

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA de Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-chimique
Filière : Sciences Biologiques
Option : Génétique Fondamentale et Appliquée



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

Master

Thème

**Contribution à l'étude d'une maladie
génétique liée au chromosome X :
l'hémophilie dans la région de Kharrata.**

Présenté par :

Hamamouche Zahia

Saidi Dounya

Soutenu le : 11 septembre 2022

Devant le jury composé de :

Mme Rahmani M.	MAA	Présidente
Mme Ouahmed H.	MCB	Examinatrice
Mme Atmani D.	Professeur	Promotrice
Mme Bekkis N	Docteur	Co- Promotrice

Promotion 2021 /2022

Remerciements

A Dieu tout puissant qui nous a donné la force et la patience, la santé, le courage d'accomplir ce modeste travail.

Nous adressons nos remerciements les plus vifs et témoignons notre gratitude à notre encadreur de mémoire **M^{me} Atmani D**, pour tout le soutien, l'aide, l'orientation, ainsi que pour ses encouragements lors de réalisation de ce travail.

Nous remercions en particulier notre Co. promotrice **Dr. Bekkis N** médecin en hématologie à L'Etablissement Public Hospitalier (EPH) de Kharrata. Pour sa gentillesse, la participation, ses conseils, son aide, sa disponibilité et son intérêt pour ce travail.

En tant que chef de service de laboratoire de EPH de kharrata d'avoir nous acceptés pour dérouler notre stage pratique.

Nous associons à ces remerciements les membres du jury :

M^{me} Rahmani-Berboucha M de nous avoir fait l'honneur de présider le jury.

M^{me} Ouahmed-Boudaoud H pour l'attention et l'importance qu'elle a accordée à ce travail en prenant part au jury de soutenance.

Enfin, Merci à ceux qui nous ont soutenu et collaboré de près ou loin pour l'achèvement de ce travail.



Dédicaces

« Louange au bon Dieu, le possesseur de toute la grâce »

Le cœur plein de joie je dédie ce travail à :

Mes très chers parents pour leurs affection, leurs sacrifices et encouragements pendant ma formation pour mon bien être

*Pour lesquels je voue un profond respect pour eux
et que dieu les protège et les garde en bonne santé.*

À mes frères walid et lamine avec tous mes vœux de bonheur, de santé, de réussite.

*À ma sœur basma comme on ne peut trouver nulle part ailleurs ;
puisse Allah te protège ; garder et renforcer notre fraternité
Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

À ma binôme dounya que on a partagé les bons moments ensemble.

*À mes amis qui m'ont vraiment soutenue et aidé même si de loin ;
vous êtes une source de force pour moi.*

*À ma copine Amel pour leur fidèle amitié et les bons moments passé
ensemble tout au long des cinq années d'études et en dehors, je tu
souhaite toute la réussite dans ta vie.*

*Mes mots sont trop petits exprimer toute la gratitude que mon cœur
contient pour vous qui êtes si attentifs, patients, compréhensifs et
aimables envers moi.*

Je vous aime tous et je vous remercie pour votre soutien.

Zahia





Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté et le courage ; et mes parents pour leur soutien et leurs encouragements pour lesquels aucune dédicace ne pourra compenser leur sacrifice pour mon bien être et mon bonheur. Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé, afin que je puisse vous combler.

A mes frère et sœurs qui m'ont soutenu et encouragé durant ces années d'études, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et succès, et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes amies et mes collègues de la fac, en particulier, A ma copine zahia qui a partagé avec moi la peine pour l'élaboration de cette humble mémoire. En souvenir d'agréables moments passés ensemble, et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours

A notre encadreure Mme Dina Atmani et co-encadreure Dr bekkis nadjet.

Et tous ceux qui nous ont soutenu et collaboré pour l'achèvement de ce travail avec succès.

Je dédie ce modeste travail.

SAIDI DOUNYA



Sommaire



Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction (Objectif du travail)	01

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

I.1 Bref rappel sur la physiologie de l'hémostase	02
I.2 L'hémophilie	05
I.2.1 Définition	05
I.2.2 Types d'hémophilies	05
I.2.3 Manifestations cliniques	05
I.2.4 Bases moléculaires de l'hémophilie	06
I.2.5 Pathologie moléculaire de FVIII et FIX.....	07
I.2.6 Génétique de la pathologie	11
I.2.7 Diagnostic biologique	13
I.2.8 Diagnostic moléculaire	13
I.2.9 Diagnostic par dosage antigénique	14
I.2.10 Traitement	14

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1. L'objectif de travail	15
II.2. Réactifs des tests hémostase	15
II.3. Méthodes	15
II.3.1. Circuit de recrutement du patient	15
II.3.2 Recueil des données	16
II.3.3 Etude de l'hémostase (principes des tests réalisés)	16

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Résultats	18
III.1.1. Etude descriptive	18
III.1.2. Etude génétique	19
III.1.3. Données cliniques	23
III.1.4. Données thérapeutiques	26
III.1.5. Données biologiques	27
III.2. Discussion	31
Conclusion	34
Références Bibliographiques	35

Annexe

Résumés



Liste des Illustrations



Abréviations

A : Ampère

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

Ca²⁺ : Calcium

CaCl₂ : Chlorure de calcium

CG : Cytosine guanine

DGGE : Électrophorèse sur gel en gradient dénaturant

Dia-CaCl₂ : Diagon chlorure de calcium

Dia-PT : Diagon thromboplastine

Dia-PTT : Diagon partiel activé de thromboplastine

DPI : Diagnostic préimplantatoire

DPN : Diagnostic prénatal

EGF : Epidermal growth factor

ELISA : Enzyme Linked Immuno Assay

EPH : Etablissement Public Hospitalier

F : Facteur

FAH : Facteur antihémophilique

FII : Prothrombine

FIIa : Thrombine

FIX : Facteur IX de la coagulation

FIXa : Facteur IX de la coagulation activé

FMH : Fédération mondiale de l'hémophilie

FT : Facteur tissulaire

FVa : Facteur V de la coagulation activé

FVII : Facteur VII de la coagulation

FVIIa : Facteur VII de la coagulation activé

FVIII : Facteur VIII de la coagulation

FX : Facteur X de la coagulation

FXa : Facteur X de la coagulation activé

FXI : Facteur XI de la coagulation

FXIa : Facteur XI de la coagulation activé

FXII : Facteur XII de la coagulation

FXIIa : Facteur XII de la coagulation activé

FXIII : Facteur XIII de la coagulation

FXIIIa : Facteur XIII de la coagulation activé

Gla : Acide gamma-carboxyglutamique

HA : Hémophilie A

HB : Hémophilie B

HK : Kininogène de haut poids moléculaire

IMG : Interruption médicale de la grossesse

Kb : Kilobase

KDa : Kilodalton

KHPM : Kinogène de haut poids moléculaire

PAI-1 : L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1

PAI-2 : L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 2

PCR : Polymerase chain réaction

PK : Prékallicroïne

PPP : Plasma pauvre en plaquettes

PTA : Plasma thromboplastine antécédent

SSCP : Polymorphisme de conformation des acides nucléiques simples brins

TCA : Temps de céphaline activé

TCK : Temps de céphaline + kaolin

TP : Taux de Prothrombine

t-PA : Activateur tissulaire de plasminogène

TQ : Temps de Quick

UI/dl : Unité internationale sur décilitre

u-PA : Urokinase activateur du plasminogène

VHA : Virus de l'hépatite A

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

µl : Microlitre

Liste des figures

Figure 1 : Représentation des étapes de la coagulation et fibrinolyse	4
Figure 2 : Saignements dans les tissus de patients hémophiles	6
Figure 3 : Illustration de cas d'inversion situé sur facteur FVIII	8
Figure 4 : Délétions et mutations ponctuelles du facteur FVIII	9
Figure 5 : Mode de transmission de l'hémophilie	12
Figure 6 : Classement de la population d'hémophiles selon l'âge	18
Figure 7 : Répartition selon l'âge de découverte de la pathologie	23
Figure 8 : Répartition en pourcentage des patients selon les circonstances de découverte de la maladie	23
Figure 9 : Répartition selon degré du déficit factoriel pour les deux types d'hémophilies.....	24
Figure 10 : Répartition par pourcentage selon l'importance du déficit factoriel pour chaque type d'hémophilie	24
Figure 11 : Répartition par pourcentage selon l'importance du déficit factoriel pour chaque signe clinique (symptôme)	25
Figure 12 : Distribution des patients selon la localisation des hémarthroses chez les hémophiles	26
Figure 13 : Répartition des hémophilies en fonction des modalités thérapeutiques (traitement à la demande)	27
Figure 14 : Distribution des patients selon leurs traitements habituels et en terme d'automédication	27

Liste des tableaux

Tableau I : Anomalies génétiques toucher le facteur IX	10
Tableau II : Degrés de sévérité d'hémophilie en fonction de l'activité coagulante du facteur de coagulation	13
Tableau III : Répartition des patients selon le type d'hémophilie	18
Tableau IV : Répartition nombres et types d'hémorragies pendant l'année chez la population étudiée	26
Tableau V : Distribution des valeurs hématologiques	28
Tableau VI : Distribution des valeurs biologiques selon le déficit factoriel	29
Tableau VII : Distribution des valeurs biologiques selon la nature des hémorragies chez tous les patients	30



Introduction



Introduction

L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire caractérisée par un déficit en facteur de coagulation. Il existe deux formes : l'hémophilie A qui se distingue par un déficit en facteur VIII, et l'hémophilie B causée par un déficit en facteur IX [1]. La Fédération Mondiale de l'hémophilie (FMH) estime à environ 400 000 le nombre de personnes souffrant d'hémophilie dans le monde avec une prévalence de 1/30 000 personnes pour l'hémophile B, l'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale [2].

Les manifestations cliniques les plus rencontrées sont les hématomes et les hémarthroses. La sévérité de la maladie est grossièrement corrélée à l'importance du déficit en facteur anti-hémophilique [3].

Le traitement de référence est un traitement substitutif en concentré de FVIII ou FIX d'origine plasmatisque ou recombinante, qui permet de traiter et de prévenir l'apparition des épisodes hémorragiques et ainsi empêcher l'évolution vers l'arthropathie.

Le diagnostic biologique de l'hémophilie repose sur un bilan de coagulation standard, lui comporte deux tests globaux : temps de prothrombine (TP) et temps de céphaline avec activateur (TCA). L'allongement de ce dernier oriente vers le dosage des différents facteurs notamment FVIII et FIX.

L'étude s'est déroulée sur une période allant de 13 mars 2022 à 13 mai 2022 au niveau de l'Etablissement Public Hospitalier de Kharrata (EPH de Kharrata) service médecine, et le service hémostase dans le laboratoire d'analyse médicale de ce EPH, qui a pour objectif :

Etablir une étude génétique des cas recensés. Réalisation d'une analyse statistique sur les profils épidémiologiques, clinique, biologique des patients hémophiliques à l'EPH de Kharrata.



Chapitre I



Synthèse Bibliographique



I.1 Bref rappel sur l'hémostase :

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui participent à la prévention et à l'arrêt des saignements, ce qui contribue à la réparation de la brèche vasculaire et, d'une façon générale, au maintien de l'intégrité des vaisseaux [4]. On distingue trois étapes :

- Hémostase primaire : conduit à l'obturation de la brèche vasculaire par un thrombus plaquettaire blanc aussi appelé clou plaquettaire.
- Hémostase secondaire ou coagulation plasmatique : consolide le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine insoluble et la formation d'un thrombus rouge.
- Fibrinolyse : processus physiologique lent, qui dégrade progressivement le caillot formé.

I.1.1 Hémostase primaire : Le déroulement de l'hémostase primaire comprend deux temps : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

a) Temps vasculaire : c'est l'étape initiale qui accompagne la constitution de la brèche vasculaire. Il mène à une vasoconstriction réduisant le calibre vasculaire qui ralentit le débit sanguin, diminuant ainsi pendant une brève période la perte sanguine qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase [5].

b) Temps plaquettaire : Il se déroule par étapes :

-Adhésion plaquettaire : Celle-ci est une interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium auquel elles vont se fixer, par l'intermédiaire du facteur Von Willebrand qui établit un pont entre la glycoprotéine plaquettaire et le sous-endothélium [5].

-Activation et agrégation plaquettaire: l'activation plaquettaire induit une modification conformationnelle des glycoprotéines IIb/IIIa de surface, qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation des plaquettes entre elles créent un premier thrombus composé de plaquettes et de fibrinogène qui, après consolidation deviendra le thrombus blanc [5].

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

I.1.2 Hémostase secondaire ou la coagulation plasmatique : est classiquement subdivisée en 3 phases principales : la formation de la pro-thrombinase, la génération de la thrombine (thrombinoformation), et la formation de la fibrine (fibrino-formation).

a. Formation de la prothrombinase : peut prendre 3 voies.

-Voie exogène : elle est déclenchée par la fixation du facteur tissulaire (FT) sur FVII pour former le complexe FT-VIIa. Ce dernier activera le FIX en FIXa de la voie intrinsèque. D'autre part, en grande quantité, le FX sera activé en FXa qui formera la prothrombinase (FXa plus Va plus Ca^{2+} plus F3 plaquettaire).

-Voie endogène : Cette voie met en jeu l'activation du facteur XI par 2 modes :

*Le FXII au contact du sous-endothélium active la prékallicroïne (PK) en kallicroïne, ce dernier en présence de KHPM hydrolyse le XII en XIIa qui active le XI en XIa.

*Les plaquettes activées par le collagène ou la thrombine activent le XI en XIa en présence de kallicroïne et de KHPM et en absence de XII. Le FXIa active le IX en présence de Ca^{2+} en IXa, puis le IXa active le X en Xa (composé de FXa, Ca^{2+} , F3 plaquettaire et VIII), aussi Xa est transformée en prothrombinase.

