains facteurs tels que l'âge et le type de mutation du gène peuvent avoir un effet sur le développement des anticorps (**Lacroix et al., 1999**).

V.2. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs anti-facteurs VIII et anti-facteur IX peuvent neutraliser le facteur VIII ou le facteur IX par trois grands mécanismes :

- Hydrolyse catalytique (50 % des cas) (**Lacroix-Desmazes et al., 1999**).
- Encombrement stérique.
- En formant des complexes immuns qui accroissent la clairance du facteur VIII ou du facteur IX (anticorps non neutralisants) (**Kazatchkine et al., 1980**).

V.3. Dosage des inhibiteurs

Le dosage d'inhibiteur est déterminé par la méthode Bethesda, qui mesure la neutralisation de l'activité pro-coagulante du facteur VIII ou du facteur IX d'un plasma normal par le plasma du patient hémophile. Une unité Bethesda (UB) correspond à la quantité d'anticorps capables d'inhiber 50% de l'activité pro-coagulante des facteurs.

La titration de l'inhibiteur permet de classer les patients en « faibles répondeurs » ou « forts répondeurs » en fonction de la réponse anamnétique à la réintroduction de facteur VIII. Un patient est dit « faible répondeur » si le titre d'inhibiteurs reste inférieur ou égal à 5 UB/ml et « fort répondeur » si le titre est supérieur 5 UB/ml à la réintroduction du facteur VIII (**White et al., 2001**).

V.4. Facteurs de risque

Les facteurs de risque des inhibiteurs anti-facteurs sont bien nombreux, et beaucoup plus fréquents pour l'hémophilie A.

Parmi ces facteurs on peut distinguer : (**Hay et al., 1998**), l'existence d'antécédents familiaux d'inhibiteurs (**Astermark et al., 2001**), certaines anomalies génétiques (mutations), et certaines cytokines (TNF alpha,) pourraient également influencer ce risque (**Pavlova et al., 2009**), et surtout les traitements intensifs par concentrés de facteur VIII au décours d'une chirurgie.

VI. Traitement et Prévention

Le type de traitement varie selon le type d'hémophilie, le degré de sévérité de la maladie et selon nos activités quotidiennes. Il variera également si on subit des interventions dentaires ou médicales.

Le traitement principal pour l'hémophilie est le remplacement du facteur de coagulation. Les facteurs VIII ou IX sont injectés à l'intérieur d'une veine et peuvent être produits à partir de sang humain qui est filtré et traité pour prévenir les infections virales. Grâce aux techniques modernes, le risque de contracter une infection par la perfusion de facteurs de coagulation est très faible. Les facteurs de coagulation peuvent également être produits en laboratoire plutôt que tirés du sang humain; il s'agit alors de facteurs de coagulation recombinants.

VI.1. Prophylaxie

La prophylaxie de l'hémophilie se fait par injection intraveineuse de concentré de facteur pour prévenir le saignement et la destruction articulaire, afin de préserver la fonction musculo-squelettique normale.

La prophylaxie primaire de l'hémophilie est à long terme et nécessite un traitement 2 à 3 fois par semaine, en commençant à un jeune âge (≤ 2 ans) avant le développement de la maladie articulaire, alors que la prophylaxie secondaire commence après le début de maladie articulaire (**Tableau II**) (**Berntorp et al., 2003**).

De nombreuses approches de prophylaxie existent (**Fischer et al., 2002**). Même dans le même pays, et le régime optimal reste à définir. La thérapie prophylactique est généralement administré à une dose de 25 à 40 UI / kg 2 à 3 fois par semaine.

Tableau II. Types de traitements prophylactiques de l'hémophilie, d'après (**Fédération mondiale de l'hémophilie, 2012**)

Type de traitement	Définition
Traitement épisodique (à la demande)	Traitement administré au moment du saignement
Prophylaxie primaire (Prophylaxie continue)	Traitement continu régulier entamé avant la deuxième hémorragie des grosses articulations et administré avant l'âge de 3 ans
Prophylaxie secondaire	Traitement continu régulier entamé après au moins deux hémorragies des grosses articulations, mais avant l'apparition d'une maladie articulaire
Prophylaxie tertiaire	Traitement continu régulier entamé après l'apparition d'une maladie articulaire en vue de prévenir d'autres lésions
Prophylaxie intermittente (périodique)	Traitement administré pendant de brèves périodes pour prévenir les saignements : par exemple, pendant ou après une intervention chirurgicale

VI.2. Desmopressine

La desmopressine est une hormone qui induit une augmentation de la production de facteur VIII propre à l'organisme.

Cependant, il n'est pas acceptable chez les patients atteints d'hémophilie aiguë A et B. une thérapie de remplacement est généralement recommandée pour obtenir une hémostase chez les patients atteints de types modérés d'hémophilie A (**Preijers et al., 2019**).

La desmopressine est principalement préférée comme traitement de choix pour les patients atteints de la maladie de von Willebrand de type 1 maladie (VWD) et hémophilie légère A. La desmopressine est administrée par voie **sous-cutanée** ou par **la voie intra nasale**. DDAVP augmente les niveaux de FVIII de 2 à 6 fois par rapport à la valeur de départ.

VI.3. RICE

RICE est un acronyme mnémotechnique désignant quatre éléments de traitement des lésions des tissus mous: repos, glace, compression et élévation (**Rodriguez-Merchan et De la Corte-Rodriguez, 2017**).

Repos "Rest" : La jambe ou le bras affecté devrait reposer sur des oreillers ou être placé dans une attelle ou un pansement. Il faut éviter de bouger l'articulation qui saigne ou de marcher sur le membre affecté.

Glace "Ice" : consiste à envelopper un sac de glace dans une serviette humide et poser cette compresse sur l'articulation qui saigne. Après 5 minutes, ôter la compresse pendant au moins 10 minutes. Continuez d'alterner de cette façon : 5 minutes de compresse, 10 minutes de repos, tant que l'articulation semble chaude. Ce traitement peut atténuer la douleur et la gravité du saignement.

Compression : On peut envelopper l'articulation affectée avec un bandage ou un bas élastique. Cette légère pression peut atténuer la gravité du saignement et soutenir l'articulation. La compression est à employer avec prudence dans le cas des saignements aux muscles quand on soupçonne qu'un nerf a pu être endommagé.

Élévation : Élever la région du saignement pour la placer plus haut que le cœur. Cette technique peut ralentir l'épanchement de sang en abaissant la pression dans la région affectée (**Oyesiku et al., 2005**).

VII. Nouvelles approches thérapeutiques dans l'hémophilie

VII.1. Amélioration des produits existants

Les produits existants ont pour inconvénients principaux de devoir être utilisés par voie intraveineuse et d'avoir une demi-vie courte. Il est probable que les prochaines années verront se développer les études validant l'utilisation de produits à longue durée de vie (**Hermans et Lambert, 2020**).

Certains produits sont annoncés comme ayant une demi-vie de trois à cinq jours. Dans ces conditions, une injection intraveineuse par semaine pourrait permettre d'introduire plus largement la prophylaxie dans les populations d'hémophiles. Ces produits de longue durée d'action sont obtenus soit par pegylation du facteur VIII ou d'un facteur de von Willebrand recombinant associé, soit par l'utilisation d'un facteur VIII accroché à des liposomes pegylés, soit par polysialylation du facteur VIII, soit encore par manipulation génétique de facteur VIII recombinant. L'une de ces manipulations génétiques consiste à transférer un gène codant un facteur VIII dans lequel la région correspondant au site de protéolyse par la protéine C a été modifiée de façon à induire une résistance à la protéine C activée, ce qui prolonge la demi-vie. Toutes ces stratégies visant à prolonger l'effet thérapeutique du facteur VIII sont dominées par une crainte : l'augmentation de l'immunogénicité de ce facteur VIII ainsi modifié. Malgré l'existence de modèles animaux, les réponses à cette problématique ne seront réellement validées que lors d'essais cliniques. À plus long terme, certains évoquent déjà la possibilité de traiter l'hémophilie par voie orale) (**Pipe, 2007**).

