



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Moléculaire

Intitulé :

Épidémiologie et génétique des hémophilies dans la région de Constantine.

Présenté et soutenu par : SALHI Choubeila

Le : 03/07/2017

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr SATTA Dalila (Professeur - UFM Constantine).

Rapporteur : Dr REZGOUNE Mohamed Larbi (MC.B - UFM Constantine).

Examineur : Dr BOUCHAR-ZIADA Hadia (MC.B - UFM Constantine).

**Année universitaire
2016 - 2017**

Remerciements

Au professeur Satta Dalila

Vous me faite l'honneur de présider mon jury de soutenance. Je vous en remercie.
Vos remarques pertinentes m'ont beaucoup aider à parfaire ce travail.
Vos conseils m'ont été d'un réel enrichissement, vos encouragements et votre enthousiasme m'ont été d'un réel apport.
Soyez assurée cher Maitre de mon profond respect et de ma parfaite reconnaissance.

Au docteur Rezgoun Med Laarbi.

Vous me faite l'honneur de suggérer et de diriger ce travail.
Vos qualités scientifiques, vos enseignements et vos conseils ont toujours été d'une valeur inestimable.
Nous avons beaucoup appris à vos cotés. Votre amabilité, votre générosité, et vos qualités humaines nous ont profondément marqué. Notre gratitude vous est acquise à jamais.

Au docteur Ziada Hadia

Vous me faite l'honneur d'être l'examineur dans mon jury de soutenance.
Vos conseils, nous ont été d'un grand apport.
Nous avons toujours admiré en vous votre approche respectueuse de la personne humaine, votre générosité et vos qualités professionnelles.
Soyez assurée cher Dr de mon respect et de ma considération.

A tous mes chers professeurs :

Merci d'avoir crus en moi, trouvez ici le témoignage de ma réelle admiration.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

La mémoire de ma grand-mère « MA », à qui je rends hommage.

Mes parents, qui sans leurs aides je n'aurais jamais réussis : merci maman pour ta patience...

A mon époux qui à été d'un soutien moral et d'encouragements interminables, merci pour tous, merci d'avoir été patients malgré toutes les difficultés rencontrées.

A mes quatre enfants, a qui je dit pardon....

A toutes mes tentes et tous mes oncles.

A tous mes cousins et cousines.

A mes collègues au lycée.

A ma belle famille.

Veillez trouver ci-joint le témoignage de ma profonde affection.

Abréviations

DGGE : Electrophorèse En Gradient de Dénaturation.

Epistaxis : Saignement du nez.

Fg : Fibrinogène plasmatique.

Fn : Fibrine.

F II : Prothrombine.

F IIa : Thrombine.

F3P : Facteur 3 plaquettaires.

FT : Facteur tissulaire.

Hématémèse : Vomissement de sang d'origine digestive.

Hématurie : Présence de sang dans les urines.

Kb : Kilo base.

KDa : Kilo Dalton.

KHPM : Kininogène à haut poids moléculaire.

Méléna : Emission par l'anus de sang digéré « de couleur noir » par le tube digestif.

pb : Paire de bases.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PK : Prékallicroïne.

Pn : Plasmine.

Pg : Plasminogène.

RFLP : Polymorphisme de longueur de fragments de restriction.

t- PA : Activateur tissulaire du plasminogène.

TCA : Temps de céphaline activé.

TQ : Temps de Quick.

u- PA : Urokinase.

VNTR : Nombre variable de séquences répétées en tandem ou mini – satellites.

vWF: Facteur Willebrand.

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités et hémostase.....	
1. Bref rappel historique :	03
2. Epidémiologie.....	03
3. Généralités sur l'hémostase :	03
3.1. Hémostase primaire	03
3.2. Hémostase secondaire ou Coagulation	04
3.3 La fibrinolyse	06
Chapitre II : Troubles des mécanismes de la coagulation.....	
1. Facteurs anti hémophiliques A et B :	07
1.1. Facteur anti hémophilique A (F VIII)	07
1.1.1. Modification post- traductionnelles du FVIII :	08
1.1.2. Interactions du FVIII avec les autres composants de l'hémostase.....	08
1.2. Le facteur anti hémophilique B (F IX).....	08
1.2.1. Modifications post- traductionnelles du F IX :	08
2. Bases moléculaires des facteurs de la coagulation :	08
2.1. Le gène du FVIII :	08
2.2. Le gène du FIX :	09
3. Physiopathologie de l'hémophilie :	09
4. Manifestations cliniques :	09
4.1. Les hémorragies caractéristiques de l'hémophilie :	10
5. Diagnostic biologique :	10
6. Dosage antigénique :	10
Chapitre III : Génétique de l'hémophilie.....	
1. Mode de transmission :	11
2. Les anomalies génétiques responsables d'hémophilie :	12
2.1. L'hémophilie A :	12
2.2. L'hémophilie B :	12
3. Diagnostic moléculaire :	12

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Etude de l'hémostase.....	13
1.1. Temps de Céphaline Activé (TCA)	13
1.1.1. Principe.....	13
1.1.2. Plasma témoin.....	14
1.1.3. Réalisation du test	14
1.2. Temps de Quick (TQ)	14
1.2.1. Principe	14
1.2.2. Réalisation du test	14
1.3. Dosage du facteur VIIIc de la coagulation	14
1.4. Dosage du facteur IX.....	15
1.5. Dosage immunologique du vWF (vWF: Ag).....	15
1.6. Dépistage et titrage des inhibiteurs anti FVIII.....	15
2. Screening et diagnostic de nouveau cas	15

Résultats

Résultats et discussions	16
Discussion	27
Conclusion et perspectives	32
Références bibliographiques	34

Annexes

Résumés

Liste des figures

Figure 01 : Coagulation in vivo, rôle central de la thrombine.....	06
Figure 02 : La protéine du FVIII.....	07
Figure 03 : Arbre généalogique montrant conductrices obligatoires et potentielles.....	11
Figure 04 : Nombre d'hémophile selon le type.....	17
Figure 05 : Répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie.....	

Liste des tableaux

Tableau 01 : Principales caractéristiques des facteurs de la coagulation.....	05
Tableau 02 : Les différentes formes d'hémophilie (classification).....	09
Tableau 03 : Répartition de nouveaux cas annuels d'hémophilie.....	16
Tableau 04 : Répartition des patients selon leur origine géographique.....	16
06 :	00
07 :	00
08 :	00
09 :	00

10 :	00
11 :	00
12 :	00
13 :	00
14 :	00
15 :	00
16 :	00

Liste des figures

Figure 01 : Coagulation in vivo, role central de la thrombine.....	06
Figure 02 : La protéine du FVIII.....	07
Figure 03 : Arbre généalogique montrant les conductrices obligatoires et probables.....	11
Figure 04 : Nombre d'hémophile selon le type.....	17
Figure 05 : Répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie.....	17
Figure 06 : Répartition de l'hémophilie selon le type et la sévérité.....	18
Figure 07 : Répartition des hémarthroses en fonction de leurs localisations.....	24

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques des facteurs de la coagulation.....	05
Tableau 2 : Résumant les différentes formes d'hémophilie.....	10
Tableau 3 : Répartition de nouveaux cas annuels d'hémophilie.....	16
Tableau 4 : Répartition des patients selon leur origine géographique.....	16
Tableau 5 : Répartition des patients selon leur âge.....	18
Tableau 6 : Répartition des cas familiaux d'hémophilie.....	19
Tableau 07 : Répartitions annuelles des principales indications du traitement à la demande.....	23
Tableau 08 : Répartition des hémarthroses en fonction de leurs localisations.....	24
Tableau 09 : Répartition des hématomes au cours du traitement à la demande.....	24
Tableau 10 : Répartition des participants aux séances d'éducation thérapeutique en fonction de leurs origines géographiques.....	25
Tableau 11 : Répartition des patients avec inhibiteurs selon l'année du diagnostic.....	26
Tableau 12 : Répartition des patients avec inhibiteurs en fonction de l'âge du diagnostic.....	26
Tableau 13 : Répartition des patients circoncis selon la sévérité de l'hémophilie.....	26

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 à former un caillot solide au cours du processus de la coagulation. Les manifestations cliniques de cette maladie sont le plus souvent des signes hémorragiques comme les hématomes et les hémarthroses. Les hémophiles saignent plus longtemps car le caillot ne tient pas, si la prise en charge est retardée, ces hémorragies, peuvent être fatales ou donner des séquelles invalidantes : l'hémophilie est une maladie grave, nécessitant une prise en charge spécifique.

L'hémophilie se transmet de manière héréditaire selon un mode récessif, elle est liée au sexe c'est-à-dire portée par le chromosome X. La femme hérite de 2 chromosomes X (l'un provenant du père et l'autre de la mère). L'homme hérite d'un chromosome X provenant de la mère et du chromosome Y provenant du père.

Les facteurs de coagulation FVIII et FIX sont codés respectivement par les gènes F8 (Xq28) et F9 (Xq27) portés sur le chromosome X. Dans l'hémophilie, ces gènes sont mutés entraînant le déficit ou l'absence du facteur de coagulation. Les femmes sont conductrices de l'anomalie, qu'elles pourront transmettre à leur descendance. Pour la femme, l'anomalie du gène situé sur l'un des chromosomes X est en général compensée totalement ou partiellement par l'autre chromosome X sain, ainsi, elles sont rarement atteintes par cette maladie, certaines peuvent cependant présenter une forme mineure d'hémophilie. Pour l'homme, l'anomalie génétique du chromosome X ne pourra pas être compensée, puisque le chromosome X est unique, il est donc systématiquement touché par la maladie.

Pour le traitement de ces phénomènes hémorragiques et leur prévention, on utilisait initialement les transfusions de sang total ou de plasma, puis la fabrication des principes thérapeutiques, (les facteurs de coagulation) de plus en plus purifiés et de plus en plus concentrés ont remplacé cette pratique initiale, ce qui a grandement facilité l'utilisation de ces molécules à domicile dans un cadre d'auto-traitement. Une amélioration significative à la fois de la qualité et de l'espérance de vie des hémophiles en a été la conséquence la plus directe. Cependant d'autres effets indésirables tels que la transmission des virus de type hépatite B, C et le virus du SIDA sont retrouvés, jusqu'à mise en place de la réduction /inactivation virale à partir du milieu des années 80.

La connaissance de la structure des gènes F8 et F9 a fait que leurs portions codantes ont été introduites dans des cellules animales en culture, ouvrant ainsi la possibilité de fabriquer des produits biologiques appelés "recombinants". En 2003, trois types de facteurs recombinants sont utilisés chez l'hémophile - le facteur VIII, le plus ancien, le facteur IX et le facteur VII activé - qui ont tendance à remplacer progressivement les concentrés dérivés du plasma.

Un deuxième problème est redouté dans l'administration des concentrés de facteur VIII ou IX, il s'agit du développement chez certains patients d'allo-anticorps inhibiteurs anti-facteur VIII ou anti-facteur IX, notamment chez les hémophiles sévères (taux plasmatique du facteur de coagulation <1UI/dl). L'apparition de ces anticorps modifie le régime thérapeutique du patient, diminue sa qualité de vie et augmente le risque de séquelles graves à court, moyen et long terme.

Objectifs de notre étude :

Nous nous sommes intéressés à l'étude de l'hémophilie dans l'Est Algérien par :

- un rapport sur l'état des lieux.
- une étude génétique des cas recensés.
- la réalisation d'une analyse biologique.
- la réalisation d'une analyse statistique

INTRODUCTION

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
GÉNÉRALITÉS ET
HÉMOSTASE

1. Bref rappel historique

L'hémophilie est une maladie hémorragique découverte dans l'antiquité, d'une part dans la Grèce antique, puis en Egypte ancienne où ont été décrites les hémorragies fréquentes souvent mortelles de la maladie.

Au II^{ème} siècle avant Jésus Christ, le Talmud stipulait que si deux frères étaient décédés de complications hémorragiques après circoncision, le troisième enfant devait en être dispensé. Puis à partir du X^{ème} siècle, de grands chercheurs, à travers le monde, se sont penchés sur le phénomène hémorragique.

A partir de 1813 (**Hay**) et à ce jour, des progrès considérables ont contribué à une meilleure connaissance de cette maladie d'origine génétique.

2. Epidémiologie :**Dans le monde:**

L'hémophilie touche de manière quasi exclusive les garçons, elle est estimée à environ 1 cas sur 5000 naissances de sexe masculin pour l'hémophilie A et 1 cas sur 25000 naissances de sexes masculin pour l'hémophilie B [**Gitschier J, Wood W, et al.** 1992].

En Algérie:

Le nombre des personnes souffrant d'hémophilie est en augmentation en Algérie, il a été environ de 543 patients en 1963, alors qu'il a dépassé de loin le triple de ce nombre en 2012, pour atteindre 1843 diagnostiqués et près de 3000 en théorie (*Laboratoire Bayer Pharmaceuticals. Journée mondiale de l'hémophilie. 18 Avril 2017*).

La wilaya d'Alger à elle seule compte pas moins de 251 malades, suivie de Constantine avec 100 cas et de Tébessa avec 46 cas, tandis que dans les wilayas de Tamanrasset, Tindouf et Illizi, aucun cas n'a été recensé, peut-être à cause de l'absence de moyens et de travail d'étude pour dépister ces patients. (*L'expression : Jeudi 18 Avril 2013. Warda Adouani*).

3. Généralités sur l'hémostase :

L'hémostase est un processus physiologique qui permet de maintenir l'intégrité du vaisseau par la prévention et/ou l'arrêt d'un saignement. Classiquement, trois temps sont initiés simultanément dès que le processus d'hémostase est enclenché: il s'agit de l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire ou coagulation, et de la fibrinolyse [**Butenas et al.** 2002].