-Voie commune ou intermédiaire : cette voie permet au FXa d'activer le VII en VIIa et aussi d'activer le IX en IXa alpha, puis ce dernier sera activé en IXa beta par l'intermédiaire de FVII, et le complexe IXa beta-VII transforme X en Xa qui va être transformé en Prothrombinase [6].

b. Thrombinoformation : cette étape permet la transformation de la prothrombine (facteur II) en thrombine (IIa) par l'action de la prothrombinase.

c. Fibrinoformation : Celle-ci se déroule en 3 étapes

- la thrombine transforme (par lyse ou hydrolyse partielle) des fibrinogènes en 2 fibrinopeptides alpha et beta et deux monomères de fibrine.
- les monomères de fibrine se polymérisent et on observe aussi la formation des molécules de fibrine soluble (instable).
- la thrombine induit la transformation du facteur XIII en XIIIa, ce dernier transforme la fibrine instable en fibrine stable (insoluble) par l'établissement de liaisons covalentes [6].

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

- I.1.3 Fibrinolyse :

La fibrinolyse est un processus physiologique par lequel la fibrine est dégradée par la plasmine et est dissoute. Elle permettra de limiter l'extension du caillot et de le lyser [7]. Le système fibrinolytique consiste en une cascade de protéines : des activateurs tels que l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase activent le plasminogène en plasmine et permettent la dissolution du caillot de fibrine, générant ainsi des produits appelés D-Dimères. Des inhibiteurs tels que PAI-1 et PAI-2 (L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 2) induisent l'inhibition ou l'arrêt des activateurs du plasminogène (Figure 1).

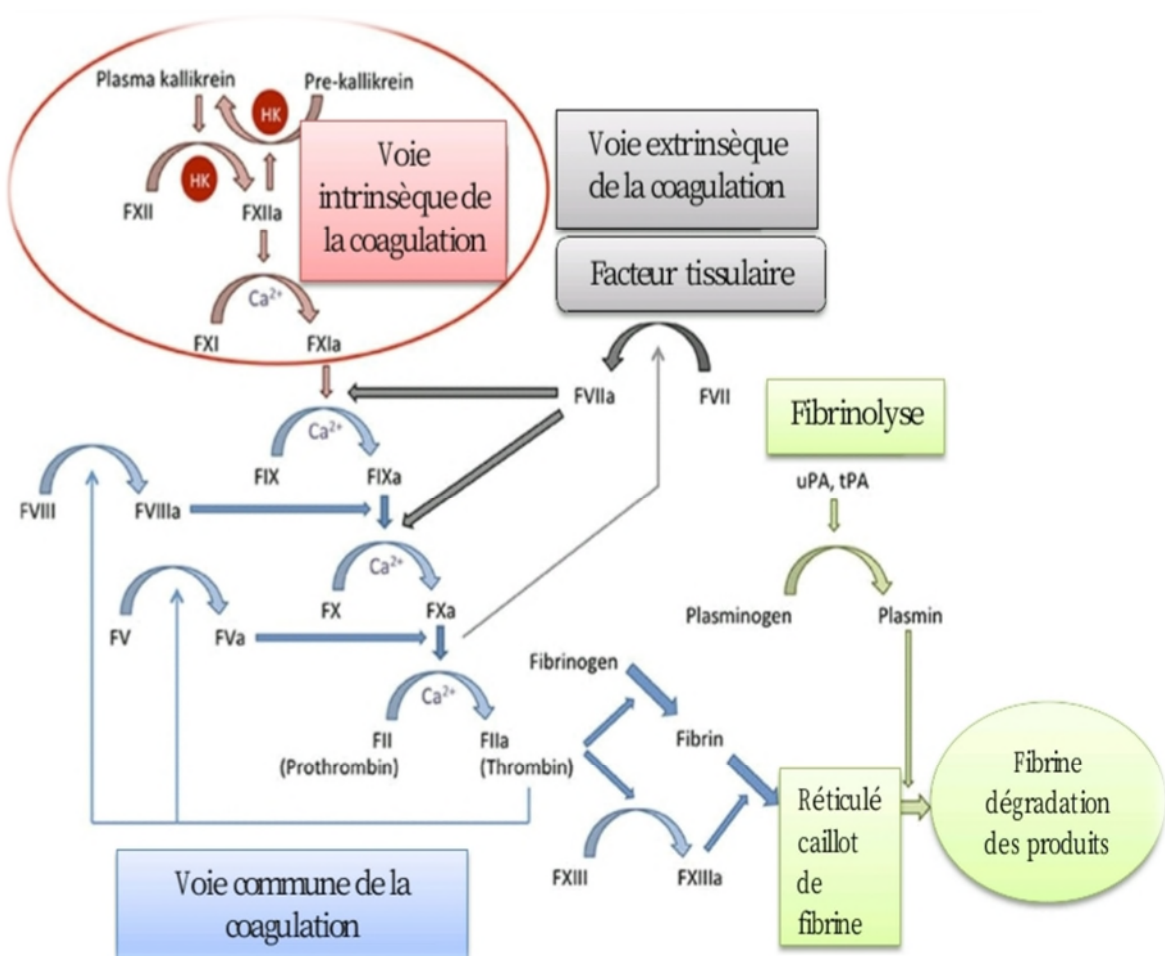


Figure 1 : Représentation des étapes de la coagulation et fibrinolyse [8].

I.2 Hémophilie

I.2.1 Définition de la maladie :

Le mot hémophilie vient de deux mots grecs : haima, qui signifie sang, et philia, qui signifie affection. L'hémophilie est une maladie génétique rare ou une maladie héréditaire récessive liée au chromosome X, donc touchant quasi-essentiellement les garçons. Cette maladie est causée par des mutations des gènes des facteurs FVIII et FIX [9], provoquant respectivement l'hémophilie de type A (HA) et B (HB).

I.2.2 Types d'hémophilie :

La pathologie est divisée en deux types principaux :

a- Hémophilie A : Elle représente 80% des cas d'hémophilie à l'échelle mondiale en référence 1914 cas en Algérie en 2018. Elle s'agit d'une maladie hémorragiques héréditaire et génétique les plus fréquentes. Elle touche le gène F8 du locus q28 du chromosome X [10], codant pour le facteur VIII de la coagulation. Une importante hétérogénéité phénotypique de la maladie est observée, la plus commune étant une inversion de l'intron 22, soit des délétions ou inversions induisent un déficit quantitatif et/ou qualitatif de FVIII.

b- Hémophilie B : Elle représente 20% des cas d'hémophilies au territoire mondial montré par 428 des cas en Algérie en 2018. Elle est due à des mutations du gène F9 du locus q27 du chromosome X codant le facteur IX de coagulation [11], en général, de grandes délétions, mutation non-sens, mutations ponctuelles faux-sens, petites insertions ou délétions à l'origine d'anomalies d'épissage, et aussi mutations dans la zone du promoteur. Ces mutations provoquent l'apparition d'anomalies dans la production et/ou des défauts de fonctionnalité du FIX.

I.2.3 Manifestations cliniques :

La maladie se manifeste essentiellement par un syndrome hémorragique. Il s'agit d'hémorragies qui débutent, en général, dans les formes graves, aux alentours de l'âge d'un an au moment où l'enfant apprend à marcher. Du point de vue de la nature de ces hémorragies, 3 variétés sont fréquentes. Il s'agit des hémarthroses, hématomes et hémorragies extériorisées.

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

a. Hémarthroses ou les hémorragies intra-articulaires :

Elles atteignent toutes les articulations mais avec une préférence, par ordre décroissant, pour les genoux, les chevilles, les coudes et les hanches. Elles se manifestent par une douleur et un gonflement articulaire dû à l'épanchement sanguin à l'intérieur de la synoviale [12].

b. Hématomes ou hémorragies intra-musculaires :

Ils peuvent se manifester dans tous les muscles spontanément ou à la suite de traumatismes minimes, menant à une douleur et gonflement des muscles (figure 2). La pression qu'exerce le sang à l'intérieur du muscle peut provoquer la compression d'un ou plusieurs nerfs, de vaisseaux, créant des paralysies irréversibles et ischémies [12].



Figure 2 : Saignements dans les tissus de patients hémophiles [13].

c. Hémorragies extériorisées :

Elles se manifestent par des hématuries non spécifiques mais fréquentes. En général, elles sont douloureuses et de localisations variées telles que des hémorragies digestives, muqueuses, spontanées qui peuvent parfois être associées à une infection urinaire [12].

I.2.4 Bases moléculaires de l'hémophilie

L'hémophilie A et B est causée par un déficit des facteurs VIII et IX, respectivement qui sont impliqués dans le processus de coagulation. On les appelle facteurs anti-hémophiliques.

a) Facteurs anti-hémophiliques A et B

- **Gène F8** : il est situé sur 186 kb du bras long du chromosome X (Xq28) (Annexe II). Il comporte 26 exons codant un ARNm de 9 kb. Parmi ceux-ci, 24 exons font entre 69 et 262 paires de base, alors que l'exon 14 est composé de 3 106 paires de bases et que l'exon 26 en

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

comporte 1 958. L'exon 14 code le domaine B du FVIII, qui n'intervient pas dans sa fonction dans le processus de coagulation [14].

- **Facteur FVIII** : est une protéine de 2332 acides aminés comportant trois domaines homologues A, un domaine B et deux domaines C organisés suivant la séquence A1-A2-B-A3-C1-C2. Parmi ces domaines, on trouve des régions acides : a1 entre A1 et A2, a2 entre A2 et B, et a3 entre B et A3. Il existe une grande homologie parmi les espèces pour les acides aminés des trois domaines A et des deux domaines C. Une grande partie du domaine B peut être délétée sans perte d'activité. Avant sa sécrétion, le FVIII est clivé dans le but de son activation à la jonction B-A3 puis à l'intérieur du domaine B générant ainsi une chaîne lourde comportant A1, A2, et B et une chaîne légère composée des domaines A3, C1 et C2. Le détachement du domaine B et la région acide a3 va induire le FVIII activé (Annexe III) [14].

- **Gène F9** : Responsable de la synthèse du facteur FIX, il se situe sur le bras long du chromosome X dans la région Xq27.1 et se compose d'environ 34 000 paires de bases, avec huit exons : le second exon code le domaine Gla (Acide gamma-carboxyglutamique), le 4^{ème} et le 5^{ème} exon codent les domaines EGF (Facteur de croissance épidermique), le 6^{ème} le peptide d'activation et les codons 7 et 8 le domaine catalytique. Ces exons sont entrecoupés de sept introns. Ils codent un ARNm de 2.8 kb qui sera transcrit en prépro-FIX. Ce dernier sera clivé pour générer le FIX (Annexe IV) [15].

- **Facteur FIX** : Est une glycoprotéine monocaténaire qui circule dans le sang sous forme de zymogène (proenzyme inactive). Son poids moléculaire est de 57 kDa et elle est composée de 415 acides aminés. La protéine comporte certains domaines ou structures caractéristiques: vers la partie N-terminale se trouvent 12 résidus gamma carboxyles (domaine GLA) qui permettent la liaison du FIX aux phospholipides par l'intermédiaire d'ions calcium. Le premier domaine, de type B, contient des résidus impliqués dans la liaison de haute affinité avec le calcium ; le second domaine, de type A, pourrait jouer un rôle dans la liaison du FIX avec les plaquettes et dans l'interaction du FIXa avec son cofacteur (Annexe IV) [14].

. I.2.5 Pathologie moléculaire des facteurs FVIII et FIX :

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

I.2.5.1 Facteur FVIII : De nombreuses anomalies dans la séquence nucléotidique ont été décrites à l'origine de déficits congénitaux en facteur FVIII, qui se caractérise par l'absence de FVIII ou un FVIII tronqué [14]. Les mutations dans le gène FVIII sont citées ci-dessous :

a- Inversions : Les plus fréquentes, situées sur l'intron 22 à proximité du télomère du gène de FVIII alors que les autres introns sont sans anomalies [14]. Les inversions résultent d'une recombinaison de séquences homologues, Ceci aboutit à une impossibilité de transcription du gène et à un déficit très sévère en FVIII (Figure 3).

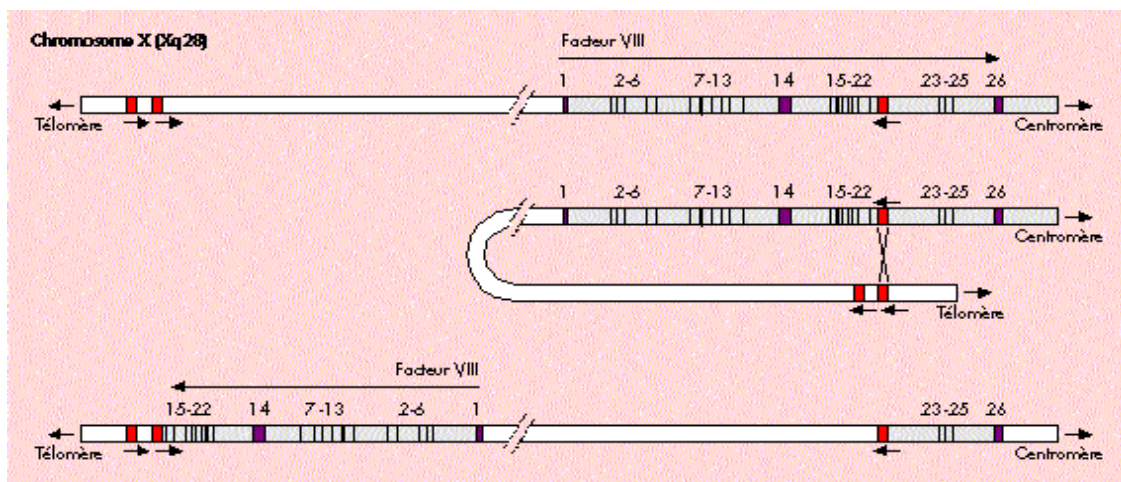


Figure 3 : Illustration de cas d'inversion situé sur facteur FVIII [16].

b- Délétions : Les conséquences des délétions des petits fragments sont variables, engendrant un décalage du cadre de lecture, voire de l'apparition d'un codon stop prématuré, responsable d'un déficit en facteur très sévère [14]. À l'inverse, la délétion d'un ou de plusieurs codons (longs fragments) pourra n'entraîner qu'un déficit partiel (figure 4).

c- Mutations ponctuelles : Un tiers de ces mutations ponctuelles surviennent dans des zones à haut risque de mutations (hot spot), au niveau d'un doublet CG, du fait de l'instabilité des cytosines méthylées, des mutations non-sens et /ou faux-sens peuvent avoir différents degrés de sévérité selon leur localisation [14]. L'erreur est moins efficacement corrigée par les processus normaux de réparation de l'ADN parcequ'il arrive que les dommages à l'ADN ont lieu pendant la phase S, ou ne sont pas réparés avant la réplication, ce qui entraîne des problèmes lorsque la fourche de réplication arrive à leur niveau (figure 4).

