

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université 08 Mai 45 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre
et de l'Univers

Département de : Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : Biologie Moléculaire des Procaryotes

Etude biochimique et statistique de l'hémophilie

Présenté par :

- KADDEM Marwa
- KEBASSI Souad
- SALEM Bessma

Devant le jury composé de :

- Encadreur : Hemicci Ahmed. (M.A.A. Univ de Guelma)
- Présidente : Bendjeddou Dalila. (P.R. Univ de Guelma)
- Examineur : Bouden Ismail. (M.A.B. Univ de Guelma)

Juin 2013

RESUME :

L'hémophilie est une affection hémorragique héréditaire, de transmission récessive liée au sexe. Elle est due à une anomalie qualitative d'une protéine de la coagulation appelée facteur anti- hémophilique. L'existence de deux facteurs anti- hémophilique VIII et IX permet de distinguer deux types d'hémophilie : A et B où il existe un déficit en facteur VIII et IX respectivement.

L'hémophilie semble être une affection rare par sa faible fréquence, néanmoins il s'agit de la maladie de la coagulation la plus rencontrée avec un taux d'hémophilie A cinq fois plus fréquent que l'hémophilie B.

Parmi les syndromes hémorragiques les plus fréquents, qui accompagnent les hémophiles, notamment les jeunes ayant moins de 20 ans, sont l'hémarthrose et l'hématome.

La diagnostique repose essentiellement sur l'examen biologique (TQ normal et TCA allongé).

Le traitement de l'hémophilie est complexe et couteux, et le meilleur traitement se procure par l'éducation sanitaire préventive.

ABSTRACT:

Hemophilia is a hemorrhagic affection which is hereditary transmitted by sex. It's due to a quantitative or qualitative anomaly reaching a protein of the coagulation called: anti-hemophilic factor.

The existence of two factors anti-hemophilic VIII and IX permit us to distinguish two types of It : A and B which corresponding to a deficit in factor VIII and IX consecutively.

The syndrome hemorrhagic is the most important one of this deficit: hemarthrose and hematome.

The diagnostic is based as a majority on the biological tests (Normal TQ and TC stretched).

The treatment of the hemophilia is complex but the best cure is to prevent people by sanitary and preventive education.

المخلص:

الهيموفيليا مرض وراثي يتميز بنزيف دموي حاد، ذو انتقال متنحى يرتبط بالجنس. تنجم عن شذوذ نوعي أو كمي لبروتين تخثر يسمى عامل ضد هيموفيلي. وجود عاملين هيموفيليين VIII و XI يسمح بتمييز نوعين من الهيموفيليا: أ و ب أين يوجد نقص في العامل VIII و XI على الترتيب.

من بين الأعراض الأكثر أهمية hémarthrose و hématome.

التشخيص يرتكز أساسا على الاختبار البيولوجي (وقت Quick عادي و وقت céphaline kaolin ممتد).

علاج الهيموفيليا معقد إذن أحسن علاج هو الوقاية.

Remerciements

Au terme de ce modeste travail de recherche, nous remercions d'abord Dieu, le tout-puissant, qui nous avons donné la force et le courage pour poursuivre notre études.

*Nous remercions notre exceptionnel encadreur **Mr. HEMICI Ahmed** d'avoir accepté de nous prendre en charge pour réaliser ce mémoire. Sans ses orientations et ses suggestions les plus inestimables, ce mémoire n'aurait jamais pu voir le jour.*

Nous tenons à remercier aussi tous les enseignants de départements de biologie de Guelma.

*Nos remerciements vont également à **Dr. CHACHOU M.YANIS** de son aide précieux qu'il trouve ici l'assurance de toute notre gratitude.*

Nous somme reconnaissantes à notre proches, familles et amis, qui ont su rester à notre coté pendant toute cette période de formation.

Enfin, à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à notre formation.

Liste des abréviations :

PL : Phospholipides.

GP : Glycoprotéines.

GPIIbIIIa : glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.

GPIb : Glycoprotéine Ib.

ADP : Adénosine Di-Phosphate.

ATP : adénosine triphosphate.

VWF : Von Willebrand Factor.

Vit.K : Vitamine K.

PK : Prékallitréine.

KHPM : kininogène de haut poids moléculaire.

EDTA : Ethylène Diamine Tétracétique.

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor.

ORL : Oto-rhino-laryngologie.

t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène.

U-PA : Pro-urokinase-urokinase.

PAI : Inhibiteurs des activateurs du plasminogène.

AT : Antithrombine.

T : Trombine.

HS : Héparane sulfate.

TM : Thrombomoduline.

EPCR : endothelial protein C receptor.

PCa : La protéine C activée.

PC : Protéine S.

C4bBp : C4bBinding protéine.

PCI : Protein C Inhibitor.

GAGs : Glycosaminoglycanes.

ABO : Les groupes sanguines.

TS : Temps de Saignement.

TQ : Temps de Quick.

TCK : Temps de Céphalin Kaolin.

PFC : **Plasma frais congelé.**

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine.

IM : insuffisance mitrale.

BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

HPA : Human Platelet Antigen.

HLA : Human Leucocyte Antigens.

Liste des tableaux :

N° de tableau	Titre de tableau	N° de page
1	Les facteurs de coagulation.	14
2	Classification des différentes formes d'hémophilie.	28
3	Protocole de dilution de pool de plasma pour le TQ.	42
4	Protocole de dosage de fibrinogène.	45
5	Protocole de dilution pour le dosage de facteur VIII.	47
6	Résultats des tests de l'hémostase de 11 patients, donnés en fonction de plusieurs critères.	49,50
7	Répartition des cas d'hémophilie recensés durant les années (2010, 2011,2012).	53
8	Répartition des hémophiles recensés en 2010, par tranche d'âge.	54
9	Répartition des hémophiles recensés en 2010, selon le type de l'hémophilie.	55
10	Répartition des hémophiles recensés en 2010, selon la manifestation clinique.	55

Liste des figures :

N° de figure	Titre de figure	N° de page
1	Les 03 étapes d'hémostase.	4
2	Structure de la paroi vasculaire.	7
3	La thrombopoïèse.	7
4	La physiologie plaquettaire.	7
5	Représente la membrane du plaquette et les granules intra cytoplasmique.	9
6	Mise à nu du sous-endothélium (thrombogène).	11
7	Adhésion des plaquettes au sous endothélium.	11
8	Dernière étape =agrégation des plaquettes.	11
9	Rôle central de la thrombine.	19
10	Les étapes de la fibrinoformation.	19
11	Les acteurs de l'hémostase tertiaire ou Fibrinolyse	19
12	L'interaction AT et héparane sulfate conditionne l'inhibition du facteur Xa.	23
13	Les inhibiteurs de la coagulation et leurs principaux systèmes.	23
14	Génotypes d'une generation issue d'un Croisement entre une femme porteuse et un homme sain.	27
15	Génotypes d'une generation issue d'un Croisement entre une femme non porteuse et un homme hémophile.	27
16	Génotypes d'une generation issue.	27
17	Types d'hémorragies externes, plus courantes.	31
18	Les déferentes localisation corporelles d'hématome.	31
19	Présence du sang dans les articulations.	31
20	Conversion du TQ en TP-Exemple de droite d'étalonnage, dite de Thyville.	42
21	Droite d'étalonnage pour le facteur VIII.	48
22	Variation de la fréquence de la maladie fonction du nombre de cas par rapport à l'âge (2013).	51
23	La variation du nombre de cas par rapport au sexe(2013).	51

24	La variation du nombre de cas par rapport au type de l'hémophilie et la sévérité(2013).	52
25	La variation du nombre de cas par rapport à la manifestation clinique(2013).	52
26	Variation du nombre de cas d'hémophilie en fonction d'années.	53
27	Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de l'âge pour l'année 2010.	54
28	La variation du nombre de cas par rapport au type de l'hémophilie et la sévérité(2010).	55
29	La variation du nombre de cas par rapport à la manifestation clinique(2010).	56
30	La variation du nombre de cas par rapport à l'âge pour l'année(2011).	56
31	La variation du nombre de cas par rapport au type de l'hémophilie et la sévérité(2011).	56
32	La variation du nombre de cas par rapport à la manifestation clinique(2011).	57
33	Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de l'âge pour l'année 2012).	57
34	Variation de la fréquence en fonction du type de l'hémophilie et la sévérité pour l'année 2012.	57
35	Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de la manifestation clinique pour l'année 2012.	58

Sommaire :

INTRODUCTION	Error! Bookmark not defined.
CHAPITRE I : Hémostase (Coagulation sanguine)	
1- Définition de l'hémostase	3
2- Mécanisme de l'hémostase	5
2-1- Hémostase primaire	5
2-1-1- Paramètres intervenant dans l'hémostase primaire	5
2-1-1-1- Endothélium et paroi vasculaire.....	5
2-1-1-2- Plaquettes.....	6
<i>a) Généralités</i>	6
<i>b) Structure</i>	6
2-1-1-3- Facteur vonWillebrand (vWF)	8
2-1-1-4- Fibrinogène.....	10
2-1-2- Déroulement de l'hémostase primaire	10
2-1-2-1- Le temps vasculaire	10
2-1-2-2- L'adhésion plaquettaire.....	10
2-1-2-3- L'agrégation plaquettaire	10
2-2- Hémostase secondaire	12
2-2-1- l'initiation	12
2-2-1-1- voie endogène (intrinsèque)	12
2-2-1-2- voie exogène (extrinsèque).....	12
2-2-2- L'activation en cascade des enzymes	12
2-2-2-1- Les facteurs de la coagulation	12
<i>a) Ions de calcium</i>	13
<i>b) Inhibiteurs physiologiques</i>	15
2-2-2-2- Formation de la prothrombine.....	15
<i>a) La voie intrinsèque La voie extrinsèque</i>	15
<i>b) La voie extrinsèque</i>	15
2-2-2-3- La thrombinoformation	16
2-2-2-4- La fibrinoformation	16
2-2-2-5- Le rôle du système contact	17

2-3- La fibrinolyse	18
2-3-1- Facteurs plasmatiques	18
2-3-2- Éléments cellulaires	18
3- Contrôle de la coagulation plasmatique	20
3-1- L'antithrombine (AT)	20
3-2- Le système de la protéine C	20
3-3- Inhibition de la voie exogène par le TFPI	21
CHAPITRE II : Anomalie de l'hémostase (l'hémophilie)	
1-Historique	24
2- Définition	25
3- Génétique et mode de transmission	25
3-1- Génétique.....	25
3-2- Mode de transmission	26
4- Etiologie	26
4-1-Type de déficit.....	26
4-1-1-Déficit qualitatif.....	26
4-1-2-Déficit quantitatif	26
4-2-Type d'hémophilie	27
4-2-1-Hémophilie A	27
4-2-2-HémophilieB.....	27
5- Signes cliniques	27
5-1- Hémophilie sévère.....	27
5-2- Hémophilie modérée.....	27
5-3- Hémophilie atténuée.....	29
6 - manifestations cliniques	29
6-1- Hémorragies extériorisées	29
6-2- Hémorragies non extériorisées	29
6-2-1- Hématomes	29

6-2-2- Hémarthroses.....	30
6-2-3- Pseudo- tumeur hémophilique	30
6-3- Hémorragies du système nerveux central	30
7- Diagnostic.....	31
7-1- Diagnostic biologique	31
7-2- Diagnostic positif	31
7-3- Diagnostic différentiel	31
7-4-Diagnostic clinique	32
7-5- Diagnostic de gravité	32
8-Traitement	32
8-1-Traitement substitutif	32
8-2- Traitement symptomatique	34
8-3- Traitement préventif	34
8-4- Vaccination.....	35
ETUDE PRATIQUE : TESTS D'EXPLORATION	
1- Le Prélèvement.....	36
2- Description des tests d'hémostase	36
2-1- Tests d'exploration de l'hémostase primaire.....	37
2-1-1- Temps de saignement.....	37
2-1-2- Numération plaquettaire (NP)	38
2-2-Tests d'exploration de la coagulation.....	40
2-2-1- Temps de Quick (TQ).....	40
2-2-2- Temps de Céphaline Kaolin (TCK).....	43
2-2-3- Test Fibrinogène.....	44
2-2-4- Tests plus spécialisés (Dosage de Facteur VIII)	46
ETUDE STATISTIQUE :	
1-Résultats du stage pratique.....	49
2-Résultats de l'étude rétrospective	52

2.1. Expression des résultats de l'année 2010	54
2.1.1. Selon l'Age.....	54
2.1.2. Selon le type de l'hémophilie	54
2.1.3. Selon les manifestations cliniques	55
2.2. Expression des résultats de l'année 2011	56
2.3. Expression des résultats de l'année 2012.....	57
Discussion	59
Conclusion.....	63
Références bibliographiques	64

INTRODUCTION :

Le sang est un organe, mais sans limites fixes, bien définies ; c'est l'organe le plus volumineux de l'organisme puisqu'il représente environ 5 kg chez un adulte de 60 kg. Il circule en circuit fermé : c'est une partie du système hématopoïétique qui comprend aussi la lymphe, les organes hématopoïétique : moelle osseuse, thymus, ganglions lymphatiques, rates, etc.... (**Smaili F. ,2003**).

C'est un liquide visqueux, composés de cellules et de plasma. L'ensemble de la phase solide (cellules) et la phase liquide (plasma) forme la masse sanguine ou volémie :

- Les hématies ou érythrocytes qui constituent 99% des cellules du sang, sont des globules rouges. Leur fonction principale est le transport de l'oxygène des poumons vers tous les tissus de l'organisme.

- Les leucocytes ou globules blancs comprennent différents types cellulaires dont les principaux sont : les polynucléaires neutrophiles et les monocytes, qui jouent un rôle essentiel dans la défense non spécifique contre les infections, les lymphocytes qui constituent des supports cellulaires de l'immunité spécifiques.

- Les plaquettes ou thrombocytes qui sont de petites corpuscules incolores, anucléés du sang des mammifères. Chez l'homme, leur nombre varie de 150 000 à 300 000 par mm³ de sang. Ces éléments jouent un rôle important dans l'hémostase (**Fawcet D W. et Col., 2002**).

- L'hémostase est l'ensemble des mécanismes complexes qui concourent à maintenir le sang fluide à l'intérieur des vaisseaux. Le processus d'hémostase, qui vise donc à arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses se déroule classiquement en trois temps :

- ✓ L'hémostase primaire ferme la brèche vasculaire par un « thrombus blanc » (clou plaquettaire).
- ✓ La coagulation consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules (thrombus rouge).
- ✓ La fibrinolyse, processus limitant, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

- L'hémophilie est un syndrome hémorragique constitutionnel faisant partie de l'ensemble des anomalies du système plasmatique de la coagulation, qui sont considérées jusqu'à présent comme étant des maladies rares (**Dreyfus B. et Col., 1994**).

L'hémophilie est caractérisée par un déficit en facteur VIII (hémophilie A) ou en facteur IX (hémophilie B). C'est une affection ubiquitaire qui touche une naissance sur 10 000, sans distinction de race ou de région géographique. Il est actuellement établi qu'elle est la plus fréquente des affections hémorragiques héréditaires en Europe, et dans presque tous les pays développés ou en voie de développement. Des études effectuées dans différentes parties du monde ont montré que cette maladie sévit avec une fréquence égale au sein de tous les groupes ethniques, dans différentes régions distinctes (**Emanuelle G. et col., 1996**). Sa prévalence est toutefois peu connue en Afrique pour plusieurs raisons : rareté de l'affection, coût élevé de sa prise en charge, nombre insuffisant de spécialistes en hématologie et absence de laboratoires adéquats pour le diagnostic biologique de cette maladie.

Les grands progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge des patients hémophiles ont concerné la mise en place de procédures de diagnostics plus précoces et plus précises, des moyens thérapeutiques de plus en plus sûrs et en quantité suffisante, permettant même la prophylaxie dès le jeune âge, et enfin l'espoir d'une thérapie génique dans quelque années. Cependant, seuls 20% des hémophiles qui vivent dans les pays développés, peuvent bénéficier de ces avancées. Pour les 80% restants qui vivent dans les pays en voie de développement, la maladie continue d'être occulte, très souvent ignorée, et dont les conséquences médicales et sociales sont désastreuses.

Le choix de ce thème est justifié par le fait que cette maladie héréditaire pose de nombreux problèmes dus à la gravité du syndrome hémorragique qui peut mettre, dans certains cas, la vie des hémophiles en danger et provoquer un déséquilibre dans l'espérance de leur vie. Par ce travail, nous visons donc deux objectifs : le premier consiste à donner en deux chapitres les notions de bases nécessaires à la définition des différents mécanismes de la coagulation et de l'hémostase, et à la compréhension de cette anomalie à travers ses multiples aspects : biochimique, génétique et épidémiologique. Dans un deuxième objectif, à l'issue de notre étude pratique, une approche statistique, rétrospective a été élaborée et interprétée selon plusieurs critères, et ce pour but d'évaluer, à l'échelle locale, la fréquence de l'hémophilie.

1- Définition de l'hémostase:

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide, à l'intérieur des vaisseaux par un ensemble de processus complexes permettant d'arrêter les hémorragies et d'empêcher les thromboses [1]. Elle fait intervenir essentiellement trois étapes qui sont :

- *l'hémostase primaire* : Son rôle est de fermer la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire).
- *l'hémostase secondaire (coagulation sanguine)*: Intervient pour consolider le premier thrombus en formant un réseau de fibrine qui emprisonne des globules rouges (thrombus rouge).
- *la fibrinolyse* : Elle permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès que le processus d'hémostase est enclenché [1], mais ils peuvent être à l'origine de saignement anormaux (fibrinolyse trop rapide) [2].

Les facteurs de l'hémostase sont nombreux et se répartissent sur les différentes étapes de l'hémostase comme suivant :

- *Hémostase laire*: vaisseau sanguin, plaquettes, facteur de Von Willebrand.
- *Hémostase secondaire*: FVII, FX, FIX, FII (vit K dép.) FV et FVIII (cofacteurs) FXI, FI (fibrinogène), FXIII (cross-linking).
- *Fibrinolyse*: T-PA, plasminogène [2].