3.1. Hémostase primaire :

Le processus d'hémostase primaire se met en place dès qu'une brèche vasculaire se constitue, impliquant deux types de cellules, les cellules endothéliales vasculaires et les plaquettes, et des protéines plasmatiques que sont le facteur vonWillebrand (vWF) et le fibrinogène (Fg) [**Butenas et al.** 2002]. L'hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un clou plaquettaire.

3.2. Hémostase secondaire ou coagulation :

La coagulation est le passage du sang hors des vaisseaux de l'état liquide à celui de gel. La physiologie de la coagulation est une véritable et minutieuse balance entre les effecteurs et les inhibiteurs de la coagulation, la coagulation aboutit à la précipitation du fibrinogène plasmatique (Fg) soluble en un réseau de fibrine (Fn) insoluble grâce à la thrombine constituant le caillot, par différentes étapes assimilées à une véritable cascade de réactions enzymatiques s'activant les unes après les autres ou indépendamment [Mann et al. 1999].

Actuellement treize (13) facteurs sont connus pour leur intervention dans la coagulation, ils sont classés selon une nomenclature internationale utilisant des chiffres romains : de I à XIII. Il existe au moins deux formes de ces facteurs : une forme non active, et une forme active désignée par son chiffre romain, suivi du suffixe a. Exemple : facteur II de la coagulation (prothrombine) qui devient facteur IIa (thrombine) (Tableau 1).

Les plaquettes ainsi que trois autres facteurs sont également inclus : la Prékallicroïne, le Kininogène a haut poids moléculaire (KH.PM) et enfin le facteur 3 plaquettaire (F3P) [Mann et al. 1999].

La coagulation aboutit donc à la formation de fibrine. L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la Thrombine.

L'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est le Facteur Tissulaire (FT), qui est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII, normalement absent de la circulation sanguine il est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire. Lorsque le FT se trouve en contact du sang, il active le FVII circulant en formant un complexe. A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- Quand le FT est en excès, le complexe active directement le FX.
- Quand le FT est en faible quantité, le complexe active alors le FIX [Mann et al. 1999].

L'accumulation de FIXa en présence de son cofacteur le FVIIIa, de phospholipides et d'ions calcium (complexe anti-hémophilique) permettra secondairement l'activation du FX en FXa. Ce dernier en présence de FV activé, de phospholipides des membranes cellulaires et de calcium s'appelle le complexe prothrombinase qui active la prothrombine (FII) en thrombine (FII a) [Mann et al. 1999]. Son principal substrat est le fibrinogène. Outre son action sur le fibrinogène, elle catalyse sa propre génération en favorisant la génération de FVIIIa, FVa et FXIa. Elle active également le FXIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot. Dès que des traces de thrombine apparaissent le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges (thrombus rouge) [Camera M, Giesen P, et al. 1999] (figure 1).

Facteur	nom	Demi – vie plasmatique (h)	Concentration plasmatique (mg/L)	Masse moléculaire (KDa)	Fonction	Rôle
I	Fibrinogène	120	2- 4 ×10 ³	340	Protéine précurseur	Substrat de la formation du caillot.
II	Prothrombine	80	100- 150	72	Zymogène	Active le fibrinogène, V, VIII, XI, XIII, protéine C, les plaquettes, TAFI
V	Pro accélélerine	24	5- 10	330	Cofacteur	Cofacteur du X
VII	Pro convertine	6	0.35-0.60	50	Zymogène	Active le X et le IX
VIII	Facteur anti hémophilique A	12	0.1-0.2	330	Cofacteur	Cofacteur du IX
IX	Facteur anti hémophilique B	24	3-5	57	Zymogène	Active le X
X	Facteur Stuart	48	7-17	59	Zymogène	Active le II
XI	Facteur Rosenthal	60	3-6	160	Zymogène	Active le IX
XII	Facteur Hageman	60	30-40	80	Zymogène	Active le XI
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	240	20-30	320	Zymogène	Stabilise le caillot de fibrine
PK	Prékallicréine	35	25-50	85	Zymogène	Active le XII et la PK
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire	150	60-90	100	Cofacteur	Soutien l'activation du XII et la PK

Tableau 1 : Principales caractéristique des facteurs de la coagulation [Mann et al. 1999].

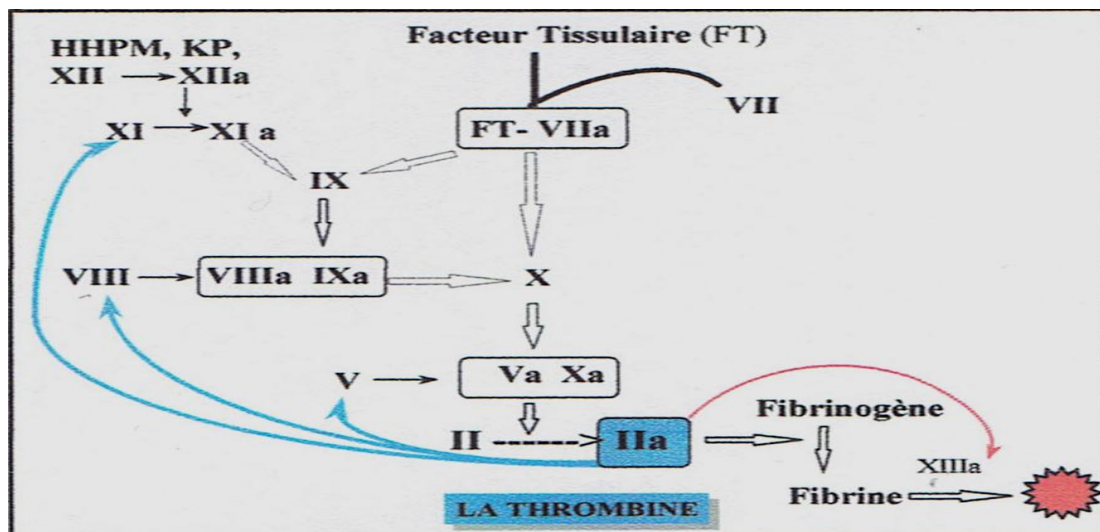


Figure 1 : Coagulation in vivo, rôle central de la thrombine [Harald Thémel. 2000].

3.3. La fibrinolyse :

La fibrinolyse est responsable de la lyse du caillot [Harald Thémel. 2000]. Après la formation de la fibrine (Fn), le plasminogène (Pg) qui vient se lier de manière covalente à cette dernière au niveau d'un site de liaison contenant des lysines, est activé en plasmine (Pn), par deux activateurs : l'activateur tissulaire du Pg (t-PA) et l'urokinase (u-PA). Le t-PA est affine pour la Fn qui lui sert de cofacteur pour le clivage protéolytique du Pg en Pn. [Butenas et al. 2002].

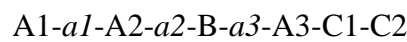
CHAPITRE II
TROUBLES DES
MECANISMES DE LA
COAGULATION

Les anomalies les plus importantes se situent dans le cadre des troubles de thrombo-plastino-formation, c'est dans ce groupe que se range la diathèse hémorragique constitutionnelle la plus habituelle chez l'enfant : « L'HEMOPHILIE » [Bruno Varet. 1997].

1. Les facteurs anti hémophiliques A et B :

1.1. Le facteur anti hémophilique A (facteur VIII ou FVIII) :

Le facteur VIII est un polypeptide de 2351 acides aminés, présent à l'état de trace dans le plasma humain. Ce polypeptide est constitué d'un peptide signal de 19 AA, qui sera clivé lors de la sécrétion, et d'une protéine mature de 2332AA. Le poids moléculaire du FVIII mature est d'environ 330 kDa [Gitschier J, Wood W, et al. 1992]. La protéine de FVIII est organisée en domaines suivant le motif [Schved J-F. 2000] :



La protéine est constituée de deux chaînes : la chaîne lourde comporte les domaines A1-a1-A2-a2-B et mesure de 90 à 210 kDa approximativement en fonction de la taille du fragment de domaine B clivé par les protéases ; la chaîne légère comporte les domaines a3-A3-C1-C2 pour une taille d'environ 80 kDa [Schved J-F. 2000]. Les chaînes lourde et légère restent unies grâce à des liaisons ioniques divalentes (cuivre, calcium ou manganèse) non covalentes entre les domaines A1 et A3, formant ainsi un hétérodimère. La fonction et la stabilité du FVIII dépendent des ions métalliques divalents, particulièrement les ions calcium (Ca^{2+}) et les ions cuivre (Cu^{2+}) [Gitschier J, Wood W, et al. 1992, Hollestelle M, Thinnes T, et al. 2001] (figure 2).

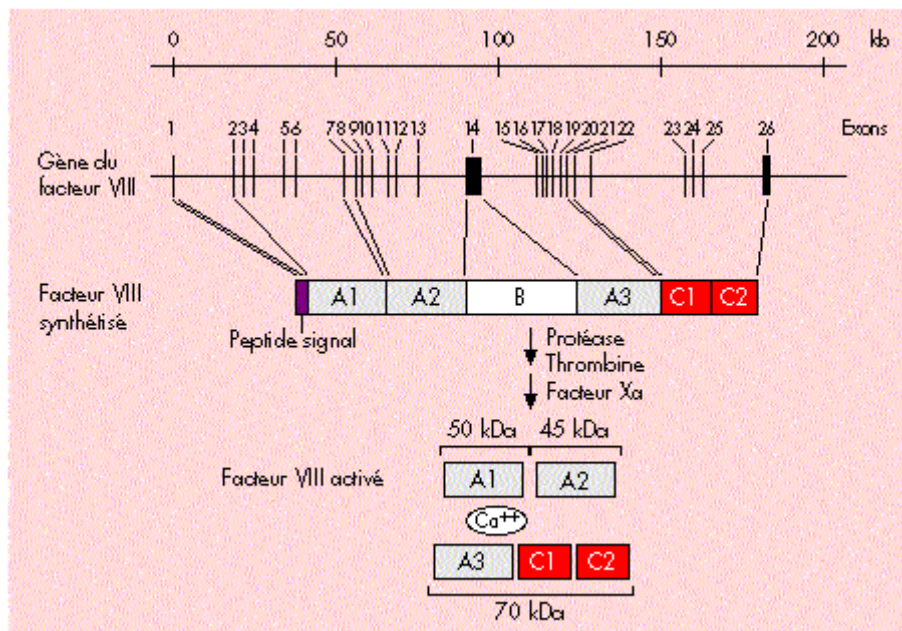


Figure 2 : La protéine du FVIII [Hollestelle M, Thinnes T, et al.2001].

1.1.1. Modifications post-traductionnelles du FVIII :

Comme la plupart des protéines extra cellulaires sécrétées, le FVIII subit de nombreuses modifications post-traductionnelles, des N-glycosylation, des O- glycosylation et des sulfatations [Schved J-F. 2000].

1.1. 2. Interactions du FVIII avec les autres composants de l'hémostase :

Une fois sécrété dans le plasma, 92 à 95% du FVIII se lie de façon non covalente au facteur von Willebrand (vWF) et 5% de FVIII circule librement. [Hoyer L. 1981, Lenting P, Christophe O, Guéguen P. 2010]. La formation du complexe FVIII/vWF est cruciale pour maintenir des taux stables de FVIII dans le plasma [Nesheim M, Pittman D, et al. 1991, Weiss H, Sussman I, Hoyer L. 1977]. Le clivage du FVIII par la thrombine provoque un détachement du FVIII et du vWF, associé à une conversion du FVIII dans sa forme active.

1. 2. Le facteur anti hémophilique B (FIX) :

Le FIX est une protéine monocaténaire comportant 451AA, sa masse moléculaire est de 57 kDa, sa demi-vie est de 24 heures, c'est une sérine protéase vitamine-K dépendante [Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003].

1. 2.1. Modifications post-traductionnelles du facteur IX :

Le facteur IX circule sous forme monocaténaire à un taux plasmatique de 3 à 5 mg/l. L'excision du peptide signal génère le FIXa, qui comporte une chaîne légère de 145 AA liée par un pont disulfure à une chaîne lourde de 234 AA [Wion K, Kelly D, et al. 1985].

2. Bases moléculaires des facteurs de la coagulation :

2.1. Le gène du FVIII:

Le gène du FVIII, appelé *F8*, est situé sur le bras long du chromosome X en position Xq28. Le gène *F8* a été cloné en 1984, il s'étend sur 186 kb, et comprends 26 exons et 25 introns, représentant 0,1% du chromosome X, il est l'un des plus grands gènes du génome humain [Gitschier J, Wood W, et al. 1992].

La transcription de ce gène produit un ARN messager (ARNm) de 9 kb. [Wion K, Kelly D, et al. 1985, Martinez. P. 2010].

L'ARNm du FVIII a été retrouvé dans plusieurs tissus : il est essentiellement synthétisé au niveau du foie, par les hépatocytes et les cellules sinusoidales [Hollestelle M, Thinnes T, et al. 2001, Jacquemin M, Neyrinck A, et al. 2006], mais nous pouvons aussi le retrouver dans la rate, les reins, les lymphocytes ou même dans les cellules endothéliales vasculaires du poumon [Gitschier J, Wood W, et al. 1992].

2.2. Le gène du FIX :

Le gène du FIX humain a été isolé en 1985, il se situe sur le bras long du chromosome X (Xq27). Il est plus petit que le gène du FVIII puisque sa longueur est de 33kb et comporte 8 exons et 7 introns. Le rôle joué par les différents exons est désormais établi [Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003].