VII.2. Thérapie génique

Le traitement conventionnel nécessite de fréquentes perfusions intraveineuses de la protéine de coagulation manquante (facteur VIII [FVIII] pour l'hémophilie A et facteur IX [FIX] pour l'hémophilie B). Cependant, une guérison durable grâce à la thérapie génique est recherchée depuis longtemps. Après une série de succès dans des modèles animaux petits et grands, cet objectif a finalement été atteint chez l'homme par transfert de gène in vivo vers le foie à l'aide de vecteurs viraux adéno-associés (**Samelson-Jones et Arruda, 2020**).

AAV (adeno-associated-virus) : petit virus à ADN, qui peut infecter l'être humain, mais il ne provoque pas de maladie, il entraîne une réponse immunitaire de défense modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, le AAV comme tous les virus, incorpore ses gènes dans l'ensemble des gènes de la cellule infectée, puis utilisé comme vecteur dans la thérapie génique (**Li et Samulski, 2020**).

En fait, plusieurs essais cliniques récents ont montré une expression thérapeutique, et dans certains cas curative. Dans le même temps, les réponses immunitaires cellulaires contre le virus sont apparues comme un obstacle chez l'homme, entraînant potentiellement une perte d'expression (**Nienhuis et al., 2017**).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Matériel et méthodes

Notre étude réalisée au niveau du laboratoire d'hématologie (CHU Mustapha Bacha, Alger), durant une période de 1 mois (Mars 2020). Les analyses des échantillons n'ont pas pu être effectuées en raison de la situation pandémique et les mesures de confinements imposées par le Covid-19.

I. Objectifs de l'étude

Notre étude concerne les hémophiles en Algérie, diagnostiqués et suivis à l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires du service d'hématologie (CHU Mustapha Bacha, Alger) au niveau national. Le diagnostic est souvent établi d'après l'historique clinique, il est donc important d'effectuer un interrogatoire minutieux du patient à la recherche d'antécédents personnels et familiaux d'hémorragies (hématomes spontanés, saignements exagérés suite à des traumatismes mineurs ou des traitements), une fois le diagnostic d'hémophilie posé, un dossier médical est établi comprenant des données sur l'état civil, des renseignements cliniques, biologiques et radiologiques.

- S'il s'agit de saignement spontané: des saignements de nez, des gencives, des manifestations cutanées, le bilan sera orienté vers une exploration de l'hémostase primaire.
- Et s'il s'agit d'hémorragies prenant la forme d'hématomes, d'hémarthroses ou d'hématuries, les explorations s'orienteront vers la coagulation avec la réalisation des dosages des facteurs VIII et IX.

II. Matériel

II.1. Matériel utilisé

Tubes à essai en plastique stériles, tubes à hémolyse, portoir, vaccinostyle ou lame de bistouri pour le prélèvement du sang, Seringues pour d'autres analyses d'hémostase, papier buvard (filtre), pipette mélangeuse de Potain (pour les globules blancs), pipette de 0,1 à 2 ml., embouts jetables, cellules hématimétriques de Malassez et lamelles planées.

II.2. Appareillages

Bain-Marie à 37°C, chronomètre, incubateur, Microscope optique, centrifugeuse, congélateur, agitateur, conteneur de déchets contaminés.

II.3. Réactifs

II.3.1. Réactifs pour les explorations de l'hémostase

Thromboplastine, Chlorure de calcium (CaCl_2) à 0,025 M, Plasma pauvre en plaquettes (PPP), Céphaline mélangé au Kaolin (Céphaline Kaolin), Témoin dont la concentration de fibrinogène est connue, Tampon D'Owren- Koller à PH 7,4, Solution de Thrombine à 100 U/ml, Sérum physiologique à 9g / 100ml de NaCl, Solution de dilution (solution de Piette) : Chlorhydrate de procaïne 3g et Chlorure de sodium 0,2g, Eau distillée 100ml, Ether.

II.3.2. Réactifs pour la préparation des différents plasmas

Eau distillée, tubes non mouillables, citrate de sodium à 3,8% à raison d'un volume pour 9 volumes de sang.

II.3.3. Réactifs pour le dosage des facteurs VIII et IX

Céphaline Kaolin : substrat plaquettaire préparé selon Bell et Alton (lyophilisé), CaCl_2 : Chlorure de calcium 0,025ml , unicalibrator : plasma standard citraté, activateur : suspension tamponnée de Kaolin à 5 mg/l, plasma exempt de facteur VIII (firme Behring), plasma exempt de facteur IX (firme Behring), eau distillée, eau physiologique.

III.Méthodes : Etude de l'hémostase

Le bilan biologique est réalisé au niveau de l'unité d'exploration fonctionnelle (sous unité hémostase et coagulation) du service d'hématologie. Leur réalisation est effectuée sur automate d'hémostase compact. Il comprend différents examens :

III.1. Prélèvement sanguin

Condition du prélèvement : le prélèvement doit être effectué à distance de tout exercice physique même modéré, à cause de l'augmentation du taux de FVIII qui peut fausser les résultats.

Toute thérapeutique prise par le sujet doit être notée. Le garrot ne doit pas être trop serré. Toutes les précautions doivent être prises pour éviter une amorce de coagulation dans l'échantillon prélevé : Ponction veineuse franche, sang prélevé rapidement. Le volume de sang prélevé par rapport à la quantité d'anticoagulant doit être rigoureusement respecté. Les tubes une fois remplis doivent être agités par retournement successif et lent.

III.2. Temps de Céphaline Active (TCA)

III.2.1. Principe

C'est le temps que met un plasma citraté à coaguler en présence de phospholipides (céphaline) et d'un activateur de la phase contact (kaolin, acide ellagique, cérite) lorsqu'on ajoute du chlorure de calcium. L'activateur permet l'activation du facteur XII, il s'ensuit une série de réactions enzymatiques en cascade pour aboutir à la formation de la thrombine. On explore ainsi la voie endogène (intrinsèque) de la coagulation (facteurs XII, XI, IX, VIII, X, VII, et I) à l'exception des plaquettes.

III.2.2. Plasmas témoins

Le témoin normal constitué d'une dizaine de plasma en pool d'au moins 10 donneurs de sexe masculin, indemne de toute pathologie, n'ayant pris aucun médicament dans les dix jours précédant l'examen. Ce témoin devra être manipulé exactement dans les mêmes conditions que le plasma à tester.

III.2.3. Réalisation du test

- Mettre les tubes dans un bain marie à 37°C.
- Mélanger céphaline et activateur et homogénéiser.
- Pré-incuber à 37°C tous les réactifs : 0,1ml patient ou témoin ou contrôle, 0,1ml céphaline + activateur, 1ml CaCl₂ 0,025M en déclenchant le chronomètre.
- Homogénéiser délicatement et surveiller l'apparition du caillot à partir de 20 secondes.

Un allongement d'un TCA supérieur à 6-8s par rapport au témoin est considéré comme pathologique.

III.3. Temps de Quick (TQ)

III.3.1. Principe : Il consiste à comparer en présence de thromboplastine calcique (analogue *In vivo* du facteur tissulaire), le temps de coagulation du plasma à étudier à celui d'un témoin normal servant de référence, et qui après étalonnage permet de traduire le TQ en pourcentage d'activité désigné de façon impropre par taux de prothrombine (TP). Le TQ permet d'étudier globalement l'activité des facteurs suivants : facteurs II, V, X, VII.