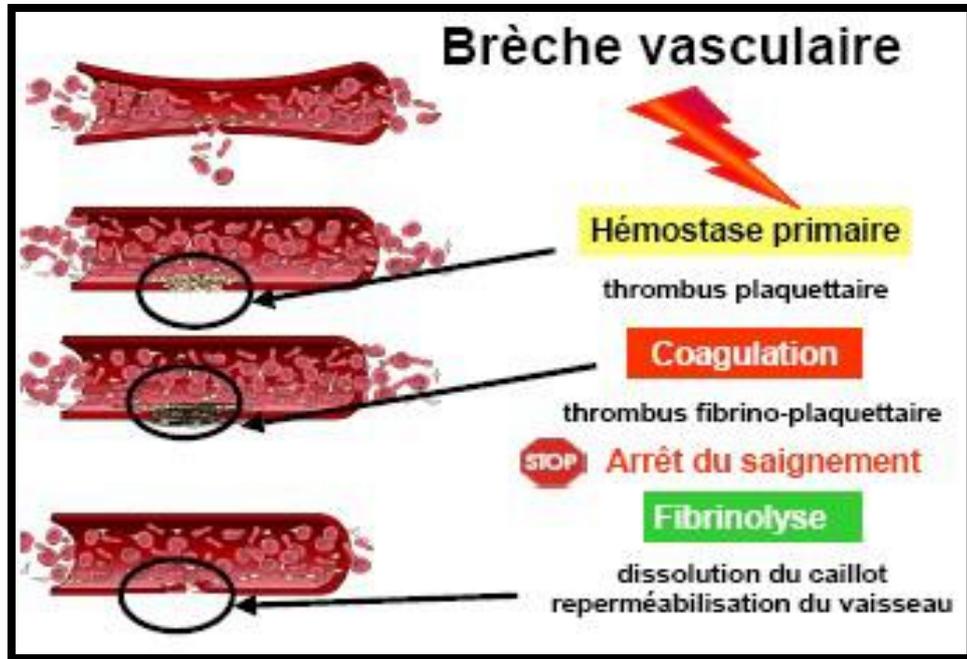


Figure 1 : Les mécanismes de l'hémostase [1].

2- Mécanisme de l'hémostase :

2-1- Hémostase primaire :

Immédiatement déclenchée dès qu'il y'a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits vaisseaux [1].

2-1-1- Paramètres intervenant dans l'hémostase primaire :

- Deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes.
- Deux éléments plasmatiques : facteur vonWillebrand et fibrinogène [2].

2-1-1-1- Endothélium et paroi vasculaire :

Toutes les parois vasculaires de l'organisme sont construites sur un schéma identique (**Fig. 2**).

- **L'intima** est faite d'une couche continue monocellulaire de cellules endothéliales, séparée du sous-endothélium par la membrane basale. Le sous-endothélium comporte des microfibrilles constituées d'un type de collagène très thrombogène.

Les cellules endothéliales ont des fonctions multiples :

- Fonctions anti thrombotiques: Elles préviennent l'activation de la coagulation et des plaquettes, en s'interposant de façon ininterrompue entre le sang et les substances sous endothéliales procoagulantes.
- Fonctions prothrombotiques: Après activation, elles deviennent le support des réactions de la cascade de la coagulation.
- Enfin ces cellules ont des propriétés de synthèse extrêmement importantes : facteur Willebrand, prostacycline (PGI₂), facteur tissulaire, thrombomoduline, activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur (PAI).

L'intima est séparée du média par la limitante élastique interne.

- ❖ **La média** est plus ou moins développé suivant le type de vaisseaux (par exemple, l'artère comporte une média importante). Elle est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction et en fibroblastes. Elle est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe.
- ❖ **L'adventice** fait le lien avec les autres structures tissulaires péri-vasculaires. C'est là que circulent les *vasa vasorum* et se terminent les ramifications nerveuses [1].

2-1-1-2- Plaquettes :**a) Généralités:**

Les plaquettes sont les plus petits éléments figurés du sang. Elles naissent dans la moelle osseuse (lignée mégacaryocytaire) par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes à travers les sinus médullaires (**Fig. 3**). Leur durée de vie est courte 4 à 8 jours. Cette durée se raccourcit dès qu'il y a activation de l'hémostase [1].

Le taux normal des plaquettes est chez l'adulte de (150 000 à 400 000/mm³). Elles circulent à l'état non activé. A l'état physiologique, un tiers des plaquettes est contenu dans la rate, ceci explique que lorsque la rate augmente de façon importante son volume, le chiffre des plaquettes au niveau sanguin baisse.

L'étude sur frottis sanguin reflète très mal l'aspect des plaquettes in vivo. Sur une lame de sang, les plaquettes ont une forme polyédrique, irrégulière. Elles sont de petite taille (2 à 4 µm). Leur centre est occupé par des granulations : chromomères. La partie non colorée s'appelle hyalomère.

Les plaquettes portent les antigènes érythrocytaires ABO, les antigènes HLA et des antigènes spécifiques: les antigènes HPA, permettant de décrire cinq groupes plaquettaire : les groupes HPA-1 à HPA-5. Des anticorps peuvent donc apparaître après transfusion de plaquettes rendant les transfusions plaquettaire suivantes inefficaces [1].

b) Structure :

De l'extérieur vers l'intérieur elles comportent :

- Une membrane composée d'une double couche de phospholipides (PL) répartis de façon asymétrique. Les PL anioniques sont prédominants à l'intérieur de la plaquette et seront externalisés lors des étapes d'activation plaquettaire. La membrane plaquettaire est riche en acide arachidonique et comprend des glycoprotéines (GP) dont les principales sont la GPIIb/IIIa et la GPIb ainsi que des récepteurs divers, dont le plus important est le récepteur à la thrombine.

- Sous la membrane plaquettaire on trouve un réseau musculo-squelettique (micro fibrilles d'actine et de myosine) qui constitue une véritable musculature pour la plaquette douée de mouvements propres et un squelette (micro tubules) qui contribue à maintenir la forme discoïde de la plaquette.

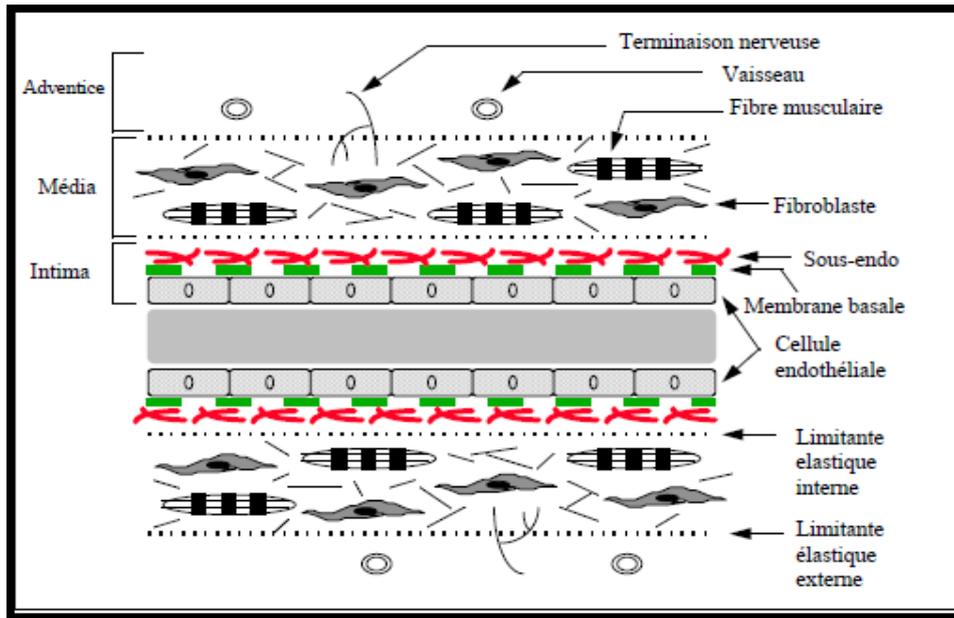


Figure 02 : Structure de la paroi vasculaire [1]

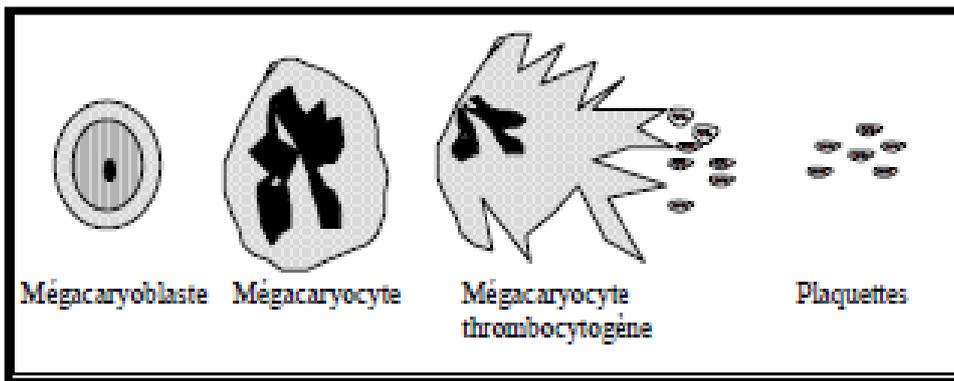


Figure 03 : La thrombopoïèse [2].

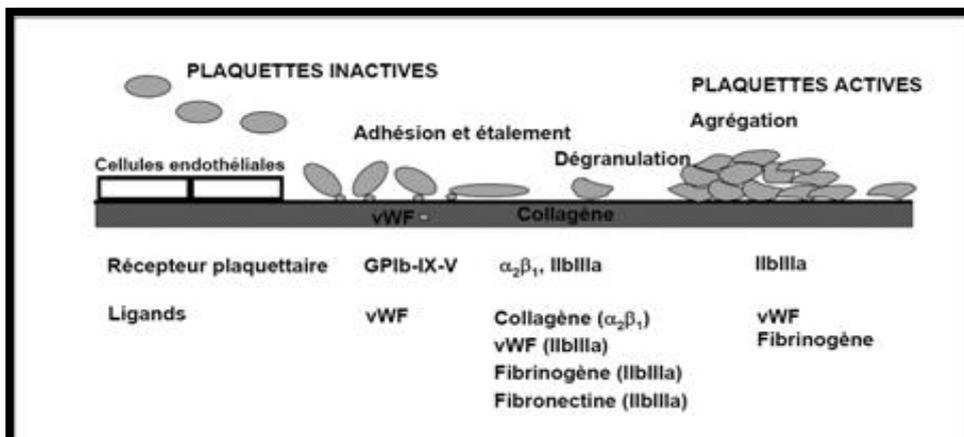


Figure 04 : La physiologie plaquettaire [1]

- A l'intérieur des plaquettes on trouve, dans le cytoplasme, deux réseaux de canaux :

- **le système canaliculaire ouvert**, fait de profondes invaginations de la membrane plaquettaire, permettant une communication rapide entre des éléments extra cellulaires et l'intérieur des plaquettes.
- **le système tubulaire dense**, lieu de stockage du calcium.

Dans le cytoplasme on reconnaît également des granulations de trois types :

- **granules denses** (ATP, ADP, sérotonine et calcium),
- **granules alpha** (facteur 4 plaquettaire, beta thromboglobuline, facteur Willebrand et de très nombreuses autres substances),
- **grains lysosomiaux** (hydrolases, phosphatases). Ces produits stockés pourront être libérés rapidement en grande concentration là où se déroule le processus d'hémostase [1].

2-1-1-3- Facteur vonWillebrand (vWF) :

Le vWF est un polymère hétérogène composé de multimères, de poids variable (0,5 à 15 x 10⁶ Daltons).

Il est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Il est présent dans le plasma, les plaquettes et le sous-endothélium. Dans le plasma, il circule lié au facteur anti- hémophilique A (facteur VIII ou FVIII) qu'il protège contre la protéolyse. Ainsi, une diminution importante du facteur Willebrand entraînera une diminution du FVIII [1].

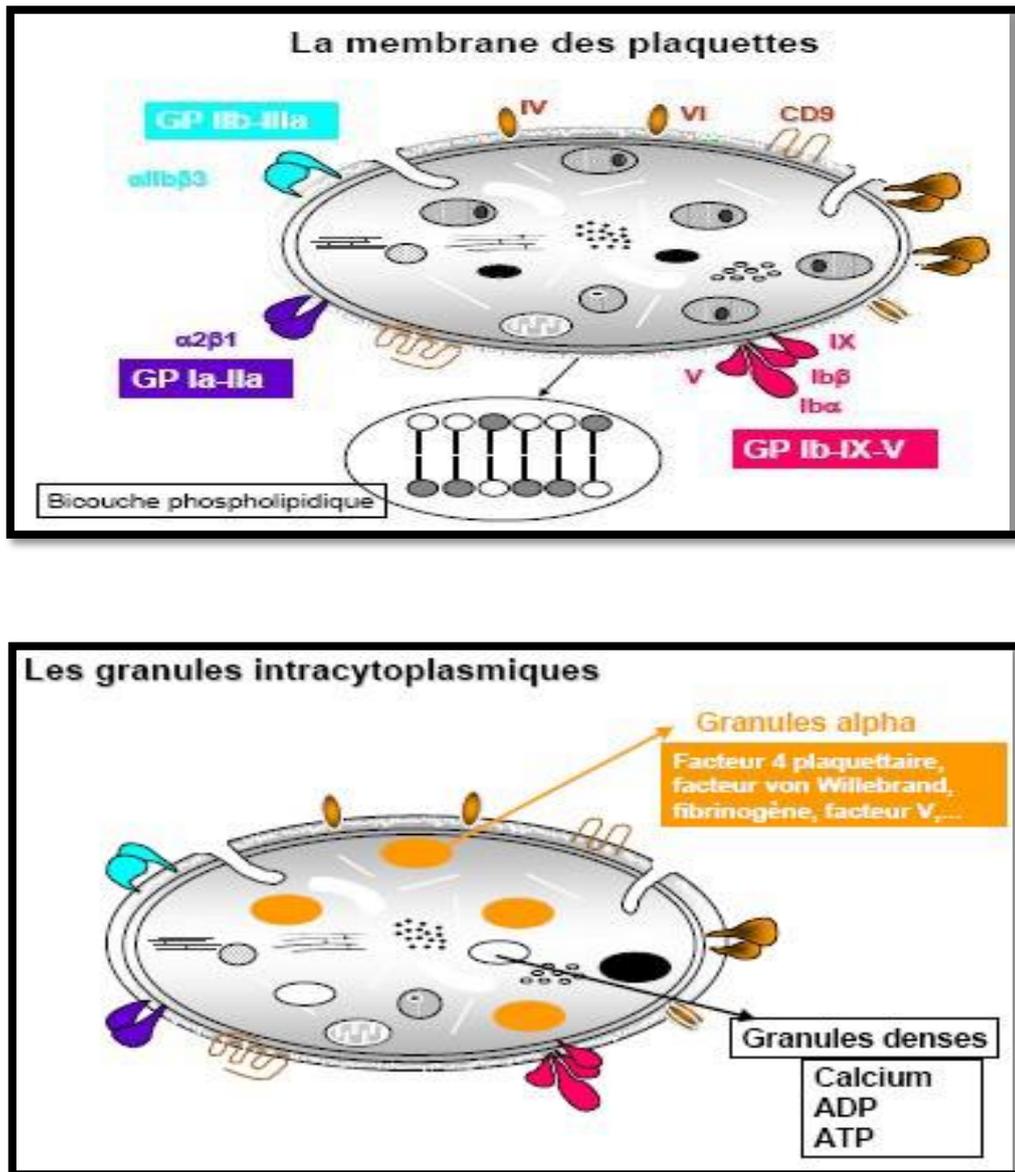


Figure 05 : Représente la membrane de la plaquette et les granules intra cytoplasmiqu [1].

2-1-1-4- Fibrinogène :

Cette molécule est un dimère. Chaque monomère est composé de trois chaînes (chaîne α , chaîne β , chaîne δ). La molécule du fibrinogène comporte un domaine central E et deux domaines latéraux D. Le fibrinogène interviendra dans l'hémostase primaire mais aussi dans la coagulation [1].

2-1-2- Déroulement de l'hémostase primaire :

Dès qu'une brèche vasculaire se constitue, le processus d'hémostase primaire se met en jeu.

2-1-2-1- Le temps vasculaire :

La première réaction de l'organisme est une vasoconstriction localisée qui peut soit arrêter les hémorragies, soit au moins réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques, favorisant le processus d'hémostase (concentration élevée de cellules et de substances du fait de la réduction de la lumière vasculaire, modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées, favorisera les interactions moléculaires et cellulaires)[1].

2-1-2-2- L'adhésion plaquettaire :

Les plaquettes dès leur sortie du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire. L'adhésion se produit en grande partie par la GPIb qui se colle au sous endothélium grâce au facteur Willebrand qui sert de ciment. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes [1].

2-1-2-3- L'agrégation plaquettaire :

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes. Les GP IIb/IIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subissent une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible). Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire [1].

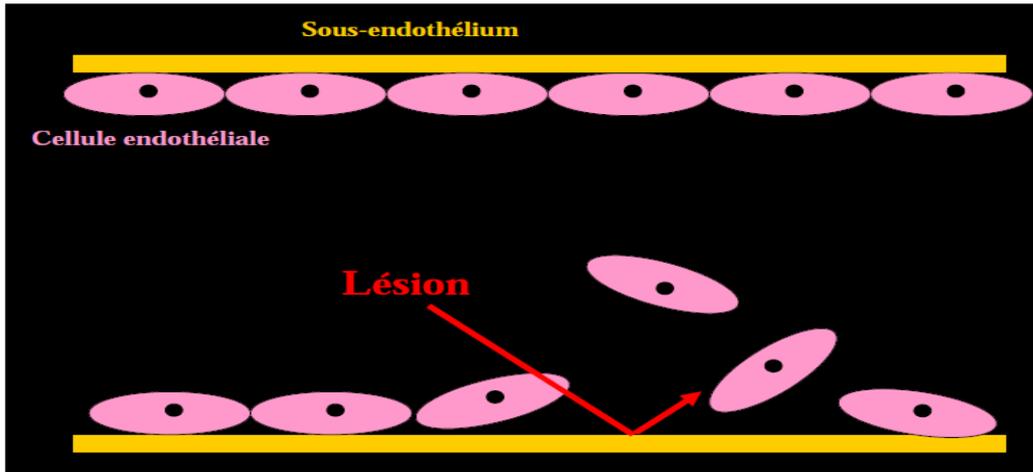


Figure 6: Mise à nu du sous-endothélium (thrombogène) [1].