3. Physiopathologie de l'hémophilie :

Le saignement dans l'hémophilie est dû à un défaut de la coagulation. L'hémostase primaire, avec formation du clou plaquettaire, se déroule normalement mais la stabilisation de ce caillot plaquettaire par la fibrine est défectueuse à cause d'un défaut de génération de thrombine [Mann et al. 1999]. Le FVIII et le FIX sont centraux dans le processus de la coagulation sanguine car ils sont nécessaires pour la génération suffisante et adéquate de thrombine lors de la phase de propagation. [Mann et al. 1999, Schved J-F. 2000].

Ainsi dans un plasma déficient en facteur VIII ou IX, l'activation de la coagulation se fait, mais d'une façon tardive, alors que celle des plaquettes est pratiquement normale [Camera M, Giesen P, et al. 1999].

L'hémophilie apparaît ainsi comme un défaut de génération de thrombine à la surface des plaquettes, conduisant à la génération plus lente d'un caillot de structure altérée [Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003]. De ce fait, « un hémophile ne saigne pas plus, mais plus longtemps ».

4. Manifestations cliniques :

L'hémophilie est classée suivant la concentration mesurée de l'activité du facteur spécifique ; elle peut être mineure, modérée ou sévère (Tableau 2). Cette classification permet de corréler le plus souvent la concentration biologique en facteur spécifique avec le phénotype hémorragique du patient. Elle permet de déterminer le risque hémorragique, de guider la stratégie thérapeutique, de prédire les événements et de prévenir les complications [Rodriguez-Merchan E. 1995]. La sévérité clinique est la même chez tous les membres d'une même famille, et reste stable au cours du temps. Le tableau clinique est identique dans les deux types d'hémophilie A ou B. La précocité et les circonstances d'apparitions des premières manifestations hémorragiques, leur fréquence et leur intensité dépendent de la sévérité du déficit biologique : ils présentent le maximum de gravité dans l'hémophilie sévère et son parfois également graves au cours de l'hémophilie modérée. Ils sont discrets dans l'hémophilie mineure. Les hémorragies sont habituellement provoquées par les traumatismes les plus minimes et surviennent par poussées avec des périodes d'accalmie [Rodriguez-Merchan E. 1995].

Sévérité	Niveau de facteur coagulant % d'activité	Manifestations hémorragiques (à titre indicatif)
Sévère	Inférieur à 1 %	Hémorragies fréquentes à localisations principalement articulaires et musculaires.
Modérée	1 % - 5 %	Hémorragies occasionnelles. Hémorragies lors de traumatismes ou d'intervention chirurgicale.
Mineure	6 % - 30 %	Hémorragies lors de traumatismes importants ou d'intervention chirurgicale.

Tableau 2 résumant les différentes formes d'hémophilie (classification de l'hémophilie) (Bruno Varet. Le livre de l'interne. Hématologie. Flammarion, Paris 1997).

4.1. Les hémorragies caractéristiques de l'hémophilie :

L'accouchement d'un enfant suspect d'hémophilie doit être entouré d'une vigilance particulière [Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003], habituellement les hémorragies ne se manifestent qu'après le 6^{ème} mois [Rodriguez-Merchan E. 1995].

Les Ecchymoses : Ils sont l'un des premiers signes de l'hémophilie [Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003]. On parle aussi de bleus [Rodriguez-Merchan E. 1995].

Les Hémarthroses : Elles sont fréquemment spontanées chez les hémophiles sévères et d'origine traumatique chez les hémophiles modérés [Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003]. Elles surviennent généralement aux niveaux des genoux, des coudes et des chevilles [Rodriguez-Merchan E. 2001].

Les Hématomes : Collection de sang dans un organe ou dans un tissu, faisant suite à une hémorragie. Dans la majorité des cas, l'hématome régresse spontanément [Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003].

Les hémorragies : Extériorisées : il s'agit le plus souvent d'hémorragies **muqueuses** : plaies de la bouche, épistaxis. **Viscérales** : ce sont : l'hématémèse, l'hématurie, la méléna, les rectorragies.

Intracrâniennes : Ce sont une des causes de mortalité chez les hémophiles [Rodriguez-Merchan E. 1995].

5. Diagnostic biologique:

D'après les recommandations de l'HAS, éditées en 2007 [Haute Autorité de Santé. 2007], l'évaluation biologique initiale d'un patient hémophile contient un bilan qui est adapté à l'âge, à la nature du déficit, aux circonstances du diagnostiques et aux signes cliniques. Il s'agit du bilan

standard de la coagulation qui comporte : le Temps de Quick (TQ), le Temps de Céphaline activé (TCA), et le dosage des facteurs anti hémophiliques.

Le diagnostic du type et de la sévérité, repose sur le dosage spécifique des FVIII ou FIX de la coagulation.

6. Dosage antigénique :

Il se fait par radio immunologie ou en ELISA (Enzyme- Link- Immuno- Sorbent Assay). Il s'agit du dosage de la protéine circulante antigéniquement détectable [**Haute Autorité de Santé. 2007**].

CHAPITRE III
GÉNÉTIQUE DE
L'HÉMOPHILIE

1. Mode de transmission :

L'hémophilie se transmet selon le mode **récessif lié au chromosome X** : seuls les garçons sont atteints. Les garçons atteints ont obligatoirement une mère porteuse de l'allèle muté (hétérozygote) dite conductrice. Car il n'existe pas dans ce cas de transmission père-fils [**Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003**].

Une femme porteuse du gène altéré (conductrice), à 50% de risque de transmettre l'allèle muté autant à ces filles qu'à ces garçons et les garçons dans ce cas seront obligatoirement hémophiles [**Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003, Rodriguez-Merchan E. 1995**].

L'analyse de l'arbre généalogique des femmes à risque d'être conductrices de l'hémophilie permet de les classer en deux groupes :

Les conductrices obligatoires : sont : les filles d'hémophiles, les mères de deux enfants hémophiles (non jumeaux homozygotes), mère d'un enfant hémophile avec une histoire familiale évocatrice.

Les conductrices potentielles : sont : les femmes apparentées à des hémophiles du côté maternel (sœur, cousine et tante d'hémophile) mais qui n'ont pas donné naissance à un enfant malade, les mères d'un seul hémophile sans antécédents familiaux d'hémophilie, dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une mutation au niveau des gamètes de la mère qui n'est pas conductrice.

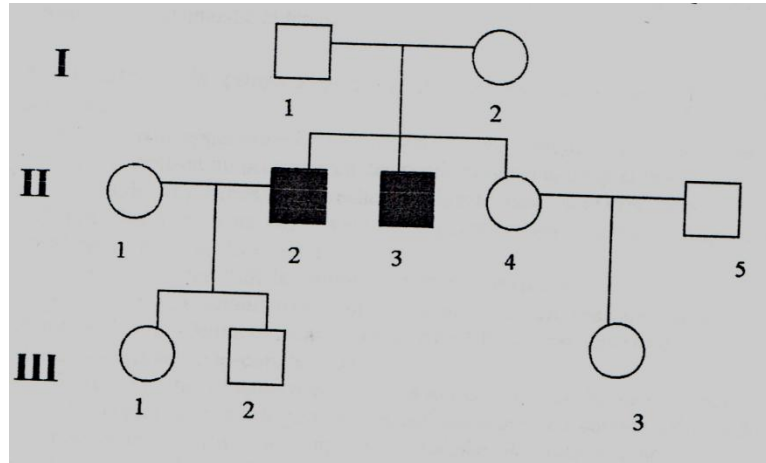


Figure 3 : Arbre généalogique d'une famille d'hémophiles « tiré de l'UMC ». Dans ce cas : Les conductrices obligatoires sont : l'individu I.2 « Mère de deux hémophiles », et l'individu III.1 « Fille d'un hémophile ». Les conductrices potentielles sont : l'individu II.4 « Sœur d'un hémophile », et l'individu III.3 « Nièce d'un hémophile ».

L'hémophilie apparaît aussi de façon **sporadique** dans environ 30 % des cas (**mutation de novo**). Exceptionnellement, les femmes peuvent être atteintes d'hémophilie, les causes pouvant en être [**Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. 2003**]: une lyonisation extrême, un syndrome de Turner, une translocation X/autosome, un couple parental constitué d'un homme hémophile et une femme conductrice, une disomie X maternelle.

2. Les anomalies génétiques responsables d'hémophilie :

2.1. L'hémophilie A : (Annexe 1)

Les mutations du gène du FVIII responsables d'hémophilie induisent des anomalies du FVIII qui sont d'ordre quantitatif ou qualitatif. Les anomalies quantitatives (soit la diminution ou l'absence de FVIII plasmatique) peuvent être liées à des défauts de synthèse, la production d'une protéine de FVIII tronquée ou un défaut de sécrétion [Naylor J, Buck D, et al. 1995]. Les anomalies qualitatives, entraînent une diminution voire une perte des fonctions du FVIII [Bagnall R, Waseem N, et al. 2002]. Les mutations responsables d'hémophilie A sont répertoriées dans la base de données HAMSTeRS <https://hadb.gov.uk>. Il peut s'agir de : l'inversion de l'intron 22, celle de l'intron 1, des mutations ponctuelles et des délétions/ insertions.

2.2. L'hémophilie B : (Annexe 2)

Environ 800 anomalies conduisant à une hémophilie B ont été identifiées. Il peut s'agir [Taylor SAM, Deugau KV, Lillicrap DP. 1991]: de délétions majeures, d'anomalies ponctuelles, des anomalies du promoteur

3. Diagnostic moléculaire :

Deux types d'approches permettent de repérer le gène morbide [Traystman MD, Higuchi M, et al. 1990] : **une approche directe**, basée sur la mise en évidence du défaut moléculaire responsable de la maladie en ce basant sur des techniques performantes tel la PCR, *Southern blot*, SSCP, DGGE [Taylor SAM, Deugau KV, Lillicrap DP. 1991, Schwaab R, Oldenburg J, et al. 1993], et **une approche indirecte** reposant sur une étude de liaison entre le *locus* morbide et des marqueurs polymorphes de l'ADN [Lalloz MR, McVey JH, et al. 1991, Lalloz MR, Schwaab R, et al. 1994] (Annexe 3).

En résumé : l'identification de la mutation pathogène chez un hémophile permet de proposer un dépistage simple des conductrices, même chez des femmes généalogiquement éloignées, alors que l'approche indirecte impose souvent d'étudier de nombreux membres de la famille et permet rarement de statuer dans les cas sporadiques [Noveight [en ligne]

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32350>. Consulté le 23 Avril 2017.].

Partie pratique

Patients et méthodes

Notre étude a concerné les hémophiles de l'Est Algérien, diagnostiqués et suivis à l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires du service d'hématologie du C.H.U de Constantine, Depuis 2008 jusqu'à 2016. Ces hémophiles sont originaires de Constantine et des wilayas limitrophes (Skikda, Mila, Jijel, Oum El Bouaghi (OEB), Khenchela, Tébessa).

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.

1. 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 STA compact. Il comprend les examens suivants :

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

1.1. Temps de Céphaline Active (TCA) :

1.1.1. 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.

1.1.2. 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.

1.1.3. 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.

1.2. Temps de Quick (TQ) :

1.2.1. 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 suivant : facteurs II, V, X, VII.

1.2.2. 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%.

1.3. 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%.

1.4. 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.

1.5. Dosage immunologique du vWF (vWF : Ag) :

La méthode utilisée dans le laboratoire du service d'hématologie du C.H.U de Constantine est une méthode immuno-enzymatique. Les valeurs normales sont très variables dans une population contrôle (50 à 200 UI/dl).

1.6. 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.

2. Screening et diagnostic de nouveau cas :

La première tâche entreprise par l'unité était 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 buts de :

Confirmer le diagnostic d'hémophilie A.

Éliminer une maladie de Willebrand.

Dépister de nouveaux cas jusque-là méconnus, au sein de la même famille.

Rechercher les inhibiteurs anti-FVIII.

Analyse des résultats :

Les résultats sont analysés par le logiciel statistique SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 20.

**Résultats
et
discussions**

1. Caractéristiques générale de notre cohorte de patients :

Le nombre d'hémophiles A et B suivis dans le service d'hématologie du C.H.U de Constantine depuis 2009 jusqu'à 2016 est de 153 hémophiles (135 cas d'hémophilie A et 18 cas d'hémophilie B).

Les 153 patients et leurs familles ont été pris en charge ce qui a permis de redresser le diagnostic dans 17 cas : 10 malades connus comme hémophiles A modérés étaient des hémophiles A sévères, 03 malades (frères) connus comme hémophiles A sévères étaient des hémophiles A modérés avec un phénotype hémorragique sévère, 03 malades connus comme hémophiles A modérés avaient en fait une hémophilie A mineure.

1.1. Nouveaux cas diagnostiqués durant la période d'études :

Parmi les 153 patients recueillis, le nombre annuel moyen de nouveaux cas d'hémophilie est de 9.8%, réparti comme suit :

Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre	18	04	13	05	09	11	10

Tableau 3 : Répartition de nouveaux cas annuels d'hémophilie.

1.2. Répartition des patients selon leur origine géographique :

Les hémophiles fichés et suivis dans le service d'hématologie du C.H.U de Constantine durant la période allant de 2008 jusqu'à 2016 se répartissent géographiquement de la façon suivante :

Wilaya	Constantine	Mila	OEB	Skikda	Tébessa	Jijel	Ghardaïa	Total
Nombre	63	30	08	27	19	04	02	153
Pourcentage %	41.17	19.60	05.23	17.65	12.42	02.61	01.31	100

Tableau 4 : Répartition des patients selon leur origine géographique.

Tous les hémophiles diagnostiqués au niveau du C.H.U de Constantine sont originaire de l'est Algérien, la majorité est de Constantine avec un taux de 41.17 %.