III.3.2. Réalisation du test

Mélanger le CaCl₂ à la thromboplastine, homogénéiser, et laisser se stabiliser à température ambiante. Le temps de l'apparition du premier filament est noté. Un TQ est considéré comme allongé s'il y'a un écart de 2s au moins par rapport au témoin. En pratique, ces valeurs sont transformées en pourcentage d'activité dits TP et la valeur normale varie de 70% à 100%.

III.4. Dosage du facteur VIIIc de la coagulation

Il consiste à mesurer en présence de céphaline et de l'activateur, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en excès (apporté par le plasma commercial) à l'exception du FVIIIc qui est déduit après étalonnage réalisé en mesurant le temps de coagulation sur le plasma normal (pool normal), et différentes dilutions de ce plasma dans un tampon.

Le dosage automatique utilise pour l'étalonnage un calibrant dont le taux de FVIII est prédéterminé et indiqué. Le résultat est exprimé en pourcentage, et le taux normal est compris entre 50% et 150%.

III.5. Dosage du facteur IX

Il faut procéder exactement comme pour le FVIII en remplaçant le substrat déficient en facteur VIIIc par le plasma déficient en FIX.

III.6. Dosage immunologique du vWF

La méthode utilisée est une méthode immuno-enzymatique. Les valeurs normales sont très variables dans une population contrôle (50 à 200 UI/dl).

III.7. Dépistage et titrage des inhibiteurs anti FVIII

Les inhibiteurs du FVIII qui apparaissent lors de traitements substitutifs chez les personnes atteintes d'hémophilie présentent une cinétique d'inhibition progressive. Lorsque le FVIII est ajouté à du plasma contenant un inhibiteur et que le mélange est incubé, le FVIII est progressivement neutralisé. Si la quantité de FVIII et le temps d'incubation sont standardisés, le taux de l'inhibiteur peut être défini en unités selon la quantité du FVIII ajouté qui est neutralisé.

La présence d'un inhibiteur peut être soupçonnée en présence d'une demi-vie et d'une récupération réduites du FVIII injecté.

IV. Screening et diagnostic de nouveau cas

La première tâche entreprise par l'unité est de vérifier le diagnostic des patients qui étaient connus comme hémophiles en suivant une stratégie diagnostic nommée le screening. C'est un programme destiné à l'ensemble des hémophiles, leurs frères, cousins maternels et neveux. Il est basé sur la réalisation des examens biologiques suivants : TQ, TCA, dosage de FVIIIc, recherche d'inhibiteurs anti FVIII, dosage du vWF Ag. Il a pour but de:

- Confirmer le diagnostic d'hémophilie A.
- Eliminer une maladie de Willebrand.
- Dépister de nouveaux cas jusque-là méconnus, au sein de la même famille.
- Rechercher les inhibiteurs anti-FVIII.

DISCUSSION

DISCUSSION

L'hémophilie est une maladie hémorragique congénitale causée par des anomalies génétiques du facteur VIII de coagulation ou du facteur IX (**Ohmori, 2020**). L'hémophilie est une maladie rare avec une incidence de 1/10000 de naissances, ce qui la rend complexe à diagnostiquer et à prendre en charge (**Diop et al., 2003**). Concernant les circonstances de découverte, l'hémorragie post circoncisionnelle a été le mode de révélation dans la majorité des cas (**Guerois, 2009**).

Epidémiologie

Le diagnostic de l'hémophilie est habituellement posé dans la petite enfance pour les formes sévères et peut être fait à l'âge adulte dans les formes mineures (**Théron et Schved, 2018**). Dans la majorité des études, l'âge moyen au diagnostic est de 42 mois (**Rkain, 2008**), alors que dans les séries de **Laissof et Merah (2013)** est de 24 mois.

Les hémophiles sont en majorité de sexe masculin du fait que l'hémophilie est une maladie héréditaire à transmission hétérozygote liée au chromosome X, les femmes sont dites conductrices, et elles n'expriment la maladie que dans certaines situations particulières où elles sont dites vraies hémophiles (**Peyvandi et al., 2016**).

Aspects cliniques

Le diagnostic se fait souvent par dépistage dans les familles à risque ou à l'occasion de signes hémorragiques pour les cas sporadiques (**Théron et Schved, 2018**). Les patients diagnostiqués hémophiles suite à une hémorragie post circoncision dans, suite à d'autres accidents hémorragiques plus de 60% des cas, fortuitement lors d'un bilan systématique dans 10% des cas, alors que seulement 6% des patients diagnostiqués dans un contexte d'enquête familiale (**Laissof et Merah, 2013**). L'hémorragie post circoncision est une circonstance de découverte importante dans notre contexte, vu qu'elle représente un rituel religieux pratiqué par notre population chez les garçons de bas âge. Le caractère familial est retrouvé chez 55% et 64 % des patients respectivement (**Hafid et al., 2015 ; Kumar et al., 2019**).

Les signes cliniques de l'hémophilie sont dominés par le saignement qui atteint préférentiellement les muscles (hématomes) et les articulations (hémarthroses) mais peut aussi se produire dans les viscères et engendrer des hémorragies internes et des hémorragies externes (**Alcalay et Durand, 2008**). Le saignement est souvent spontané dans les formes sévères, et post-traumatique dans les formes modérées et mineures (**Peyvandi et al., 2016**).

Les manifestations cliniques du syndrome hémorragique sont représentées essentiellement par les hémarthroses (70%), suivies par les hématomes (54%) puis les hémorragies extériorisées (37%) (**Laissof et Merah, 2013**), alors que **Kumar et al. (2019)** ont rapporté des hémarthroses dans 40% des cas et des hématomes dans 30% des cas (**Hafid et al., 2015**).

Les hémarthroses étaient localisées essentiellement au niveau du genou (59%) suivi par les articulations du coude et de la cheville chez 38% de nos patients. Dans les études de (Rkain, 2008), et (Laissof et Merah, 2013), l'atteinte de l'articulation du genou prédominait aussi, mais la cheville et le coude étaient moins touchés.

La moyenne d'accidents hémorragiques dépend de la sévérité de l'hémophilie (Peyvandi et al., 2016). Hafid et al. (2015) ont rapporté moins d'épisodes hémorragiques chez leurs patients, de l'ordre de 4 fois/ans pour les formes sévères, 2 fois/ans pour les formes modérées et une fois/ans pour les formes mineures (Alcalay et Durand, 2008).

Aspects biologiques

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

L'hémophilie est classée, selon le taux du facteur, en trois formes: sévère, modérée et mineure. Les patients dont le taux de facteur de coagulation est inférieur à 1% ont une hémophilie sévère. L'hémophilie modérée est définie par des taux de facteur de 1 à 5% et l'hémophilie mineure par des taux de 5 à 40% (Peyvandi et al., 2016). L'hémophilie A est retrouvée chez 93% et l'hémophilie B est retrouvée chez 7% (Hafid et al., 2015).

L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B, avec une prévalence d'une naissance vivante de sexe masculin sur 5000 par rapport à une sur 30 000, respectivement. La figure 13 résumé les caractéristiques différentielles de l'hémophilie A et B (Castaman et Matino, 2019).