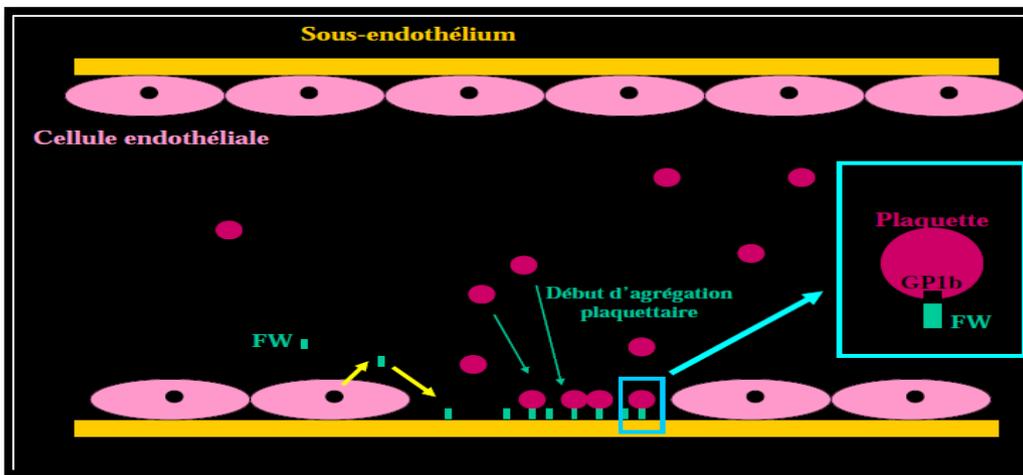


Figure 7: Adhésion des plaquettes au sous endothélium [1].

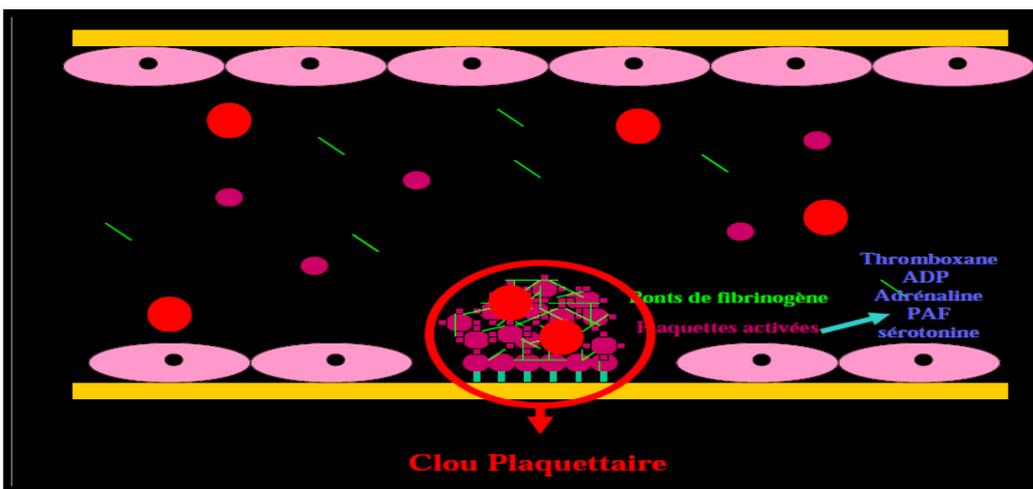


Figure 8: Etape de l'agrégation des plaquettes [1].

2-2- Hémostase secondaire :

Le thrombus plaquettaire est fragile. Il doit donc être consolidé. La coagulation comme l'hémostase primaire met en jeu des cellules et des facteurs plasmatiques [2].

2-2-1- l'initiation :

Le déclenchement de la coagulation se fait soit par contact avec un certain type de surface ou par apport de fragments cellulaires. Chacun de ces modes d'activation définit une voie particulière de la coagulation :

2-2-1-1- voie endogène (intrinsèque) : qui est activée par les surface contactes, elle est de cinétique lente.

2-2-1-2- voie exogène (extrinsèque) : activée par les fragments cellulaires et elle est de cinétique rapide [2].

2-2-2- L'activation en cascade des enzymes :

2-2-2-1- Les facteurs de la coagulation :

Ce sont des glycoprotéines plasmatiques.

- Les Facteurs II, VII, IX et X sont les zymogènes de sérine protéases (enzymes protéolytiques) : ils n'ont pas d'activité enzymatique à l'état basal, mais peuvent être transformés en sérine protéase par protéolyse limitée. Leur synthèse hépatique est vitamine K dépendante (modification post-traductionnelle). La vitamine K réduite est en effet nécessaire (cofacteur) à la carboxylation des résidus acide glutamique (transformation en acides carboxy glutamiques), cette réaction permet aux protéines d'acquérir la faculté de se lier aux phospholipides membranaires par l'intermédiaire d'ions calcium (cette liaison conditionne l'activation ultérieure du zymogène en facteur activé) [2].

- Les Facteurs XI, XII, et la prékallicroïne (PK) sont aussi les zymogènes de sérine protéases, mais ne sont pas des protéines vitamine K dépendantes.

- Le Facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase, enzyme établissant des liaisons covalentes entre deux protéines.

- Les Facteurs V, VIII et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur. Pour acquérir cette fonction, les

Facteurs V et VIII doivent être au préalable activés par protéolyse. Le KHPM ne nécessite pas de protéolyse pour être actif, mais requiert d'être fixé sur une surface électronégative (telle que le sous endothélium).

-Le Facteur VIII circule dans le plasma sous forme d'un complexe équimoléculaire avec le facteur Willebrand qui assure son transport et sa stabilisation (protection vis à vis des protéases).

- Le fibrinogène est le substrat final des réactions de coagulation : protéine soluble, il est transformé en fibrine insoluble par la thrombine (facteur II activé) (**Tableau. 1**) [3].

a) Ions de calcium:

Cet électrolyte est indispensable à la coagulation. Cette propriété est utilisée lors des prélèvements sanguins. Pour éviter la coagulation du sang dans le tube, il suffit de prélever sur un chélateur du calcium (EDTA, citrate). Pour l'étude de l'hémostase, le prélèvement doit être effectué sur l'anticoagulant de référence: le citrate 0,109 M.

Après centrifugation, le surnageant est le plasma; celui-ci comprend tous les facteurs de coagulation et sert de support aux tests de coagulation effectués au laboratoire. Par contre en présence de calcium et d'un activateur de la coagulation (facteur tissulaire ou surface mouillable), le sang coagule. Si l'on élimine le caillot, il reste non plus du plasma mais du sérum : le sérum diffère du plasma par l'absence de certains facteurs de coagulation qui sont complètement consommés lors de la coagulation (cas du fibrinogène, du FV et du FVIII). Le sérum est incoagulable, et ne peut pas être utilisé pour les examens classiques de coagulation [2].

Tableau 1: Principales caractéristique des protéines plasmatiques de la coagulation
(Najman A. *et Col.*, 1994).

	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendront	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie (h)	Taux minimum nécessaire à l'hémostase
FI (Fibrinogène)	Foie	Oui	2-4 10 ³	120	0.5 à 1g/L
FII (Protrombine)	Foie	Non	100-150	80	40%
F V (Proaccélirine)	Foie	Oui	5-10	24	10-15%
F X (Fact.Stuart)	Foie	Oui	7-17	48	10-20%
F XI (Fact.Rosenthal)	Foie	Non	3-6	60	Environ 30%
F XII (Fact. Hgeman)	Foie	Non	30-40	60	-
F XIII (Stabilisant de la fibrine)	Foie	Oui	20-30	240	2-3%
F VII (Proconvertine)	Foie	Oui	0.35-0.6	6	5-10%
F VIII (Fact. Antihémophilique A)	Foie+ SRH	Non	0.1-0.2	12	30-50%
F IX (Fact. Antihémophilique B)	Foie	Oui	3-5	24	30-50%

b) Inhibiteurs physiologiques :

Appartiennent à différentes familles dont le mode d'action est différent :

- **Les sérpines :**

Qui agissent en fonction des complexes covalents irréversibles avec les différents enzymes de la coagulation; ce groupe comprend l'antithrombine III, le 2^{ème} cofacteur de l'héparine, l' α -1 antitrypsine, C1 inhibiteur (Najman A. et Col., 1994).

- **Le système de protéine C :**

L'ensemble de protéine C, protéine S et une protéine membranaire (thrombomoduline) interviennent en dégradant deux cofacteurs des réactions enzymatiques (les facteurs Va et VIIIa).

La protéine S est produite en dehors du foie, dans le mégacaryocyte et la cellule endothéliale. Le système de carboxylation semble similaire au système hépatocytaire (Najman A. et Col., 1994).

- **TFPI (Tissue Facteur Pathway Inhibitor) :**

C'est la famille des inhibiteurs de Kunitz, qui inhibe la voie exogène (Najman A. et Col., 1994).

2-2-2-2- Formation de la prothrombine :

a) La voie intrinsèque : dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre (Najman A. et Col., 1994).

b) La voie extrinsèque : qui, pour être activée, nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastines tissulaires. Le déroulement de la coagulation *in vivo* ne respecte pas cette distinction entre la voie intrinsèque et voie extrinsèque. Cette conception duelle de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation *in vitro* et sera très utile pour l'exploration de la coagulation car la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) sont respectivement explorées par le temps de céphaline activée et le temps de Quick. C'est donc sur ce schéma que pourra se faire le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne correspond pas à la réalité *in vivo* (Najman A. et Col., 1994).

2-2-2-3- La thrombinofomation :

La prothrombine (II) est activée en thrombine IIa grâce à une enzyme : la prothombinase dont le mécanisme d'action exact reste inconnu (**Smaili F., 2003**).

La thrombose est le processus pathologique par lequel les plaquettes et la fibrine, en interaction avec la paroi vasculaire, forment un clou hémostatique responsable d'une obstruction vasculaire. Elle peut être artérielle et provoque une ischémique, ou veineuse et provoque une stase. La thrombose est à l'origine d'une maladie ischémique cardiaque, cérébro-vasculaire ou périphérique, de l'occlusion veineuse et de l'embolie pulmonaire et joue un rôle important dans la pré-éclampsie (**Mehta A. B. et Col., 2003**).

Donc la thrombose est la formation d'un caillot au cours de la vie, dans la lumière de l'appareil circulatoire. Le caillot ainsi formé s'appelle Thrombus (**Cabanne F. et Col., 1982**).

A l'état normal, le sang demeure liquide dans les cavités cardiovasculaires. Sa coagulation participe à l'arrêt des hémorragies. Son exagération peut être responsable à l'inverse d'une coagulation anormale. Et si l'hémorragie est dangereuse, la coagulation anormale ne l'est pas moins (**Cabanne F. et Col., 1982**).

La thrombine joue un rôle important dans les phénomènes de coagulation, à différents niveaux. Elle est l'enzyme clé de la fibrinofomation. Mais la thrombine est aussi capable de réguler sa propre formation. Elle l'amplifie en activant les facteurs V, VIII et les plaquettes. Elle l'amplifie également en activant les facteurs VII et XI. Elle est aussi capable de réguler sa formation en la limitant, car elle est l'activateur physiologique de la protéine C (**fig. 9**) (**Najman A. et Col., 1994**).

2-2-2-4- La fibrinofomation :

La thrombine attaque les régions amino- terminales des chaînes A α et A β du fibrinogène, rompant de façon spécifique quatre liaisons Arginine- Glycine, et libérant deux molécules de fibrinopeptide A et deux molécules de fibrinopeptide B par molécules de fibrinogène. Le fibrinogène est alors transformé en monomère de fibrine avec une réduction de masse de moins de 2%. La perte des fibrinopeptides s'accompagne d'une modification de la charge de fibrinogène, avec apparition de force d'attraction électrostatique entre des domaines complémentaires des monomères de fibrine. Les monomères s'agrègent alors spontanément pour former un polymère de fibrine qui est dit soluble parce que facilement dispersé dans des solutions d'urée, de guanidine ou de bromure de sodium à pH acide (**Najman A. et Col., 1994**).

La stabilisation de ce polymère soluble est due à l'intervention du facteur XIII. La thrombine scinde une liaison Arginine- Glycine dans la région amino- terminale des chaînes à du facteur XIIIa, détachant deux peptides et démasquant le site actif du facteur XIIIa. Le facteur XIIIa est une transglutaminase calcium- dépendante, qui établit des liaisons peptidiques (γ -glutamyl-lysine) entre les chaînes α de plusieurs monomères (Najman A. *et Col.*, 1994).

Grâce au facteur XIII activé par la thrombine, le caillot de fibrine instable devient stable et insoluble dans l'urée (Smaili F., 2003).

La fibrine stabilisée, possède ses propriétés hémostatiques, c'est-à-dire la capacité d'arrêter le saignement par oblitération des brèches vasculaires. Les caillots de fibrines sont des masses gélifiées, semi solides, formées d'un réseau de fibres d'environ 1 μ m de diamètre. Ce réseau englobe les hématies et les leucocytes et surtout les plaquettes avec lesquelles s'exercent des interactions préférentielles. Après la constitution du caillot fibrino-plaquettaire, une protéine plaquettaire appelée actomyosine exerce son activité contractile en permettant la rétraction du caillot sur lui-même (Najman A. *et Col.*, 1994).

2-2-2-5- Le rôle du système contact :

Dans le schéma actuel de la coagulation *in vivo*, le système contact paraît jouer un rôle limité. Le système contact est composé de quatre facteurs : le facteur XII (FXII), la prékallicroïne, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI (FXI). L'activation du système contact peut être déclenchée par le contact du FXII avec une surface mouillable, chargée négativement ou certains composés biochimiques. Un déficit même complet en l'un des trois premiers facteurs : FXII, prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, entraîne des allongements très importants du temps de céphaline activé sans hémorragie. Ces éléments ne paraissent donc pas indispensables à la coagulation *in vivo*. En revanche, les déficits en FXI peuvent s'accompagner de syndromes hémorragiques, en particulier lors d'intervention sur la sphère ORL ou le petit bassin. Ceci est dû au fait que le FXI participe à la génération de thrombine grâce à une boucle de rétro-activation (**Fig. 10**). Lors de déficit en FXI, cette boucle ne fonctionne plus, expliquant en partie les syndromes hémorragiques (Smaili F., 2003).

2-3- La fibrinolyse :

La fibrinolyse est le troisième temps de l'hémostase. Elle tend à empêcher l'installation mais surtout l'extension du caillot en détruisant les polymères de fibrine. Lorsque le caillot est formé, la fibrinolyse physiologique permet de le reperméabiliser.

Parmi les acteurs de la fibrinolyse, on cite :

2-3-1- Facteurs plasmatiques :

La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma: le plasminogène, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation. L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types :

- la voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression.

- la voie de la pro-urokinase-urokinase (U-PA): La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine. Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

- inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 antiplasmine, alpha 2 macroglobuline

- inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le PAI-1 est l'inhibiteur surtout du t-PA et le PAI-2, présent essentiellement chez la femme enceinte, et est inhibiteur de l'urokinase (Mehta A. B. *et Col.*, 2003).

2-3-2- Éléments cellulaires :

Il s'agit en particulier des monocytes et des cellules endothéliales qui d'une part synthétisent des facteurs activateurs (tPa) ou inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI) mais d'autre part, portent, à la surface ou peuvent exprimer lorsqu'elles sont activées, des récepteurs pour le plasminogène ou les activateurs du plasminogène ou bien des inhibiteurs. Ainsi le processus de fibrinolyse sera beaucoup plus efficace lorsque des éléments cellulaires sont présents, et qu'ils permettent d'obtenir des concentrations d'activateur ou d'inhibiteurs très importantes *in situ* [2].

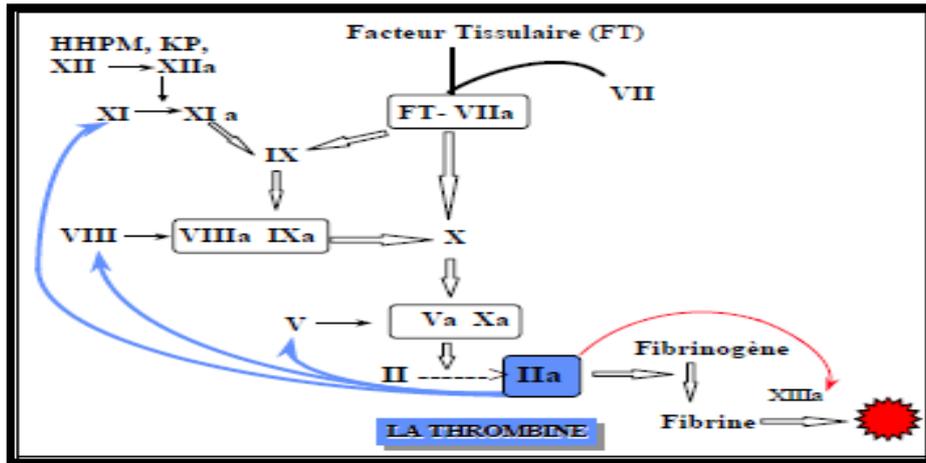


Figure 9 : Rôle central de la thrombine [3].

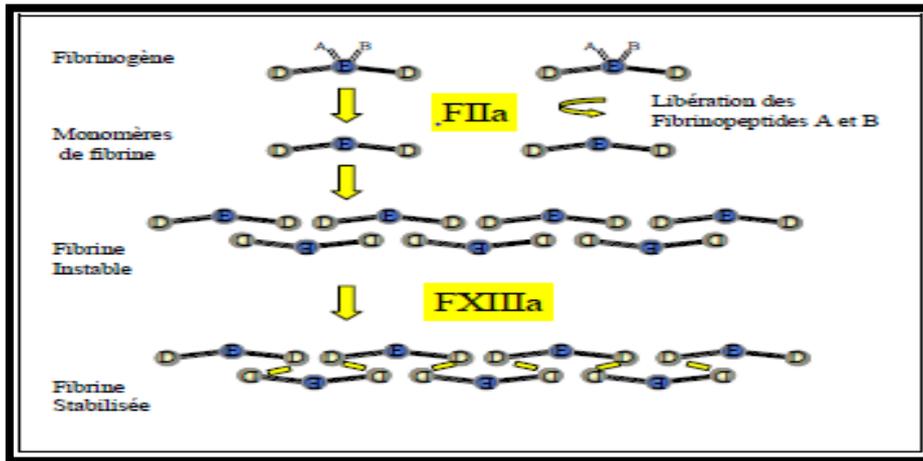


Figure 10 : les étapes de la fibrinoformation [3].