1.3. Répartition selon le type d'hémophilie :

Mon étude porte sur 153 hémophiles qui se répartissent selon leurs types d'hémophilie de la manière suivante :

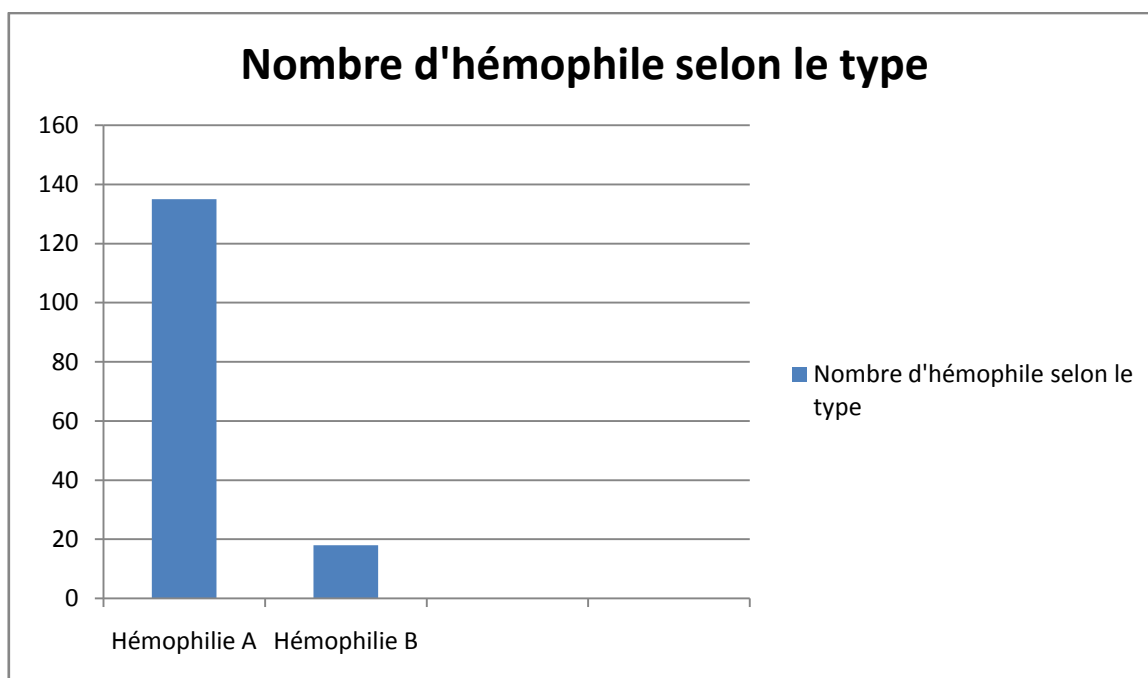


Figure 04 : Nombre d'hémophile selon le type.

D'après le nombre d'hémophiles possédants le type A, on constate que l'hémophilie A est sept fois plus fréquente que l'hémophilie B, car le nombre d'hémophilie A est de 135 cas soit 88.23 %, alors que le nombre d'hémophile B est de 18 cas soit 11.76 %.

1.4. Répartition selon la sévérité de l'hémophilie :

En fonction du taux du déficit en facteur anti-hémophilique, on a recensée :

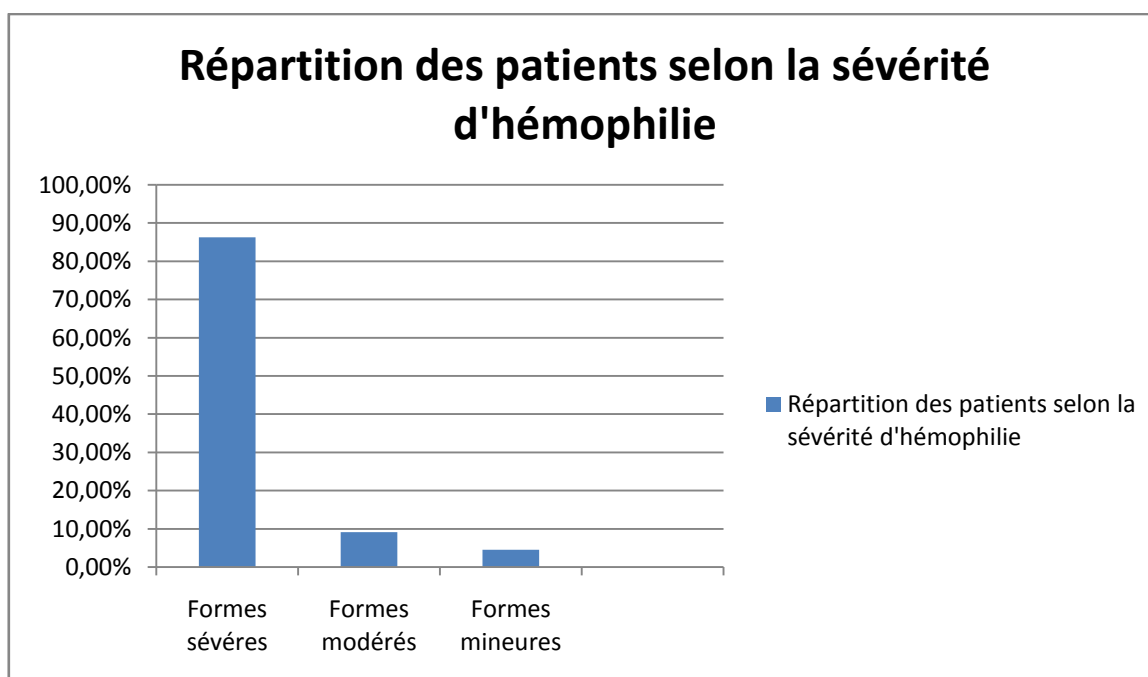


Figure 05 : Répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie.

On remarque que la forme sévère prédomine avec un pourcentage de 86.27 % parmi lesquels 76,47 sont de type A, suivie de la forme modéré avec un pourcentage de 9.15 % dont 7,84 hémophiles A, et la forme mineure avec un très bas pourcentage de 4.56 % avec 3,92 de type A. L'importance de la forme mineure n'est pas établie à travers ces résultats, car le tableau hémorragique est le plus souvent atypique, sans hémarthrose et le diagnostic n'est établi qu'à l'âge adulte.

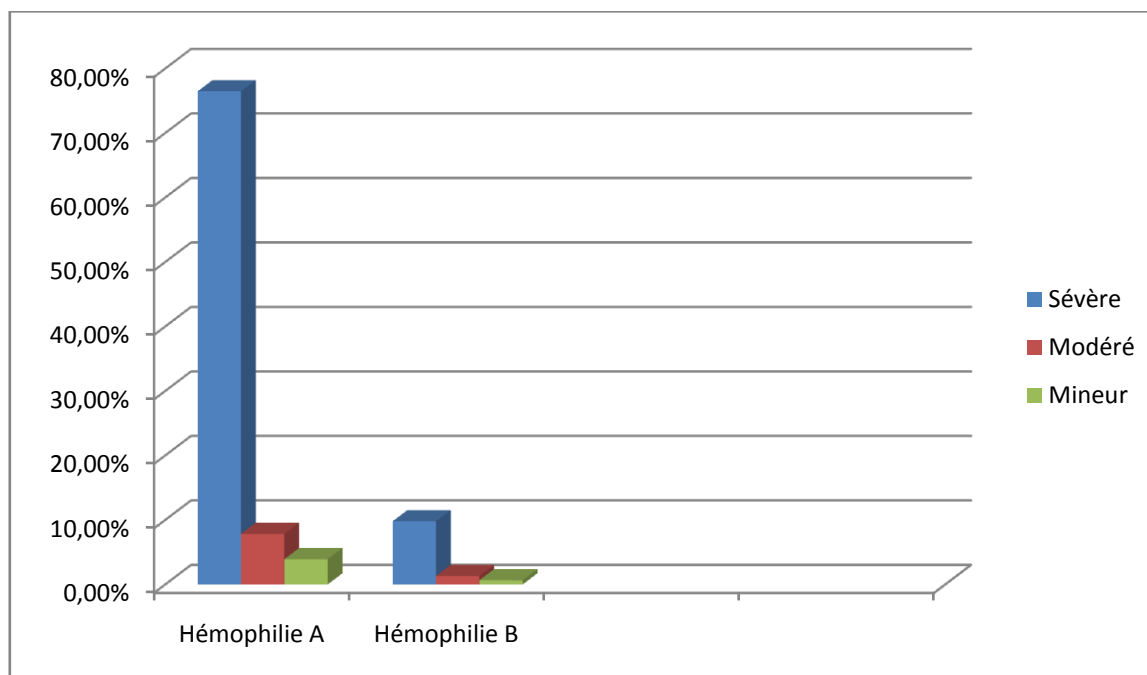


Figure 06: Répartition de l'hémophilie selon le type et la sévérité.

1.5. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients dans ma série est de 24 ans avec des extrêmes de 1 an à 75 ans et un écart type de 13 ans.

45 % des patients ont entre 1 an et 20 ans, 43.13% sont âgés de 21 ans à 30 ans, selon le tableau suivant :

Age (an)	<10	11 à 20	21 à 30	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80	Total
Nombre	33	36	33	33	11	05	01	01	153

Tableau 5 : Répartition des patients selon leur âge.

1.6. Nombre de cas familiaux :

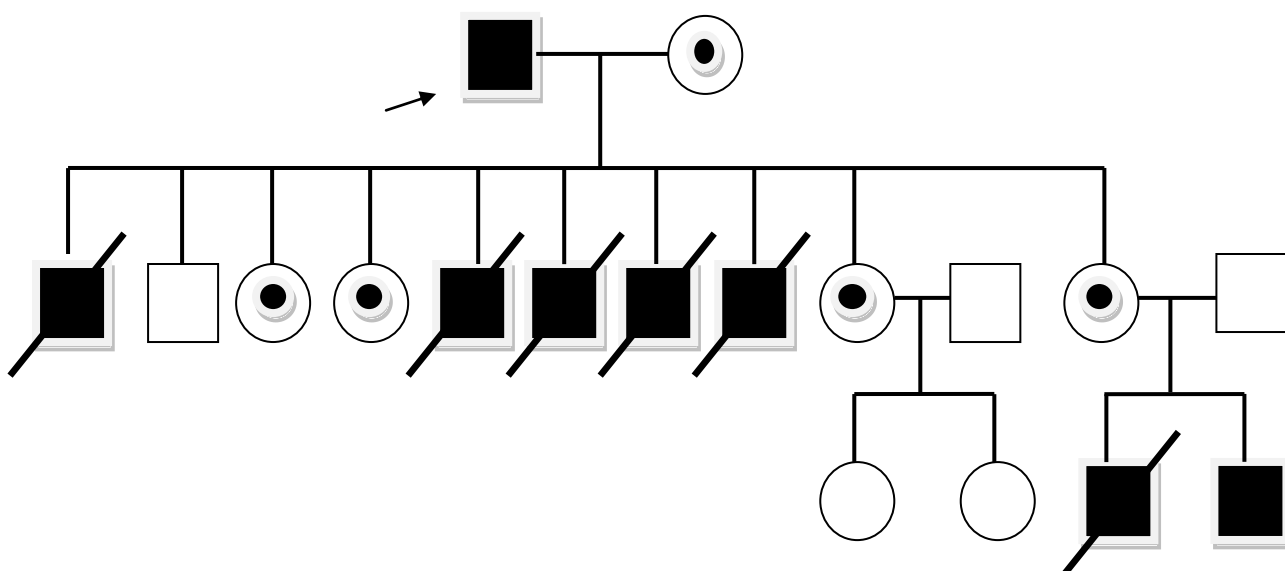
33 familles soit 40.24 % dans notre cohorte, comptent plusieurs enfants hémophiles dont le nombre varie de 02 à 05 enfants répartis comme suit :

Nombre d'hémophiles/famille	02	03	04	05	Total
Nombre de familles	19	07	05	02	33

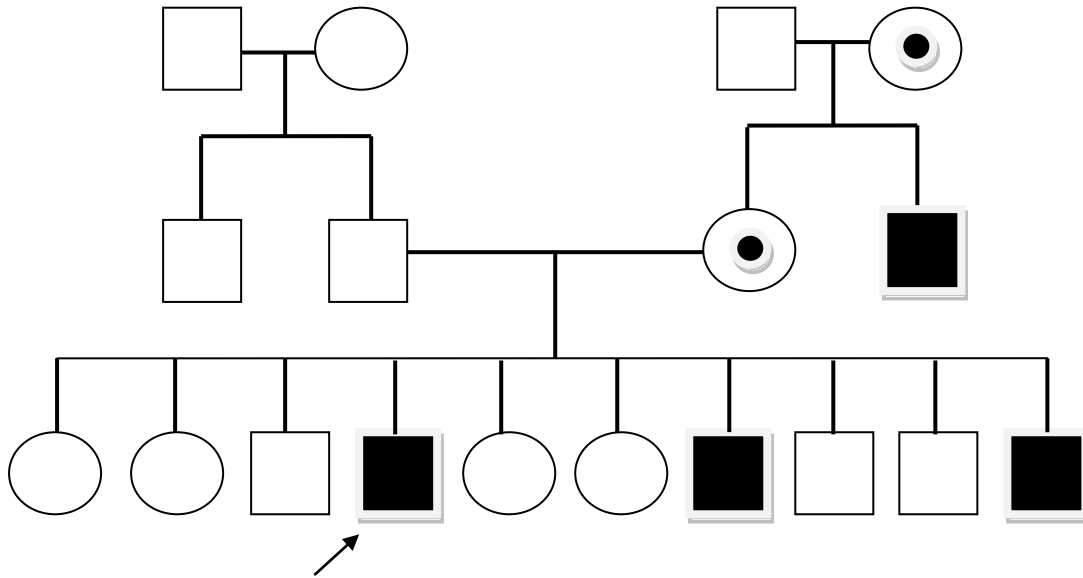
Tableau 6: Répartition des cas familiaux d'hémophilie.