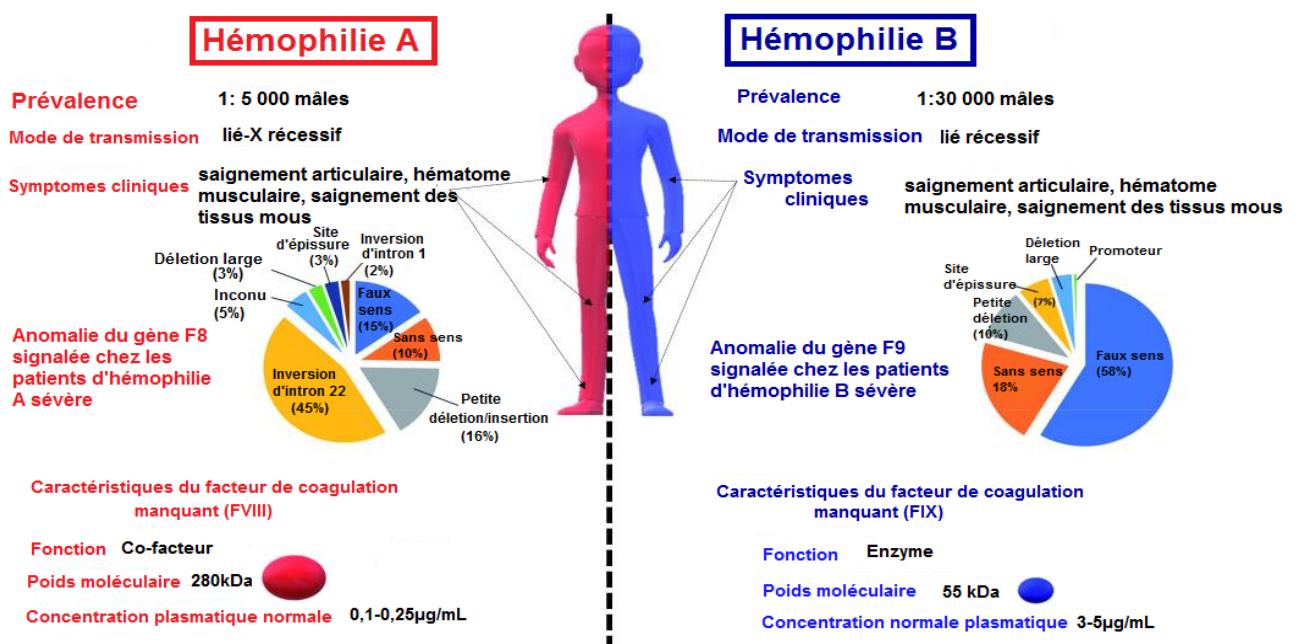


Figure 13. Comparaison des caractéristiques de l'hémophilie A et B (facteur FIX vs facteur IX) (Castaman et Matino, 2019) (modifié).

Dans l'étude de **Kumar et al. (2019)**, 63% des hémophiles A sont sévères, 23% sont modérés et 14% sont mineurs (**Hafid et al., 2015**). Dans l'étude de Borhany, 34% des hémophiles A sont sévères, 56% sont modérés et 10% sont mineurs (**Borhany et al., 2011**).

Aspects thérapeutiques

Les mesures générales correspondent à un certain nombre d'actions qui permettent de réduire les conséquences d'accidents hémorragiques, ces mesures selon **Perrot et Scheimann (2004)** sont:

Médicales :

- Définir les centres de référence.
- Eduquer le patient, sa famille et le personnel de santé par rapport à la vaccination.
- Etablir des règles de conduite : interdiction des injections intramusculaires et se méfier des médicaments ayant une action sur l'hémostase : aspirine, anti-inflammatoires, éviter l'administration d'inhibiteurs plaquettaires, éviter le rasage à la main et la prise de la température par voie rectale, bien comprimer après une ponction veineuse, bonne hygiène dentaire, encourager les activités qui ne comportent pas de risque de choc (natation, gymnastique, marche, vélo...) et interdire celles qui peuvent entraîner un risque hémorragique au niveau du crâne (judo, boxe, rugby, parachutisme, art martiaux), porter un casque et des protèges coudes et genoux lors une conduite de bicyclette , garder du matériel de perfusion et des flacons du facteur déficient à domicile.

Sociales :

- Etablir une carte d'affiliation à l'association des hémophiles où seront consignées la nature et la sévérité du déficit.
- Soutien psychologique du patient et de sa famille (information, éducation).

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

Traitement substitutif

Le principe du traitement consiste à augmenter le taux des facteurs antihémophiliques dans le sang des patients hémophiles par l'administration de facteurs de substitution, soit d'origine plasmatique à partir des donneurs sains, soit des facteurs recombinants produits par le génie génétique, afin d'assurer une hémostase normale (**Peyvandi et al., 2016**). .

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

Traitement à la demande : correspond à la substitution en facteur de coagulation déficient au moment du saignement uniquement. La dose, la fréquence et le nombre de perfusions de concentré dépendent du type et de la gravité du saignement.

Traitement prophylactique : est le traitement par injection intraveineuse du concentré de facteur en absence de saignement actif afin de prévenir les saignements et la destruction articulaire, dans le but de préserver la fonction musculo-squelettique des patients (**Löfqvist et al., 1997**).

Traitement non substitutif

D'autres moyens thérapeutiques sont utilisés dans le traitement de l'hémophilie en fonction des besoins (**Schved, 2009**):

La Desmopressine est un composé synthétique dérivé de l'adrénaline et proche de la vasopressine. Elle a pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de FVIII, de facteur vonWillebrand et de l'activateur tissulaire du plasminogène.

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

Les douleurs aiguës et chroniques sont fréquentes chez les patients atteints d'hémophilie. L'évaluation adéquate de l'origine de la douleur est essentielle pour conseiller une bonne prise en charge. En cas de douleur causée par l'accès veineux en général, aucun antalgique n'est prescrit, chez certains enfants, l'application d'une crème anesthésique sur le site de l'accès veineux peut être utile. En cas de douleur provoquée par le saignement musculaire ou articulaire, il convient d'utiliser, entre autres, des compresses froides, l'immobilisation, les attelles et les béquilles avec le traitement antalgique (**McLaughlin et al., 2020**).

Le traitement actuel de l'hémophilie repose sur l'administration intraveineuse plusieurs fois par semaine de concentrés de facteurs VIII (FVIII) ou IX (FIX), issus du plasma ou produits par biotechnologie. Ce traitement préventif des saignements est contraignant, coûteux et associé au risque de développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs). Des concentrés de facteurs VIII et IX dotés d'une plus longue demi-vie, un anticorps monoclonal bispécifique mimant l'action du FVIII, et diverses stratégies modifiant le contrôle physiologique de la coagulation et administrées par voie sous-cutanée représentent de nouvelles options de traitement, validées ou en cours d'évaluation. Les résultats préliminaires des études de thérapie génique semblent également très prometteurs (**Hermans et Lambert, 2020**).

Traitement local

Le traitement local doit toujours être associé au traitement substitutif pour traiter les accidents hémorragiques, qu'ils soient des hémarthroses, des hématomes ou des hémorragies extériorisées (**El Khorassani, 2010**).

En cas d'hémorragie buccale, l'hémostase peut être assurée par un rinçage de la bouche, par bain de bouche à l'eau glacée et acide tranexamique, par la compression manuelle avec une

compresse imbibée d'un anti-fibrinolytique pendant 10 minutes et une alimentation semi-liquide froide durant 3 à 4 jours. Si persistance de l'hémorragie avec une plaie intra-buccale, des sutures sont nécessaires.

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

Kinésithérapie

Les techniques de médecine physique et de kinésithérapie doivent intervenir à tous les temps de la prise en charge de l'hémophile. L'enfant hémophile, même en l'absence d'atteinte ostéo-articulaire, peut bénéficier précocement d'une kinésithérapie orientée vers le développement musculaire harmonieux et la préparation à des activités sportives encadrées. La kinésithérapie est indispensable à chaque épisode aigu, et doit être réalisée le plus tôt possible après la survenue de l'hémarthrose ou de l'hématome. La surveillance et la correction de l'équilibre et de la bonne répartition du poids du corps et des troubles éventuels de la statique apparus secondairement sont indispensables. La kinésithérapie permet d'assurer la récupération, la réhabilitation, la préservation, et le bien-être des patients hémophiles (**Buzzard, 2000**).