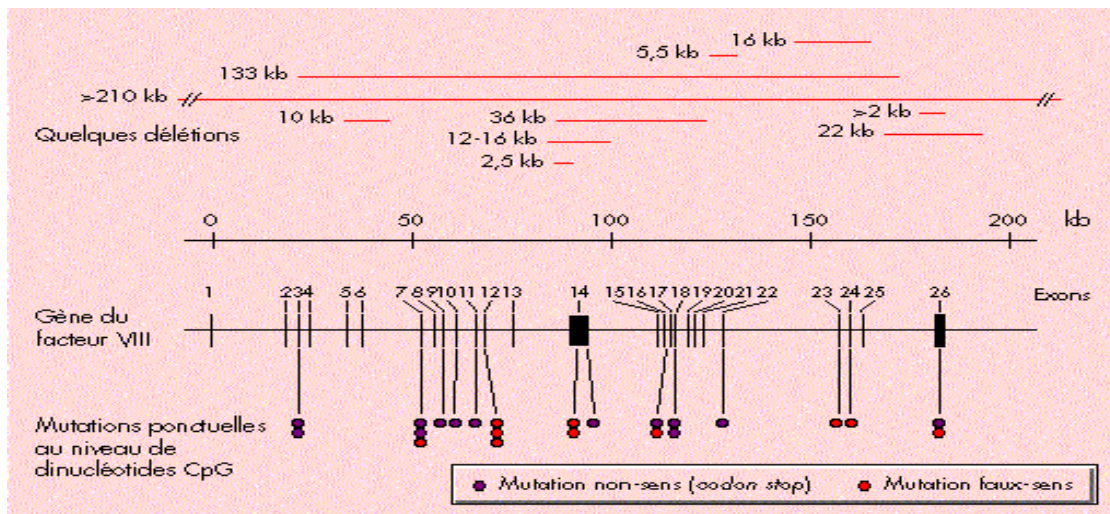


Figure 4 : Délétions et mutations ponctuelles du facteur FVIII [16].

I.2.5.2 Facteur FIX : Les déficits congénitaux en FIX relèvent dans plus de 95 % des cas de mutations ponctuelles (tableau I). Dans de nombreux cas, chaque famille possède sa propre mutation. Les grands réarrangements du gène, délétions et larges insertions, ne représentent que 2 à 4% des anomalies où des mutations faux sens et des mutations non-sens ont été identifiées. La mutation du promoteur peut altérer sa structure entrainant une modification négative ou positive de l'expression du gène, qui peut aussi altérer un site consensus de liaison d'un ou plusieurs facteurs de transcription [17].

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

Tableau I : Anomalies génétiques touchant le facteur IX [18].

Type de mutation	Nombre de mutations	Pourcentage %
<u>3'UTR</u>		
Substitution	4	0,4
<u>Mutations de type décalage de cadre de lecture</u>	167	15,4
Délétions	125	11,5
Duplications	3	0,3
insertions	31	2,9
Délétions/insertions	8	0,7
<u>Grand changement de structure (>50pb)</u>	33	3,0
Délétions	29	2,7
insertions	4	0,4
<u>Faux sens</u>	633	58,4
Délétions/insertions	3	0,3
Substitution	630	58,2
<u>Nonsense</u>		
Substitution	90	8,3
<u>Au niveau du promoteur</u>	23	2,1
Délétions	2	0,2
Substitution	21	1,9
<u>Petit changement de structure (<50 pb)</u>	21	1,9
Délétions	17	1,6
Duplications	1	0,1
insertions	1	0,1
Délétions/insertions	2	0,2
<u>Au niveau des sites d'épissage</u>	102	9,4
Délétions	14	1,3
insertions	2	0,2
Substitution	86	7,9
<u>Mutations synonymes</u>		
Substitution	10	0,9
Totale	1083	100

I.2.6 Génétique de la pathologie :

a. Mode de transmission :

- **Transmission congénitale** : L'être humain a 22 paires de chromosomes autosomiques et une paire de chromosomes sexuels (X et/ou Y), soit un ensemble de 46 chromosomes dans chaque cellule.

La maladie présente un caractère héréditaire (la transmission est récessive liée à l'X), dans lequel plusieurs générations peuvent être concernées d'où l'importance de la généalogie dans le diagnostic de la maladie. Les femmes capables de transmettre l'hémophilie sont dites conductrices ou vectrices (porteuses) [19]. L'absence d'un second chromosome X chez l'homme empêche une possible atténuation des effets de la mutation et le rendra sujet aux différentes manifestations cliniques de l'hémophilie, faisant de lui un hémophile d'un point de vue génétique et clinique. Schématiquement, l'hémophilie est transmise dans plusieurs situations illustrées dans la figure 5 [20]. On désigne par X^h le chromosome porteur de la maladie.

- **L'hémophilie sporadique** : On note des cas d'hémophilie apparaissant de façon sporadique chez des individus n'ayant aucun antécédent familial (figure 5), il s'agit de nouvelles mutations apparaissant au niveau du chromosome X dans les gamètes mâles ou femelles. Elle peut présenter la première manifestation de l'hémophilie dans une généalogie. Cette mutation, bien que sporadique, va se transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient. Ces formes sporadiques de l'hémophilie sont évaluées entre 20 à 30% des cas [14].

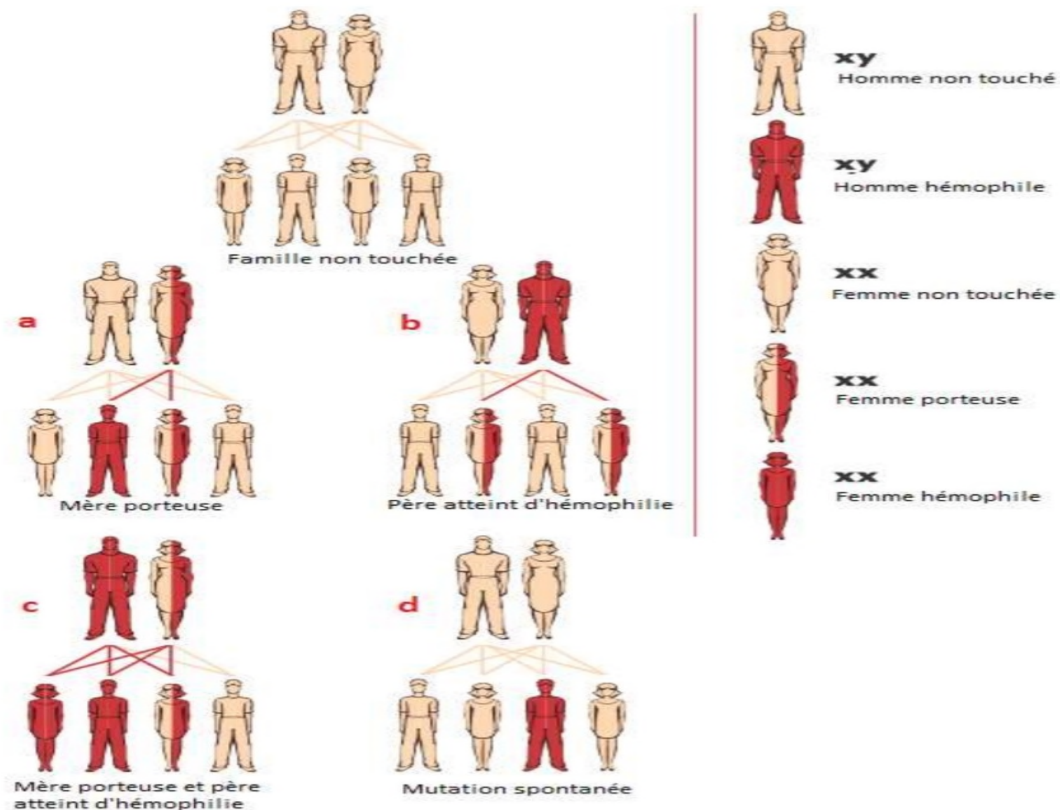


Figure 5 : Mode de transmission de l'hémophilie [20].

➤ Conseil génétique :

Chez toutes les femmes conductrices, un conseil génétique doit être proposé avant le début d'une grossesse afin d'évaluer le risque de transmission chez l'enfant. Il existe deux types de diagnostic.

- **Diagnostic prénatal (DPN)** : C'est un diagnostic précoce réalisé par l'étude du fœtus sur simple prise de sang en général vers la X^{ème} semaine de grossesse. Cependant, quand le taux de FVIII ou IX de la mère est inférieur à 50 % et afin d'éviter les complications hémorragiques engendrées par ces prélèvements, un traitement hémostatique est mis en place. Il s'agit d'une prescription de desmopressine pour les conductrices d'Hémophilie A bien réceptives au traitement ou de FVIII en cas de mauvaise réceptivité et de FIX pour les conductrices d'Hémophilie B. Cette technique permet notamment de d'exclure une éventuelle hémophilie pendant la grossesse.

- **Diagnostic pré-implantatoire (DPI)** : une fécondation in vitro (FIV) est réalisée pour s'assurer que l'embryon n'est pas porteur de l'anomalie génétique avant de l'implanter dans l'utérus maternel. Cette technique permet notamment d'éviter le recours à l'IMG (Interruption médicale de la grossesse) [21].

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

I.2.7 Diagnostic biologique :

Un bilan standard initial est la première étape dans l'évaluation biologique d'un patient hémophile. Ce bilan est adapté à l'âge, à la nature du déficit, aux circonstances du diagnostic et aux signes cliniques. Il comporte le Temps de Quick (TQ), le Temps de Céphaline activé, et le dosage des facteurs hémophiliques et le diagnostic du type et de la sévérité (Tableau II). Le temps de Quick est converti en pourcentage et donnera une valeur de TP qui est normale de 65 à 100 %. Le Temps de Céphaline activée (TCA) exprimé en secondes est interprété par rapport à un temps de plasma témoin normal (plus de 6 à 8 secondes celui du témoin). Le dosage des facteurs anti-hémophiliques et le diagnostic du type et de la sévérité reposent sur le dosage spécifique des FVIII ou FIX de la coagulation (pour l'hémophilie A et B, respectivement) dont la norme pour ces facteurs est entre 50 à 150 % [22].

Tableau II : Degré de sévérité de l'hémophilie en fonction de l'activité coagulante du facteur de coagulation [23].

Taux du facteur mesuré	Classification
< 1 UI/dl (< 1 % de la normale)	Hémophilie sévère
1-5 UI/dl (1 % - 5 % de la normale)	Hémophilie modérée
> 5 UI/dl	Hémophilie mineure

I.2.8 Diagnostic moléculaire:

Deux types d'approche permettent de repérer le gène morbide:

-Une approche directe : basée sur la mise en évidence du défaut moléculaire (gène muté) responsable de la maladie en se basant sur des techniques moléculaires telles la PCR qui permet d'obtenir des quantités importantes d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie. Le Southern blot permet aussi de détecter spécifiquement des fragments d'ADN transférés sur filtre par leur hybridation à des séquences complémentaires marquées par un radioisotope, SSCP (single-strand conformation polymorphism) et permet l'analyse par électrophorèse, des acides nucléiques simple-brin donc permet la détection rapide de variations génétiques affectant un seul nucléotide

Chapitre I : Synthèse Bibliographique

-Une approche indirecte : repose sur l'étude de la liaison entre le locus morbide et des marqueurs polymorphes de l'ADN permettant de localiser les gènes par l'étude de leur co-ségrégation (leur liaison) sur un chromosome au cours de la méiose. Cette liaison est une tendance pour deux allèles qui sont situés proches l'un de l'autre sur le même chromosome d'être transmise ensemble comme une seule unité au cours de la méiose [24].

I.2.9 Diagnostic par dosage antigénique :

Il se fait par radio- immunologie ou par ELISA (Enzyme- Link- Immuno- Sorbent Assay). Il s'agit du dosage de la protéine circulante antigéniquement détectable. [25].

I.2.10 Traitements :

La prise en charge de l'hémophilie implique une approche multidisciplinaire coordonnée par un médecin spécialiste, dans un centre de traitement de l'hémophilie [26]. Parmi les traitements les plus utilisés:

a- Traitement à la demande : sous forme de suppléments en FVIII et FIX synthétisés de deux manières :

-par génie génétique: les gènes isolés des facteurs VIII et IX humains sont introduits par transfection dans le code génétique des cellules hôtes telles que les cellules de hamster, capables de produire de grandes quantités de facteurs de coagulation [27].

-par dérivation du plasma: c'est une fraction plasmatique humaine, concentrée en FIX et en FVIII. Elle est obtenue par nano filtration du plasma humain afin d'éliminer tous les virus tels que le VIH, VHC, VHB, VHA et le Parvovirus [27].

b- Traitement prophylactique : Ce type de traitement consiste en l'administration régulière du facteur de remplacement dans le but de réduire les saignements spontanés. Il est recommandé pour le traitement de l'hémophilie sévère. L'objectif est de maintenir un taux minime constant du FAH, et de maintenir le taux de FIX au-dessus de 1% par administration de concentrés de facteur deux à trois fois par semaine depuis la petite enfance jusqu'à l'adolescence, et ceci afin que la sévérité de la maladie soit diminuée [28].



Chapitre II



Matériel et méthodes



II.1 L'objectif du travail

Notre étude descriptive de 23 patients hémophiles dans la région de Kharrata a pour objectif :

- Etablir une étude génétique (les pédigrées ou arbres généalogiques) des cas recensés.
- Induire le bilan hémostase (TP, TCK) sur les 23 patients dans le but de déterminer que c'est la voie endogène qui est perturbé.
- Réalisation d'une analyse statistique sur les profils : clinique biologique et thérapeutique des patients hémophiles à l'EPH de Kharrata.