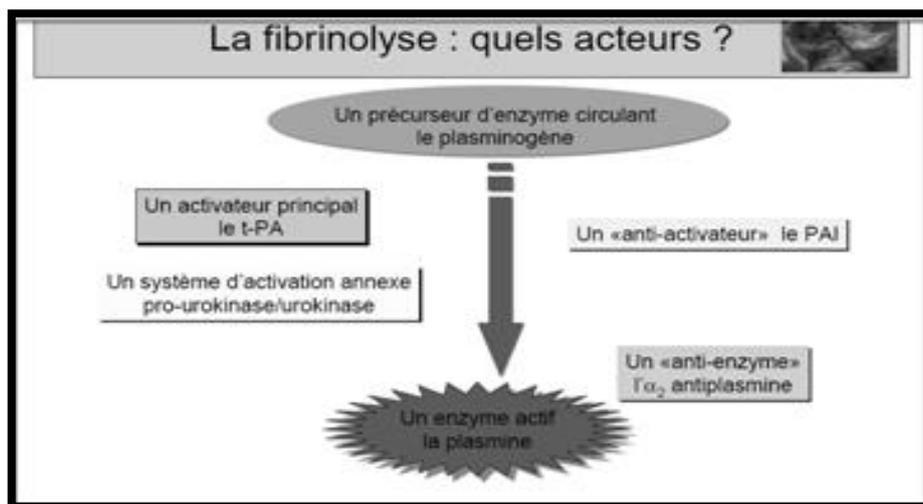


Figure 11 : Les acteurs de l'hémostase tertiaire ou Fibrinolyse [1].

3- Contrôle de la coagulation plasmatique :

3-1- L'antithrombine (AT) :

C'est une serpine qui comporte d'une part un site réactif dans sa partie C terminale qui va se lier aux sérines protéases et, d'autre part, dans sa région N terminale un site de liaison aux héparane sulfate du vaisseau. La liaison aux héparane sulfates entraîne un changement de conformation de l'AT lui permettant ainsi d'inhiber rapidement : thrombine, Xa, IXa, XIa, XIIa. L'AT n'inhibe pas le VIIa de façon efficace [3].

L'AT qui est en circulation se lie, à la fois à l'héparane sulfate à la surface de la cellule endothéliale et aux enzymes cibles : il se forme un complexe ternaire (enzyme- AT héparane sulfate).

Les mécanismes d'inhibition de la thrombine et du facteur Xa sont un peu différents selon l'enzyme cible : dans le cas de la thrombine (T), l'héparane sulfate (HS) se lie à la fois à l'AT et à la T, alors que dans le cas du Facteur Xa, il n'y a pas d'interaction directe entre ce dernier et l'héparane sulfate et, seule l'interaction d'antithrombine et héparane sulfate conditionne l'inhibition du facteur Xa (**Fig. 11**).

Le complexe enzyme AT est covalent, donc très stable : l'inhibition est irréversible. Le complexe se détache de l'héparane sulfate et va se fixer sur un récepteur de l'hépatocyte pour être internalisé. (Cette internalisation induit probablement la synthèse d'AT). L'héparane sulfate est alors à nouveau disponible.

Cette propriété de l'AT de se lier aux héparane sulfates pour inhiber de façon immédiate les sérines protéases est la base du traitement anticoagulant par un analogue : l'héparine.

Les enzymes de la coagulation échappent au contrôle de l'AT tant qu'elles sont liées aux phospholipides de la membrane plaquettaire mais sont accessibles quand elles diffusent vers la phase liquide.

3-2- Le système de la protéine C :

La protéine C est une protéine plasmatique dont l'activation est régulée par un récepteur membranaire de la cellule endothéliale : la thrombomoduline (TM). La TM est présente en grande quantité dans la microcirculation. Elle fixe la thrombine (T) et modifie sa spécificité enzymatique en la transformant en activateur de la protéine C et en la rendant incapable de coaguler le fibrinogène et d'activer les cofacteurs V et VIII ou les plaquettes [3].

La thrombine en se fixant à la thrombomoduline perd ses propriétés procoagulantes et acquiert des propriétés anticoagulantes.

Il existe un deuxième récepteur (EPCR, pour endothelial protein C receptor) dont la densité est très élevée dans les gros vaisseaux (aorte). Ce récepteur est capable de fixer la protéine C et d'accélérer son activation par le complexe TM. Son rôle pourrait être de concentrer la PC sur des sites où la TM est peu présente (gros vaisseaux).

La protéine C activée (PCa) est une sérine protéase vitamine K dépendante, elle a besoin pour agir d'un cofacteur, la protéine S (PS). La PS n'a pas d'activité enzymatique. Elle circule dans le sang liée en partie à une protéine du système du complément, la C4bBinding protéine (C4bBp). Seule la protéine S libre, (soit environ 40 % de la protéine S totale) a une activité cofacteur.

La PCa à l'aide de son cofacteur la PS, fixée sur les phospholipides membranaires va exercer son effet anticoagulant en inactivant par protéolyse le F. Va et le F. VIIIa. Les complexes d'activation de la prothrombine et du facteur X ne peuvent plus se former efficacement puisque les cofacteurs Va et VIIIa ne sont plus actifs, et la cinétique de production de la thrombine devient très lente.

(Le déficit constitutionnel en AT, protéine C et protéine S est une cause de thrombose du sujet jeune) [3].

Une anomalie génétique du facteur V : " facteur V Leiden " est caractérisée par une mutation Arg 506 Gln sur le facteur V qui empêche le clivage, donc l'inactivation du facteur Va par la PCa, elle se traduit par un risque accru de thrombose.

Le système de la PC est lui-même régulé ; on connaît deux inhibiteurs de la PCa : la PCI pour Protein C Inhibitor qui est une serpine très efficace, de concentration faible et l'alpha1 antitrypsine moins efficace mais présente à une concentration élevée.

3-3- Inhibition de la voie exogène par le TFPI :

La voie exogène est régulée par un inhibiteur plasmatique produit par la cellule endothéliale, le TFPI. Cet inhibiteur comporte 3 domaines de type Kunitz. Le domaine 2 se lie au F. Xa, le domaine 1 se lie au complexe FT.VIIIa et le domaine 3 se lie aux lipoprotéines et aux glycosaminoglycanes (GAGs).

Le TFPI est présent à la fois dans le sang et fixé sur les GAGs de la paroi vasculaire. Cette fraction est probablement la plus importante. Le rôle du TFPI devient important après la génération de faibles quantités de F. Xa sur lequel se fixe le TFPI. Il se

forme ensuite un complexe quaternaire F. Xa-TFPI VIIa FT. Le complexe VIIa FT est inhibé bloquant ainsi la production de F. Xa et de F. IXa [3].

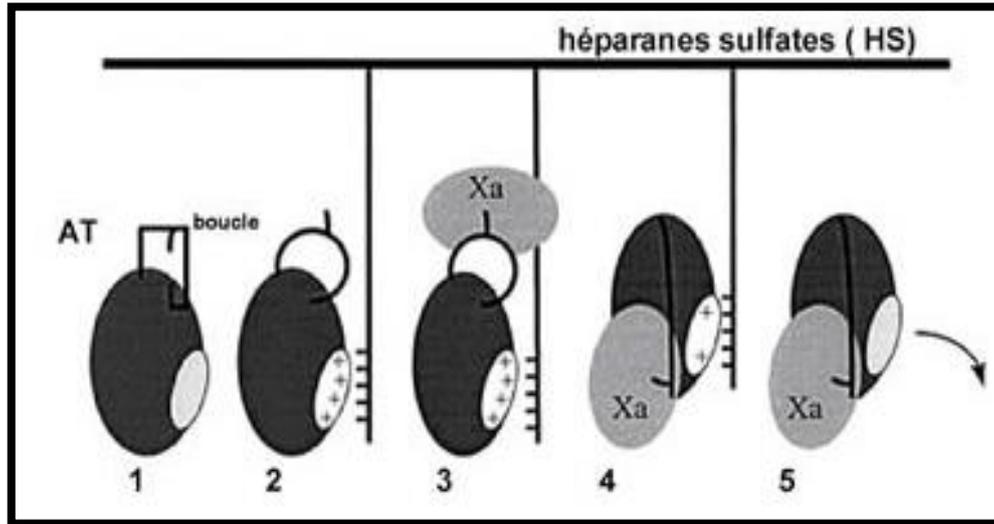


Figure 12 : L'interaction AT et héparane sulfate conditionne l'inhibition du facteur Xa [3].

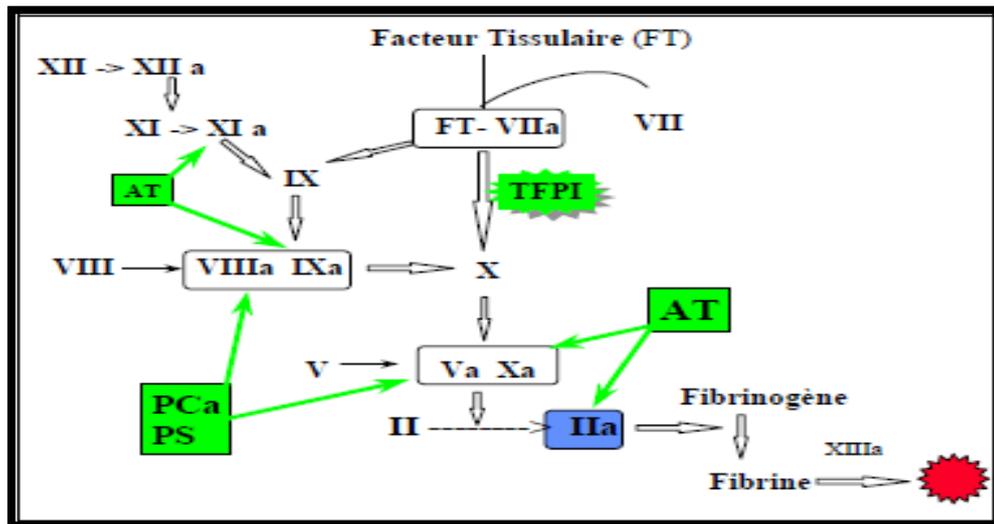


Figure 13 : Les inhibiteurs de la coagulation et leurs principaux systèmes [3].

1-Historique:

La découverte de l'hémophilie, qui n'avait pas encore de nom à l'époque, remonte à l'Antiquité : le Talmud de Babylone, recueil d'écrits hébraïques du II^{ème} siècle avant Jésus-Christ, faisait état d'interdiction de circoncision chez les bébés mâles ayant eu deux de leurs frères morts d'hémorragie après circoncision [4].

Un médecin arabe du XII^{ème} siècle, Albucasis, a quant à lui décrit une famille dont les sujets mâles étaient décédés des suites d'hémorragie consécutives à des blessures mineures [5].

La transmission génétique de l'hémophilie, avancée en 1803 par le Docteur John Conrad Otto comme une « certaine disposition hémorragique familiale » affectant les sujets mâles, a trouvé le cas historique le plus célèbre chez la Reine Victoria du Royaume-Uni (1819-1901) et sa descendance [4].

Jusqu'au début du XX^e siècle, la cause de l'hémophilie n'était pas encore connue, et les médecins croyaient que les vaisseaux sanguins des hémophiles étaient simplement trop fragiles. Ce n'est qu'au cours des années 1930, qu'ils ont plutôt fait porter leurs recherches du côté d'anomalies plaquettaires comme cause étiologique. Ainsi, en 1937, Patek et Taylor, (deux médecins de Harvard) ont découvert une substance dérivée du plasma sanguin, en la nommant « globuline anti hémophilique » [4].

En 1960, on a pu identifier et nommer les facteurs de la coagulation, et dans un article publié en 1964 dans la revue Nature, on décrivait en détails le processus de la coagulation. Jusqu'à lors, la plupart des hémophiles gravement atteints et certaines personnes souffrant d'une atteinte légère ou modérée décédaient durant l'enfance ou au début de l'âge adulte [4].

Au début des années 1970, les concentrés de facteur VIII et de facteur IX ont fait leur apparition, et peuvent être désormais utilisés au besoin, comme traitement de l'hémophilie [5].

En 1990, grâce aux procédés modernes, le recours au concentré de facteurs recombinants, a permis aux enfants nés hémophiles d'espérer vivre longtemps, être en bonne santé et mener une vie normale [4].

2- Définition:

Le mot hémophilie vient de deux mots grecs : "Haima" qui signifie le sang et "Phelia" qui signifie l'affection [6].

C'est une maladie hémorragique constitutionnelle, à transmission gonosomique (liée au sexe) récessive, due à 'un déficit qualitatif ou quantitatif de l'un des deux facteurs de la coagulation : le facteur VIII (hémophilie A) ou le facteur IX (hémophilie B) (**Merdoum .F 2001**).

L'hémophilie est la plus fréquente puisqu'elle représente 90% des coagulopathies congénitales ; sa fréquence absolue est 1/ 5000 naissances masculine (**Elosmani M., 2007**).

L'hémophilie A est quatre fois plus fréquente que l'hémophilie B. Il s'agit d'une maladie rare touchant un nouveau-né sur 5000 de sexe masculin, la maladie est ainsi transmise des femmes (conductrices) aux hommes [7].

3- Génétique et mode de transmission :

3-1- Génétique :

La maladie résulte de mutations des gènes du facteur VIII (anti-hémophilie A) ou IX (anti-hémophilie B) :

- Le gène du facteur VIII est localisé en position Xq28, c'est un gène de très grande taille (186 kilobases), très morcelé (24 exons), produisant un messageur de 9 kilobases, et une protéine de 2332 acides aminés. Les mutations identifiées comme responsables d'une hémophilie A (plus de 300 à ce jour) sont à type de mutations ponctuelles [8].

- Le gène du facteur IX est localisé en position Xq27, sa taille est de (33,5 kilobases), il est morcelé en 8 exons, produisant un messageur de 2,8 kilobases et une protéine de 415 acides aminés. La majorité des mutations recensées à ce jour sont d'étendue limitée ; mutation du promoteur, des zones de transcription, décalant le cadre de lecture ou responsable de substitutions faux sens ou non-sens [8].

3-2- Mode de transmission :

Si on désigne par **X** le gène porteur de l'anomalie, et par **x** le gène sain, on aura Trois situations qui peuvent se présenter :

a- Une femme porteuse de l'anomalie (Xx) mariée à un homme sans anomalie (XY) :

- Leurs filles peuvent être sans aucune anomalie (Xx) ou porteuses de la maladie (Xx);
- Les garçons peuvent également être sains (XY) ou hémophiles (xY). (Fig. 14) [8].

b- Une femme non porteuse (XX) mariée à un homme hémophile (xY) :

- Leurs filles seront toutes porteuses de la maladie (Xx)
- Leurs fils seront tous sains (XY) (Fig. 15) [8].

c- Une femme porteuse de l'anomalie (Xx) mariée à un homme hémophile (xY) :

- 50 % de leurs filles seront hémophiles (xX) et 50 % seront porteuses de la maladie (Xx).
- 50 % des garçons seront hémophiles (xY) et 50 % des garçons seront sains (XY). (Fig. 16) [8].

- Pourtant, la notion d'hérédité n'est pas retrouvée chez tous les hémophiles. Dans environ 1/3 des cas, il s'agit d'une mutation spontanée du gène au niveau d'un chromosome **X**. Dans ce cas, on ne retrouve aucune autre personne atteinte dans la famille du patient. Cependant, cette mutation, bien que spontanée, va se transmettre de façon héréditaire à la descendance du patient [8].

4- Etiologie :**4-1-Type de déficit :**

4-1-1-Déficit qualitatif : Dans ce cas, la protéine anti- hémophilique est présente mais non fonctionnelle [8].

4-1-2-Déficit quantitatif : Dans ce cas, la protéine anti- hémophilique est absente ou diminuée mais qualitativement normale [8].

4-2-Type d'hémophilie :

4-2-1-Hémophilie A : Elle représente 80% des cas d'hémophilie, on distingue deux variétés : Hémophilie (A+) et Hémophilie (A-) [8].

4-2-2-Hémophilie B : Elle représente 20% des cas d'hémophilie on distingue aussi deux variétés : Hémophilie (B+) et Hémophilie (B-) [8].

5- Signes cliniques :

Quel que soit le type d'hémophilie concerné, les manifestations sont identiques, et seule leur importance varie en fonction du taux sanguin du facteur de coagulation déficitaire. Il s'agit toujours d'accidents hémorragiques, on à trois types d'hémophilie (Tableau. 2) [8] :

5-1- Hémophilie sévère :

Le taux du facteur anti- hémophilique est dans ce cas inférieur à 1% de la normale. Les premières manifestations hémorragiques surviennent chez des garçons vers l'âge d'un an (âge de l'apprentissage de la marche et donc des traumatismes). Ces hémorragies survenant après des chocs minimes peuvent se transformer en hémorragies spontanées (Sliwka C. *et Col.*, 1995).

Ces hémorragies sont fréquentes au niveau des muscles ou des articulations. Le patient présente des épisodes de saignement une ou deux fois par semaine et peut saigner sans raison évidente.

5-2- Hémophilie modérée :

- Elle est moins fréquente, et elle est causée par un léger traumatisme.
- Le taux sanguin de facteur VIII ou IX entre 2 et 5%, les hémorragies sont provoquées par des traumatismes, des chutes [9].

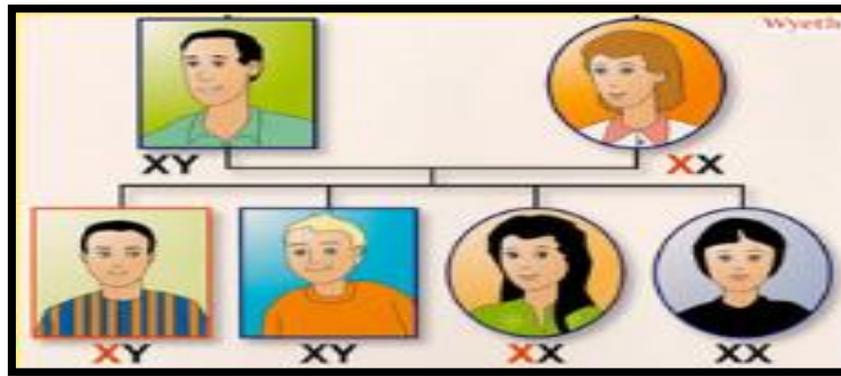


Figure 14 :Génotypes d'une génération issue de femme porteuse et d'homme sain [8].