A partir de notre enquête sur interrogatoires directes des *propositus* et de leurs familles nous avons retenus 6 familles représentatives de l'hémophilie de type familiales et nous avons établi les arbres généalogiques pour illustrer la transmission héréditaire de la pathologie.

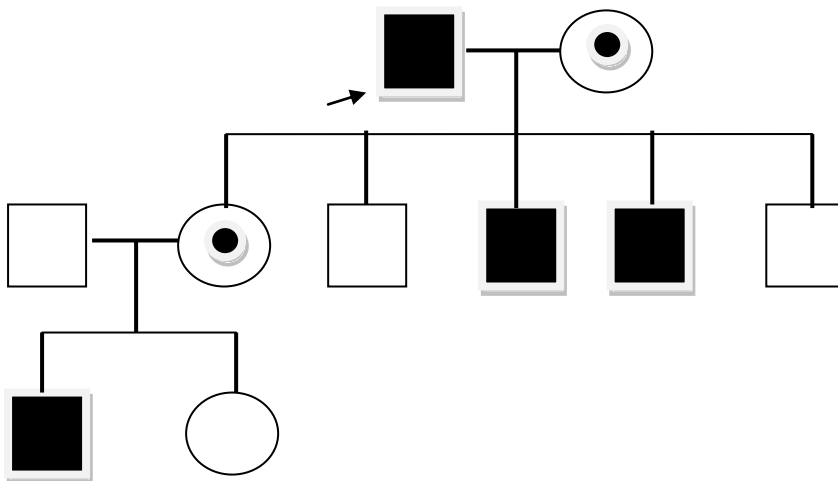
2. Etude des arbres généalogiques établis :



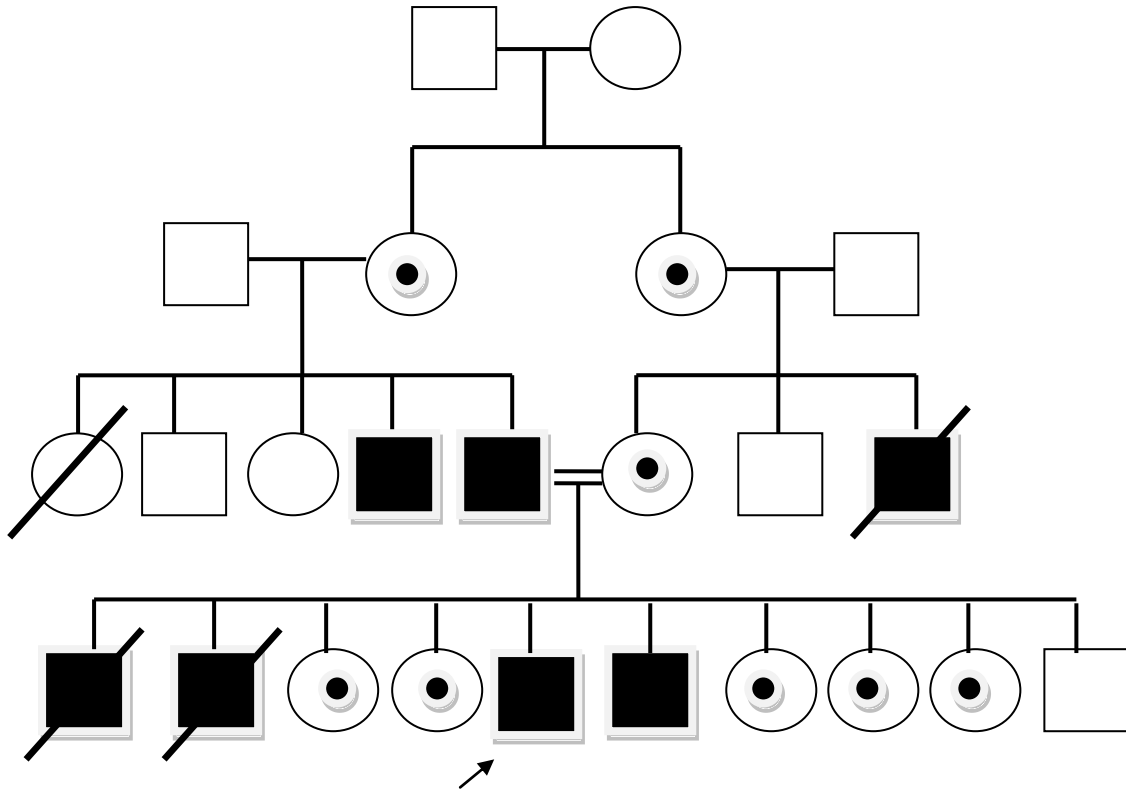
Le 1^{er} arbre montre un hémophile père de 4 filles conductrices obligatoires, dont deux sont mariées, la première à deux garçons hémophiles ou l'un est décédé à l'âge d'un an, suite à un traumatisme crânien, la deuxième à 2 filles. Cet hémophile à 6 garçons dont 5 hémophiles tous décédés à un âge très jeune au moment de la naissance, à cause d'une hémorragie au niveau du nombril (accouchement à domicile) ce qui signifie que sa femme est également conductrice obligatoire.



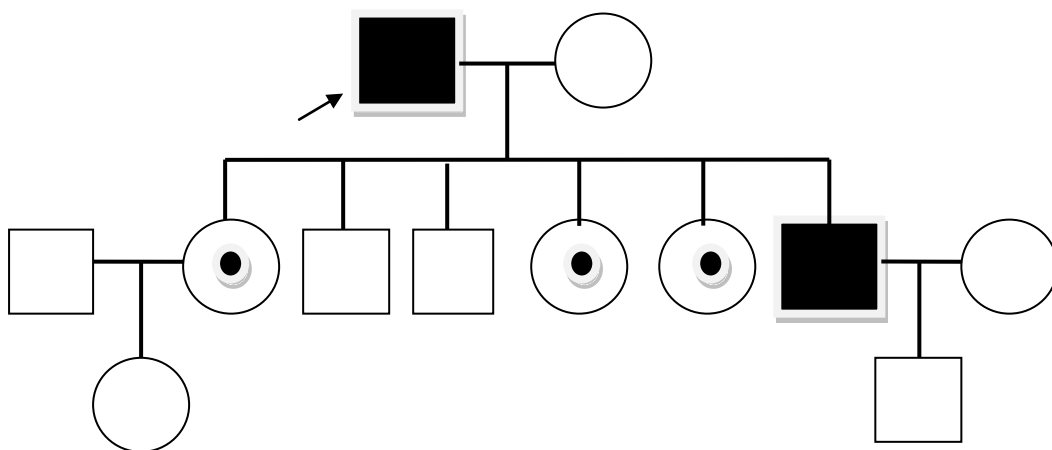
Le 2^{ème} arbre représente un couple dont la femme à un frère hémophile, elle a enfanté 10 enfants, 4 filles et 6 garçons dont 3 hémophiles, ce qui affirme que cette mère est conductrice obligatoire, ces filles par contre sont conductrices possibles.



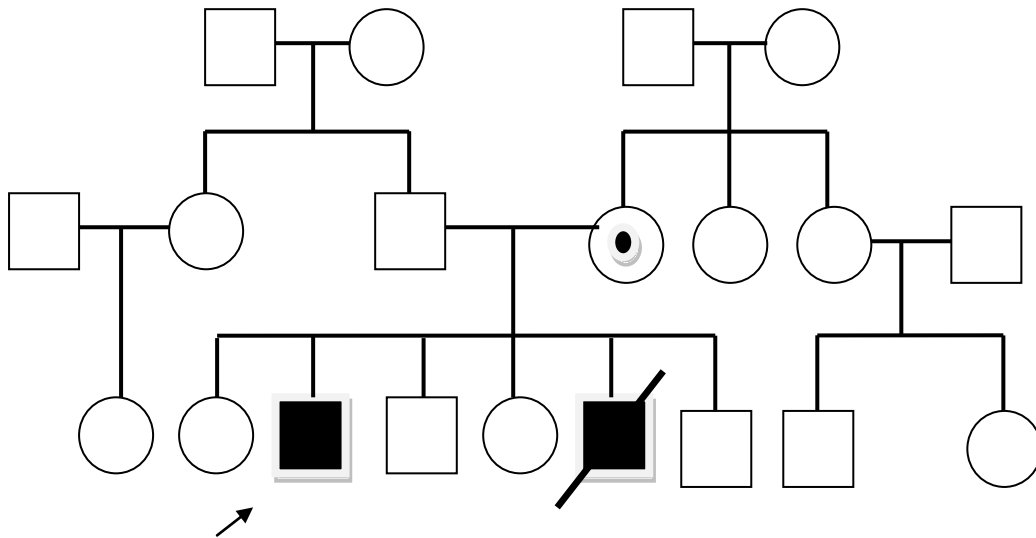
Le 3^{ème} montre un père hémophile qui a 4 garçons dont deux hémophiles (donc leurs mère est conductrice obligatoire) et une fille mariée (conductrice obligatoire car fille d'un hémophile) qui à une fille et un garçon hémophile.



Le 4^{ème} arbre montre un mariage consanguin entre cousin germain, la femme a un frère hémophile décédé (donc avec antécédents familiaux), le mari lui-même à un frère hémophile, et un autre frère sain, une de ces sœur considérée comme conductrice possible est décédé suite a une maladie cardiaque. Le couple consanguin à eu 5 filles obligatoirement conductrices obligatoires et 5 garçons dont 4 hémophiles deux entre eux sont décédés a un âge précoce (vers 1 moi).



Le 5^{ème} montre un hémophile qui est père de 3 filles et de 3 garçons dont 1 seul est hémophile (donc la mère est conductrice probable puisque elle a un seul enfant hémophile et pas d'antécédent familiaux du côté maternel) et qui est lui-même marié et père d'un seul garçon sain, une de ces sœur est également mariée, elle a une fille.



Le 6^{ème} arbre présente une famille avec aucun cas d'hémophilie dans les premières générations, mais le couple rencontré a eu 6 enfants, 2 filles et 4 garçons dont 2 hémophiles (1 décédé suite à un accident de la route) ce qui élimine l'hypothèse d'une néo mutation, mais c'est probablement un oubli de la maladie à cause du faible nombre de garçon dans les générations, une des sœurs de la mère de ces deux hémophiles est également mariée, elle a deux enfants, une fille et un garçon sain.

2.1. Cas sporadiques (conductrices probables) :

2 cas sporadiques soit 6.06 % ont été recensé jusque-là. La mère est dite conductrice probable quand il n'y'a aucun membre de la famille qui soit atteint et aucun antécédent hémorragique.

Cependant il est difficile de savoir dans ce cas par la seule enquête généalogique si l'hémophilie est familiale ou sporadique. La tare peut en effet rester latente pendant plusieurs générations, transmise par les conductrices souvent du fait du petit nombre de descendants males.

2.2. Taux de mortalité dans les familles :

Parmi les 27 hémophiles appartenant aux 6 familles étudiées j'ai recensée 10 hémophiles décédés soit 37.03 % dont 2 par circoncisions effectuées à domicile sans aide médicale, par ignorance de la présence de la maladie dans leur famille, et 8 décédés des suites d'un

syndrome hémorragique soit 80 % (hémorragies cérébrales, accidents sur la voie publique, hémorragies internes).

Le plus grand nombre de décès a touché les familles habitant les wilayas limitrophes de Constantine tel que Tébessa et Mila.

Parmi les 27 hémophiles, 5 sont mariées soit 18.5%, et ont tous eus des enfants.

2.3. Consanguinité :

10/33 des familles étudiées sont consanguines, soit une famille sur trois ce qui est un aspect de la structure familiale algérienne probablement source de transmission de maladies héréditaires.

3. Traitement :

Le traitement de l'hémophilie est une prise en charge globale du patient et de sa famille dès le plus jeune âge dans les Services Hospitaliers d'Hématologie. La base du traitement consiste à la substitution du déficit en facteurs de la coagulation. 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 (primaire, secondaire ou tertiaire), que l'on adapte à la sévérité de l'expression clinique et au mode de vie du patient.

3.1. Suivis thérapeutiques :

Le motif principal de la consultation en urgence reste les hémarthroses. Cependant le facteur anti hémophilique est parfois prescrit pour préparer le patient à des soins dentaires ou à des séances de kinésithérapie si nécessaire. Les principales indications du traitement à la demande sont représentées dans le tableau suivant :

Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Hémarthroses	391	410	330	571	392	271	200	100	2665
Hématomes	21	24	15	28	67	39	10	15	219
Soins dentaires	00	30	06	20	05	16	04	10	91
Kinésithérapie	00	09	04	08	18	12	06	03	60
Synoviorthèse	00	08	06	08	09	07	04	05	47
Total	412	481	361	635	491	345	224	139	3082

Tableau 7: Répartition annuelles des principales indications du traitement à la demande.

Répartition des hémarthroses en fonction de leurs localisations :

Les genoux restent les articulations les plus touchées par les hémarthroses avec un taux de 44.27%, suivis par les coudes avec 38.31% puis les épaules dans 09.27% alors que les chevilles ne représentent que 6.23% de l'ensemble des localisations des hémarthroses.

Localisation	Genoux	Coudes	Chevilles	Epaules	Hanches	Poignets	Total
Nombre	1180	1021	166	247	12	39	2665

Tableau 8 : Répartition des hémarthroses en fonction de leurs localisations.