II.2 Réactifs des tests hémostase

- ✓ Dia-PT est une thromboplastine cérébrale de lapin riche en facteur tissulaire avec son propre solvant, ce réactif est utilisé pour détermination du temps de prothrombine (PT).
- ✓ Dia-Cacl2 (Diagon chlorure de calcium) est un réactif supplémentaire est destiné aux tests de dépistage de l'hémostase général de la voie intrinsèque de la coagulation tels que le temps de thromboplastine partielle activée.
- ✓ Dia-PTT est un réactif phospholipidique cérébral de lapin utilisé pour détermination du partiel activé de thromboplastine. Ce réactif très sensible à la diminution de niveau de facteurs de la voie intrinsèque.

II.3 Méthodes

II.3.1 Circuit de recrutement du patient :

Les patients ont été convoqués par téléphone par le médecin traitant. Sur place, ils ont été reçus individuellement afin de leur expliquer en détail l'objectif de notre étude. Quand ils étaient d'accord d'y participer, ils ont répondu brièvement aux questions de la fiche d'enquête. Après ces procédures leur sang a été prélevé.

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.3.2 Recueil des données

La collecte des données s'est fait d'une manière passive à partir des dossiers des malades et d'une manière active avec les malades eux même et leur médecin.

Pour cela un questionnaire a été établi pour chaque patient, il contient :

- Nom et prénom
- Age
- Type d'hémophilie
- La génétique de la maladie
- Statut pathologique
- L'âge de découverte de la maladie
- Circonstance de découverte de la maladie
- La sévérité de la maladie
- Les signes cliniques
- La nature d'hémorragie et nombre d'accident par année
- Les modalités thérapeutiques reçues.

A terme des données génétique obtenus, on a établi les généalogies des familles des patients sur laquelle on a calculé la pénétrance de l'hémophilie pour chaque arbre généalogique selon la loi :

Pénétrance = nombre d'individus hétérozygotes porteuses / nombre d'individus saints.

II.3.3 Etude de l'hémostase (principes des tests réalisés)

II.3.3.1 Prélèvement sanguin : Le prélèvement est effectué par ponction veineuse franche dans des tubes bleus sous vide contenant du citrate de sodium. Le mélange sang/anticoagulant (4ml) est mélangé immédiatement par retournements successifs et lents, pour éviter tout début de coagulation. Le prélèvement subit une centrifugation à 4000 tours pendant 4 min afin d'obtenir un plasma pauvre en plaquettes (PPP).

II.3.3. 2 Détermination du taux de prothrombine (TP) :

a) Principe du test : C'est le test global qui explore la coagulation extrinsèque (facteurs II, V, VII, X, et le fibrinogène). Il consiste à comparer le temps de coagulation d'un plasma à 37° C en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire et de calcium par rapport à un plasma témoin normal [29]

Chapitre II : Matériels et méthodes

b) Mode opératoire : Dans un tube à hémolyse :

- 100 µL de réactif Dia-PT ont été introduits.
- Le tube a été mis au bain marie à 37°C pendant 3 à 5min.
- Un volume de 50 µL de plasma pauvre en plaquette (PPP) a été ajouté au tube.
- Le chronomètre a été ensuite déclenché jusqu'à la formation d'un caillot de fibrine (annexe III).

II.3.3.3 Détermination du temps de Céphaline Kaolin (TCK) ou temps céphaline d'Activée (TCA)

a) Principe du test : Le TCA est un test global qui explore l'ensemble des facteurs de la coagulation de la voie endogène de la coagulation (facteurs V, VIII, IX, X, XI et XII), et surtout la formation de la prothrombinase. Il consiste à déterminer le temps de coagulation d'un plasma à 37°C en présence d'un substitut plaquettaire et d'un activateur [29].

b) Mode opératoire : Dans un tube à hémolyse introduire :

- Un volume de 50 µL de plasma pauvre en plaquette (PPP) a été introduit dans un tube
- Un volume de 50 µL de réactif Dia-PTT a été ajouté
- Le tube a été mis au bain-marie à 37°C pendant 3 min.
- Un volume de 50 µL de solution de chlorure de calcium (CaCl₂) a été ajouté suivi par une homogénéisation.
- Le chronomètre a été déclenché et le temps de coagulation a été noté.



Chapitre III



Résultats et discussion



III.1 Résultats

III.1.1 Etude descriptive

III.1.1.1 Age et sexe

Huit patients sont âgés de 1 à 14 ans (34,8%), dix de 15 à 37 ans (43,5%), cinq plus de 37 ans (21,7%). La moyenne d'âge est de 25,8 ans (limites 2,5 ans – 78 ans). La figure 6 montre la répartition des hémophilies en fonction de la tranche d'âge (18 patients ont moins de 37 ans, soit 78,26% des patients).

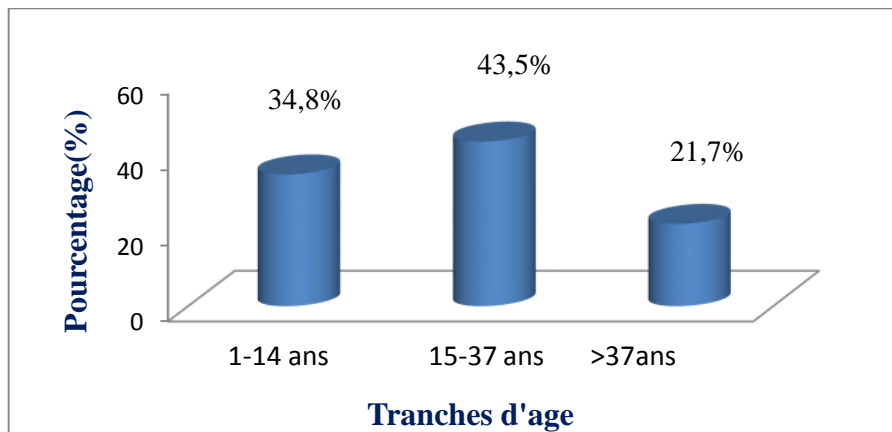


Figure 6 : Classement de la population d'hémophiles selon l'âge

Selon les données, les patients de l'étude sont à dominance masculine soit 100% des cas.

III.1.1.2 Statut pathologique

Le statut pathologique a été déterminé pour tous les patients concernés par cette étude. Ainsi, sur la base de l'interrogatoire, on a retrouvé 07 cas d'hémophilie A (30,4%) et 16 cas d'hémophilie B (69,6%), ce qui signifie une prédominance de l'hémophilie B par rapport à l'hémophilie A.

Tableau III : Répartition des patients selon le type d'hémophilie.

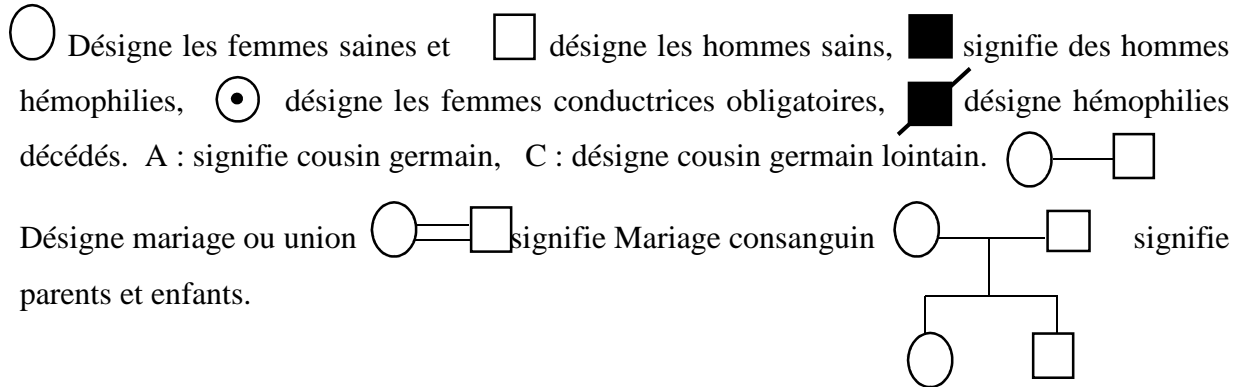
Type d'hémophilie	Effectifs	Valeur en pourcentage
Hémophilie A	07	30,4 %
Hémophilie B	16	69,6 %
Total	23	100%

Chapitre III : Résultats et discussion

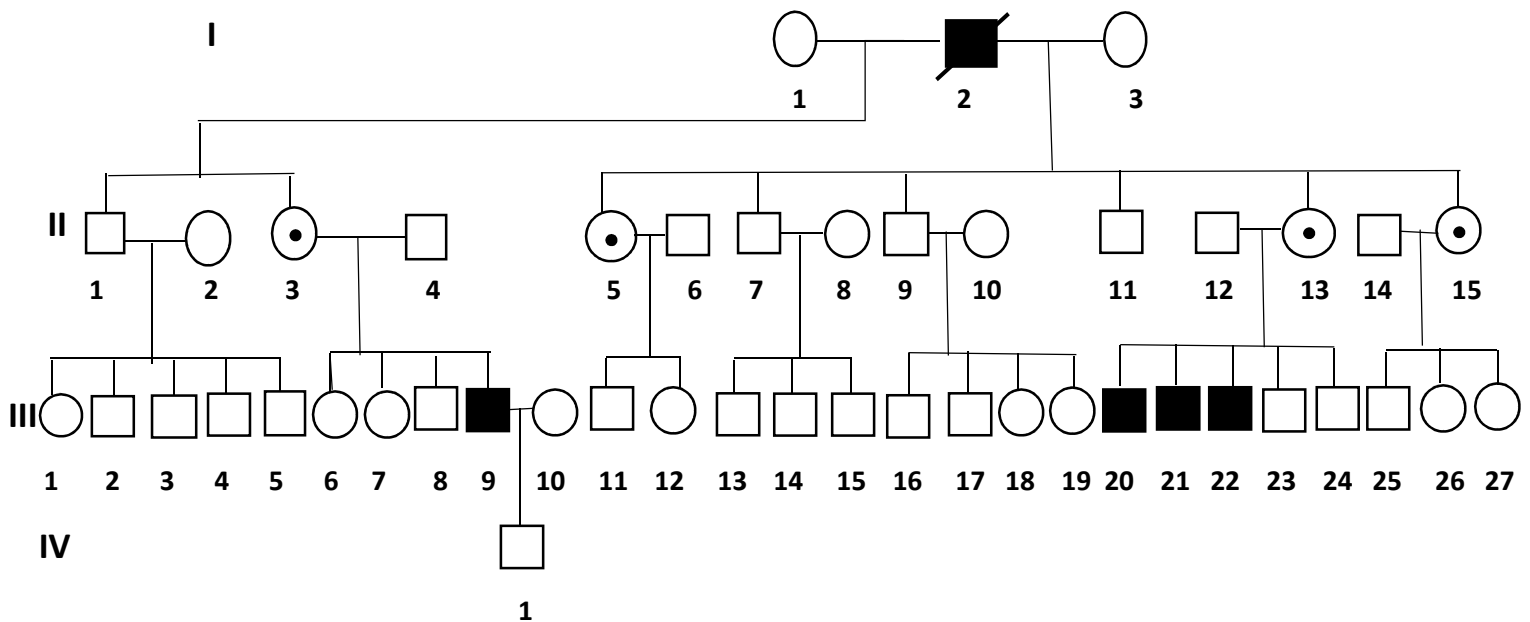
III.1.2 Etude génétique

III.1.2.1 Arbre généalogique

Les arbres généalogiques de 4 familles de la région de Kharrata ont été établis. Les pédigrées ont été étudiés pour l'analyse de l'apparition de la maladie dans ces familles et sa transmission génétique.



La famille 01 : Les patients étudiés sont numérotés 9, 20, 21 et 22 de la 3^{ème} génération sont de type B.

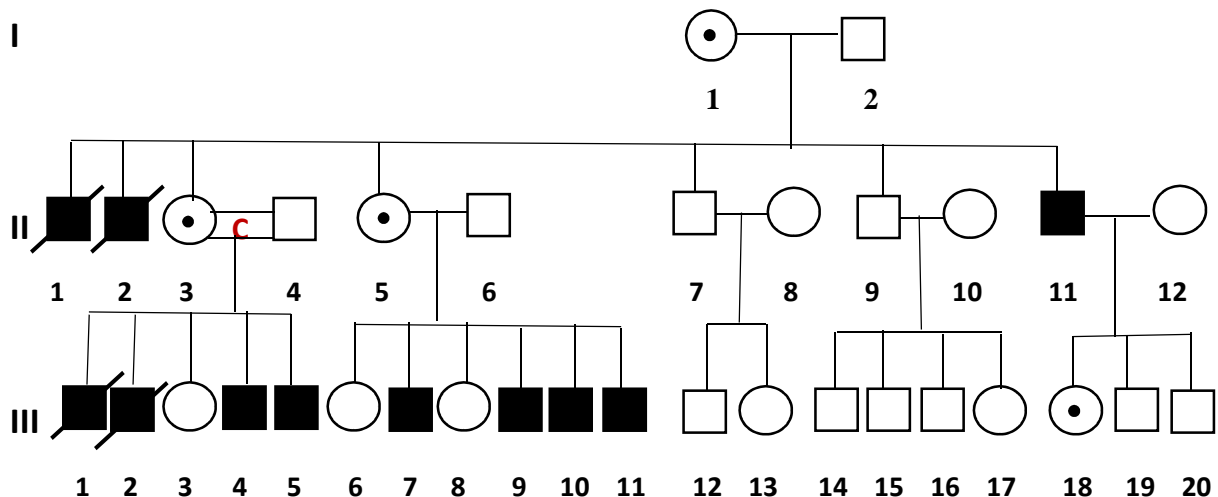


- La famille 1 est atteinte par l'hémophilie B
- Toutes les filles de l'individu I-2 sont obligatoirement porteuses (le chromosome X atteint du père) et tous ses fils sont sains.
- 50% de filles porteuses ont des enfants garçons atteints.

Chapitre III : Résultats et discussion

- L'individu II-3 a un garçon atteint et c'est le benjamin de ses enfants contrairement à sa sœur II-13 qui a 3 garçons atteints, les premiers de la fratrie.
- La pénétrance de cette maladie chez cette famille :
 - Pénétrance = nombre d'individus hétérozygotes porteurs / nombre d'individus sains
 nombre d'individus sains = (nombre total des individus – nombre d'individu malades)
 - Nombre d'individus sains = 46-5 = 41.
 - Pénétrance = 4/41= 0,098.