Les soins optimaux des patients hémophiles, notamment ceux atteints des formes graves de la maladie ne se limitent pas uniquement au traitement de l'hémorragie. Pour mieux répondre aux vastes besoins des personnes atteintes d'hémophilie et de leurs familles, une équipe pluridisciplinaire de professionnels de santé doit prodiguer des soins de manière coordonnée conformément à des protocoles de pratique médicale reconnus et à des recommandations nationales de traitement (**Srivastava et al., 2013**).

La qualité de vie

La qualité de vie est un bon reflet d'efficacité de la prophylaxie. Au niveau de l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires, la qualité de vie est évaluée par des questionnaires spécifiques aux enfants hémophiles.

La qualité de vie est jugée bonne par tous les enfants âgés de 8 à 16 ans et leurs parents. Cependant les parents des enfants âgés de 04 à 07 ans continuent à trop protéger leurs enfants, car ils pensent qu'à cet âge, ils ne sont pas encore conscients de la gravité de leur maladie et surtout des conséquences à long terme des accidents hémorragiques répétés et notamment des hémarthroses, ceci à été constaté à un moindre degré dans le groupe des enfants âgés de 08 à 16 ans qui ne se sentent pas soutenus dans leur maladie par leur entourage extérieur (amis, collègues, enseignants) et éprouvent une frustration suite à leur interdiction de participer aux activités sportives mêmes celles de l'école, alors qu'il faudra juste les adapter à leur état de santé.

Organisation de la prise en charge des hémophiles, au sein de l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires des hôpitaux Algériens

La prise en charge des hémophiles est assurée par une équipe pluridisciplinaire composée d'un médecin hématologue qui est le responsable médical. Il travaille en collaboration avec les pédiatres, le coordonnateur des soins infirmier, les spécialistes de l'appareil locomoteur représentés par un médecin orthopédiste, un médecin rééducateur et une kinésithérapeute, un technicien de laboratoire, des chirurgiens-dentistes, et un médecin spécialiste en maladies infectieuses. Cette équipe travaille en collaboration étroite avec le spécialiste en psychologie affecté au service d'hématologie, et avec un médecin spécialiste en anesthésie et réanimation au niveau des établissements hospitaliers spécialisés en chirurgie (**Belhani, 2010**).

Gestion de la circoncision :

En Algérie l'évolution était favorable chez 76 % des patients, seuls 24 % ont présenté un saignement en période postopératoire. Les étiologies sont dominées dans cette série par la reprise du saignement entre le Jour 8 et le jour 10 au moment de la chute des escarres. Cette complication a concerné 50 % des patients de l'ensemble de ceux qui ont présentés un saignement postopératoire (**Salhi, 2017**).

La nouvelle infection à coronavirus (COVID-19) est causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 et se caractérise par une réponse inflammatoire exagérée pouvant entraîner des manifestations graves telles que le syndrome respiratoire de l'adulte, la septicémie, la coagulopathie et la mort dans une proportion des patients. Outre l'effet anticoagulant de l'héparine de bas poids moléculaire, il a été démontré que les propriétés non anticoagulantes telles que la réduction de la libération d'interleukine 6 améliorent le tableau complexe de la coagulopathie chez les patients atteints de COVID-19 (**Miesbach et Makris, 2020**).

Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie rapportent les difficultés du suivi des patients hémophiles dans un centre de référence au sein de notre pays. Des solutions urgentes et adéquates pour promouvoir la prise en charge de l'hémophilie au centre de référence devraient être entreprises pour alléger les dégâts causés par cette hémopathie et améliorer la qualité de vie des patients hémophiles.

L'hémophilie reste un problème de santé dans les pays en voie de développement, d'un côté par la gravité de certains tableaux hémorragiques qui peuvent entraîner le décès ou par le biais des complications articulaires entravant le pronostic fonctionnel. Et d'un autre côté par le coût élevé des facteurs. L'instauration d'un programme de prise en charge des hémophiles avec mise en disponibilité gratuite des facteurs et création des centres de référence équipés en personnel: kinésithérapeute, infirmière et médecin référent pourraient soulager les patients, les familles des patients ainsi que le personnel soignant.

CONCLUSION

Conclusion

L'hémophilie est une maladie génétique rare, touchant essentiellement les garçons. L'altération du gène (F8 pour l'hémophilie A et F9 pour l'hémophilie B), situé sur le chromosome X, entraîne un déficit soit de synthèse, soit de fonction de certaines protéines de la coagulation : le facteur VIII pour l'hémophilie A et le facteur IX pour l'hémophilie B.

Le principal signe est le saignement (hémorragies digestives, intracrâniennes,...) pouvant dans certains cas mettre en péril la vie du malade. Il est donc important de diagnostiquer un hémophile afin de le prendre en charge dès son plus jeune âge dans un centre de référence spécialisé. Le traitement qui était le plus souvent un traitement à la demande (lors d'épisodes hémorragiques ou de situations à risque), est de plus en plus souvent un traitement prophylactique, que l'on adapte à la sévérité de l'expression clinique et au mode de vie du patient.

L'hémophilie reste un problème de santé dans les pays en voie de développement, d'un côté par la gravité de certains tableaux hémorragiques qui peuvent entraîner le décès ou par le biais des complications articulaires entravant le pronostic fonctionnel. Et d'un autre côté par le coût élevé des facteurs. L'instauration d'un programme de prise en charge des hémophiles avec mise en disponibilité gratuite des facteurs et création des centres de référence équipés en personnel: kinésithérapeute, infirmière et médecin référent pourraient soulager les patients, les familles des patients ainsi que le personnel soignant.