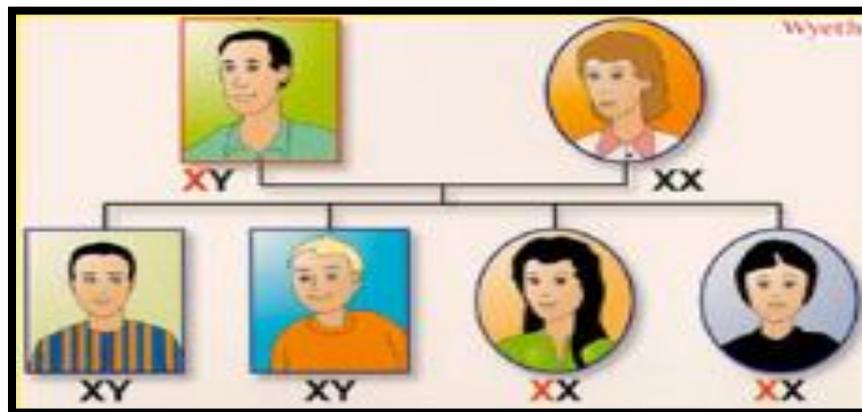


Figure 15 : Génotypes d'une génération issue de femme non porteuse et d'homme hémophile [8].

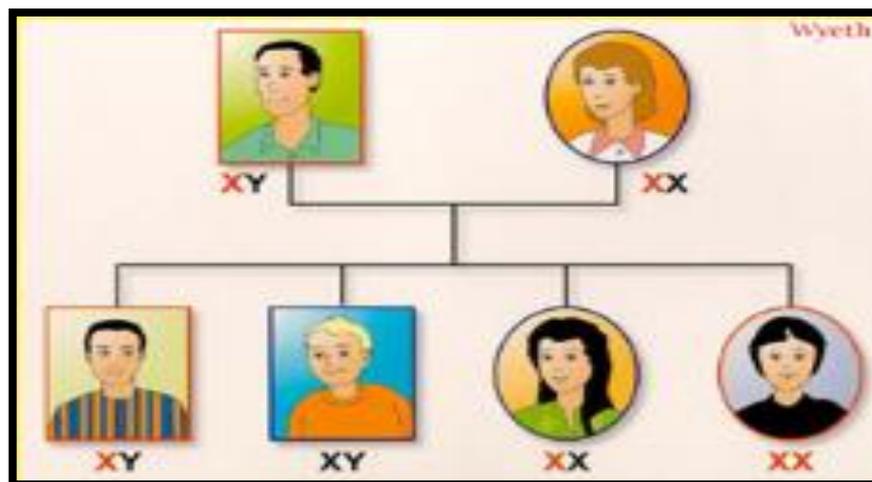


Figure 16 : Génotypes d'une génération issue de femme porteuse et d'homme hémophile [8].

5-3- Hémophilie atténuée :

Les accidents hémorragiques surviennent uniquement à la suite d'une blessure grave ou dans le cadre d'une intervention chirurgicale [8].

Tableau02 : Classification des différentes formes d'hémophilie (Borel-DerlonA., 2002).

Taux de F VIII ou F IX	Allongement du TCA	Type d'hémophilie	Syndrome hémorragique
>2%	X3 ou plus	Sévère	Accidents hémorragiques « spontanés » dès la petite enfance Hémarthroses- hématomes musculaire.
≥2% ≤ 5%	X1, 5-2	Modérée	Accidents hémorragiques spontanés rares Accidents hémorragiques post-traumatique et post-chirurgicaux aussi grave que pour l'hémophilie sévère.
>5% <40%	X1, 2-1, 5	Mineure	Absence d'hémorragies spontanées, risque hémorragique post-traumatique et post-chirurgical si le diagnostic est méconnu.

6 - manifestations cliniques :**6-1- Hémorragies extériorisées :**

Le sang est visible. L'enfant saigne souvent de la bouche (brossage des dents trop intense, morsure de la muqueuse des joues à l'occasion de la mastication...) Il peut aussi saigner du nez à l'occasion d'un rhume ou après une exposition prolongée au soleil (épistaxis), la présence de sang dans les urines (hématurie) et dans les selles peuvent aussi se rencontrer (Fig. 17) [8].

6-2- Hémorragies non extériorisées :**6-2-1- Hématomes :**

Les hématomes peuvent survenir à n'importe quel endroit du corps. Ils se manifestent par un " bleu " qui entraîne une douleur et un gonflement de la zone concernée. Lorsqu'il

est intra- musculaire, il peut provoquer une perte momentanée de la fonction assurée normalement par le muscle, Les hématomes les plus fréquents sont sous-cutanés (sous la peau) et sans gravité pour l'hémophile [8].

Certaines localisations intra- musculaires sont particulièrement dangereuses et justifient une consultation immédiate et la mise en place d'un traitement substitutif : Cou, gorge, langue, abdomen, organes génitaux (**Fig. 18**) [8].

6-2-2- Hémarthroses :

Le sang s'écoule à l'intérieur d'une articulation (genou, cheville, coude, doigt) et finit, en l'absence de traitement substitutif, par la "bloquer". Cette hémorragie peut être provoquée par un traumatisme (coup, chute) ou faire suite à un effort prolongé (longue marche, pratique d'un sport, port d'une charge importante). Elle peut aussi être spontanée (**Fig. 19**) [8].

6-2-3- Pseudo- tumeur hémophilique :

- Elle se développe à la suite de saignements récidivants intramusculaire, sous-périoste.

- Les localisations les plus fréquentes se trouvent au niveau de l'os iliaque, le muscle psoas, le fémur et le tibia [10].

6-3- Hémorragies du système nerveux central :

Constituent la première cause de mortalité ; tout traumatisme crânien chez une hémophilie impose d'injecter le facteur anti-hémophilique [10].

7- Diagnostic :

7-1- Diagnostic biologique :

Il est porté sur l'intégrité de l'hémostase primaire qui est composé de temps de saignement (TS) et le taux de plaquettes normaux et aussi de la combinaison TCK allongé avec un temps de quick normal et pour finir, on fait des tests de correction employés jusqu'à tout récemment [8].

7-2- Diagnostic positif :

Fortement suspecté sur le sexe masculin, anamnèse personnelle, absence de purpura, antécédents familiaux du coté maternel, TQ normal et TCK allongé affirmé par le dosage des facteurs VIII et IX [8].

7-3- Diagnostic différentiel :

Les trois diagnostics différentiels à discuter devant tout syndrome hémorragique avec temps de Quick normal et "temps de céphaline avec activateur allongé" sont :

La maladie de Willebrand : syndrome hémorragique surtout fait d'hémorragies muqueuses et d'hémorragies provoquées par des interventions chirurgicales. Le diagnostic repose sur l'association de déficit modéré en VIII, TS allongé, adhésivité plaquettaire aux billes de verre diminuée, facteur familial (dominant) (**Bernard J. et Col., 1976**).

- Hémophilie "acquise" par apparition d'un anticorps anti-facteur VIII (ou IX) à location d'une maladie auto-immune comme un lupus (maladie ou le système immunitaire produit des anticorps contre ses propres oranges). L'affection survient dans un contexte de maladie plus générale (**Sliwka C. et Col., 1995**).
- Le déficit en facteur XI exceptionnel, qui sera éliminé par le dosage spécifique du facteur (les déficits en facteur XII ne saignent pas et ne posent pas de problème de diagnostic clinique) (**Najman A. et Col., 1994 TS**)

7-4- Diagnostic clinique :

Le diagnostic clinique de l'hémophilie n'est fait que si l'on y pense, et cela devant des circonstances particulières de l'activité du sujet, et la gravité des déficits en cause.

L'interrogatoire peut retrouver soit des antécédents familiaux d'hémophilie chez un ou plusieurs garçons, soit simplement une tendance hémorragique anormale (saignement prolongé post-traumatique ou poste-chirurgical). L'examen clinique retrouve fréquemment des accidents hémorragiques survenant après un traumatisme qui passe inaperçus: hémarthroses (70% des accidents hémorragiques) et hématomes sous-cutanés ou intramusculaires (10 à 20%). Enfin, il peut s'agir d'une découverte biologique fortuite lors d'un bilan pré- opératoire [11].

7-5- Diagnostic de gravité :

Le diagnostic de gravité est fait devant un syndrome hémorragique menaçant le pronostic vital, comme une hémorragie digestive ou du système nerveux central, ou le pronostic fonctionnel comme une hémorragie de l'orbite, de loge antérieure de l'avant- bras ou de la creux axillaire suivie par une administration d'un produit anti-hémophilique adapté [12].

8-Traitement :**8-1-Traitement substitutif :**

Il à pour but d'apporter au malade le facteur dont il est dépourvu jusqu'à une concentration suffisante pour obtenir une hémostase correcte [11] :

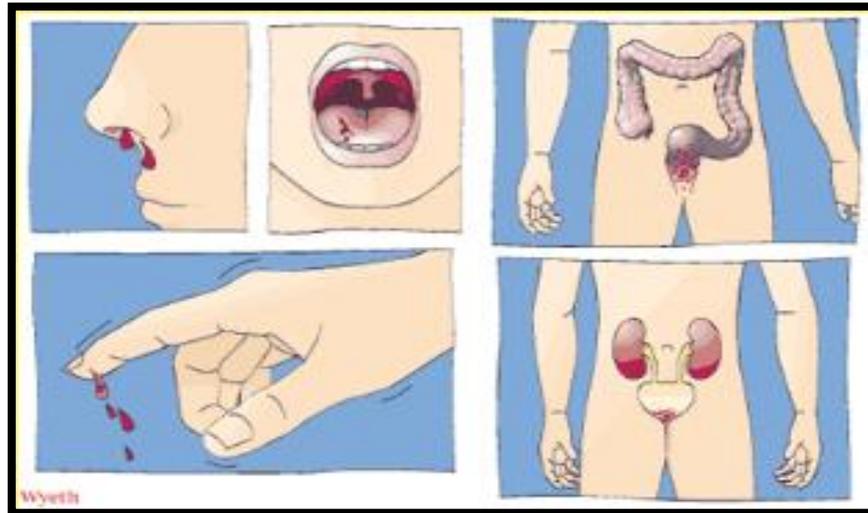


Figure 17 : Types d'hémorragies externes, plus courantes [8].

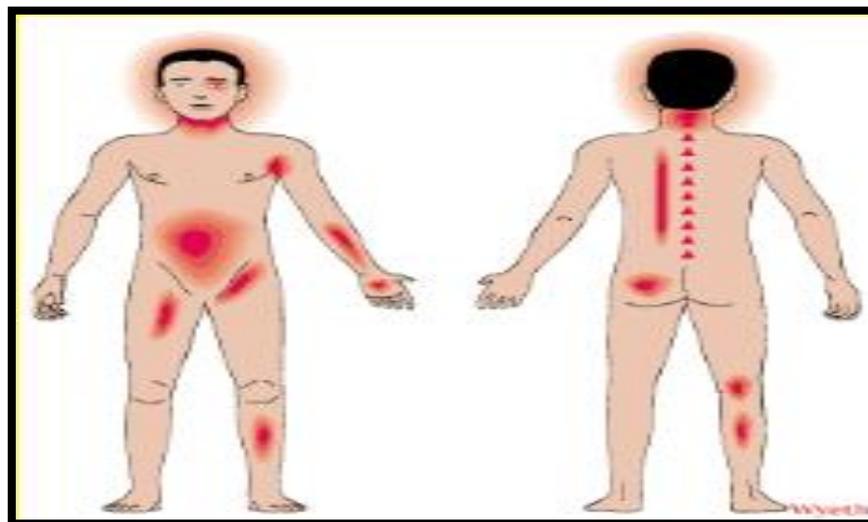


Figure 18 : les différentes localisation corporelles d'hématome [8].

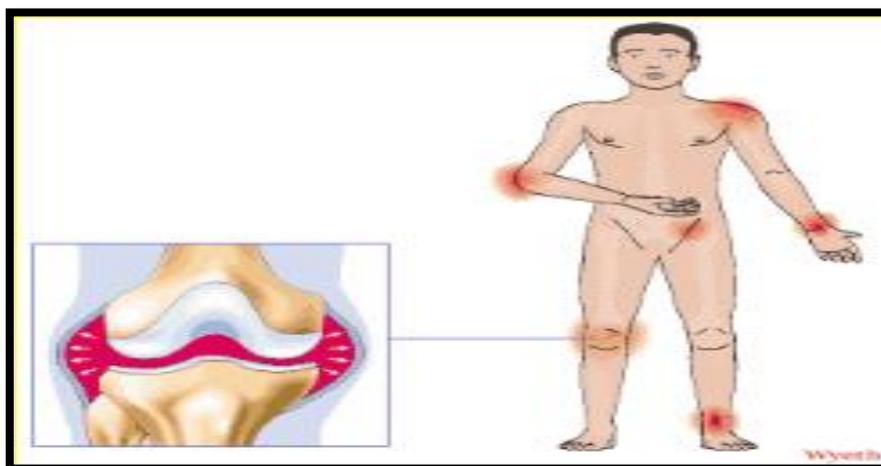


Figure 19 : Présence du sang dans les articulations [8].

- L'injection d'une unité de facteur VIII par Kg de poids augmente le taux circulant d'environ 2 % (demi-vie 12 heures).

- L'injection d'une unité de facteur IX par Kg de poids augmente le taux circulant d'environ 1,2 % (demi-vie 24 heures)

Le nombre d'unités et d'injections dépend de la gravité de l'hémorragie, ces injections se font en perfusion intraveineuse [8].

8-2- Traitement symptomatique :

On fait appel aux corticoïdes ainsi que les anti-fibrinolytiques, le traitement par le fer est indiqué dans le cas d'anémie ferriprive, des antalgiques sont aussi prescrits pour calmer la douleur [8].

8-3- Traitement préventif :

Deux types de produits sont actuellement disponibles : les concentrés de facteurs de coagulation obtenus à partir du plasma sanguin (dons du sang) et des concentrés dits recombinants dont la production a été permise par les progrès du génie génétique. Le PFC et le cryoprécipité sont aussi utilisés [13].

Pour éviter l'apparition de complications liées à la maladie, plusieurs précautions doivent être prises en considération :

- Tout hémophile doit avoir une carte qui doit préciser le type d'hémophilie, le degré du déficit, groupe sanguin avec le phénotype, les résultats de la sérologie (hépatite, H.I.V, ect..).

- Certains gestes et médicaments contre-indiqués pour les hémophiles doivent être évités :

* les injections IM

* Aspirine et dérivés

- * AINS, Anticoagulation (héparine)
 - * Ponctions, circoncision, incisions, sutures (doivent se faire sous couverture transfusionnelle).
 - * Le plâtre circulaire (risque d'hématome).
- Certains règles et conduites, utiles aux hémophiles, sont à respecter :
- * Port de chaussures confortables non serrées ;
 - * Soins dentaires réguliers ;
 - * Eviter les sports violents ;
 - * Conseiller la natation pour renforcer les articulations ;
 - * Vaccination contre l'hépatite [13].

8-4- Vaccination :

Toutes les vaccinations sont possibles chez l'hémophile.

- Les vaccins obligatoires sont à réaliser selon le calendrier habituel, sans prophylaxie par facteur anti-hémophilie : BCG DTCoq-Polio, Rougeole.
- D'autres vaccins peuvent être conseillés chez l'hémophile : Hépatite A (à partir d'un an) et B (dès 2 mois).
- Pour les vaccinations occasionnelles, toujours se renseigner auprès du CTH :
 - Vaccins anti-méningites A et C, recommandés lors d'épidémie ou de voyage en zone d'épidémie,
 - Autres vaccins : à discuter lors des séjours à l'étranger [14].

Conclusion :

L'hémophilie est une maladie génétiquement transmissible aux générations de sexe masculin chez qui elle provoque, tout au long de leur vie, plusieurs altérations et conséquences néfastes pouvant éventuellement conduire à la mort si l'hémophile ne sait surtout pas comment s'adapter et vivre convenablement avec sa maladie.

Nos recherches bibliographiques et statistiques entamées, nous a permis de constater que la proportion entre les deux types d'hémophilie est environ 15% d'hémophilie B, 85% d'hémophilie A ; leur incidence est de 1 à 2 pour 10000 naissances males. L'hémophilie A concerne une naissance sur 10000, l'hémophilie B une naissance sur 60000.

La recherche sur l'hémophilie est très active de nos jours où les efforts de recherche se développent dans plusieurs directions. C'est ainsi que, d'après certaines recherches parues dans la littérature, la molécule de **FVIII** a fait l'objet de plusieurs études intensives dont les objectifs sont multiples et incluent notamment les processus de défenses immunitaires vis-à-vis des pathogènes viraux ou autres, comme par exemple l'utilisation de du facteur **FVIII** dans l'induction et la production, chez les patients ayant développé des inhibiteurs, d'anticorps "anti- inhibiteurs" destinés à neutraliser l'effet inhibiteur de ces anticorps indésirables et éliminer les cellules qui les produisent.

Aujourd'hui, la recherche s'intéresse beaucoup plus à d'autres aspects que celui de la sécurité à laquelle la biotechnologie a déjà largement répondu, et les institutions et les sociétés doivent désormais orienter leurs recherches vers le confort de l'hémophile, avec notamment la mise au point de nouveaux systèmes visant à simplifier la reconstitution et l'utilisation des produits anti-hémophiliques. Ces avancées pourraient contribuer à une prophylaxie mieux conduite.

Dans un futur plus lointain, la thérapie génique pourrait être à l'origine d'une amélioration notable du traitement de l'hémophilie. Ce traitement permettrait à la personne hémophile de fabriquer son propre facteur de coagulation pour une certaine période, qui reste à définir.

Enfin, le meilleur traitement de l'hémophilie reste avant tout l'éducation sanitaire préventive qui, bien suivie, empêche la survenue fréquente des accidents

hémorragiques et évite ainsi les handicaps fonctionnels qui font toute la gravité de l'hémophilie.

Ce travail expérimental a été réalisé au cours de notre stage pratique sur une période de deux mois dans les laboratoires d'analyses biochimiques de trois hôpitaux: El Hakim Okbi à Guelma, El Hakim Dhorban et Saint- Éresse à Annaba.

Il a pour objectif de mettre au point tous les tests biochimiques et hématologiques permettant l'exploration de l'hémostase (TS, NP, TCK, TQ et FB ainsi que le dosage des deux facteurs de coagulation facteur VIII et IX) qui revêt de grande importance pour la détection d'éventuelles anomalies sanguines chez les patients.