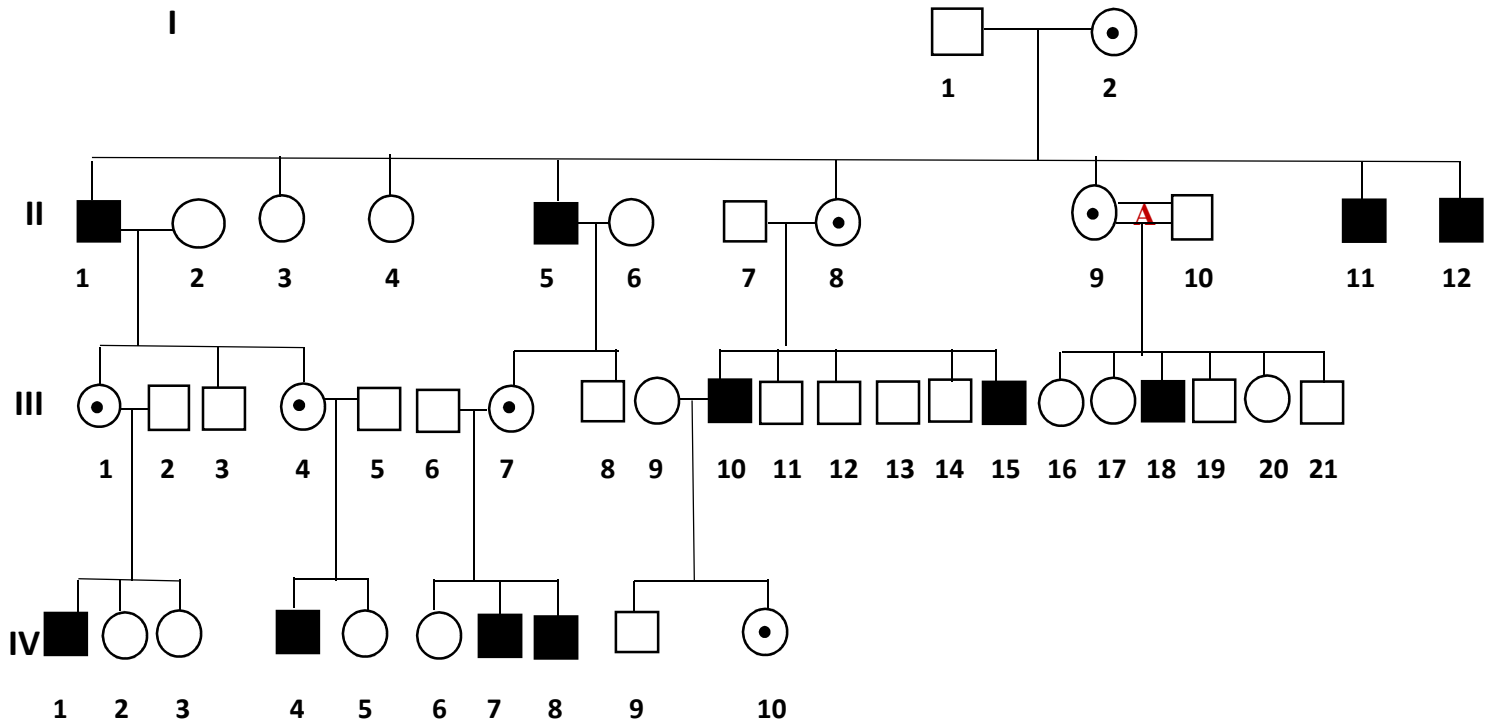
La famille 02 : Les patients étudiés sont numérotés 4 et 5 de la 3^{ème} génération sont de type A.



- La famille 2 est atteinte de l'hémophilie A
- Le couple I-1 et I-2 donnent naissance à 7 enfants dont toutes les filles sont porteuses alors que les garçons sont à 50 % malades et 50% sains.
- Tous les garçons des mamans porteuses II-3 et II-5 respectivement sont atteints.
- L'individu III-18 est obligatoire porteuse puisque le X^h est transmis par son père.
- La pénétrance de cette maladie chez cette famille est :
 Nombre d'individus sains = 34-11= 23.
 Donc la pénétrance = 4/23= 0,17.

Chapitre III : Résultats et discussion

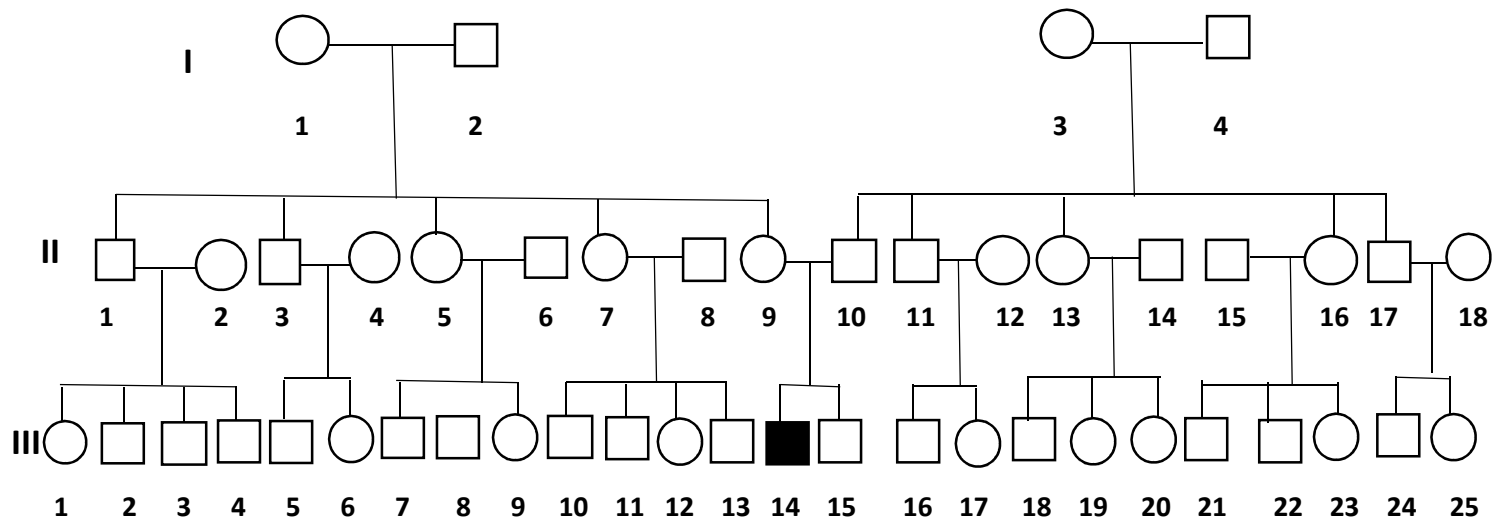
La famille 03 : Les patients étudiés sont numérotés 1, 11 et 12 de la 2^{ème} génération et 10, 15 et 18 de la 3^{ème} génération et 1, 4, 7 et 8 de la 4^{ème} génération sont de type B.



- La famille 3 est atteinte de l'hémophilie A
- Le couple I-1 et I-2 dont la mère est conductrice a 8 enfants, 4 filles et 4 garçons.
- Tous les garçons sont hémophiles et les filles sont 50% conductrices et 50% saines.
- Toutes les filles d'un père atteint (II-1 et II-5) sont conductrices par contre les enfants des filles conductrices (II-8 et II-9) obéissent les proportions d'hérédité 1/2 sain 1/2 malade pour les garçons et 1/2 sain 1/2 porteuse chez les filles.
- La fille IV-10 est obligatoirement porteuse de l'hémophilie et donc conductrice car son père (III-10) est malade.
- La pénétrance de cette maladie chez cette famille est :
 Nombre d'individus sains = 45-11 = 34.
 Donc la pénétrance = $7/34 = 0,20$.

Chapitre III : Résultats et discussion

La famille 04 : Les patients étudiés portent le numéro 14 de la 3^{ème} génération est de type A.



- L'individu I-14 est atteint de l'hémophilie A. Puisqu'aucun antécédent familial n'a été détecté, deux possibilités sont suggérées :
- Cas de l'hémophilie sporadique : il est possible que la maladie a apparue suite à une mutation de novo qui a lieu habituellement dans un gamète parentale sur le chromosome X, plus rarement au niveau de l'œuf fécondé (mutation post-zygotique) [30].
- Cas d'hérédité dans la famille : il est possible que le gène déficient a sauté plusieurs générations (ça peut aller jusqu'à 8 générations). Pour cela on ne le trouve pas dans les générations précédentes (I et II) de l'arbre généalogique.

III.1.3 Données cliniques

III.1.3.1 Age de découverte de la maladie

La maladie a été découverte chez la plupart des hémophiles A et B à l'âge moyen de 4,5 ans. La figure 7 montre la répartition des hémophiles étudiés en fonction de l'âge de découverte de sa pathologie (19 patients ont découvert leur maladie avant 5 ans, soit 82,6 % des patients).

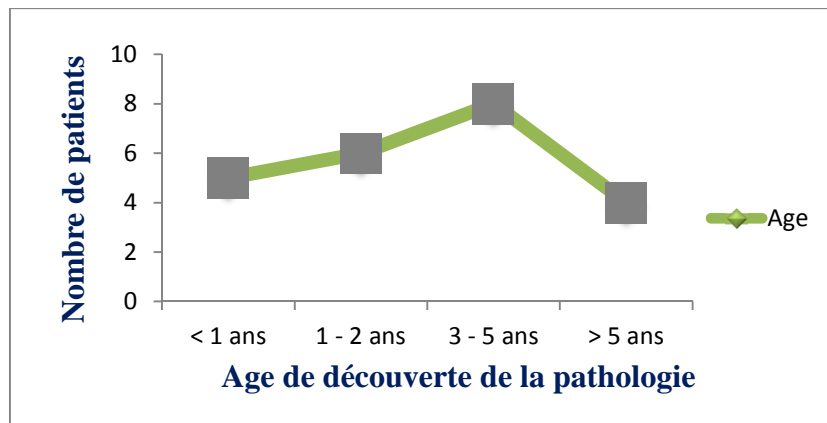


Figure 7 : Répartition selon l'âge de découverte de la pathologie.

III.1.3.2 Circonstances de découverte de la maladie

Chez la majorité des hémophiles étudiés, la maladie a été découverte la première fois par l'apparition des hématomes, plus précisément chez 52,18% des patients (Figure 8).

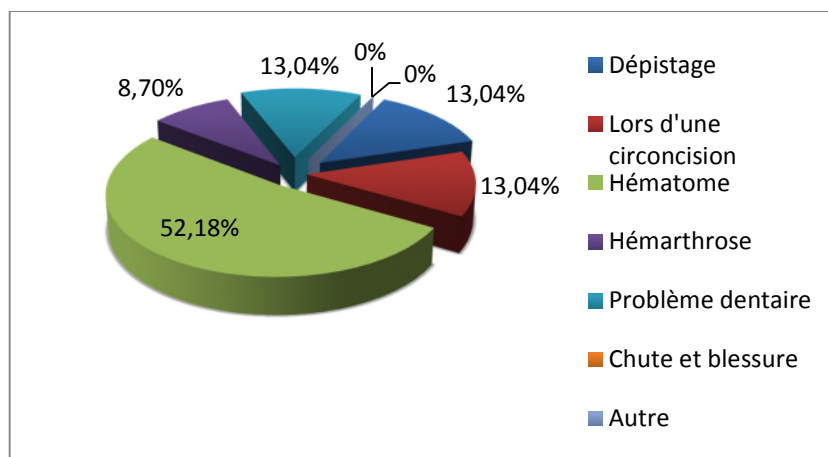


Figure 8 : Répartition en pourcentage des patients selon les circonstances de découverte de la maladie.

III.1.3.3 Sévérité du déficit factoriel

En se référant à la classification de la sévérité de l'hémophilie (niveau de déficit factoriel) [22], les formes d'hémophilies modérée et sévère (A et B) représentent respectivement 52,2 et 47,8% des cas (figure 9).

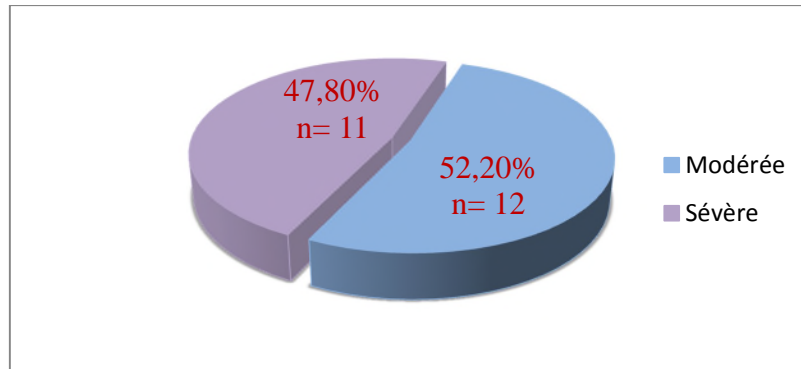


Figure 9 : Répartition selon le degré du déficit factoriel pour les deux types d'hémophilies.

Pris séparément, le pourcentage de sévérité est différent pour l'hémophilie A et l'hémophilie B. En effet, les formes sévère et modérée de l'hémophilie A représentent respectivement 85,7 et 37,5%, tandis que pour l'hémophilie B, ces valeurs respectives sont de 31,25 et 68,75% (Figure 10).

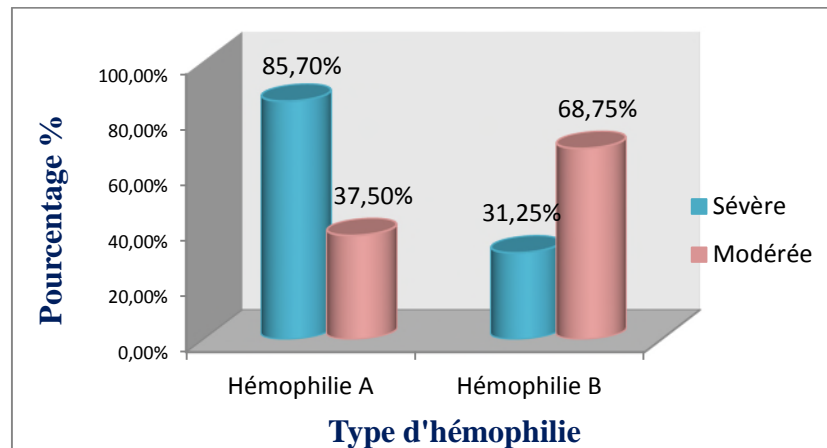


Figure 10 : Répartition par pourcentage selon l'importance du déficit factoriel pour chaque type d'hémophilie.