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

- Augmenter le nombre des centres d'hémophilie au niveau national.
- Améliorer les capacités de prise en charge des hémophiles au sein des CHU et promouvoir une prise en charge multidisciplinaire avec un développement de plusieurs volets :
 - o Laboratoire : dosage des facteurs antihémophiliques et screening des inhibiteurs.
 - o Pharmaceutique : assurer un budget autonome pour l'achat des facteurs antihémophiliques, des agents by-passants et des prothèses.
 - o Radiologique : faciliter l'accès des patients aux explorations radiologiques nécessaires.
 - o Kinésithérapie : doter le centre de référence de machines nécessaires pour une rééducation musculo-squelettique efficace.
 - o Chirurgical : assurer une collaboration avec les centres de chirurgie pédiatrique et adulte.
 - o Psychologique : assurer une prise en charge spécialisée des patients hémophiles.
- Impliquer le ministère de la santé dans l'achat des médicaments,
- Mettre en place un programme de formation continue du personnel médical et paramédical afin de faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients hémophiles, ainsi qu'une désignation et formation continue d'un hématologue et infirmier spécialisés en hémophilie au sein de chaque centre de référence.
- Faire impliquer les associations des hémophiles dans l'intégration scolaire et professionnelle des patients hémophiles.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- Alcalay M. et Durand G. (2008)** - Manifestations musculaires, articulaires et osseuses de l'hémophilie. *EMC - Appareil locomoteur*. **3**(1):1-15.
- Alli N., Vaughan J., Louw S., Schapkaitz E. and Mahlangu J. (2018)** - Inherited bleeding disorders. *South African Medical Journal*. **108**(1):9-15.
- Andersson L.O., Forsman N., Huang K., Larsen K., Lundin A., Pavlu B., Sandberg H., Sewerin K. and Smart J. (1986)**. Isolation and characterization of human factor VIII: molecular forms in commercial factor VIII concentrate, cryoprecipitate and plasma. *Proc. Nat. Acad. Sei. USA.*, **83**: 2979-2983.
- Ballois N. (2015)**. Nouvelles cibles de médicaments antithrombotiques en cours de développement. Sciences pharmaceutiques. 2015. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Lorraine, 174pages.
- Belhani M. (2010)** - Evolution des modalités de prise en charge de l'hémophilie en Algérie. *Revue Algérienne d'hématologie*, **2**: 8-11.
- Berntorp E., Astermark J., Björkman S., Blanchette V.S., Fischer K., Giangrande P.L., Gringeri A., Ljung R.C., Manco-Johnson M.J., Morfini M., Kilcoyne R.F., Petrini P., Rodriguez-Merchan E.C., Schramm W., Shapiro A., van den Berg H.M. and Hart C. (2003)**. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement.
- Bihoreau N. (1992)**. Le F VIII (anti-hémophilique A) recombinant, relation structure/fonction. *Médecine/Sciences*. **8**: 1043-1050.
- Bodary P.F., Wickenheiser K.J., and Eitzman D.T. (2002)**. Recent advances in understanding endogenous fibrinolysis: implications for molecular-based treatment of vascular disorders. *Expert Rev. Mol. Med.*, **4**(7): 1-10.
- Bond M., Jankowski M., Patel H., Karnik S., Strang A., Xu B., Rouse J., Koza S., Letwin B., Steckert J., Amphlett G. and Scoble H. (1998)**. Biochemical characterization of recombinant factor IX. *Semin. Hematol.*, **35**: 11-17.
- Boneu B. et Cazenave J-P. (1997)**. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. *Edition Boehringer Ingelheim*. 281pages.
- Borhany M., Shamsi T., Naz A., Khan A., Parveen K., Ansari S. and Farzana T. (2011)** - Congenital bleeding disorders in Karachi, Pakistan. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. **17**(6): E121-E137.
- Brackmann H.H., White G.C., Berntorp E., Andersen T. and Escuriola-Ettingshausen C. (2018)**. Immune tolerance induction: What have we learned over time?. *Haemophilia*. **24** Suppl 3:3-14.
- Butterfield J.S.S., Hege K.M., Herzog R.W. and Kaczmarek R. (2020)** - A molecular revolution in the treatment of hemophilia. *Mol. Ther.*, **28**(4):997-1015.
- Buzzard B.M. (2000)** - Physiotherapy management of haemophilia in children. *Musculoskeletal aspects of haemophilia*. Oxford: Blackwell Science Ltd. 169-176.
- Calcaterra I., Iannuzzo G., Dell'Aquila F. and Di Minno M.N.D. (2020)**. Pathophysiological role of synovitis in hemophilic arthropathy development: A two-hit hypothesis. *Front. Physiol.*, **11**:541.
- Caplice N.M., Mueske C.S., Kleppe L.S. and Simari R.D. (1998)**. Presence of tissue factor pathway inhibitor in human atherosclerotic plaques is associated with reduced tissue factor activity. *Circulation*. **98**(11):1051-1057.
- Castaman G. and Matino D. (2019)** - Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica*. **104**(9):1702-1709.

- Chen M., Chang S.P., Ma G.C., Lin W.H., Chen H.F., Chen S.U., Tsai H.D., Tsai F.P. and Shen M.C. (2016).** Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J.*, **14**(Suppl 1):33.
- Darby S.C., Keeling D.M., Spooner R.J., Wan Kan S., Giangrande P.L., Collins P.W., Hill F.G., Hay C.R. and UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (2004).** The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J. Thromb. Haemost.*, **2**(7):1047-1054.
- Di Scipio R.G., Kurachi K. and Davie E.W. (1978).** Activation of human factor IX (Christmas factor). *J. Clin. Invest.*, **61**(6):1528-1538.
- Diop S., Toure/Fall A.O., Thiam D., Dièye M. et Dakhaté L. (2003)** - Profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal: étude prospective réalisée chez 54 patients. *Transfusion clinique et biologique*.**10**(1):37-40.
- Dorner A.J., Bole D.G. and Kaufman R.J. (1987).** The relationship of N-linked glycosylation and heavy chain-binding protein association with the secretion of glycoproteins. *J. Cell Biol.*, **105**: 2665-2674.
- Eaton D., Rodriguez H. and Vehar G.A. (1986).** Proteolytic processing of human factor VIII. Correlation of specific cleavages by thrombin, factor Xa, and activated protein C with activation and inactivation of factor VIII coagulant activity. *Biochemistry*, **25**(2): 505-512.
- Eaton D.L., Wood W.I., Eaton D., Hass P.E., Hollingshead P., Wion K., Mather J., Lawn R.M., Vehar G.A. and Gorman C. (1986).** Construction and characterization of an active factor VIII lacking the central one third of the molecule. *Biochemistry*. **25**: 8343-8347.
- El khorassani M. (2010)** - Guide de bonne pratique dans la prise en charge de l'hémophilie . *1ere édition*.
- Fay P.J. (1987).** Thrombin-activated factor VIIIa is composed of a non covalent 73/51 Kd dimer. *Thromb. Haemost.*, **58**: 343.
- Ferry J.D. (1952).** The Mechanism of Polymerization of Fibrinogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. **38**(7): 566-569.
- Fischer K., van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P., Roosendaal G., Prejs R., de Kleijn P., Grobbee D.E. and van den Berg M. (2002).** The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. **99**(7):2337-2341.
- Foster P.A., Fulcher C.A., Houghten R.A., Mahoney S.G. and Zimmerman T.S. (1988).** Localization of the binding regions of a murine monoclonal anti-factor VIII antibody and a human anti-factor VIII alloantibody, both of which inhibit factor VIII procoagulant activity, to amino acid residues Thr 351-Ser 365 of the factor VIII heavy chain. *J. Clin. Invest.*, **82**: 123-128.
- Furie B. and Furie B.C. (2008).** Mechanisms of thrombus formation. *The New England Journal of Medicine*. **359**: 938-949.
- Geng Y., Verhamme M., Sun M.F., Bajaj S.P., Emsley J. and Gailani D. (2013).** Analysis of the factor XI variant Arg184Gly suggests a structural basis for factor IX binding to factor XIa. *J. Thromb. Haemost.*, **11**: 1374-1384.
- Geng Y., Verhamme I.M., Sun M., Smith S.B., Bajaj S.P. and Gailani D.A. (2012).** Sequential mechanism for exosite-mediated factor IX activation by factor XIa. *J. Biol. Chem.*, **287**: 38200-38209.
- Gill P., Ivanov P.L., Kimpton C., Piercy R., Benson N., Tully G., Evett I., Hagelberg E. and Sullivan K. (1994).** Identification of the remains of the Romanov family by DNA analysis. *Nat. Genet.*, **6**(2):130-5.
- Girard T.J., Warren L.A., Novotny W.F., Likert K.M., Brown S.G., Miletich J.P. and Broze G.J. Jr. (1989).** Functional significance of the Kunitz-