1- Le Prélèvement :

Le prélèvement doit être conforme aux recommandations pour les examens d'hémostase :

- Malade au repos, de préférence à jeun.
- Sans garrot.
- Veine de bon calibre (du côté opposé à la perfusion).
- Ponction franche, directement à l'aiguille : pas de seringue et ne pas prélever sur un cathéter.
- Le premier tube prélevé ne doit pas servir à l'hémostase.
- Le tube utilisé est en verre siliconé ou en plastique, contenant un anticoagulant liquide : citrate de sodium (1 volume /9 volume de sang).
- Bien respecter les volumes.
- Agiter par retournements.
- Délai entre le prélèvement et l'analyse doit être inférieur à 03 heures.

2- Description des tests d'hémostase :

Le bilan de l'hémostase est fonction du type de la manifestation hémorragique du malade et de ses antécédents personnels et familiaux. L'orientation du bilan sera différente, par exemple s'il s'agit de saignement spontané : des saignements de nez, des gencives, des manifestations cutanées à type de purpura pétéchial (petites taches cutanées de couleur pourpre), le bilan sera orienté vers une exploration de l'hémostase primaire (TS, NP).

Et s'il s'agit d'hémorragies prenant la forme d'hématomes, d'hémarthroses ou d'hématuries, les explorations s'orienteront vers la coagulation avec la réalisation de (TQ, TP, TCK), dosage du facteur VIII et IX.

Les différentes analyses entrant dans un bilan d'hémostase vont nous permettre d'explorer d'éventuelles anomalies qui rentrent dans l'hémophilie à chaque stade de la coagulation. C'est pourquoi les examens sont différents et parfois complémentaires.

- L'étude de l'hémostase est extrêmement importante en clinique. Les tests d'hémostase sont utilisés :

- Pour le diagnostic étiologique d'un syndrome hémorragique, ou pour essayer d'évaluer un risque hémorragique avant une intervention chirurgicale.
- Dans le cadre de thromboses à répétition, les tests d'hémostase s'utilisent pour déterminer la cause de ces maladies invalidantes et graves puisque certaines peuvent entraîner la mort par embolie pulmonaire.

2-1- Tests d'exploration de l'hémostase primaire :

2-1-1- Temps de saignement :

a- Principe :

Test global explorant l'hémostase primaire, il fait appel à deux méthodes mesurant le délai nécessaire à une hémostase effective après incision standard.

b- Matériels et réactifs :

- Vaccinostyle ou lame de bistouri.
- Papier buvard (filtre)
- Chronomètre.
- Tensiomètre.
- Ether.

c- Mode opératoire :

❖ Méthode de DUKE :

On pratique une incision à l'aide d'un vaccinostyle (5 mm de longueur sur 2 mm de profondeur) à la partie médiane du lobule de l'oreille déjà badigeonné à l'éther, et on recueille la goutte de sang sur papier filtre toute les 30 secondes en utilisant un chronomètre, jusqu'à l'arrêt du saignement. On note enfin la durée de saignement.

❖ Méthode d'IVY :

On pratique une incision avec un vaccino-style (4 mm de longueur sur 2 mm de profondeur) à l'avant-bras, après avoir exercé, à l'aide d'un tensiomètre, une pression de 4 cm de mercure et désinfecté l'endroit à l'éther. On recueille toutes les 30 secondes la goutte de sang sur papier filtre en utilisant un chronomètre jusqu'à l'arrêt du saignement, on note la durée de saignement.

d- Résultats et interprétations :

Le temps de saignement normal est compris entre 1 à 4 minutes pour la méthode de Duke et de 2 à 4 minutes pour la méthode d'Ivy. Cette dernière est beaucoup plus sensible que la précédente, mais elle se pratique souvent sous anesthésie locale si les TS sont à refaire.

Le temps de saignement est considéré comme allongé et pathologique s'il est supérieur à 5 minutes pour la première méthode et supérieur à 8 minutes dans la deuxième.

Pour tout allongement du temps de saignement on a tendance à avoir des anomalies variées, telles que :

- Anomalie plaquettaire (thrombopénie ou thrombopathie) ;
- Anomalie de facteur Willebrand ;
- Anomalie du collagène.
- Anomalie du facteur X, IX et XI.

2-1-2- Numération plaquettaire (NP) :

a- Principe :

La numération des plaquettes se fait au microscope optique, après la lyse des hématies par un liquide de dilution.

b- Matériels et réactifs :

- Pipette mélangeuse de Potain pour les globules blancs.

- Cellules hématimétriques de malassez.
- Lamelles planées.
- Microscope optique objectif 40.
- Chronomètre.
- Solution de dilution conservée au réfrigérateur et renouvelée chaque 15 jour.

c- Mode opératoire :

Le sang prélevé par ponction veineuse est recueilli dans un tube en plastique stérile sur une solution citrate. On aspire successivement dans la pipette le sang préalablement agité jusqu'au trait 0,5 et la solution de dilution jusqu'au trait 11. On réalise ainsi une dilution du sang au 1/20, puis on fait une homogénéisation du mélange manuellement ou avec un agitateur mécanique, tout en éliminant les premières gouttes avant le remplissage de la cellule de Malassez recouverte d'une lamelle. On laisse sédimenter 15 minutes dans un endroit humide puis on fait la lecture.

La numération est faite au microscope à l'objectif 40. Après la mise au point, les plaquettes qui apparaissent comme de petits éléments arrondis, réfringent et isolés, sont comptées dans deux bandes soit 20 carrés.

d- Résultats et interprétations :

Les résultats sont exprimés par micro litre de sang et sont obtenus après division du nombre trouvé au comptage par deux (2 bandes) puis multiplié par dix (nombre de bandes totales) et par vingt (la dilution), soit N le nombre trouvé on a :

- Nombre de plaquettes / micro litre = $N \times 10 \times 20/2$.
- Taux de plaquettes = $N \times 10 \times 20/2 \text{ mm}^3$.
- Valeur normale = **150.000 à 450.000 plaquettes/mm³**.

Dans les thrombocytopénies, les valeurs sont inférieures ou égales à 100.000 plaquettes/mm³, mais dans les thrombocyténies, les valeurs dépassent 400.000/ mm³.

2-2- Tests d'exploration de la coagulation :

2-2-1- Temps de Quick (TQ) :

a- Principe :

Le temps de Quick est un test global qui explore la coagulation extrinsèque. Il consiste à déterminer le temps de la coagulation d'un plasma à 37 °C, en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire et de calcium.

La conversion du TQ en TP permet d'apprécier l'activité prothrombinique du plasma à tester comparativement à un plasma témoin servant de référence (100%)

Il explore les facteurs de coagulation : F II, F V, F VII, F X.

b- Matériels et réactifs :

- Tubes en plastique stériles.
- Pipette.
- Plasma pauvre en plaquettes (PPP).
- Thromboplastine.

On mélange à part égale la suspension de thromboplastine avec le chlorure de calcium et l'on incube à 37 °C pendant une période allant de 10 à 15 minutes pour la préparation du réactif (thromboplastine calcique).

c- Echantillonnage :

On prélève du sang sur citrate trisodique par ponction veineuse. On le centrifuger et on le laisse sédimenter.

- ✓ Le test doit être réalisé dans les quatre heures qui suivent le prélèvement.
- ✓ Laisser le plasma à une température entre 20 à 27c° avant le test.

d- Mode opératoire :

La technique peut se faire soit avec un coagulomètre ou au bain-marie. On a utilisé ce dernier à une température constante 37 °C, selon les étapes suivantes :

- Prendre un tube de 5 ml et verser une quantité de réactive thromboplastine calcique puis le mettre au bain-marie à 37 °C.
- Mettre le plasma à tester dans un tube de 5 ml.
- Maintenir les deux tubes 2 minutes à 37 °C.
- Prendre 0,1 ml de plasma à tester.
- Ajouter 0,2 ml de thromboplastine calcique préincubé dans le tube de plasma à tester et déclencher le chronomètre dès qu'on observe la coagulation du plasma, puis on note le temps de coagulation à partir de 10 secondes.

e- Résultats :

L'intervalle des valeurs normales de TQ est de 12 à 14 secondes, on peut considérer comme allongé s'il y a un écart à partir de 2 secondes par rapport au témoin qui est mis au début du test pour la comparaison.

f- Etalonnage :

Les résultats sont exprimés en pourcentage, la conversion du (TQ) en (TP) se fait ainsi pour :

- ✓ Détermination de la courbe d'activité pro thrombinique à partir du plasma.
- ✓ Dilution de façon adéquate le témoin PPP.
- ✓ Dilution du plasma au 1/1, 1/2, 1/3, 1/4, 1/8 dans le tampon de Michaélis (**Tableau.**

g- La courbe d'étalonnage :

La courbe d'étalonnage consiste à faire une triple détermination à partir de chaque dilution puis à tracer une droite d'étalonnage , pour cela porter sur le papier millimétré les temps en secondes en fonction de l'inverse des dilutions du plasma , on aura alors le pourcentage correspondant (**Fig. 20**).

Tableau 3 : Protocole de dilution de pool de plasma pour le TQ.

Réactifs	Tubes			
Dilution (ml)	1/1	1/2	1/3	1/4
PPP (ml)	0,2	0,1	0,1	0,1
Tampon (ml)	---	0,1	0,2	0,3
Pourcentage (%)	100	50	33	25
Plasma à tester	0,1	0,1	0,1	0,1
Thromboplastine calcique	0,2	0,2	0,2	0,2

- Déclencher le chronomètre et noter le temps de coagulation.

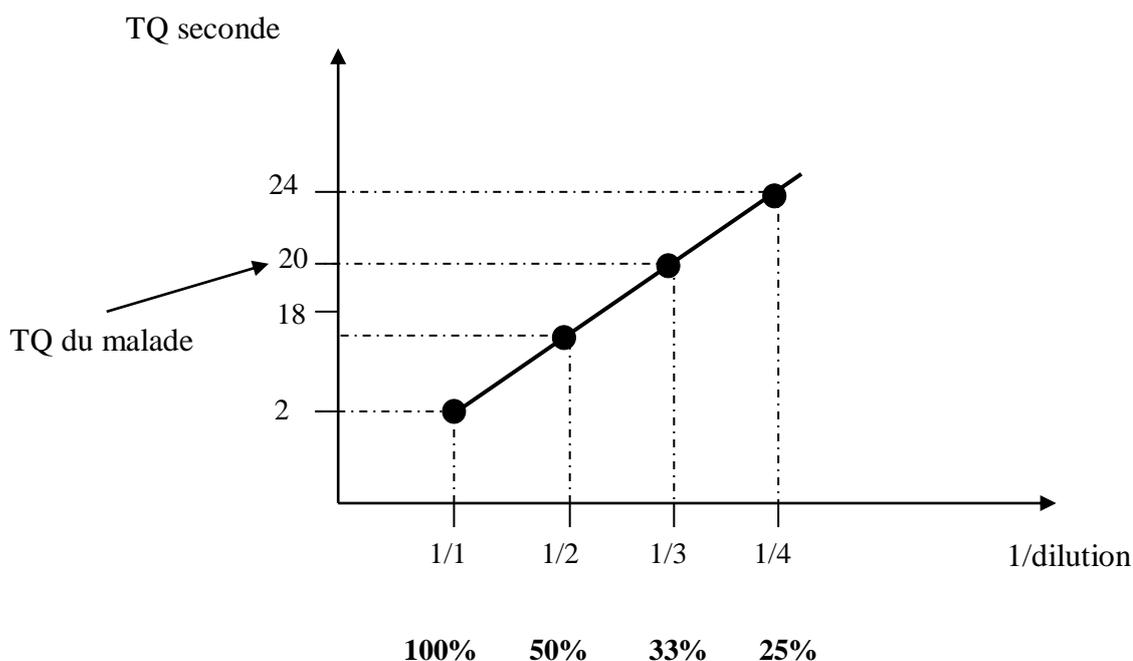


Figure 20 : Conversion du TQ en TP : Exemple de droite d'étalonnage, dite de Thyvolle.

h- Résultats et interprétations :

Le résultat est exprimé en pourcentage d'activité par rapport au témoin comme suivant :

$$R = \text{Temps du malade} / \text{Temps du témoin}$$

- Les Valeurs normales sont supérieures ou égales à 82%.
- Les valeurs signalées comme pathologiques sont inférieures à 82%.
- Les taux supérieurs à 100% n'ont pas de signification pathologique.

Un test anormal indique :

- Un déficit important en fibrinogène, si le taux est inférieur à 1g/l.
- Déficients associés en plusieurs facteurs FII, FVII, FX.
- Déficients isolés congénitaux en un des facteurs du complexe prothrombinique. FII, FV, FVII, FX.
- Avitaminose K (malabsorption).

2-2-2- Temps de Céphaline Kaolin (TCK) :

a- Principe :

Le TCK est un test global qui explore la coagulation intrinsèque, il consiste à déterminer le temps de coagulation d'un plasma à 37 °C, en présence d'un substitut plaquettaire et un activateur. Il permet l'exploration de l'ensemble des facteurs de la voie intrinsèque à l'exception des facteurs plaquettaires.

b- Matériels et réactifs :

- Tubes en plastique stériles.
- Pipette.
- Bain-marie à 37c°.
- Chronomètre.
- Plasma pauvre en plaquettes (PPP)
- Céphaline Kaolin (commerciale).
- Chlorure de Calcium (CaCl₂) à 0,025 M.
- Plasma à tester.

c- Mode opératoire :

- Mélanger 0,1ml du plasma à tester ou témoin (PPP) avec 0,1ml de Céphaline Kaolin préparé ou fournie par des firmes commerciales.

- Laisser 3 minutes au bain-marie à 37 °C.

- Ajouter 0,1 ml de Chlorure de calcium (activateur) et à partir de 20 secondes, dès qu'on observe la coagulation, le temps sera chronométré et noté par secondes.

d- Résultats et interprétations :

Les valeurs normales sont comprises entre 40 et 50 secondes selon l'origine de la Céphaline utilisée.

Un allongement de TCK supérieur à 10 secondes par rapport au témoin est considéré comme pathologique.

Le TCK est allongée dans les cas suivants :

- Déficit important en fibrinogène (inférieur à 1g/l)
- Déficit en facteurs anti-hémophiliques A et B et en facteur XII et XI.
- Déficit acquis des facteurs K-dépendant.

2-2-3- Test Fibrinogène :

a- Principe :

C'est la mesure du temps de coagulation d'un plasma après apport d'une quantité connue de thrombine. La vitesse de coagulation est fonction de la quantité et de la qualité de fibrinoformation (héparine, produits de coagulation de la fibrine).

b- Matériels et réactifs :

- Matériels de base du laboratoire d'analyses médicales.

- Thrombine calcique.
- Tampon Owren Coller.
- Eaux déminéralisée pour la reconstitution du réactif.

c- Mode opératoire:

❖ Technique manuelle au bain marie avec un crochet

Le dosage est effectué sur une dilution du plasma (1/10) en tampon Owren-Coller selon les étapes suivantes (**Tableau 4**) :

- Premièrement ajouter 0.2 ml de plasma à un tube à hémolyse qui doit être incubé à 37 °C, pendant deux minutes.
- Dans une deuxième étape, ajouter la thrombine calcique et en même temps déclencher le chronomètre.
- Arrêter le chronomètre, dès l'apparition d'un mince « tortillon » de fibrine entre la surface du liquide et l'index métallique et noter le temps de coagulation.

Tableau 4 : Protocole du dosage de fibrinogène.

Dans un tube à hémolyse à 37 °C, on met:	
- dilution du plasma (1/10).	- 0.2 ml
- incuber à 37 °C, pendant	- 02 minutes
- En déclenchant un chronomètre, ajouter le réactif (thrombine calcique) Pré incubé à 37 °C.	- 0.2 ml
- plonger régulièrement le crochet au milieu du tube jusqu'à apparition d'un mince « tortillon ». Noter ensuite le temps de coagulation (en secondes).	

d- Résultats et interprétation :

Le taux plasmatique du fibrinogène est également compris chez l'adulte entre 02 et 04 g/l (200 - 400 mg/dl). Le résultat doit être interprété en fonction de l'état clinique et biologique du patient.

On observe une augmentation du taux du fibrinogène plasmatique en cas de diabète ou de phénomènes inflammatoires. De plus, le fibrinogène ne semble être impliqué dans la pathogénicité des thromboses cardio-vasculaires.

2-2-4- Tests plus spécialisés (Dosage de Facteur VIII) :

Le facteur VIII est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 280.000 daltons environ, il est présent dans le foie, la rate, les reins et les lymphocytes. Le facteur VIII circule dans le plasma sous forme complexée avec le facteur Willebrand (F.VIII/WF) liés par une liaison non covalente.

a-Principe :

Le principe du dosage consiste à mesurer, en présence de Céphaline et d'activateur, le temps de coagulation d'un système où tous les facteurs sont présents, constants et en excès (réactif commercial) à l'exception du facteur VIII apporté par l'échantillon testé.

b-Matériels et réactifs :

- Tubes à essai stériles.
- Pipette.
- Bain-marie.
- Centrifugeuse.
- Chronomètre.
- Plasma exempt de facteur VIII.
- Plasma dilué pour l'étalonnage.
- Céphaline Kaolin.

- Chlorure de calcium (CaCl₂)
- Eau physiologique.

c- Mode opératoire :

❖ **Etalonnage :**

Pour la dilution, on utilise un plasma standard citraté (Unicalibrator) ou un pool de plasmas citraté de donneurs sains, considéré à 100% riche en facteur VIII. On fait alors des dilutions de ce plasma à l'eau physiologique (**Tableau. 5**).

❖ **Technique :**

On dépose dans un tube stérile, au bain-marie à 37 °C :

- 0,1 ml de plasma dilué du malade ou dilution d'étalonnage.
- 0,1 ml de plasma exempt de facteur VIII.
- 0,1 ml de Céphaline Kaolin.
- Incuber à 37 °C, pendant 3 minutes.
- 0,1 ml de CaCl₂ préchauffé à 37 °C qui nous sert d'activateur.
- On déclenche en même temps le chronomètre et on note le temps de la coagulation.

Tableau 5 : Protocole de dilution pour le dosage de facteur VIII.