III.1.3.4. Signes cliniques

Les signes cliniques ont été relevés chez 22 patients (95,7% du total) et un patient ne présente aucun symptôme au moment de son recrutement dans l'étude. Selon le type de symptôme (signes cliniques), les hématomes représentent 28,6 et 71,4% chez les deux types sévères et modérée respectivement (Figure 11). Par contre, les hémarthroses sont prédominantes (60%) chez les patients de type sévère, alors qu'elles sont de 40% chez le type modéré.

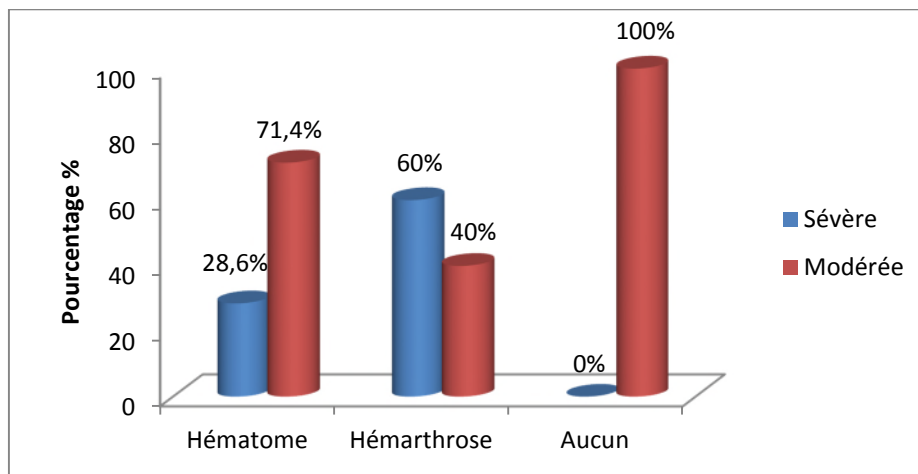


Figure 11 : Répartition par pourcentage selon l'importance du déficit factoriel pour chaque signe clinique (symptôme).

III.1.3.5. Localisation des hémarthroses

Les coudes et les genoux restent les articulations les plus touchées par les hémarthroses avec un taux de 44,11 et 38,23%, respectivement. En outre, les hanches (11,78%), poignets (2,94%), chevilles (2,94%), et épaules (0%) représentent moins de pourcentage dans la localisation des hémarthroses (Figure 12).

Chapitre III : Résultats et discussion

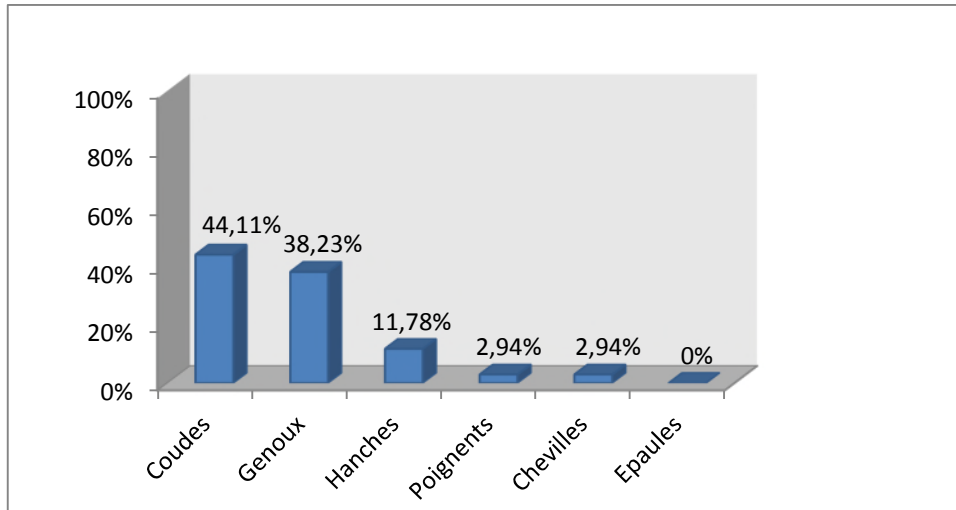


Figure 12 : Distribution des patients selon la localisation des hémarthroses chez les hémophiles.

III.1.3.6. Nature de l'hémorragie

Selon le tableau IV, la majorité des patients (12 patients) ont une seule hémorragie provoquée par année, tandis qu'aucun patient n'a eu une hémorragie spontanée par année. Le nombre de patients ayant les deux types d'hémorragie est plus bas que celui de type provoqué.

Tableau IV: Répartition des nombres et types d'hémorragies pendant l'année chez la population étudiée.

Nombre type	1	2	4	5	6	7
Hémorragies spontanées	0	0	0	0	0	0
Hémorragies provoquées	12	3	2	1	0	0
Hémorragies spontanées et provoquées	0	1	0	0	2	1

III.1.4 Données thérapeutiques

III.1.4.1 Modalités thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques dépendent du patient, le type d'hémophilie dont il est atteint et son degré de sévérité. La figure 13 montre les modalités adoptées.

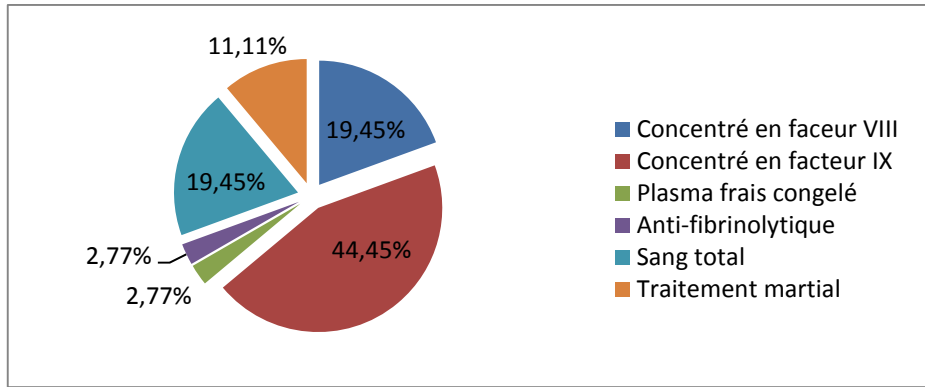


Figure 13 : Répartition des hémophiles en fonction des modalités thérapeutiques (traitement à la demande).

En fonction de la distribution des traitements reçus (traitement à la demande) chez les hémophiles étudiés, le traitement reçu par les patients est principalement le concentré en facteur IX (44,45%), le concentré en facteur VIII et le sang total (19,45% la même valeur pour les deux), et dans la moindre mesure du plasma frais congelé et anti-fibrinolytique (2,77%), et en finale, le traitement martial (11,11%).

Pour le traitement prophylactique, la majorité de la population des hémophiles de Kharrata (65,21%) ne reçoit pas de prophylaxie (Figure 14).

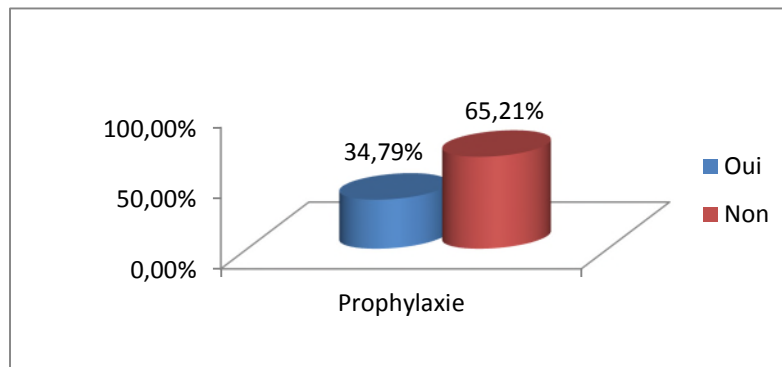


Figure 14 : Distribution des patients selon leur traitement habituel et en termes d'auto-médication.

III.1.5 Données Biologiques

En termes de résultats des valeurs biologiques les paramètres obtenus sont les suivants :

III.1.5.1 Résultats des valeurs hématologiques

Le tableau V présente les valeurs hématologiques des patients (TP, TCK, taux du facteur de coagulation).

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau V : Distribution des valeurs hématologiques

Nombre de familles / Nombre de frères hémophiles		Age	Hémophilie A	Hémophilie B	TP %	TCK ou (TCA) Sec	Taux F (%)
01	01	18	Sévère		65	58	0,4
	02	03	Sévère		70	54	0,2
02	01	40	Sévère		71	57	0,5
03	01	28	Sévère		80	52	0,3
	02	26	Sévère		63	51	0,4
	03	36	Sévère		60	53	0,1
04	01	2,5	Modérée		75	42	4
05	01	65		Modérée	82	45	1,5
	02	78		Modérée	100	43,7	3,2
	03	63		Modérée	91	44	2,1
06	01	7		Modérée	95	50	1
07	01	10		Sévère	70	51	0,1
	02	11		Sévère	75	53	0,1
08	01	18		Modérée	97	44,4	2,3
	02	9		Modérée	92	41	2,1
	03	21		Modérée	80	40,4	4
09	01	27		Modérée	87	41,5	2,1
	02	40		Modérée	85	42,9	2,5
10	01	16		Sévère	75	58,1	0,3
	02	8		Sévère	79	52,5	0,1
11	01	5		Modérée	70	50	1
12	01	29		Modérée	80	46	1,4
13	01	34		Sévère	70	59	0,3
Moyenne		27			78,78	49,10	1,3
Valeurs normales					(65% ;100%)	(30 ; 40)	Sévère: <1 Modérée: 1 à 5 Mineure: >5

Chapitre III : Résultats et discussion

TP : temps de prothrombine ; TCK : temps de céphaline Kaolin ou TCA (temps de céphaline activée) ; Taux F : taux de facteur F VIII pour le type A et pour le taux de facteur F IX (sachant que les valeurs porter selon les carte des patients).

Le tableau V montre que les valeurs de TP ne sont pas perturbées, étant dans les normes, alors que celles de TCK sont toutes perturbées (100% des patients), c'est-à-dire supérieures aux normes. Quant aux taux du facteur F, ce sont les déterminants qui servent à classer le type d'hémophilie de chaque patient en type sévère, modéré ou mineur. On exception na pas au de patients de type mineur. Le tableau VI présente la distribution des valeurs biologiques selon le déficit factoriel.

Tableau VI : Distribution des valeurs biologiques selon le déficit factoriel.

	Taux TP (%)	Temps de Cephali Kaolin TCK (S)	Taux de Facteur VIII (%)	Taux de Facteur XI (%)
	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne
Sévère	70,72	54,41	0,31	0,18
Modéré	86,16	44,24	4	2,10

Selon le déficit factoriel, le taux de TP chez les patients sévères et modérés est normal, le Temps de cephaline kaolin (TCK) est plus allongé chez les patients sévères que chez les patients modérés et le taux de deux facteurs VIII et IX est plus bas chez les patients sévères que chez les patients modérés. Le tableau VI représente la distribution des valeurs biologiques selon la nature des hémorragies chez tous les patients

Chapitre III : Résultats et discussion

Tableau VII : Distribution des valeurs biologiques selon la nature des hémorragies chez tous les patients.

	Hémorragies Provoquées	Hémorragies Spontanées et provoquées
	Moyenne	Moyenne
Taux TP (%)	83 ,52	79 ,25
TCK (S)	52, 32	43,45
Facteur VIII (%)	0,3	0,5
Facteur IX (%)	0,2	2,3

Sur le tableau VII il existe une différence significative entre le TP, le TCK et le taux de Facteur VIII et IX, et la nature des hémorragies. Les sujets ayant des hémorragies provoquées ont un TCK plus allongé et un taux de Facteur (VIII, IX) plus bas. Par contre, le TP est normal chez les sujets ayant des hémorragies provoquées et les hémorragies spontanées et provoquées.

III.2 Discussion

Durant la Journée Mondiale de l'Hémophilie (17 mai, 2022), le ministre de la Santé a annoncé le dernier recensement de l'effectif des hémophiles en Algérie qui fait état de 2400 hémophiles. Au terme de ce travail, portant sur 23 sujets hémophiles de Kharrata, et à base des données des patients, toutes les tranches d'âge sont concernées, la moyenne d'âge est de 25,8 ans, le pic de fréquence situe dans la tranche d'âge comprise entre 15 et 37 ans ceci semble que notre population étudiée est particulièrement jeune. Tous les patients sont de sexe masculin, ce qui est prédictible pour une maladie héréditaire liée au sexe [31,32].

En ce qui concerne le statut pathologique d'hémophilie dans la région de Kharrata, notre étude a démontré que le type B (69,6%) est dominant sur le type A (30,4%), alors qu'au niveau national et mondial l'hémophilie A est plus dominante [2]. Les données de notre étude ont aussi indiqué que la forme mineure est absente dans les deux types A et B, par contre les formes, sévère et modérée, sont toutes les deux représentées avec des proportions différentes), la forme sévère étant plus dominante pour le type A que pour le type B. Cette répartition des patients selon la sévérité de l'hémophilie est compatible et pareille de celle décrite dans les études effectuées à Marrakech en 2019 [33].