- type inhibitory domains of lipoprotein-associated coagulation inhibitor. *Nature*. **338**(6215):518-520.
- Gitschier J., Kogan S., Levinson B. and Tuddenham E.G. (1988).** Mutations of factor VIII cleavage sites in hemophilia A. *Blood*, **72**(3):1022-1028.
- Goga Y., Boukari R., Bensadok M., El Khorassani M., Khelif A., Al Rawas A., Alkasim F., Shaheen N.M. and Negrier C. (2019).** REACH: A programme for improving care in haemophilia. *Haemophilia*. **25**(3):e211-e215.
- Goudemand J., Rothschild C., Demiguel V., Vinciguerrat C., Lambert T., Chambost H., Borel-Derlon A., Claeysens S., Laurian Y. and Calvez T. (2006).** Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. **107**: 46-51.
- Goyal A. and Khadgawat R. (2019).** Monitoring bone health in children with hemophilic arthropathy: Where do we stand?. *Indian J. Pediatr.*, **86**(6):487-488.
- Guerois C. (2009)** – L'hémophilie aujourd'hui. *Kinesither Rev.*, **9**(88):32–6S. *Haemophilia*. **9** (S1):1-4.
- Hafid I., Handiri Y., Maani K. et Hachim J. (2015)** - Hémophilie: Expérience du centre d'hémophilie de l'hôpital d'enfants de Casablanca. *Archives de Pédiatrie*. **22**(5):296.
- Hamilton J.R., Cornelissen I. and Coughlin S.R. (2004).** Impaired hemostasis and protection against thrombosis in protease-activated receptor 4-deficient mice is due to lack of thrombin signaling in platelets. *J. Thromb. Haemost.*, **2**(8):1429-1435.
- Hermans C. and Lambert C. (2020)** - [Therapeutic innovations for hemophilia]. *Rev. Med. Suisse*. **16**(676-7):47-52.
- Hermans C. and Lambert C. (2020).** Therapeutic innovations for hemophilia. *Rev. Med. Suisse*. **16**(676-7):47-52.
- Hornsey V.S., Griffin B.D., Pepper D.S., Miclem L.R. and Prowse C.V. (1987).** Immunoaffinity purification of factor VIII complex. *Thromb. Haemost.*, **57**: 102-105.
- Huang Z.F., Wun T.C. and G.J. Broze G.J. (1993).** Kinetics of factor Xa inhibition by tissue factor pathway inhibitor. *J. Biol. Chem.*, **268**(36): 26950-5.
- Kaufman R.J., Wasley L.C. and Dorner A.J. (1988).** Synthesis, processing and secretion of recombinant human factor VIII expressed in mammalian cells. *J. Biol. Chem.*, **263**: 6352-6362.
- Kereveur A., Enjoji K., Masuda K., Yutani C. and Kato H. (2001).** Production of tissue factor pathway inhibitor in cardiomyocytes and its upregulation by interleukin-1. *Thromb. Haemost.*, **86**(5):1314-1319.
- Kloosterman F., Zwagemaker A.F., Abdi A., Gouw S., Castaman G. and Fijnvandraat K. (2020).** Hemophilia management: Huge impact of a tiny difference. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, **4**(3):377-385.
- Kumar S., Sinha S., Bharti A. and Meena L. (2019)** - A study to determine the prevalence, clinical profile and incidence of formation of inhibitors in patients of hemophilia in North Eastern part of India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. **8**(6):2685-2690.
- Laissouf S. et Merah F. (2013)** - Etude épidémiologique de l'hémophilie au CHU Tlemcen. : *Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Tlemcen*. 130pages.
- Lee C., Berntorp E. and Hoots W.K. (2010).** Textbook of hemophilia. 3rd Edition Wiley Blackwell. 560pages.
- Li C. and Samulski R.J. (2020).** Engineering adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Nat. Rev. Genet.*, **21**(4):255-272.
- Liebman H.A., Furie B.C. and Furie B. (1982).** Hepatic vitamin K-dependent carboxylation of blood-clotting proteins. *Hepatology*, **2**(4): 488-494.

- Ljung RC. (1996).** Prenatal diagnosis of haemophilia. *Baillieres Clin. Haematol.*, **9**(2):243-257.
- Löfqvist T., Nilsson I.M., Berntorp E. and Pettersson H. (1997)** - Haemophiliaphylaxis in young patients: a long-term follow-up. *International Journal of Medicine*. **241**:395-400.
- Mannucci P.M. (2019).** New therapies for von Willebrand disease. *Blood Adv.*, **3**(21):3481-3487.
- McCoy A.J., Pei X.Y., Skinner R., Abrahams J.P. and Carrell R.W. (2003).** Structure of beta-antithrombin and the effect of glycosylation on antithrombin's heparin affinity and activity. *J. Mol. Bio.*, **326**(3):823-833.
- McLaughlin P., Hurley M., Chowdary P., Khair K. and Stephensen D. (2020)** - Physiotherapy interventions for pain management in haemophilia: A systematic review. *Haemophilia*. **26**(4):667-684.
- Mensah P.K. and Pavord S. (2020).** Managing preoperative hemostasis in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Semin. Thromb. Hemost.*, **46**(1):17-25.
- Miesbach W. and Makris M. (2020)** - COVID-19: Coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, **26**:1076029620938149.
- Mulvany M.J. and Aalkjaer C. (1990).** Structure and function of small arteries. *Physiol. Rev.*, **70**(4):921-961.
- Negrier C., Shima M. and Hoffman M. (2019)** - The central role of thrombin in bleeding disorders. *Blood Rev.*, **38**:100582.
- Nienhuis A.W., Nathwani A.C. and Davidoff A.M. (2017).** Gene therapy for hemophilia. *Mol. Ther.*, **25**(5):1163-1167.
- Ohmori T. (2020)** - Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives. *Int. J. Hematol.* **111**(1):31-41.
- Orlova N.A., Kovnir S.V., Vorobiev I.I. and Gabibov A.G. (2012).** Coagulation factor IX for hemophilia B therapy. *Acta Naturae*. **4**(2):62-73.
- Osterud B., Bajaj M.S. and Bajaj S.P. (1995).** Sites of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and tissue factor expression under physiologic and pathologic conditions. On behalf of the Subcommittee on Tissue factor Pathway Inhibitor (TFPI) of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb. Haemost.*, **73**(5): 873-875.
- Oyesiku L., Haan E., Turner C. and Cassis F. (2005).** Guidelines for the Management of Hemophilia. 94 pages.
- Pasta G., Annunziata S., Polizzi A., Calio L., Jannelli E., Minen A., Mosconi M., Benazzo F. and Di Minno M.N.D. (2020).** The progression of hemophilic arthropathy: the role of biomarkers. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(19):7292.
- Pelzer D., Laurent C., Peters P. and Kaux J.F. (2020).** Haemophilic ankle arthropathy : case reports and review of the literature. *Rev. Med. Liege*. **75**(10):665-669.
- Perrot S. et Scheimann A. (2004)** - Hémophilie. *Thérapeutique pratique-Hématologie*, **14** :381-384.
- Petit L., Lesnik P., Datchet C., Moreau M. and Chapman M.J. (1999).** Tissue factor pathway inhibitor is expressed by human monocyte-derived macrophages : relationship to tissue factor induction by cholesterol and oxidized LDL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **19**(2):309-315.
- Peyvandi F., Garagiola I. and Young G. (2016)** - The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. **388**(10040):187-197 .
- Pipe S.W. and Valentino L.A. (2007).** Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*, **13** (S4): 1-16.
- Pittman D.D. and Kaufman R.J. (1988).** Proteolytic requirements for thrombin activation of antihemophilic factor (factor VIII). *Proc. Natl. Acad. Sei. USA.*, **85**: 2429-2433.