(plasma témoin) en ml dans des tubes à hémolyse :				
Dilution	1/10	1/20	1/40	1/80
Activité (%)	100	50	25	12,5

d- Résultats et interprétation :

Sur du papier bi logarithmique, porter en abscisse les taux en pourcentage (%) de facteur VIII des différents points de la gamme d'étalonnage et en ordonné les temps de coagulation correspondant par secondes. Ensuite, tracer la droite d'étalonnage et déduire le taux de facteur VIII des échantillons testés. Lorsque le taux de facteur VIII trouvé chez un malade est particulièrement bas (inférieur à 5%), il est recommandé de vérifier ce résultat sur une dilution au 1/5, le taux lu sur la droite sera alors divisé par 2 (**Fig. 21**).

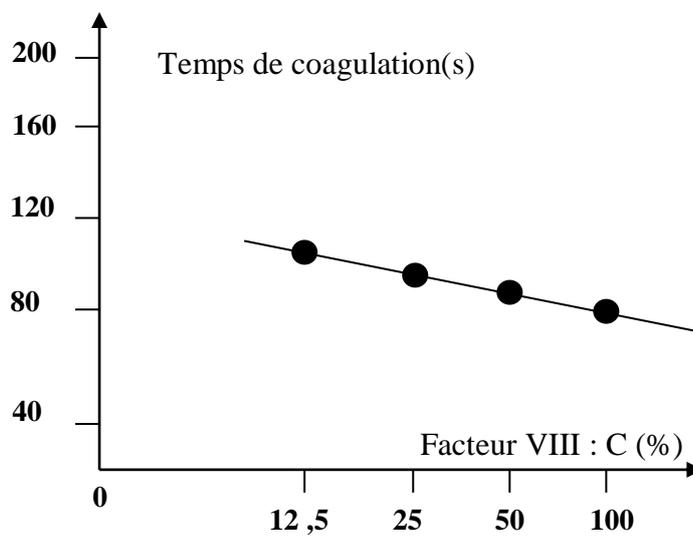


Figure 21 : Droite d'étalonnage pour le facteur VIII.

- Le taux plasmatique du facteur VIII est généralement compris chez l'adulte entre 60 et 150%.
- De nombreux facteurs sont susceptibles de provoquer une augmentation du taux de facteur VIII :
 - ✓ Oestroprogestatifs, grossesse.
 - ✓ Anti-vitamine K (AVK)
 - ✓ Effort physique, stress.....

1- Résultats du stage pratique :

Notre étude pratique a porté sur un nombre très restreint, soit 11 cas d'hémophiles ayant été orientés sur un dossier médical vers les services d'hématologie des différents hôpitaux précédemment cités. Ce petit effectif de patients souffrant d'hémophilie, pour lesquels différents tests hématologiques ont été prescrits, ne peut être justifié que par la faible fréquence de cette maladie dans notre région d'étude.

Dans le (**tableau. 6**) sont donnés les résultats des différents types d'analyses hématologiques effectuées sur les 11 patients testés au cours de cette année 2013. Ces résultats sont classés et répertoriés en pourcentage en fonction d'âge, sexe, type de l'hémophilie et les signes cliniques.

Tableau 6 : Résultats des tests de l'hémostase de 11 patients fonction de plusieurs critères.

N° du malade	Age	Sexe	Type d'hémophilie	Type d'hémorragies	Hématomes	Hémarthroses
1	7' ans	Masculin	A : (1%) Sévère TCK:Allongé TQ : Normal	Hémorragie de grande abondance Epistaxis	RAS	RAS
2	5' ans	Masculin	A : (5%) Modérée TCK:Allongé TQ : Normal	Hémorragie muqueuse Epistaxis Modérée	RAS	RAS
3	4' mois	Masculin	A : (1%) Sévère TCK:Allongé TQ : Normal	RAS	Hématome léger Ecchymoses	Hémarthrose de l'épaule droite
4	18' ans	Masculin	A : (1%) Sévère TCK:Allongé TQ : Normal	RAS	Oedèmes touchants une partie des membres supérieurs	Tuméfaction articulaire de l'hanche gauche
5	62' ans	Masculin	A : (1%) Sévère TCK :Allongé TQ : Normal	Hémorragie spontanée	RAS	RAS

6	43' ans	Masculin	A : (1%) Sévère TCK : Allongé TQ : Normal	Epistaxis prolongée causant des céphalées et des palpitations	Ecchymoses post traumatique à la main droite	RAS
7	22' ans	Masculin	B : (1%) Sévère TCK : Allongé TQ : Normal	RAS	Hématome du cou (coté gauche)	Hémarthrose du genou droit
8	6'm ois	Masculin	A : (1%) Sévère TCK : Allongé TQ : Normal	Hémorragie sous conjonctivales	RAS	RAS
9	29' ans	Masculin	A : (25%) Mineure TCK : Allongé TQ : Normal	RAS	Hématome sur la cuisse gauche	RAS
10	2'a ns	Masculin	A : (3%) Modéré TCK : Allongé TQ : Normal	RAS	acrocyanose des extrémités	RAS
11	35' ans	Masculin	B: (1%) Sévère TCK : Allongé TQ : Normal	Hémorragie aux points de ponction	RAS	RAS

RAS : Rien à signaler.

La première remarque que l'on peut dégager de ces résultats est que tous les hémophiles sont de sexe masculin. Ceci est logique puisque l'hémophilie est une maladie génétiquement transmissible par la femme aux garçons chez qui l'affection s'exprime habituellement aussi bien sur le plan phénotypique que génotypique, contrairement aux filles qui ne peuvent être que des porteuses saines de la maladie sauf dans le cas qui est extrêmement rare où on peut éventuellement avoir une fille hémophile issue d'un père atteint et d'une mère porteuse.

Pour ce qui est du paramètre âge, il apparait que les enfants moins de 7 ans constituent la tranche d'âge la plus touchée, par rapport aux adultes ayant de 18 ans jusqu'à plus de 60 ans (**Fig. 22**). En effet, cinq hémophiles sur les onze patients recensés sont des enfants. Mais, en réalité, il s'est avéré après étude de leurs dossiers, que les six hémophiles ayant plus de 18 ans, ont bénéficié d'un suivi médical plus ou moins régulier, depuis leur

plus jeune âge. Ceci permet de dire que les signes cliniques d'une hémophilie apparaissent dès le premier âge du malade et que le traitement ou le suivi médical attribué aux jeunes malades est impérativement nécessaire pour leur survie.

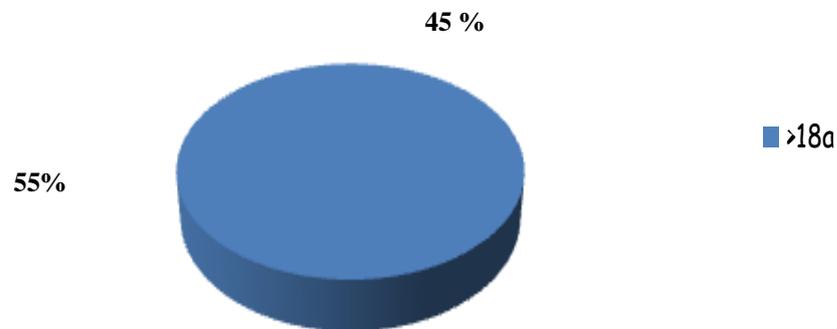


Figure 22 : Variation de la fréquence de la maladie fonction du nombre de cas par rapport à l'âge.

Les résultats issus de notre étude pratique en fonction du paramètre sexe, montrent que tous les hémophiles recensés, sont de sexe masculin, soit un taux de 100% (**Fig. 23**).

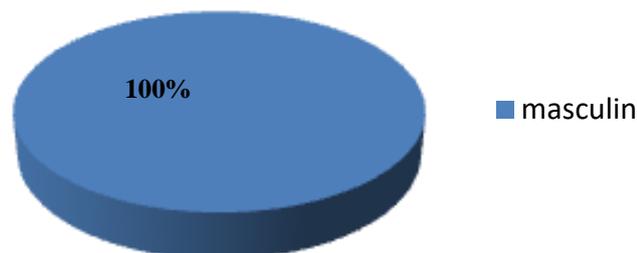


Figure 23 : La variation du nombre de cas par rapport au sexe(2013).

En se basant sur le type de l'hémophilie, on a pu dénombrer 2 cas seulement ayant l'hémophilie B tandis que les 9 restants sont de type A, soit respectivement 18% contre 82% (**Fig. 24**). Ce résultat semble être concordant avec ceux rapportés dans la littérature où des études statistiques ont montré que l'hémophilie A est 4 fois plus fréquente que l'hémophilie B.

Par ailleurs, l'étude de la sévérité de la maladie fait apparaître trois degrés de celle-ci : l'hémophilie sévère dont le taux est le plus supérieur (73%), suivi par le type modéré (18%) et finalement le type mineur avec seulement 9% (**Fig. 24**).

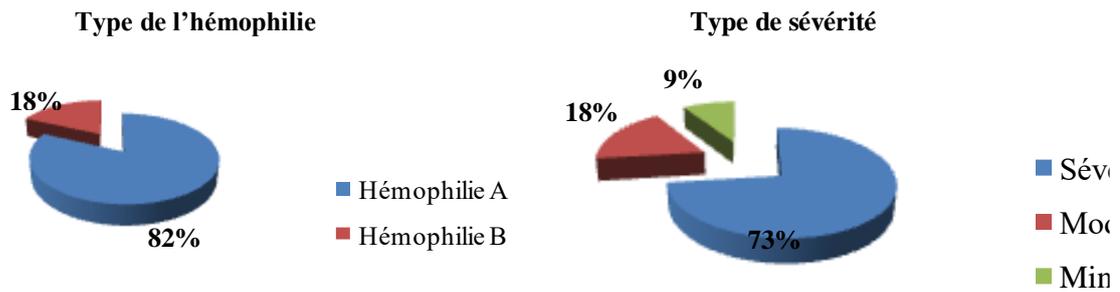


Figure 24 : La variation du nombre de cas par rapport au type de l'hémophilie et la sévérité (2013).

Ensuite, dans la (Fig. 25), sont représentées en pourcentage les différents troubles cliniques de l'hémophilie sous forme :

- d'hémorragies abondantes, Epistaxis pour les malades N° (1, 2, 5, 6 et 8), soit 36% de la totalité des hémophiles.
- d'hématomes, ecchymoses, et œdèmes pour les malades N° (3, 4, 6, 7, 9 et 10), avec un taux de 45%.
- d'hémarthroses situées dans les articulations pour les malades N° (3, 4, 7 et 11), avec un faible rapport de 18% (Fig. 25).

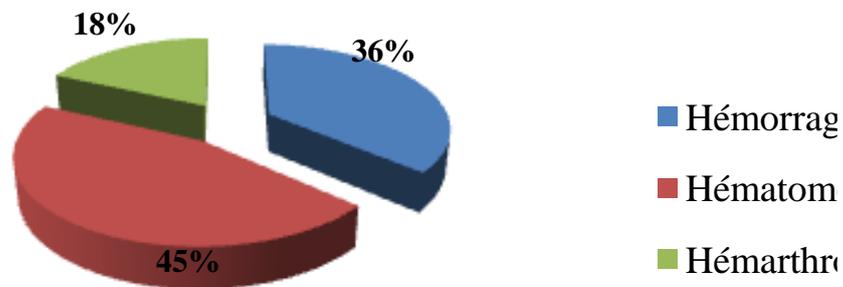


Figure 25 : La variation du nombre de cas par rapport à la manifestation clinique (2013).

2- Résultats de l'étude rétrospective :

Afin d'avoir plus d'informations sur la fréquence de l'hémophilie, il nous a paraît utile de réaliser une étude statistique, rétrospective de cette pathologie en se référant aux résultats enregistrés au niveau des trois hôpitaux (El Hakim Okbi, El Hakim Dhorban

et Saint- Éresse).

Cette étude a porté sur 62 hémophiles répertoriés et suivis au niveau des services hématologiques de ces hôpitaux, durant les trois années précédentes (2010, 2011,2012).

Après consultation des dossiers des cas enregistrés, nous avons essayé de classer la fréquence de cette affection en tenant compte de plusieurs critères : sexe, âge, type de l'hémophilie signes cliniques.

Le nombre d'hémophilies recensés chaque année, pendant les trois années successives d'étude, est donné par le tableau ci- dessous (**tableau. 7**). D'après ce résultat, on constate que la fréquence de la maladie est relativement proportionnelle entre ces trois années, avec une proportion plus supérieure pour l'année 2012, soit un taux de 38% (**Fig. 26**).

Tableau 7 : Répartition des cas d'hémophilie recensés durant les années(2010,2011,2012) .

Année	2010	2011	2012
N ° des cas	21	17	24

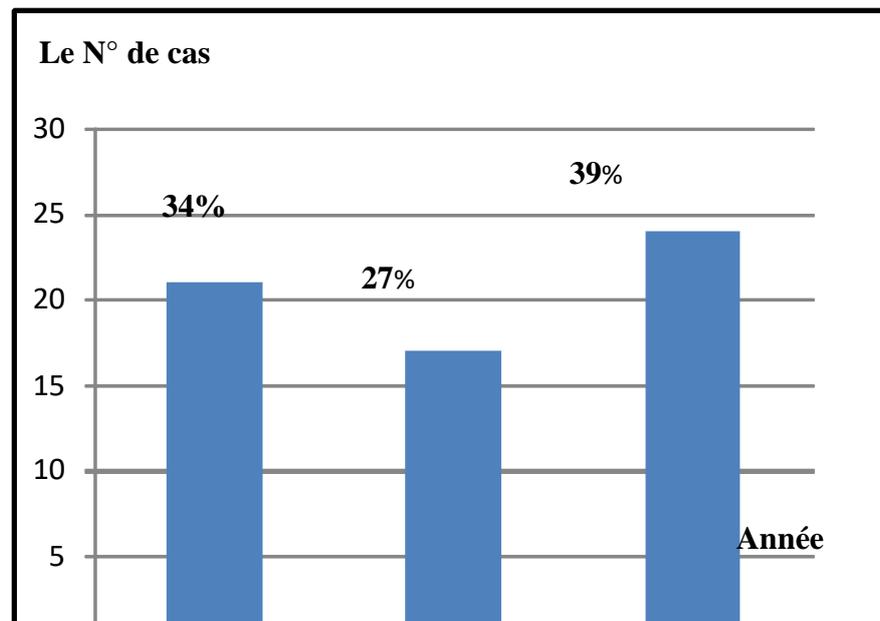


Figure 26 : Variation du nombre de cas d'hémophilie en fonction d'années.

2-1- Expression des résultats de l'année 2010 :

2-1-1- Selon l'Age :

Dans le (**tableau. 8**), on a réparti l'ensemble des cas d'hémophiles recensés durant cette année. L'âge des malades varie entre 6 mois et plus de 20 ans. Donc, parmi les 21 cas, on a trouvé que la majorité des malades sont des adultes (9 cas) et le maximum de fréquence semble situer entre 16 et 20 ans, avec un taux de 43%. Les enfants entre 6 mois à 7 ans ne représentent que 29% de l'effectif totale (**Fig. 27**).

Tableau 8 : Répartition des hémophiles recensés en 2010, par tranche d'âge.

Age	Nombres de cas	Pourcentage
6 mois - 7 ans	6	29%
7ans -16ans	2	9%
16ans-20ans	9	43%
>20ans	4	19%
Nombre totale	21	100%

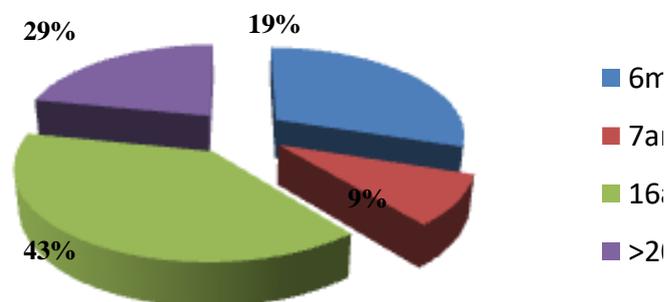


Figure 27 : Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de l'âge pour l'année 2010.

2-1-2- Selon le type de l'hémophilie :

Pour ce paramètre, on a pu dénombrer 81% d'hémophilie type A contre 19% d'hémophilie type B (**tableau. 12**). L'étude de la sévérité de la maladie montre une fréquence élevée pour le type modéré de l'hémophilie A (**Fig. 28**):

Tableau 9 : Répartition des hémophiles recensés en 2010, selon le type de l'hémophilie.

Type de l'hémophilie	Nombres de cas	Pourcentage
Hémophilie A	17	81%
Hémophilie B	4	19%
Nombre totale	21	100%

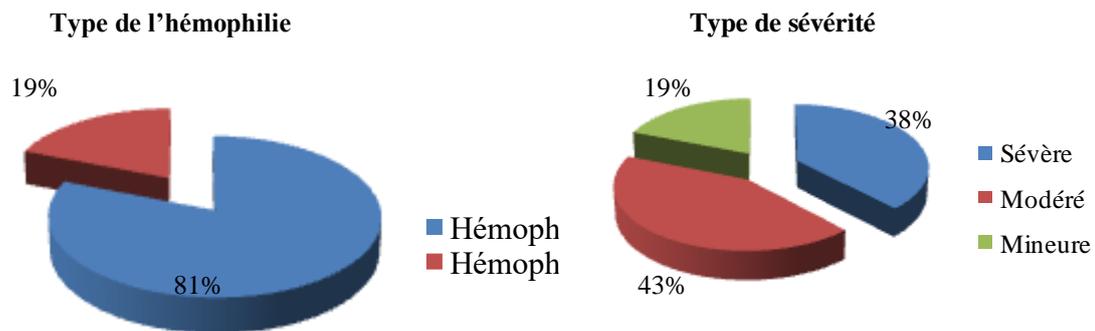


Figure 28 : Variation de la fréquence en fonction du type et de la sévérité de l'hémophilie pour l'année 2010.

2-1-3- Selon les manifestations cliniques :

Selon la nature du trouble clinique engendré par la maladie, on a recensé les résultats présentés dans le (**tableau. 10**), soit sous forme d'hémorragies abondantes, des hématomes sous-duraux aigus ou des hémarthroses situées dans les articulations. Il en ressort que les hémorragies dominent, avec un taux de 52%, les autres signes cliniques (**Fig. 29**).

Tableau 10: Répartition des hémophiles recensés en 2010, selon la manifestation clinique.