Selon les arbres généalogiques obtenus, on a confirmé la transmission héréditaire et récessive liée au chromosome X de l'hémophilie, du fait que les femmes sont des porteuses et que la maladie n'apparaisse que chez le sexe mâle. Chez les femmes qui ont deux chromosomes X, l'anomalie du gène situé sur un chromosome X est en général compensée complètement ou partiellement par l'autre chromosome X. Elles n'expriment la maladie que dans certaines situations particulières où elles sont dites vraies hémophiles (homozygote) quand le père est atteint et la mère porteuse saine, ce qui est un cas extrêmement rare [34]. Les garçons ne peuvent pas compenser l'anomalie du gène situé sur le chromosome X puisqu'il est unique, ils manifestent donc la maladie. Dans la dernière famille (famille 4), on a estimé que l'apparition d'un cas sporadique sans aucun antécédent familial d'hémophilie peut être dû soit à une néo-mutation dans le gène du facteur VIII, soit à un grand saut de génération pouvant aller jusqu'à huit générations [19]. Cette mutation aurait pu avoir lieu dans l'ovule de la mère ou dans le spermatozoïde du père, ou plus tard chez le fœtus lui-même puis après cette mutation sera transmissible à la descendance [30]. Pour confirmer, une étude plus approfondie doit être menée pour examiner si les gènes des parents ne sont pas touchés par cette mutation.

Chapitre III : Résultats et discussion

Les valeurs de pénétrance calculées dans les familles étudiées ont indiqué qu'elle dépend du nombre de femmes porteuses qui se reflète sur le nombre d'individus atteints. Ce ci accord au pénétrances des familles hémophilie à l'échelle mondiale (selon la loi de la pénétrance).

A l'échelle clinique, l'âge moyen de découverte de la maladie était de 4,5 ans chez les deux formes, sévère et modérée, ce qui s'approche à celle obtenu dans l'étude de Zidani en Algérie (2018) [32], la plupart des patients ayant découverts leurs maladies avant 5 ans par l'apparition d'hématomes.

Des hémorragies provoquées (par choc physique) ont été notées chez la majorité des patients (18 patients) représentés dans le tableau V, suite à des altérations de l'hémostase par le déficit en facteur de coagulation en fonction du taux des facteurs de coagulation VIII ou IX dans le plasma [35]. Ces hémorragies se manifestent surtout dans les formes sévères.

Les saignements intra-articulaires (hémarthroses) sont observés dans plus de 65% des patients en particulier 39,13% chez le type sévère. C'est le signe clinique plus fréquent dans cette étude et en général chez les tous les hémophiles [36]. Les hémarthroses touchent majoritairement les articulations peu protégées par les masses musculaires: genoux qui sont très sollicitées dans la marche puis les coudes qui constituent la jonction ou la réunion de plus d'une articulation. Ces résultats s'approchent de ceux obtenus par une étude en Côte d'Ivoire en 2017 [37]. La susceptibilité de ces articulations aux hémarthroses s'explique par le fait qu'il s'agit d'articulation de type charnière avec un seul plan de mobilité, peu protégée des tensions latérales et que toute sollicitation en dehors de ce plan peut entraîner une élongation capsulo-synoviale, source d'hémorragie. Si plusieurs hémarthroses surviennent consécutivement au sein de la même articulation, la récupération devient de moins en moins complète entre deux épisodes. Il y a donc un risque accru pour la survenue de modifications articulaires irréversibles apparaissant peu à peu (synovite chronique, destruction du cartilage) créant au stade ultime d'arthropathie hémophilique [36].

En fonction des résultats obtenus, le concentré en facteurs IX et VIII est le moyen thérapeutique le plus utilisé afin de traiter ou prévenir ponctuellement les épisodes hémorragiques [38] qui vont induire réhabilitation de l'hémostase. Une proportion de 19,45% (forme sévère de la maladie) représente les patients à qui on a administré du sang total afin de contrer la perte d'une quantité importante sang causée par les hémorragies (anémie).

Chapitre III : Résultats et discussion

En terme de traitement prophylactique, qui consiste à injecter un concentré de facteur de coagulation 2 à 3 fois par semaine, la majorité des patients (65,21%) de notre étude ne peuvent pas suivre ce traitement, car leur hémophilie n'est pas sévère, ce qui peut entraîner l'apparition de signes hémorragiques. Le traitement prophylactique permet d'améliorer la qualité de vie des patients qui présentent des hémophilies sévères et qui risquent d'avoir des hémorragies répétées (6 à 7 fois pendant l'année) [39].

Les résultats sur les valeurs biologiques chez les deux types hémophilie A et B ont montré que tous les patients étudiés ont un TP normal, ce qui exclut une atteinte de la voie extrinsèque de la coagulation (en l'occurrence un déficit en facteurs V, VII, X, en prothrombine et en fibrinogène) [39]. Par contre, le temps de céphaline Kaolin (TCK) est typiquement allongé chez les deux types hémophilie A et B, ce qui confirme la présence d'un déficit en facteurs de la voie intrinsèque de la coagulation (VIII et IX) [39]. Dans la forme sévère de la maladie le TCK (54,41 en valeur moyenne) était plus allongée que dans la forme modérée (44,24 en valeur moyenne), confirmant ainsi que le taux de facteurs déficitaires est important car il empêche l'induction de la signalisation de la voie endogène de l'hémostase donc l'allongement du temps de coagulation (temps de déroulement de l'hémostase) [39]. La survenue d'hémorragies provoquées, ou spontanées et provoquées pourrait être corrélée aux TCK et aux taux de facteurs VIII ou IX.

On note que dans chaque famille, les individus atteints ont le même déficit factoriel (sévére, modéré) ce qui est normal puisque le gène muté est transmis à la descendance, de la même manière que les frères atteints de la même type ont le même type de déficit factoriel [40].



Conclusion



Conclusion

L'hémophilie est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au chromosome X, elle est due à une déficience des gènes des facteurs de coagulation VIII et IX représentant l'hémophilie A et B, respectivement.

Cette étude englobe une population de 23 jeunes patients hémophiles de sexe masculin. En terme de dominance le type B est majoritaire, selon le déficit factoriel aucun cas de type mineur n'a été détecté. En fonction des taux de déficit factoriel (facteur VIII ou IX de coagulation) les hémorragies (provoquées) et les hémarthroses sont plus apparus chez les sujets de type sévère.

L'analyse des pédigrées des quatre familles affectées dans la région de Kharrata a mené à la confirmation, pour les trois premières familles, d'une mutation des gènes qui est transmise de mères porteuses à leurs fils par un mode de transmission récessif lié au chromosome X. Par contre, pour la quatrième famille dans laquelle un seul cas a été détecté, on a constaté que c'est peut être dû à une mutation sporadique ou un saut de générations.

Notre étude a aussi montré que les valeurs de TP étaient normales tandis que celles des TCK sont plus allongées et les taux des facteurs VIII et IX sont plus basses, ce qui mène à la conclusion que les protéines de la voie intrinsèque sont perturbées car le TP intervient seulement dans la voie extrinsèque.

Pour cela, la thérapeutique appliquée pour traiter l'hémophilie est de donner des concentrés en facteurs de coagulation VIII et IX afin d'arrêter les saignements hémorragiques. La prophylaxie est la plus recommandée chez les patients sévères afin d'empêcher les saignements réguliers.

Enfin, nous espérons, par ce modeste travail, avoir attiré l'attention sur la nécessité d'un suivi biologique régulier des patients atteints d'hémophilie afin d'améliorer la qualité de leur vie et leur prise en charge.



Références Bibliographiques



Références bibliographiques

- [1]. Belhani M. Epidémiologie de l'hémophilie en Algérie. *Revue Algérienne d'Hématologie*; 2009, 1: 32-5.
- [2]. Srivastava A., Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie. 2^{ème} éd. Montreal: Blackwell Publishing. 2012, 74p.
- [3]. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Thabane L., Iorio A . A systematic review of definitions and reporting of bleeding outcome measures in haemophilia. *Haemophilia*; 2015, 21(6): 731-735.
- [4]. Dubœuf S., François P. L'hémostase, quelques notions de physiologie; 2010, 49(501): 14-15.
- [5]. Nizamaldin Y., Abi Najm S., El Hage M., Samson J. (2012). Hémostase locale en chirurgie orale. 1^{ère} partie: physiologie de l'hémostase. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* ; (2012), 18(2): 119-127.
- [6]. Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC- Dentisterie ; 2004, 1(1): 0-81.
- [7]. Berthélémy S. Le bilan d'hémostase et de coagulation. *Actualités Pharmaceutiques*; 2015, 54(542): 59-61.
- [8]. Loof G., Deicke C., Medina E. The role of coagulation/fibrinolysis during *Streptococcus pyogenes* infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*; 2014, 4(128): 1-8.
- [9]. Trincherro A., Sholzberg M., Matino D. The Evolution of Hemophilia Care: Clinical and Laboratory Advances, Opportunities and Challenges. *Hämostaseologie*; 2020, 40: 311-321.
- [10]. Graw J., Brackmann H-H., Oldenburg J. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nat. Rev. Gene*; 2005, 6(6): 488-501.
- [11]. Lam Kah Y., Ezalia E., Mat Yusoff Y. Novel Missense Mutation of F9 gene in Hemophilia B Patients. *Hematol Thromb Dis*; 2017, 8(2): 1-7.
- [12]. Jean-francois S. Prise en charge de l'hémophile aux urgences: Le Praticien En Anesthésie Réanimation; 2009, 13: 365-370.
- [13]. Guérois C. L'hémophilie aujourd'hui: hemophilia today. *Kinésithérapie, la revue*; 2009, 9(88): 32-36.
- [14]. Schved JF. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC (Elsevier Masson SAS), *Hématologie*; 2008, 3(2): 1-14.

Références bibliographiques

- [15]. Guomin Sh., Meng G., Qing C., Weikai L. International Journal of Molecular sciences; The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B; 2022 ,23(2762): 1-17
- [16]. Libbey J. Eurotext: Hématologie. Les bases moléculaire de l'hémophilie A: possibilités actuelles du diagnostic et du conseil génétique; 1996, 2(1): 7-15.
- [17]. Funnell A., Crossley M., Trends in Genetics January Hemophilia B Leyden and once mysterious cis-regulatory mutations; 2014, 30(1): 18-23.
- [18]. Tengguo L., Payne A., Connie H., Amanda B. The CDC Hemophilia B mutation project mutation list: a new online resource. Molecular Genetics & Genomic Medicine; 2013, 1(4): 238-245.
- [19]. Peyvandi F., Jayandharan G., Chandy M., Srivastava A., Nakaya S. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. Haemophilia; 2006, 12 : 82-89.
- [20]. Belliveau D., Flanders A., Harvey M. L'hémophilie légère. L'Association canadienne des infirmières et infirmiers en hémophilie (ACIH), Première édition. 2007, 26p.
- [21]. Martin P. Conseil génétique,centre régional de traitement de l'hémophilie (CRTH) de montpelliet ;2007,176: 1-4.
- [22]. Meunier S. Enfant hémophile. EMC-Pédiatrie 1; 2020, 40(03): 1-9.
- [23]. Diop S., Touré A., Thiam D., Dièye M., Diakhaté L. Profil évolutif de l'hémophilie A au Sénégal : étude prospective réalisée chez 54 patients; 2003, 10(1): 0-40.
- [24]. Derrick J. Haemophilia A and Haemophilia B: Molecular insights. Molecular pathology; 2002, 55: 1-18.
- [25]. Astermark, J. Overview of inhibitors. In Seminars in hematology; 2006, 43: 3-7
- [26]. Schved J. Traitement de l'hémophilie. EMC – Hématologie; 2009,4(1) : 1-11.
- [27]. Oberfell A., Auvinen M., Mathew P. Recombinant Activated factor; 2008,14(2): 233-241.
- [28]. Castaman G., Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. Expert Review of Hematology; 2018, 11(7): 567-576.
- [29]. Anne Claire N. Guide des analyses en hématologie : Tetes globaux et facteurs de goagulation. Société française d'hématologie : Edition pro. 2019, P108.

Références bibliographiques

- [30]. Leuer M., Oldenburg J., Lavergne J., Ludwig M. Somatic Mosaicism in Hemophilia: A Fairly Common Event; 2001, 69(1): 0–87.
- [31]. Bendi-hadji M., bellahcene A. Etude des facteurs de risque d'apparition des Allo-Anticorps Anti Facteur VIII au cours de l'hémophilie A : à propos d'une série de cas suivis au CHU Tlemcen Thèse de Médecine Faculté Professeur Mesli Naima Tlemcen. 2017, P1-107.
- [32]. Zidani A. Diagnostic Biologique et Moléculaire de l'Hémophilie dans une Partie de la Population Algérienne. Thèse de Sciences Biologiques Directeur Chafaa Smail. Anaba. 2018, P1-88.
- [33]. Kechnaoui S. Les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'hémophilie dans la région de Marrakech. Thèse de Médecine Marrakech Professeur M. Bourrouss. Marrakeche. 2019, P1-78.
- [34]. Zmouli N. Découverte fortuite d'une hémophilie A mineure lors d'une circoncision. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien; 2015, 50 (3): 350-353.
- [35]. Méndez A., Martinez M., Huber A., Tsakiris D. Mise au point des hémorragies en 2014 : quand, comment, chez qui ? Forum Med Suisse; 2014, 14(29-30): 534-539.
- [36]. Goudemand J. Urgences hémorragiques chez l'hémophile. 2009, P 255-273.
- [37]. Haidar M. Profils épidémiologique, clinique et biologique des hémophiles B et de leurs mères conductrices suivis au centre hospitalier universitaire (Côte D'ivoire). Thèse en pharmacie professeur Monnet dagui. Cote d'ivoire. 2017, P1-111.
- [38]. Lobet S., Hermans C. La prise en charge des hémarthroses chez les patients hémophiles. Partie 1 : pathophysiologie et diagnostic. Ortho-Rhumato; 2012, 10(1): 20-40.
- [39]. Chambost H. Meunier. Enjeux d'une prise en charge pédiatrique précoce de l'hémophilie sévère; 2006, 13(11): 0–1430.
- [40]. Jouannic J-M. Syndrome hémorragique fœtal. EMC – Hématologie; 2004, 1(1): 9-17.
- [41]. Jayandharan G., Srivastava A. Role of molecular genetics in haemophilia: from Diagnosis to Therapy. Semin Thromb Hemost; 2012, 38: 64-78.