- Preijers T., Schütte L.M., Kruip M.J.H.A., Cnossen M.H., Leebeek F.W.G., van Hest R.M. and Mathôt R.A.A. (2019).** Strategies for individualized dosing of clotting factor concentrates and desmopressin in hemophilia A and B. *Ther. Drug Monit.*, **41**(2):192-212.
- Puissant C., Abraham P., Durand S., Humeau-Heurtier A., Faure S., Rousseau P. and Mahe G. (2014).** Endothelial function: Role, assessment and limits. *Journal des Maladies Vasculaires*, **39**: 47-56.
- Quinsey N.S., Greedy A.L., Bottomley S.P., Whisstock J.C. and Pike R.N. (2004).** Antithrombin: in control of coagulation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **36**(3):386-389.
- Rkain M. (2008)** - Hémophilie au Maroc : Etat actuel et perspectives. centre de traitement de l'hémophilie au CHU Rabat-Salé. : Thèse de Doctorat en Médecine *Faculté de Médecine de Rabat*. 123pages.
- Rodriguez-Merchan E.C. and De la Corte-Rodriguez H. (2017).** Acute hemophilic hemarthrosis: is local cryotherapy recommended?. *Expert Rev. Hematol.*, **10**(12):1029-1032.
- Rogaev E.I., Grigorenko A.P., Faskhutdinova G., Kittler E.L. and Moliaka Y.K. (2009).** Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". *Science*. **26**(5954):817.
- Rosner F. (1995).** *Medicine in the Bible and the Talmud*. Collection : Library of Jewish law and ethics. Edition Hoboken. 5.
- Salhi S. (2017)** - Épidémiologie et génétique des hémophilies dans la région de Constantine. *Master en Génétique moléculaire, Université de Constantine*. 71 pages.
- Samelson-Jones B.J. and Arruda V.R. (2020).** Translational potential of immune tolerance induction by aav liver-directed factor VIII gene therapy for hemophilia A. *Front. Immunol.* **11**:618.
- Santagostino E. (2014).** A new recombinant factor VIII: from genetics to clinical use. *Drug Des. Devel. Ther.*, **8**:2507-2515.
- Schapira M., Scott C.F., James A., Silver L.D., Kueppers F., James H.L. and Colman R.W. (1982).** High molecular weight kininogen or its light chain protects human plasma kallikrein from inactivation by plasma protease inhibitors. *Biochemistry*. **21** (3): 567-572.
- Schroeder V., Vuissoz J.M., Cafilisch A. and Kohler H.P. (2007).** Factor XIII activation peptide is released into plasma upon cleavage by thrombin and shows a different structure compared to its bound form. *Thromb. Haemost.*, **97**(6):890-898.
- Schved J-F. (2009)** - Traitements de l'hémophilie. *EMC - Hématologie*. **4**(1):1-11.
- Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., Ludlam C.A., Mahlangu J.N., Mulder K., Poon M.C., Street A. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. (2013)** - Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. **19**(1):e1-47.
- Swystun L.L. and James P.D. (2017).** Genetic diagnosis in hemophilia and von Willebrand disease. *Blood Rev.*, **31**(1):47-56.
- Théron A. and Chved J.F. (2018).** Hémophilie. *AKOS-Hématologie*. **13**(4):1-4.
- Théron A. et Schved J-F. (2018)** - Hémophilie. *AKOS - Hématologie*. **13**(4):1-4.
- Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M. and Reitsma P.H. (2013)** – New fundamentals in hemostasis. *Physiol. Rev.*, **93**(1):327-358.
- Walsh I. (2001).** Inhibition de l'activation du facteur IX, physiologie de la coagulation. 77pages.
- World Federation of Hemophilia (2012).** Abstracts of the XXX International Congress of the World Federation of Hemophilia. July 8-12, 2012. Paris, France. *Haemophilia*. **18**(S3):1-226.
- Zhong D., Smith K.J., Birktoft J.J. and Bajaj S.P. (1994).** First epidermal growth factor-like domain of human blood coagulation factor IX is required for its activation by factor VIIa/tissue factor but not by factor XIa. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **91**: 3574- 3578.

RÉSUMÉS

Résumé

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire à transmission liée au chromosome X. Il s'agit d'une affection relativement rare, caractérisée par un déficit en facteur VIII ou en facteur IX de la coagulation. Le diagnostic doit être évoqué devant des hémorragies spontanées, notamment articulaires ou des tissus mous, des saignements excessifs post-traumatiques ou lors d'actes chirurgicaux. La répétition des accidents hémorragiques, responsable de séquelles articulaires et musculaires, risquent de mettre en jeu le pronostic fonctionnel et parfois le pronostic vital du patient, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et adaptée en coordination avec le patient et sa famille. Le traitement repose sur la substitution en facteur déficient. Notre objectif est d'analyser le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des hémophiles et de déceler les difficultés de leur prise en charge. La circonstance de découverte du diagnostic la plus manifeste et les accidents hémorragiques post traumatismes minimes. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie rapporte les difficultés du suivi des patients hémophiles dans un centre de référence au sein de notre pays. Des solutions urgentes et adéquates pour promouvoir la prise en charge de l'hémophilie au centre de référence devraient être entreprises pour alléger les dégâts causés par cette hémopathie et améliorer la qualité de vie des patients hémophiles.

Mots clés : Hémophilie, facteurs antihémophiliques, thérapie avancée.

Summary

Haemophilia is an X-linked inherited clotting disorder with a prevalence of 1 per 5000 men. A deficiency of clotting factor VIII (FVIII; haemophilia A) or IX (FIX; haemophilia B) causes haemophilia patients to suffer from spontaneous bleeding and excessive blood-loss following surgery or trauma. Haemophilia is a life-frightening bleeding problem in which there are repeated bleeding episodes. Treatment is based on deficient factor substitution. The circumstance of discovery of the most obvious diagnosis in our study was post-traumatic hemorrhagic accidents. This work reports the difficulties of monitoring hemophilia patients and it highlights the flaws in the therapeutic management of hemophilia and the severity of the disability generated by post hemophilic arthropathy. Urgent and adequate solutions to promote the management of hemophilia should be undertaken to alleviate the damage caused by this hemopathy and improve the quality of life of patients with hemophilia. One of the main complications of haemophilia treatment is the formation of inhibiting antibodies that inactivate FVIII or FIX. Haemophilia patients should be treated by a multidisciplinary team in a hospital with a haemophilia treatment centre.

Keywords : Haemophilia; Factor VIII; Factor IX; Advancements in therapy

ملخص

الهيموفيليا هو مرض نزيفي وراثي انتقله مرتبط ب اكس و هي حالة نادرة نسبيا تتميز بنقص في العامل الثامن (الهيموفيل (أ) أو في العامل التاسع (الهيموفيل (ب) لتخثر الدم. يجب استحضار التشخيص أمام النزيف التلقائي، خاصة المفصلي أو نزيف الأنسجة اللينة ، النزيف المفرط بعد صدمة أو أثناء العمليات الجراحية. التشخيص الإيجابي يبني على قياس تركيز العامل الثامن أو التاسع. تكرار الحوادث النزيفية، المسؤولة عن عواقب مفصلية وعضلية، يهدد التشخيص الوظيفي وأحيانا يهدد الحياة، وبالتالي الحاجة إلى رعاية مبكرة ومناسبة بالتنسيق مع المريض وعائلته. يعتمد العلاج على استبدال عامل القصور. يوضح هذا العمل صعوبات مراقبة مرضى الهيموفيليا ويسلط الضوء على عيوب الإدارة العلاجية للهيموفيليا وشدة الإعاقة الناتجة عن الاعتلال المفصلي ما بعد الهيموفيليا. ينبغي اتخاذ حلول عاجلة وكافية لتعزيز علاج الهيموفيليا في المراكز للأستشفائية ، للتخفيف من الأضرار الناجمة عن هذا الاعتلال وتحسين نوعية حياة المرضى الذين يعانون من الهيموفيليا.

الكلمات المفتاحية , الهيموفيليا , عوامل التخثر , العلاج , التكفل