Manifestations cliniques	Nombres de cas	Pourcentage
Hémorragies	11	52%
Hématomes	3	14%
Hémarthroses	7	33%
Nombre totale	21	100%

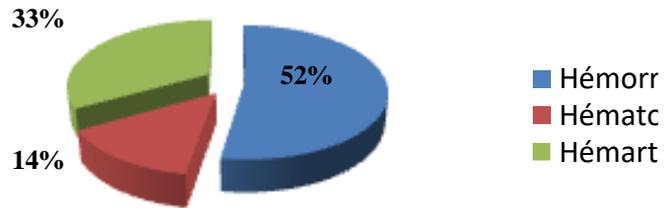


Figure 29 : Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de la manifestation clinique pour l'année 2010.

2.2. Expression des résultats de l'année 2011 :

Les résultats statistiques des 17 cas recensés pendant cette année sont étudiés et exploités selon les mêmes critères cités précédemment pour l'année 2010. On se limite ici à la représentation schématique des différentes figures correspondant aux facteurs âge, type d'hémophilie et manifestations cliniques (**Fig. 30, 31 et 32**, respectivement).

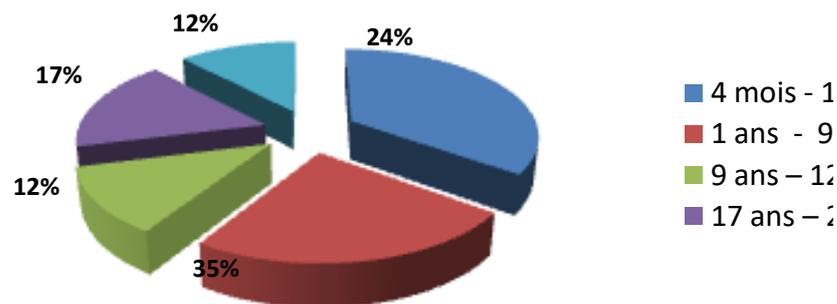


Figure 30 : Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de l'âge pour l'année (2011).

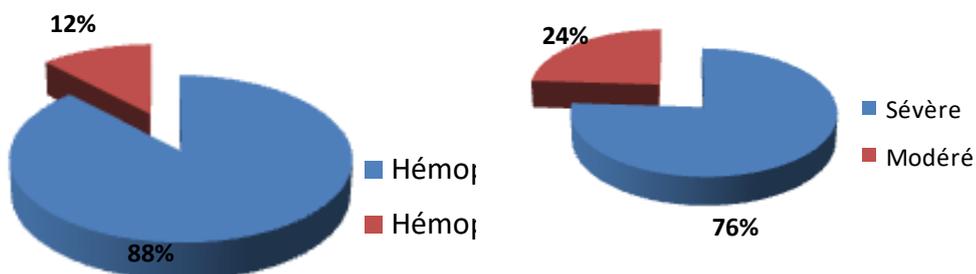


Figure 31 : Variation de la fréquence en fonction du type et de la sévérité de l'hémophilie pour l'année 2011.

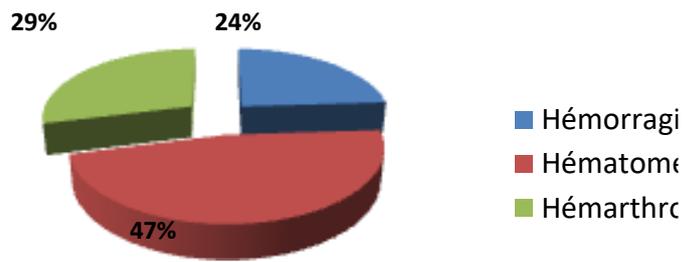


Figure 32 : Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de la manifestation clinique pour l'année 2011.

2-3- Expression des résultats de l'année 2012 :

Dans les (Fig 33, 34 et 35) sont démontrées les variations de la fréquence de l'hémophilie des 24 cas enregistrés dans l'année 2012, en fonction de l'âge des malades, le type d'hémophilie et les manifestations cliniques, respectivement. Pour cette année, la tranche d'âge la plus touchée par l'hémophilie est celle des enfants ayant de 6 mois à 7 ans. Il est à remarquer par ailleurs que tous les malades recensés en 2012 sont atteints d'une hémophilie de type A dont la forme sévère est la plus rencontrée.

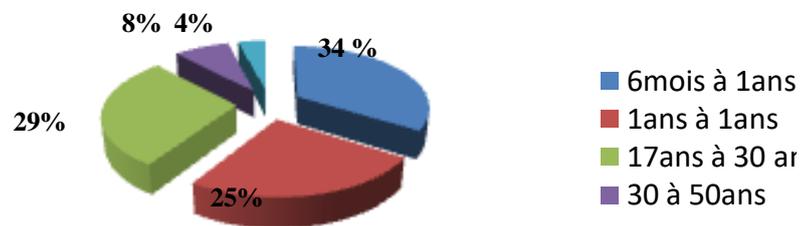


Figure 33 : Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de l'âge pour l'année 2011).

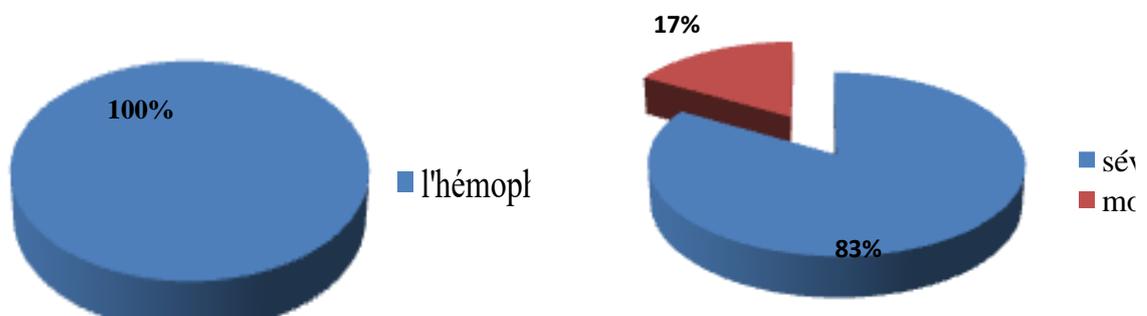


Figure 34 : Variation de la fréquence en fonction du type de l'hémophilie et la sévérité pour l'année 2012.

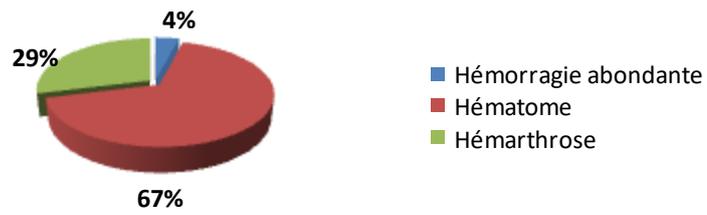


Figure 35 : Variation de la fréquence de l'hémophilie en fonction de la manifestation clinique pour l'année 2012.

Discussion :

L'hémophilie qui est considérée à tort comme une maladie peu fréquente dans nos contrées est en réalité une maladie méconnue qui pose un réel problème de prise en charge à moyen et long terme quand on sait qu'elle est pourvoyeuse de complications orthopédiques très fréquentes.

Le nombre de patients inclus dans notre cohorte d'étude n'était que le tiers des hémophiles régulièrement suivis aux 3 hôpitaux (El Hakim Okbi) de Guelma ainsi l'hôpital de Saint Éresse et El Hakim Dhorban d'Annaba, a porté sur 73 cas au cours de cette année et d'un nombre d'années précédentes (2010, 2011,2012). Ce nombre ne représenterait en réalité qu'une infime partie du nombre total d'hémophiles.

Cette étude a permis de dégager quelques conclusions en ce qui concerne d'une part la méthodologie des études concernant l'hémophilie selon l'âge , sexe , type d'hémophilie et les manifestations cliniques, d'autre part les résultats de ces études

Selon les différentes données épidémiologiques, l'hémophilie reste une affection rare, néanmoins il s'agit de la maladie de la coagulation la plus fréquente avec un taux d'hémophilie A cinq fois plus fréquent que l'hémophilie B. D'ailleurs nous avons déjà noté la rareté de l'hémophilie B puisqu'elle n'était retrouvée que chez 12% de nos patients, par contre l'hémophilie A présente 88%.

Selon la sévérité de l'hémophilie, la forme sévère était prédominante dans notre série d'étude avec 68% des cas suivie des formes modérés (25%) et mineurs (7%). La moindre fréquence des formes modérés et mineurs dans notre série pourrait s'expliquer par la plus grande mortalité des formes modérés et une plus grande difficulté diagnostique des formes mineurs, fonction de l'expression clinique, une prise en charge, des formes sévères, précoce et adapté permet d'élever leur espérance de vie.

L'hémophilie peut se manifester pour la première fois dès l'âge de 3 à 6 mois, ou plus tard, lorsque l'enfant commence à se déplacer à quatre pattes ; cette étude permet de constater que la majorité des patients de cette série sont d'un âge moyen assez jeunes puisque (67%) avaient moins de seize ans ; en outre ,33% des patients se situent dans la tranche d'âge plus de 18ans. Ceci nous fait suggérer que l'espérance de vie de l'hémophile

est raccourcie lorsque la maladie n'est pas reconnue à temps et traitée, et lorsque les précautions permettant d'éviter les traumatismes ne sont pas prises.

Les formes les plus graves d'hémophilie affectent presque exclusivement les hommes c'est pour ca tous les hémophiles sont de sexe masculin car c'est une maladie génétique transmise par la femme à sont garçon et les filles ne peuvent être que des porteuses saines de l'anomalie sauf si le père est atteint et la mère porteuse saine, qui est généralement un cas extrêmement rare.

La maladie n'étant pas détectée systématiquement à la naissance, le diagnostic était évoqué sur l'observation d'hémorragies provoquées, prolongées à chaque blessure et sur la fréquence des hématomes. Dans quelques cas, le diagnostic était évoqué à la suite d'une hématurie ou d'une hémorragie digestive.

Les saignements constituent le signe principal de l'hémophilie. Ils peuvent apparaître n'importe où dans le corps. L'étude de la morbidité de l'hémophilie dans notre série a porté sur les complications hémorragiques retrouvées, parmi lesquelles les complications aiguës: les hémarthroses et hématomes. Nous avons noté que la sévérité de l'hémophilie influençait la survenue des hématomes qui étaient par ailleurs l'accident le plus fréquent des complications dans le groupe le plus important de notre série d'étude (le groupe des formes sévères). Quant aux hémarthroses, leur fréquence était plus importante dans les formes modérées et sévères que dans les formes mineures.

Les hémorragies extériorisées (29%), dont les hémorragies buccales sont les plus fréquentes, elles sont représentées par la gingivorragies, les hémorragies des extractions dentaires, les plaies de la langue et des lèvres. Les hémorragies de la circoncision font partie des circonstances de découvertes lorsque la maladie n'est pas connue dans la famille ; il ya aussi des hémorragies digestives à type de rectorragies.

Et les hémorragies non extériorisées (71%), des bleus (ecchymoses) 7% apparaissent au niveau des jambes, des genoux... Ces bleus sont sans gravité car ils sont superficiels. Plus tard, à partir de l'acquisition de la marche et la vie durant.

D'autres saignements se manifestent au niveau des muscles (hématome) 39%, les sites les plus fréquents se trouvaient aux membres supérieurs (bras et avant bras) et aux membres inférieurs, au niveau des cuisses. Les localisations des autres hématomes se

situent au niveau paravertébral, du petit oblique de l'abdomen, des muscles des doigts et des cuire chevelu. Ces hématomes pouvaient être responsables de compressions neuro-vasculaires requérant un traitement d'urgence.

Ces saignements peuvent être très douloureux. Les hématomes musculaires sont des bosses sur ou dans le corps du muscle qui apparaissent après un choc, une torsion ou une injection intramusculaire. Ils peuvent comprimer d'autres éléments (vaisseaux sanguins, nerfs) et nécessitent Parfois d'être évacués par une chirurgie.

Ainsi que des articulations (hémarthrose) 25%, ces derniers touchent préférentiellement par ordre décroissant les articulations peu protégées par les masses musculaires comme les genoux et les coudes ou les articulations supportant de fortes pressions comme les chevilles. La raison de la fréquence des saignements intra articulaires à ces niveaux, se trouve dans le fait que ces articulations n'ont qu'un seul plan de mobilité (en effet, ces articulations sont trochléennes et supportent mal les tensions rotatoires et angulaires qui sont source d'élongation capsulo-synoviale et d'hémorragie.) et qu'elles sont moins bien soutenues que la hanche ou l'épaule.

Pour les hémarthroses un traitement local avait été institué:

Il s'agissait d'une immobilisation de l'articulation concernée avec une mise à décharge, de l'utilisation de glace sous forme de cryothérapie, et enfin une mobilisation précoce de l'articulation.

Ce traitement local s'associait à un traitement substitutif.

Le traitement des hématomes se faisant aussi par l'administration de facteurs substitutifs selon la posologie recommandée (40 à 50 UI/kg).

Notons tout de même que globalement face aux réalités des moyens financiers nous privilégions l'éducation des patients et leur famille, associée à la prise en charge à domicile.

Quant à la décision de perfuser des facteurs, elle était prise en se fondant surtout sur l'existence de signes inflammatoires en faveur du caractère récent de l'hémorragie. En l'absence de ces signes, le patient recevait un traitement antalgique.

Cette stratégie de décision thérapeutique était donc imposée par la faible disponibilité des concentrés de facteurs, du fait de leur coût très onéreux, à la charge du patient. Ce qui

impose leur utilisation pour des cas jugés très sérieux. La posologie habituelle de facteur VIII utilisée est de 20 à 40 UI/kg selon les cas. Mais la quantité reste très insuffisante

L'hémarthrose, ou sang à l'intérieur d'une articulation, doit être traitée rapidement. Plus tard, d'autres saignements peuvent apparaître, dont certains plus redoutables car pouvant entraîner un risque vital, comme au niveau du cerveau (hémorragie intracrânienne, hémorragie cérébrale), ou des hémorragies internes (dans le thorax ou dans l'abdomen).

Il est important de souligner les lacunes informationnelles actuelles sur le suivi des hémophiles et de l'importance de mettre en place un recueil standardisé d'information sur les hémophiles.

L'intérêt de cette étude nécessitait l'utilisation de concentrés de facteurs VIII à la mise en œuvre de la double approche thérapeutique de l'hémophilie (substitution préventive et surtout curative pour ce qui concerne la survenue des accidents aigus hémorragiques sans omettre la prise en charge chirurgicale et des séquelles orthopédiques engendrées au cours de l'évolution de la maladie). Faire prendre conscience de la difficulté réelle de prendre en charge l'hémophilie dans notre contexte était le but réel de cette étude.

Référence Bibliographique :

- **Boreil- Derlon A.** (2002) : Prise en charge péri opératoire de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et Sftat. Page : 148.

- **Cabanne F et Bouenfant J.L.** (1982) : Anatomie pathologique- Principes de pathologie générale et spéciale. Editions MALOINE-Pris. Page : 85-86.

- **Dreyfus B, Breton- Gorius J, Reyes F, Rochant H et Vernant J- P**(1994) : Hématologie. Editions Flammarion Médecine- Science- Paris. Page : 751-755.

- **Elosmani M.** Hematologie. Collection l'étudiant en Medecine. Edition 2007. Page :108.

- **Fawactt D W et Jensh R P.** (2002) : Histologie. Editions ELSEVIER. Page : 73.

- **Lévy J-P, Varet B, Clauvel J-P, Lefrère F, Bezeaud A et Guillin M- C** (2001) : Hématologie et transfusion. Editions MASSON- Paris. Page : 326-327.

- **Mehta A B et Hoffbrand A. V** (2003) : Hématologie. Edition De Boeck. Page : 113-152.

- **Najman A, Verdy E, Proton G et Isnard- G F** (1994) : Hématologie- Pécis des maladies du sang- Tome 1. Editions Ellipses. Page : 200-209.

- **Najman A, Verdy E, Proton G et Isnard- G F** (1994) : Hématologie- Pécis des maladies du sang- Tome 2. Editions Ellipses. Page : 426-440.

- **Sliwka C, Lefrère F et Traineau R** (1995) : Hématologie et soins infirmiers. Editions Lamarre- Paris. Page : 110-115.

- **Smaili F** (2003) : Abrégé d'hématologie. Editions Office des publications universitaires. Page : 6, 225, 229, 242,246.

- **Zittoun R, Bernadou A et Samama M** (1982) : Hématologie manuel. Editions Doin Edition- Paris. Page : 265-268.

Les listes d'internet :

- [1]. <http://www.themedicalteamwork.be> consultation le (21.03.2013).
- [2]. <http://hemostasep2.geht.org/pages/P2hemostase-page16.htm> consultation le (05.04.2013).
- [3]. [http://www.adhet.org/telechargement/7 HEMOSTASE.doc](http://www.adhet.org/telechargement/7_HEMOSTASE.doc) consultation le (25.03.2013).
- [4]. <http://www.jossh.fr/14.html> consultation le (24.03.2013).
- [5]. <http://www.hemophilia.ca/fr/troubles-de-la-coagulation/hemophilie-a-et-b/historique-de-hemophilie/> consultation le (07.04.2013).
- [6]. <http://www.sante.dz/chu-batna/Qu-est-ce%20que%201-hemophilie.htm> consultation le (03.04.2013).
- [7]. <http://www.hemophilia.ca/fr/troubles-de-la-coagulation/autres-deficits-en-facteur-de-coagulation/deficit-en-facteur-xiii/> consultation le (12.04.2013).
- [8]. <http://memoireonline.com/06/09/2160/Lhemophilie.html> consultation le (08.04.2013).
- [9]. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:98RdHQyTmiMJ:afh.asso.fr/IMG/pdf/dossier_medical_revue_1652.pdf+H%C3%A9mophilie.dz consultation le (12.03.2013).
- [10]. http://www.google.dz/url?C3%A9morrhagies%20pdf%2FUrgences_hemorragiques_chez_1_hemophile.pdf.46340616,d.bGE consultation le (12.05.2013).
- [11]. <http://www.medixdz.com/cours/hemophilie-pediatrie.php> consultation le (01.04.2013).
- [12]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/hemato/POLY.Chp.3.html> consultation le (12.05.2013).
- [13]. <http://www.doctissimo.fr/html/dossiers/hemophilie/articles/10766-hemophilie-traitement.htm> consultation le (05.05.2013).

[14]. <http://www.fsr.ac.ma/cours/biologie/bouamoud/Chap3.pdf> consultation le (13.03.2013).