Annexe



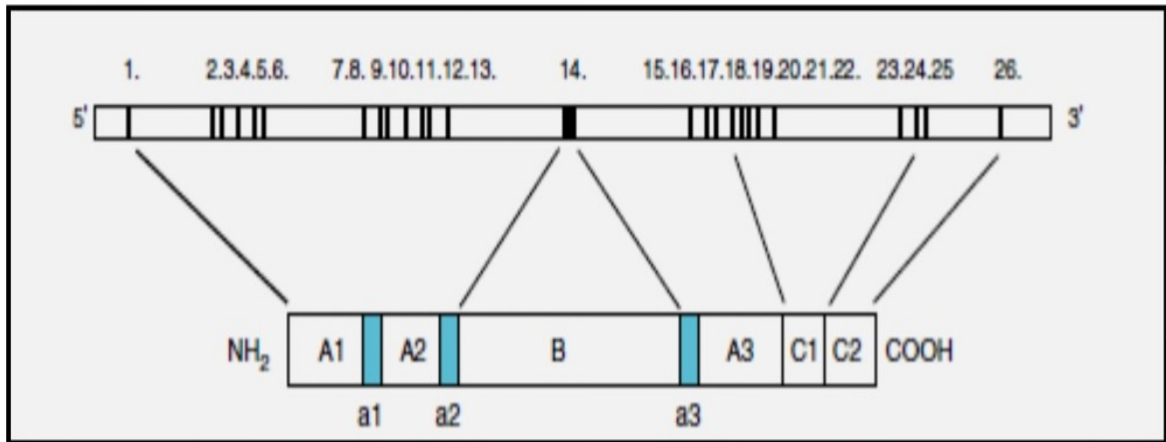
Annexe II

Principaux facteurs intervenant dans la coagulation [5].

Facteur	Nom usuel	Principal lieu de synthèse	Rôle
I	Fibrinogène	Foie	Protéine précurseur, substrat de la formation du caillot.
II	Prothrombine	Foie	Zymogène, active le fibrinogène, V, VIII, XI, XIII, Protéine C, plaquettes
III	Thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire	Monocytes et cellules endothéliales	Cofacteur, active le facteur VIIa
IV	Calcium (Ca ²⁺)	Plasma	Cofacteur, lien phospholipide / facteur
V	Proaccélélerine, accélérateur de l'activation de la prothrombine en thrombine	Foie	Cofacteur du Xa
VII	Proconvertine	Foie	Vitamine-K dépendant Zymogène, active le IX et le X
VIII	Facteur anti-hémophilique A, ou cofacteur plaquettaire I	Foie	Cofacteur du IX
IX	Facteur anti-hémophilique B, ou cofacteur plaquettaire II	Foie	Zymogène, active le X
X	Facteur Stuart-Prower ou autoprothrombine	Foie	Zymogène, active le II
XI	Facteur Rosenthal, ou précurseur de la thrombo-plastine plasmatique (PTA)	Foie	Zymogène, active le IX
XII	Facteur Hageman, facteur contact	Foie	Zymogène, active le XI
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine, ou facteur Laki-Lorand	Foie	Zymogène, stabilise-le Caillot de fibrine
PK	Prékallicroéine	Foie	Zymogène, active le XII et la PK
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire	Foie	Cofacteur, soutient l'activation du XII et la PK

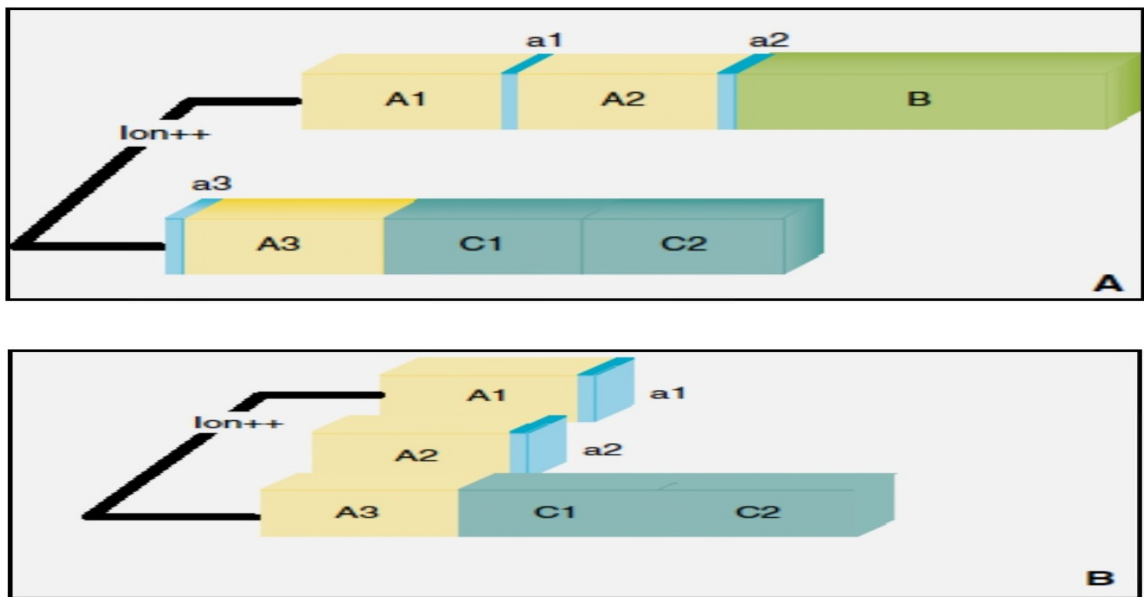
Annexe III

Structure du gène F8 [14].



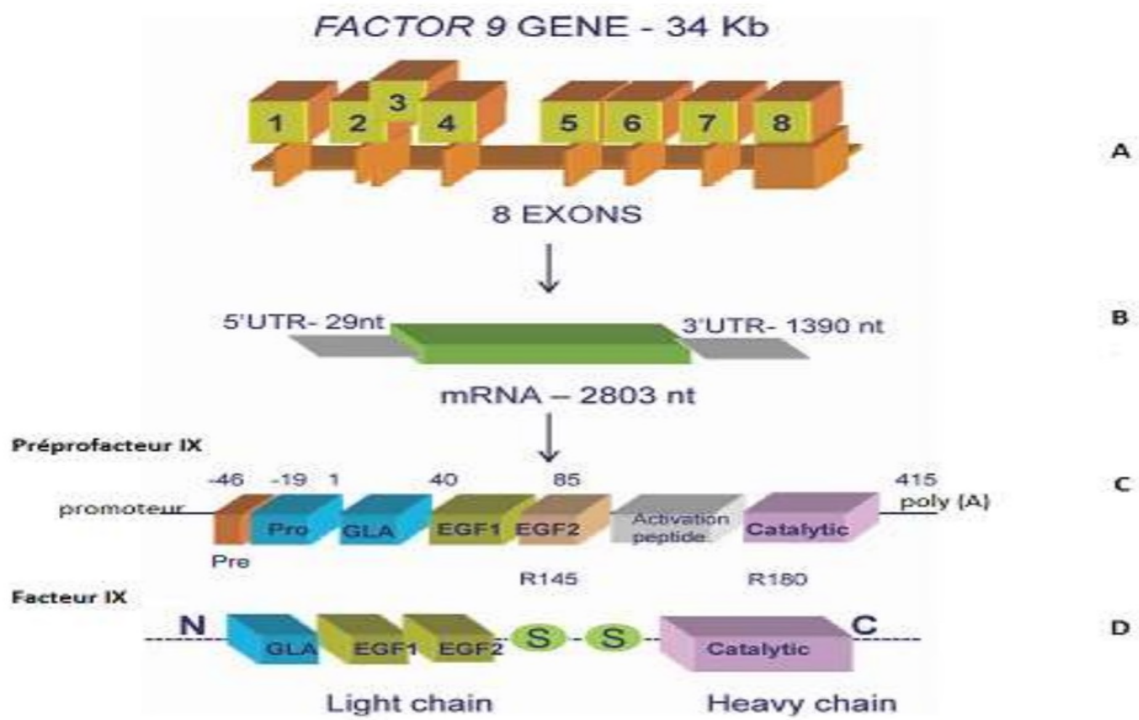
Annexe III

Représentation schématique de la protéine FVIII [14].



Annexe IV

Structure du gène F9, sa transcription et traduction [41].



Annexe VII

(Les valeurs de la courbe d'étalonnage des taux de prothrombine (TP) en pourcentage selon les données du laboratoire de L'EPH de Kharrata

Temps en secondes	Valeurs en pourcentage (%)
13,0	100,0
13,7	91,8
14,3	84,9
15,0	78,9
15,6	73,7
16,3	59,1
16,9	55,1
17,6	58,3
18,2	55,4
18,9	52,8
19,5	50,5
20,2	48,3
20,8	46,3
21,5	44,4
21,1	42,8
22,8	41,2
23,4	39,7
24,1	38,4
24,7	37,1
25,4	35,9
26,0	34,8
26,7	33,7
27,3	32,8
28,0	31,8
28,6	30,9
29,9	30,1
30,6	29,3
31,2	28,5
31,9	27,9
32,5	27,2
33,2	26,5
33,8	25,9
34,5	25,3
35,1	24,8
35,5	24,2
36,4	23,7
37,1	23,2
37,7	22,8
38,4	22,3
39,0	21,9
40,3	21,1
41,6	20,3
42,9	19,6
44,2	18,9
45,5	18,3



**Fiche de renseignements pour l'étude
de l'hémophilie au niveau de
l'Etablissement Public Hospitalier de
Kherrata**



Cher Patient,

Nous vous remercions de bien vouloir nous compléter le document ci-dessous,

A/ Identité du patient :

- Nom :
- Prénom :
- Sexe :
 Masculin Féminin
- Age :

B/ Données génétique :

- Antécédents familiaux (cas connus dans la famille) :
 Frère neveu Grand-père maternel
 Fils de la cousine cousin de la mère Oncle maternel
- Les parents ont subi mariage consanguin :
 Oui Non
- Nombre d'hémophilie décéder par famille :
 1 2 3 4 5
- Nombre d'hémophilie vivant par famille :
 1 2 3 4 5

C/ Donnés clinique :

- Age de découverte de la maladie :

< 1 ans 1-10 ans 11-20
 21-30 ans > 30 ans

- Circonstance de découverte de la maladie :

Dépistage lors d'une circoncision problème dentaire
 Chute et blessure hématome hémarthrose autre

- Station pathologique :

A B

- Degré de la sévérité de la maladie :

Sévère Modérés Mineurs

- Signe clinique présentant

Hématome Hémarthrose Autre

- Nature de l'hémorragie :

Spontanées Provoquées Spontanées et provoquées

- Nombre d'accident hémorragique par l'année :

1 2 3 4 5 6 7

- Localisation de l'hémarthrose :

Epaules coudes poignets hanches
 Genoux chevilles

D/ Données Thérapeutiques :

- Traitement prophylactique :
 - Oui
 - Non
- Nature de traitement reçus :
 - Concentré en facteur VIII
 - Concentré en facteur IX
 - Plasma frais congelé
 - Anti-fibrinolytique
 - Sang total
 - Traitement martial



Résumé



Résumé : L'hémophilie est une maladie hémorragique héréditaire récessive liée au chromosome X, caractérisée par un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) de la coagulation. Ce travail met en lumière les principales caractéristiques épidémiologiques, génétiques et cliniques de 23 patients hémophiles au niveau de l'établissement hospitalier de Kharrata, présentant des hématomes ou hémarthroses. Les taux de prothrombine (TP) de ces patients était normal tandis que le taux de céphaline activée (TCA) était allongé ce qui signifie une perturbation de la voie endogène. L'hémophilie de ces patients a été classée en sévère ou modérée basé sur le taux de facteur de coagulation étudié. Il a été constaté que les individus de la même famille ont le même type d'hémophilie et de sévérité. En effet, la thérapeutique actuelle recommandée est l'administration des facteurs VIII et IX. Cette étude clinique a permis une analyse du mode de transmission et la sévérité de l'hémophilie des familles touchées par cette maladie à Kharrata et ouvre la voie à une meilleure prise en charge, par le conseil génétique pour les familles à risque.

Mots clés : Hémophilie, Facteur VIII, Facteur IX, TCA, TP.

Abstract : Hemophilia is a recessive hereditary haemorrhagic disease linked to the X chromosome, characterized by a deficiency in factor VIII (hemophilia A) or IX (hemophilia B) of coagulation. This work highlights the main epidemiological, genetic and clinical characteristics of 23 hemophilia patients presenting hematomas or hemarthrosis, at the level of the hospital establishment of Kharrata, The prothrombin rate (TP) of these patients was normal while the activated cephalin rate (RCA) was lengthened which means the disturbance of the endogenous pathway. The haemophilia of these patients was severe or moderate based on the TP. It was inferred that individuals from the same family have the same type of hemophilia and severity. The current therapy recommended in the study is the administration of coagulation factors VIII and IX. This clinical study has allowed the analysis of the transmission mode and the severity of haemophilia of the families affected in Kharrata and paves the way for a better disease management through genetic counselling for the families at risk.

Key words : Hemophilia, Factor VIII, Factor IX, RCA, Prothrombin rate, Activated cephalin rate

ملخص : الهيموفيليا مرض نزفي وراثي متنحي مرتبط بالكروموسوم، يتميز بنقص في العامل الثامن (الهيموفيليا أ) أو التاسع (الهيموفيليا ب) للتخثر. هذا العمل يسلط الضوء على الخصائص الوراثية والوراثية والسريرية الرئيسية لـ 23 مريضًا بالهيموفيليا يعانون من أورام دموية أو داء المفصل، على مستوى مؤسسة الاستشفائية خراطة، معدل البروثرومبين لهؤلاء المرضى طبيعيًا بينما المعدل السيفالين المنشط مطول مما يعني اضطراب المسار الداخلي. الهيموفيليا عند هؤلاء المرضى شديدة أو معتدلة بناءً على معدل البروثرومبين. تم الاستدلال على أن الأفراد من نفس العائلة لديهم نفس النوع من الهيموفيليا والخطورة. العلاج الحالي الموصى به في الدراسة هو إعطاء عوامل التخثر الثامن والتاسع. سمحت هذه الدراسة السريرية بتحليل طريقة الانتقال وشدة مرض الهيموفيليا لدى العائلات المتضررة في الخراطة ومهدت الطريق لإدارة المرض بشكل أفضل من خلال الاستشارة الوراثية للعائلات المعرضة للخطر.

الكلمات المفتاحية : الهيموفيليا، العامل الثامن، العامل التاسع، معدل البروثرومبين، معدل السيفالين المنشط.