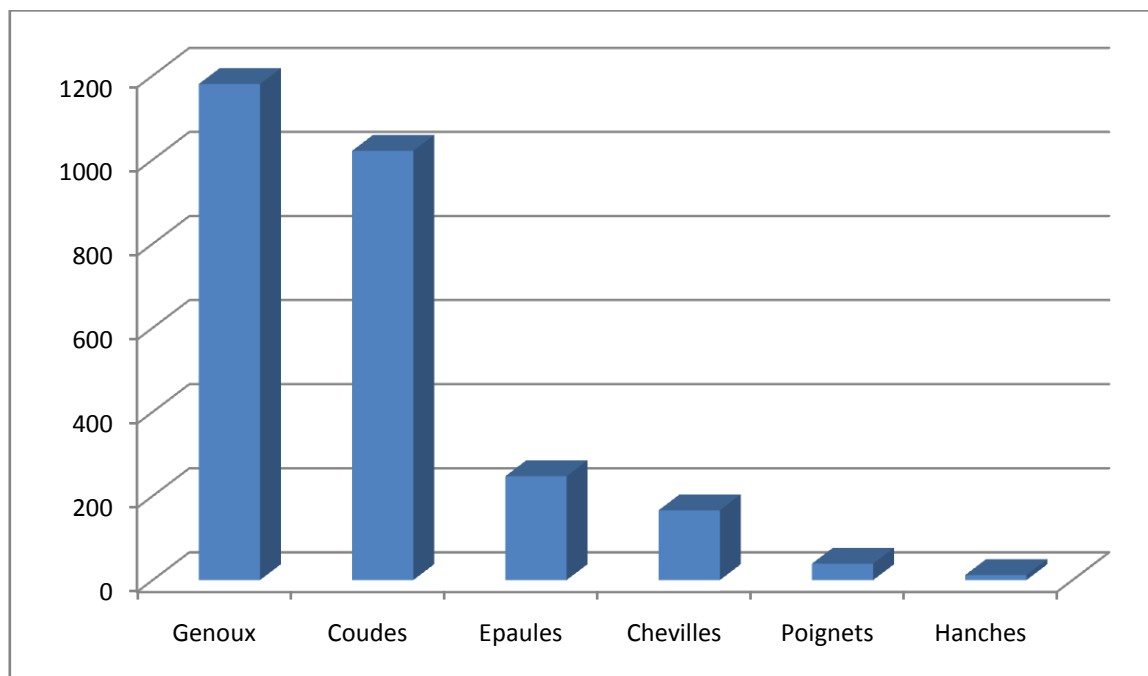


Figure 07: Répartition des hémarthroses en fonction de leurs localisations.

Répartition des hématomes en fonction de leurs localisations :

Les hématomes des muscles psoas sont moins fréquents, ils représentent 0.02 hématomes/patient/an :

Localisation	Psoas	Musculaires divers	Total
Nombre	18	201	219

Tableau 9 : Répartition des hématomes au cours du traitement à la demande.

3.2. Education thérapeutique :

Depuis sa mise en route en Mai 2009, 7 sessions d'éductions thérapeutiques ont eues lieu et ont concerné 78 participants répartis comme suit :

50 hémophiles A soit 64.10% dont 43 sont des hémophiles A sévères et 7 sont des hémophiles A modérés dont 14 sont des adultes âgés de plus de 18 ans, 13 sont des enfants âgés de 10 à 18 ans, et 23 sont parents de patients hémophiles âgés de moins de 10 ans.

28 hémophiles B soit 35.89% dont 25 sont des hémophiles B sévères et 3 sont des hémophiles B modérés, Parmi ces participants 20 sont des adultes âgés de plus de 18 ans, 08 sont des enfants âgés de 13 à 18 ans.

Répartition des participants selon leur origine géographique :

Les participants aux séances d'éducation thérapeutique sont en majorité originaires de Constantine (51.28%) et de la ville la plus proche Mila 33.33%.

Origine géographique	Nombre de patients
Constantine	40
Mila	26
O.E.B	03
Jijel	04
Skikda	05
Total	78

Tableau 10 : Répartition des participants aux séances d'éducation thérapeutique en fonction de leurs origines géographiques.

3.3. Prise en charge des complications de l'appareil locomoteur :

Cela se résume en : Traitement orthopédique, Kinésithérapie au niveau du service de rééducation fonctionnelle du C.H.U de Constantine.

3.4. Prise en charge des complications infectieuses :

Hépatite B : aucun cas d'hépatite B n'a été diagnostiqué.

Hépatite C : 25 patients étaient atteints d'hépatite C soit 16.33% de l'ensemble des hémophiles suivis. Tous ont la forme sévère de la maladie (1 seule hémophile B et 24 hémophiles A).

HIV : aucun cas diagnostiqué.

3.5. Prise en charge des complications immunologiques : « spécifiquement pour l'hémophilie A ».

La recherche des inhibiteurs anti FVIII est systématique chez tous les patients, elle se fait selon le calendrier suivant :

La recherche des inhibiteurs du facteur anti hémophilique A toutes les 5 injections jusqu'à 50 JCPA, puis trimestrielle jusqu'à 150 JCPA, puis semestrielle voire annuelle chez les patients régulièrement suivis. Cependant ce dépistage est prescrit à chaque fois qu'un échec au traitement médical est constaté.

Depuis 2009, les inhibiteurs anti facteur VIII ont été diagnostiqués chez 15 hémophiles A sévères soit 12.82% de l'ensemble des patients hémophiles A suivis au niveau de l'unité. Le nombre moyen de nouveaux cas est de deux par an répartis selon l'année du diagnostic comme suit :

Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Nombre de patients	01	02	02	02	02	02	04	00	15

Tableau 11 : Répartition des patients avec inhibiteurs selon l'année du diagnostic.

Répartition des patients avec inhibiteurs en fonction de l'âge du diagnostic :

La moitié des patients avec inhibiteurs soit 53.33% sont âgés de 11 à 20 ans. Aucun des jeunes malades âgés de moins de 10 ans ne présente cette complication.

Age du diagnostic	0-10 ans	11-20 ans	21-30 ans	31-40 ans	Total
Nombre de malade	0	08	03	04	15

Tableau 12 : Répartition des patients avec inhibiteurs en fonction de l'âge du diagnostic.

4. Circoncision :

Depuis 2009 et en collaboration avec les chirurgiens pédiatres de l'établissement hospitalier spécialisé d'El Mansourah, 25 enfants hémophiles ont été circoncis soit 75.75% de l'ensemble des enfants suivis dans l'unité.

Répartition des patients circoncis selon la sévérité de l'hémophilie :

Presque les $\frac{3}{4}$ des patients circoncis soit 75% sont des hémophiles A sévères :

Type et degré de sévérité de l'hémophilie	A sévère	B sévère	A modérée	B modérée	A mineure	B mineure	Total
Nombre de malades	15	02	03	02	02	01	25

Tableau 13: Répartition des patients circoncis selon la sévérité de l'hémophilie.

Répartition des patients selon l'âge de la circoncision :

56% des enfants circoncis étaient âgés de 5 à 10 ans, et 24% avaient plus de 10 ans. L'âge moyen de la circoncision dans ma série est de 7 ans.

Discussion

L'hémophilie est une maladie rare qui est complexe à diagnostiquer et à prendre en charge. Les soins optimaux de ces patients 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, le cas échéant [Srivastva A, Brewer. A.K, et al. 2013].

Dans mon étude, la forme sévère de la maladie représente 86.27%, alors qu'elle était de 52.95% dans l'étude nationale de 2009 [Belhani . M. 2009].

La forme modérée représente 9.15% dans mon étude contre 29.65% dans l'étude nationale [Belhani . M. 2009]. Tandis que la forme mineure ne représente que 4.56%, dans ma série, et elle est de 17.38% dans l'étude nationale [Belhani . M. 2009].

L'âge moyen des patients de ma série est de 24 ans, il ne diffère pas de celui retrouvé dans l'étude nationale, et qui était de 21-30 ans [Belhani . M. 2009].

Nombre de cas familiaux :

Dans ma série 40.24% des familles comportent plusieurs hémophiles, dont 57.57% de familles ont 2 hémophiles et 21.21% ont 3 hémophiles, 15.15% ont 04 hémophiles et enfin 6.06% ont 5 enfants hémophiles.

Dans notre série le nombre d'hémophiles le plus élevé au sein d'une seule famille est de 05.

Nombre de cas sporadiques :

Jusque là le nombre de cas sporadique recensé au service d'hématologie du CHU de Constantine est 2 cas soit 6.06%.

Consanguinité :

Sur les 33 familles connues au service la consanguinité est retrouvée 9 fois soit 27.27% mais dans les 6 familles que j'ai rencontrée personnellement, une seule est consanguine 16.66%.

Nombre d'hémophiles décédés dans les familles :

Dans les familles d'hémophiles que j'ai rencontrée, j'ai recensée 10 hémophiles décédés soit 37.03%, dont 02 par circoncision soit 20%, 08 suite à un syndrome hémorragique soit 80%.

Nombre d'hémophiles mariés :

Parmi les 27 hémophiles appartenant aux familles que j'ai rencontré 5 sont mariés soit 18.52%.

Traitement prophylactique : 27 enfants hémophiles âgés de 08 mois à 16 ans reçoivent un traitement prophylactique, dont 51.85% résident à Constantine, 37.03% résident à Mila,

3.70% résident à Jijel et 7.40% à Ghardaïa. Parmi ces 27 patients concernés par le traitement prophylactique 14.81% sont sous prophylaxie primaire, et 85.18% sous prophylaxie secondaire. 06 hémophiles A sévères sont sous prophylaxie tertiaire.

Traitement à la demande : 120 hémophiles A soit 88.88% et 10 hémophiles B soit 55.55% sont concernés par le traitement à la demande. Parmi les 120 hémophiles A, 30 assure le traitement par eux même à leurs domiciles soit 25%.

Nombre de saignements et d'hémarthroses annuels :

Du fait des limites du diagnostic clinique précoce des atteintes articulaires et du développement tardif des arthropathies, le nombre de saignements annuels représente le premier reflet de l'efficacité du traitement prophylactique chez l'hémophile. C'est un important paramètre clinique qui sert à adapter le protocole thérapeutique. On comparant le nombre de saignement annuels avant la prophylaxie avec celui d'après, on peut dire que le but est atteint, car le nombre annuel moyen des saignements avant la prophylaxie était de 8.71 saignement/malade/an, dont 4.95 hémarthrose/malade/an, il est passé sous prophylaxie à 3.11 saignements/malade/an dont 1.87 hémarthroses/malade/an.

Les articulations cibles secondaires aux nombres d'hémarthroses et qui sont définies par plus de 3 saignements dans la même articulation sur une durée de 6 mois, conformément à la définition de la COMETH [COMETH [en ligne] Recommand Proph 2006 COMETH.doc]. Elles ont été observé chez un seul patient de la série soit 2.56% des patients sous prophylaxie.

En conclusion, on note une nette réduction des nombres de saignements annuels et notamment des hémarthroses.

Apparition d'inhibiteurs anti facteur VIII : Le nombre de patients qui ont développaient des inhibiteurs anti facteur VIII est de 15 patients et cela depuis 2009. L'année 2016 à été couronnée par l'absence de patient avec inhibiteurs anti FVIII, cela est sans doute le fruit de la mise en place du traitement prophylactique, car je dois citer que parmi ces 15 hémophiles aucun n'a été sous prophylaxie alors que les patients qui reçoivent un traitement prophylactique, n'ont pas développé d'inhibiteurs, cette observation rejoint celle de la littérature, les études de **Canal** et **Rodin** [the RODIN study [en ligne]. 2015] ont montré que le risque d'inhibiteurs était moins important chez les patients qui reçoivent une prophylaxie. **Kunik** et al [Kunik.K, Bidlingmaier. C, Engl. W, et al. 2010] ont prouvé que le début précoce de la prophylaxie peut prévenir l'apparition d'inhibiteurs.

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 le questionnaire Haemo- Qol spécifique 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, ces derniers ne sont pas encore conscient 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. En vue de ces résultats, l'équipe pluridisciplinaire de l'unité envisage de programmer des visites aux établissements scolaires des patients qui le désirent afin d'informer et sensibiliser le personnel pédagogique qui prend en charge ces enfants hémophiles.

L'insertion scolaire des enfants est très bonne avec un taux moyen d'absentéisme lié à la maladie de 0 à 3 jours/an chez l'ensemble des enfants. Les hémophiles âgés de 13 à 16 ans sont optimistes quant à leur avenir et leur insertion sociale.

La satisfaction vis-à-vis du traitement est jugée bonne aussi bien pour les enfants que leurs parents. Si bien qu'actuellement le seul problème des parents lié à l'hémophilie est celui de la crainte d'une éventuelle pénurie du facteur VIII, et par conséquent l'interruption de la prophylaxie.

Antécédents hémorragiques des patients : le nombre de saignements total est de 20 saignements/malade/an dont 19 hémarthroses/malade/an, et le nombre des articulations cibles chez l'ensemble des patients est de 10 soit 1.66 articulation cible/malade.

Après la prophylaxie le nombre moyen de saignements annuels est passé à 1.25 saignements/malade/an, tous ces saignements sont des hémarthroses, le taux de réduction est de 94%.

Organisation de la prise en charge des hémophiles, au sein de l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires du C.H.U de Constantine :

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 de l'établissement hospitalier spécialisé en chirurgie infantile d'El Mansoura.

Cette composition de l'équipe multidisciplinaire répond aux recommandations de la WFH. Elle existe depuis 2009 dans 8 services en Algérie qui prennent en charge les hémophiles [Belhani M. 2010].

La prise en charge des hémophiles dans l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires du C.H.U de Constantine est basée sur les principes suivants :

Traitement à domicile :

Si la prophylaxie n'a pas pu être généralisée chez tous les patients, en revanche le traitement à domicile concerne tous les hémophiles, même ceux qui présentent des inhibiteurs anti FVIII, et ceux qui n'habitent pas Constantine. Ceci a permis une meilleure prise en charge des hémorragies aiguës, c'est ce qui explique la diminution progressive du nombre de consultations pour hémorragies aiguës, et dont les hémarthroses étaient le premier motif.

Prise en charge des complications de l'appareil locomoteur :

Les hémarthroses restent le premier motif du traitement à la demande avec un taux annuel de 86.46%. Les localisations les plus fréquentes dans ma série sont par ordre décroissant : Les genoux avec 44.27%, les coudes avec 38.31% et les chevilles avec 06.23%. Les localisations les plus rares sont dominées dans ma série par les épaules avec 09.27%, puis les poignets 1.46% et enfin les hanches avec 0.45%. Les hématomes ne constituent dans ma série que 7.10% des hémorragies aiguës annuelles observées chez les hémophiles traités à la demande, cependant l'hématome du psoas reste rare avec 8.21% de l'ensemble des hématomes dans la série. Bien que les patients sont régulièrement examinés par les médecins spécialistes de l'appareil locomoteur, seules les complications aiguës et subaiguës sont prises en charge au niveau de l'unité. La kinésithérapie est régulièrement indiquée et réalisée chez ces patients. Le traitement des complications de l'appareil locomoteur dans l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques du C.H.U de Constantine reste insuffisant, son développement est impératif vu son importance dans la prise en charge des hémophiles.

Prise en charge des complications infectieuses :

Les taux d'atteinte par les virus des hépatites B (0 %) et C (16.33%) ainsi que celui du virus de l'immunodéficience acquise VIH (0 %) sont nettement diminués par rapport à ceux qui étaient rapportés dans l'étude nationale [29] et qui étaient respectivement de 1.7%, 24.23% et 0.88%.

Prise en charge des complications immunologiques :

Le dépistage des inhibiteurs anti-FVIII est régulièrement réalisé au cours des consultations de suivi médical. Le pourcentage des patients qui présentent cette complication est de 12.82%.

Ils sont tous des hémophiles A sévères, alors que dans l'étude nationale, le dépistage a concerné 24.46% des patients et il est revenu positif chez seulement 4.34% des cas [Belhani . M. 2009]. Ces pourcentages restent très bas par rapport à ceux qui sont décrits dans la littérature puisque cette complication se voit chez 20 à 30% des hémophiles A sévères [Srivastva A, Brewer. A.K, Mauser – Bunschoten. EP, et al. 2013].

La moitié de ces patients soit 53.33% sont âgés entre 11 et 20 ans, leurs traitement au sein de l'unité est à la demande par les agents *by passants* : *feiba* et *novoseven*. L'origine géographique des patients constitue un véritable obstacle à l'instauration d'une prophylaxie par les agents *by passants* ou d'une induction de la tolérance immune qui a pour objectif l'éradication des inhibiteurs.

Gestion de la circoncision :

Dans notre série 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 J8 et J10 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.

Conclusion
et
Perspectives

Les centres de prise en charge de l'hémophilie au niveau national sont désormais soumis aux nouvelles directives nationales, conformément à un référentiel national sur la prophylaxie chez l'enfant hémophile qui a été élaboré, suivant les recommandations de la fédération mondiale de l'hémophilie, par des experts nationaux et internationaux sous l'égide du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière [Djamila Kourta. 2017]. L'organisation de la prise en charge des patients atteints d'hémophilie de la région de Constantine suivi au niveau de l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragiques héréditaires du service d'hématologie du C.H.U de Constantine a permis : L'évaluation continue et régulière de l'état de santé des patients notamment celui de l'appareil locomoteur, à travers les consultations trimestrielles assurées par le médecin hématologue de l'unité et semestrielles voire annuelles assurées par les membres de l'équipe pluridisciplinaire spécialisés dans la prise en charge de l'appareil locomoteur.

Le dépistage et le traitement adéquat des complications immunologiques par les agents *by passants*.

Le dépistage et le traitement des complications infectieuses liées à la maladie, en effet tous les patients sont vaccinés contre l'hépatite B, et ceux qui présentent l'hépatite c sont traités et régulièrement suivis.

La mise en place d'un traitement à domicile et d'un traitement prophylactique qui a nettement réduit le nombre des saignements annuels notamment les hémarthroses, aussi bien chez les jeunes enfants que chez les adultes.

L'accompagnement des patients lors des actes médicaux et chirurgicaux « circoncision ».

La sensibilisation des patients et des membres de leur familles à travers les séances d'éducation thérapeutique qui leurs ont permis de mieux connaître leur maladie.

Ceci est rendu possible grâce à l'équipe pluridisciplinaire de l'unité. Bien que les principes sur lesquels se base le modèle de prise en charge des hémophiles au niveau de l'unité correspondent à ceux recommandés par la WFH, et la communauté européenne de traitement des hémophiles [Srivastva A, Brewer. A.K, Mauser – Bunschoten. EP, et al. 2013], certains aspects restent insuffisants et doivent être développés, c'est le cas du traitement des complications chroniques de l'appareil locomoteur et celui des complications immunologiques.

L'éloignement des patients est un obstacle à la généralisation du traitement prophylactique même pour des jeunes patients. D'où la nécessité de revoir l'organisation nationale de la prise en charge de l'hémophilie dans notre pays. Celle-ci doit être assurée par des équipes pluridisciplinaires dans des structures sanitaires spécialisées dans le traitement de

l'hémophilie. Quant au nombre et la localisation de ces centres, ils seront déterminés en fonction du nombre des hémophiles, essentiellement ceux qui présentent la forme sévère dans chaque région. De ce fait, le nombre exact des hémophiles en Algérie ainsi que leur répartition sur le territoire national doivent être précises, ceci n'est possible que par la mise en place d'un registre national qui est la première étape à concrétiser.

Références bibliographiques

- Bagnall R, Waseem N, Green P, Giannelli F.** Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):168–74.
- Belhani . M.** Epidémiologie de l'hémophilie. *Revue algérienne d'hématologie*, numéro 1, Septembre 2009, 32-35.
- Belhani M.** Evolution des modalités de prise en charge de l'hémophilie en Algérie. *Revue Algérienne d'hématologie*, Mars 2010 : 8-11.
- Bolton-Maggs PH, Pasi KJ.** Haemophilias a and b. *The Lancet*.2003;361(9371):1801–9.
- Bruno Varet.** Le livre de l'interne. Hématologie. Flammarion, Paris1997.
- Butenas et al.** *Blood* 2002 ; 99 :923-30.
- Camera M, Giesen P, Fallon J, Aufiero B, Taubman M, Tremoli E, et al.** Cooperation between VEGF and TNF-alpha is necessary for exposure of active tissue factor on the surface of human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Mar;19(3):531–7.
- Djamila Kourta.** Nouveau protocole consensuel Algérien pour les hémophiles. Journée mondiale de l'hémophilie. Article du journal quotidien El Watan. Mardi 18 avril 2017.
- Gitschier J, Wood W, Goralka T, Wion K, Chen E, Eaton D, et al.** Characterization of the human factor VIII gene. 1984. *Biotechnol Read Mass*. 1992;24:288–92.
- Harald Theml.** Atlas de la poche d'hématologie. Flammarion, Paris 2000.
- Hollestelle M, Thinnes T, Crain K, Stiko A, Kruijt J, van Berkel T, et al.** Tissue distribution of factor VIII gene expression in vivo--a closer look. *Thromb Haemost*. 2001 Sep;86(3):855–61.
- Hoyer L.** The factor VIII complex: structure and function. *Blood*. 1981 Jul 1;58(1):1–13.
- Jacquemin M, Neyrinck A, Hermanns M, Lavend'homme R, Rega F, Saint-Remy J-M, et al.** FVIII production by human lung microvascular endothelial cells. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):515–7.
- Kunik.K, Bidlingmaier. C, Engl. W, et al.** New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010; 16 (2): 256-262.
- Lalloz MR, McVey JH, Pattinson JK, Tuddenham EGD.** Haemophilia A diagnosis by analysis of hypervariable dinucleotide repeat within the factor VIII gene. *Lancet* 1991 ; 338 : 207-11.
- Lalloz MR, Schwaab R, McVey JH, Michaelides K, Tuddenham EGD.** Haemophilia A diagnosis by simultaneous analysis of two variable dinucleotide tandem repeats within the factor VIII gene. *Br J Haematol* 1994 ; 86 : 804-9.

Lenting P, Christophe O, Guéguen P. The disappearing act of factor VIII. *Haemophilia*. 2010;16(102):6–15.

Mann et al. *Thromb Haemostas* 1999 ; 82 :165.

Martinez. P. Bases moléculaires des hémophilies. Du hémostase 2010 ; université de Montpellier.

Naylor J, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Hum Mol Genet*. 1995 Jul;4(7):1217–24.

Nesheim M, Pittman D, Giles R, Fass D, Wang J, Slonosky D, et al. The effect of plasma von Willebrand factor on the binding of human factor VIII to thrombin activated human platelets. *J Biol Chem*. 1991 Sep 25;266(27):17815–20.

Rodriguez-Merchan E. Common orthopedic problems in haemophilia. *Haemophilia* 1995;5:53 (60).

Rodriguez-Merchan E. Methods to treat chronic haemophilic synovitis. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2001 Jan;7(1):1–5.

Schved J-F. Hémophilies: Physiopathologie et bases moléculaires. *EMC hématologie* 13-021-B10.

Schwaab R, Oldenburg J, Tuddenham EGD, Brackmann HH, Olek K. Mutations in hemophilia A. *Br J Haematol* 1993 ; 83 : 450-8.

Srivastva A, Brewer. A.K, Mauser – Bunschoten. EP, et al. Guidelines for the management of haemophilia 2013: 19 (1).

Taylor SAM, Deugau KV, Lillicrap DP. Somatic mosaicism and female-to-female transmission in a kindred with hemophilia B (factor IX deficiency). *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 39-42.

Traystman MD, Higuchi M, Kasoer C, Antonarakis SE, Kazazian HH. Use of DGGE to detect point mutations in the factor VIII gene. *Genomics* 1990 ; 6 : 293-301.

Weiss H, Sussman I, Hoyer L. Stabilization of Factor VIII in Plasma by the von Willebrand Factor. *J Clin Invest*. 1977 Aug;60(2):390–404.

Wion K, Kelly D, Summerfield J, Tuddenham E, Lawn R. Distribution of factor VIII mRNA and antigen in human liver and other tissues. *Nature*. 1985 Oct24;317(6039):726–9.

Listes des sites consultés

Haute Autorité de Santé. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves - Protocole National de diagnostic et de soins pour une maladie rare [Internet]. 2007.

Disponible sur: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07030_hemophilies-guide_edite_sans_lap.pdf.

Intensity of factor VIII treatment and inhibitor developpment in children with severe hemophilia A: the RODIN study [en ligne] from www.bloodjournal.org. by guest on July 17,2015. Consulté Mai 2017.

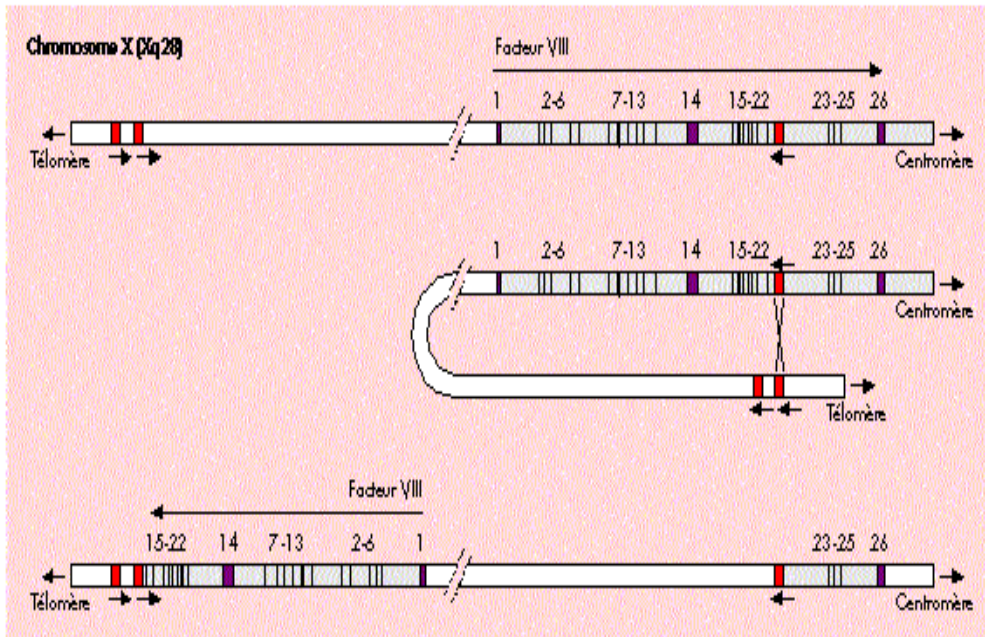
Noveight [en ligne] <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/32350>. Consulté le 23 Avril 2017.

Prophylaxie de longue durée chez les enfants hémophiles A et B sévère en prévention de l'arthropathie hémophilique. Mise à jour des recommandations thérapeutiques françaises prophylaxie primaire de longue durée débutée précocement et progressivement intensifiée pour les hémophiles A et B sévères. Editée le 02 Mai 2002 sous l'égide de la COMETH [en ligne] Recommand Proph 2006 COMETH.doc (articles transmis aimablement par Dr Salhi).

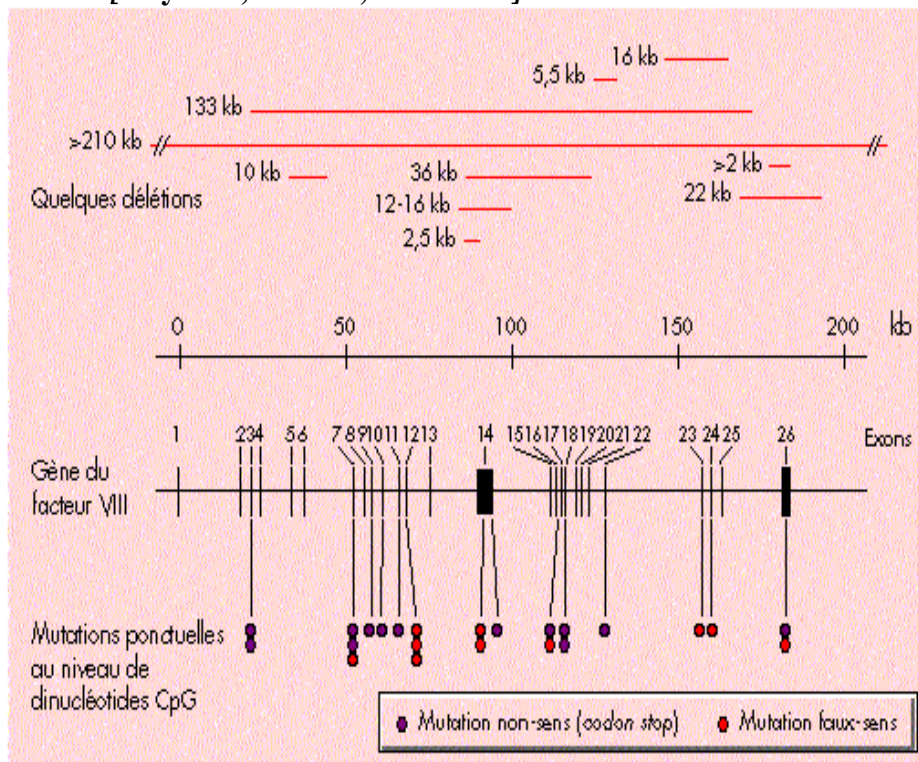
Annexes

Annexe I

(Anomalies génétiques responsables d'hémophilie A)



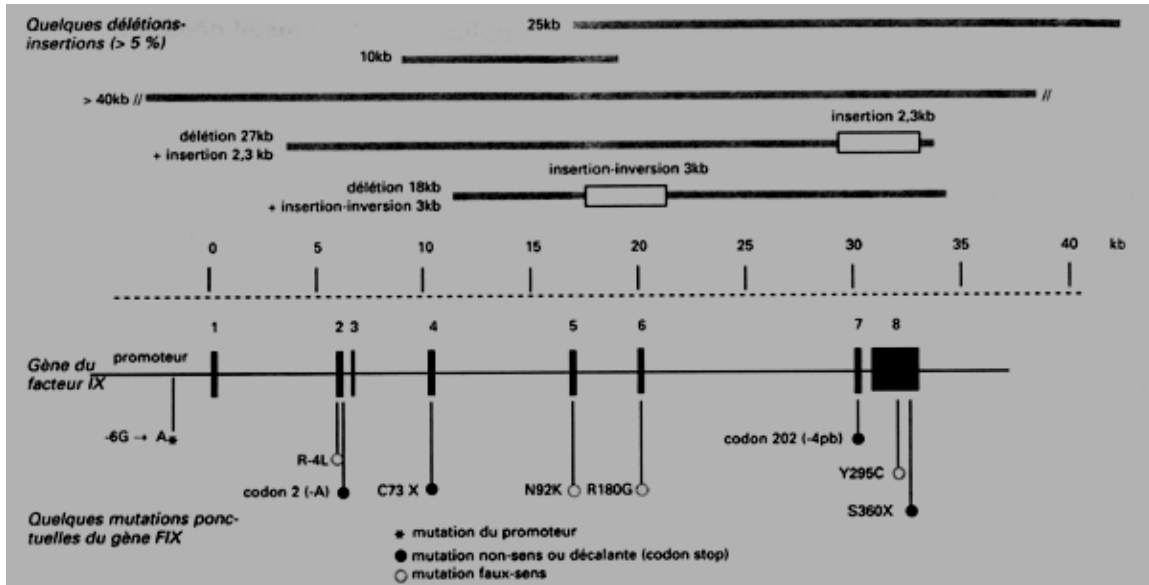
Annexe 1: l'existence de séquences homologues entre l'intron 22 du gène FVIII et une région télomérique favorise un appariement pathologique intrachromosomique au cours de la méiose entre ces zones. La recombinaison entre la copie de l'intron 22 et l'une des séquences télomérique aboutit à une inversion d'une partie du chromosome X (non détectable cytogénétiquement) interrompant le gène FVIII. Celui-ci pourrait être exprimé sous forme d'une protéine tronquée correspondant aux exons 1 à 22 [Naylor J, Buck D, et al. 1995].



Annexe 1 : délétions et mutation ponctuelles [Naylor J, Buck D, et al. 1995].

Annexe II

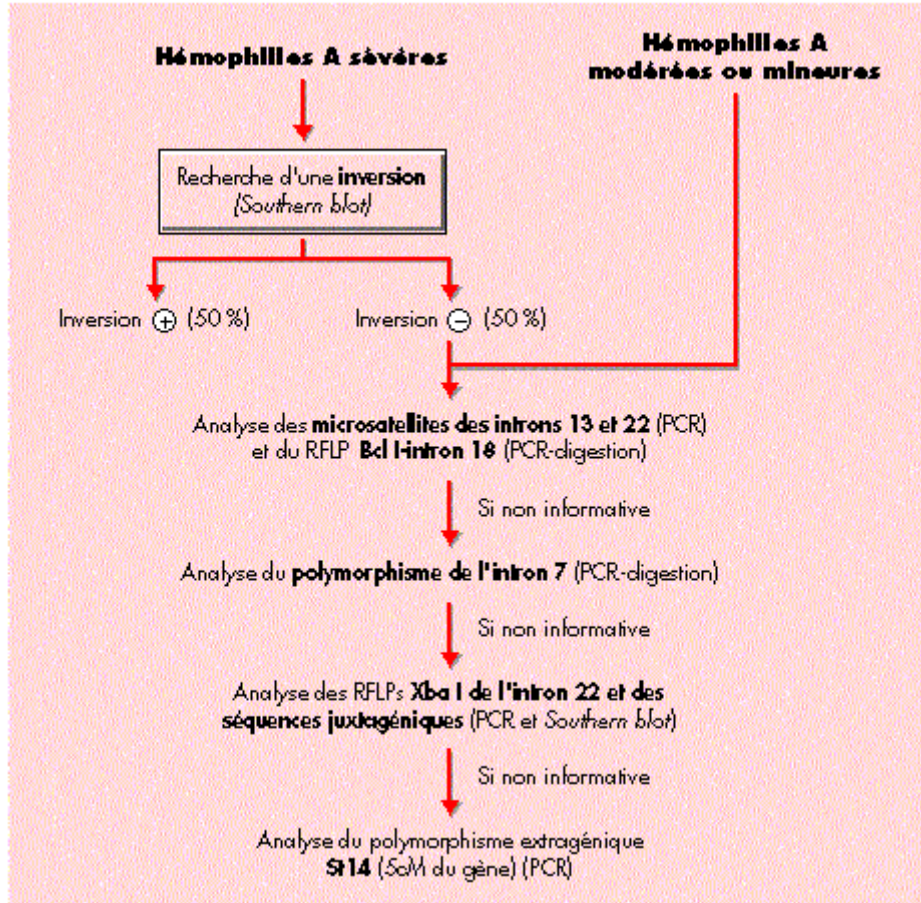
(Anomalies génétiques responsables d'une hémophilie B)



Annexe 2 : Pathologie moléculaire du gène F IX : Quelques délétions et réarrangements particuliers sont représentés. Les mutations C73X et S360X sont des mutations non-sens des codons 73 (Cys-stop) et 360 (Ser-stop) respectivement. Les mutations décalantes des codons 2 et 202 font apparaître dans le nouveau cadre de lecture du codon stop. Les mutations faux sens substituent un acide aminé en un autre, la nature et la localisation des substitutions influencent la sévérité du phénotype (<http://www.haemophilia.org>).

Annexe III

(Stratégie de l'étude moléculaire familiale de l'hémophilie A)



Annexe 3 : Stratégie de l'étude moléculaire familiale de l'hémophilie A [Lalloz MR, McVey JH, et al. 1991]

Résumés

Epidemiology and genetics of hemophilia in the region of Constantine.

Abstract:

Hemophilia is a hereditary or sporadic hemorrhage of recessive secondary sex transmission to a more or less complete factor 8 deficiency: hemophilia A or factor 9: hemophilia B. In its severe form hemophilia results in hemorrhage incoercible post-traumatic hematomas, hemorrhages of the natural cavities or the central nervous system.

The life expectancy of hemophiliacs has gradually increased with the development of transfusion therapies until reaching normal values. The challenge is to improve the diagnosis, to prepare on an industrial scale of factor 8 and 9 concentrates by genetic engineering and to address gene therapy.

Currently, hemophilia treatment is based on on-demand treatment of 120 patients in the 153 hemophiliacs treated at the Hemophilia and Hereditary Hemorrhagic Disease Unit at Constantine University Hospital, but also on the prophylactic treatment that constitutes a major challenge to be applied in the years to follow.

Prophylaxis has so far involved 21.56% of all patients. This method of treatment resulted in a considerable reduction in annual bleeding from 8.71 bleeding / patient / year to 3.49 bleeding / patient / year in children and adolescents less than 18 years of age. In adults, the number of annual bleeding increases from 20.16 bleeding / patient / year to 1.25 bleeding / patient / year.

Keywords:hemophilia, epidemiology, genetic.

الجوانب الوبائية والجينية لمرض الهيموفيليا في منطقة قسنطينة.

الملخص:

مرض الهيموفيليا مرض نزيفي وراثي (قد يكون ناجم عن طفرة جديدة)، ينتقل بألية متحبة مرتبطة بالجنس (أي الصبغي الجنسي X) ، ناجم عن خلل في إنتاج عوامل التخثر: العامل IIIIV في حالة الهيموفيليا من نوع أ، أو العامل XI في حالة الهيموفيليا من نوع ب.

أعراض المرض تختلف حسب نسبة نقص العامل المخثر في الدم، حيث في الحالات القصوى، تكون مصحوبة بنزيف دموي ناجم عن صدمة أو تلقائي، في مناطق مختلفة من الجسم خاصة المفاصل.

حالة المصاب بالهيموفيليا مقارنة بالماضي القريب في تطور مستمر، بفضل الاستحداث الذي مس طرق تقليص الأعراض الجانبية الخطيرة والمعيقة التي يسببها هذا المرض.

في الوقت الحالي الطرق المستعملة للعلاج هو "العلاج عند الحاجة" ، لكن الغرض هو الوصول إلى تعميم طرق أحسن تتمثل في "العلاج الوقائي" الذي يشمل إلى حد الساعة 21.56% من مجمل المرضى المتابعين في وحدة علاج الهيموفيليا والأمراض النزيفية الوراثية بمصلحة الدم بالمستشفى الجامعي بقسنطينة.

لقد سمح العلاج الوقائي من تخفيض حالات النزيف خلال السنة التي تدمي مفاصل المرضى حيث عند الأطفال والمراهقين الذين تقل أعمارهم عن 18 سنة كانت تقدر ب 8.71 نزيف بالنسبة للمريض الواحد في السنة وأصبحت تقدر 3.49 نزيف بالنسبة للمريض الواحد في السنة. أما عند الكبار بلغ عدد حالات النزيف قبل العلاج الوقائي 20.16 حالة خلال السنة بالنسبة للمريض الواحد ، انخفضت بعده إلى 1.25 نزيف للمريض الواحد خلال السنة.

الكلمات المفتاحية: هيموفيليا، وراثية.

الكلمات المفتاحية: الهيموفيليا، الجانب الوبائي، الجانب الجيني.

Année universitaire : 2016-2017

Présenté par :
SALHI Choubeila

Épidémiologie et génétique des hémophilies dans la région de Constantine

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire (ou sporadique) de transmission récessive liée au sexe (chromosome X) secondaire à un déficit plus ou moins complet en facteur VIII : hémophilie A, ou en facteur IX : hémophilie B. Dans sa forme sévère l'hémophilie se traduit par des hémorragies, incoercibles post-traumatique de type hématomes, hémarthrose, hémorragies des cavités naturelles ou du système nerveux central.

L'espérance de vie des hémophiles s'est progressivement accrue avec le développement des thérapeutiques transfusionnelles jusqu'à atteindre des valeurs normales.

Le challenge est d'améliorer le diagnostic de la maladie dans certaines situations difficiles, de préparer à l'échelle industrielle des concentrés de facteur anti-hémophiliques VIII et IX par génie génétique et d'aborder la thérapie génique.

Actuellement le traitement de l'hémophilie se base sur le traitement à la demande appliquée à 120 patients parmi les 153 hémophiles suivis à l'unité de traitement de l'hémophilie et des maladies hémorragique héréditaire du C.H.U de Constantine, mais également sur le traitement prophylactique qui constitue un grand challenge à appliquer dans les années à suivre, la prophylaxie concerne jusqu'à présent 21.56 % de l'ensemble des patients. Ce mode thérapeutique a permis une réduction considérable du nombre de saignement annuels qui passent de 8.71 saignements/malade/an à 3.49 saignements/malade/an, chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Chez les adultes, le nombre des saignements annuels passe de 20.16 saignements/malade/an à 1.25 saignements/malade/an.

Mots-clefs : hémophilies, épidémiologie, génétique.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Président du jury : Pr SATTI Dalila (Professeur - UFM Constantine).

Rapporteur : Dr REZGOUNE Mohamed Larbi (MC.B - UFM Constantine).

Examineur : Dr BOUCHAR-ZIADA Hadia (MC.B - UFM Constantine).